

Pemphigoid bullosus jako nežádoucí účinek nových antidiabetik

MUDr. et Bc. Petra Pochmanová

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

V literatuře je dobře zdokumentována souvislost mezi vznikem bulózního pemphigoidu a užíváním některých léčivých přípravků, jako jsou např. diuretika (spironolakton, furosemid) či některá neuroleptika. Toto spektrum v posledních letech rozšířila nová perorální antidiabetika typu gliptinu neboli inhibitory dipeptidylpeptidázy. Od roku 2018 byli na našem kožním oddělení hospitalizováni 4 pacienti s bulózní dermatózou současně užívající linagliptin. Tento článek má za cíl upozornit lékařskou veřejnost na možný zvýšený výskyt bulózního pemphigoidu mezi diabetiky léčenými gliptiny.

Klíčová slova: puchýřnaté dermatózy, pemphigoid, linagliptin.

Bullous pemphigoid unwanted effect new oral diabetes drugs

Association between the development of bullous pemphigoid and the use of some medicinal products, such as diuretics (spironolactone, furosemide) or some neuroleptics, is well documented in the literature. New oral diabetes drugs of gliptin type or inhibitors of dipeptidylpeptidase have expended this spectrum in recent years. Since 2018, 4 patients with bullous dermatosis have been hospitalized in our dermatology department while taking linagliptin. This article aims to draw the attention of medical community to a possible increased incidence of bullous pemphigoid among diabetics patients who are treated with gliptins.

Key words: blistering skin disorders, pemphigoid, linagliptin

Definice a epidemiologie

Pemphigoid, subepidermální bulózní onemocnění, patří mezi závažné, chronicky probíhající, život ohrožující dermatózy. Charakteristický je výsev puchýřů na normální nebo erytematózní spodině. Průběh onemocnění je zdlouhavý. Nejvíce postihuje populaci nad 60 let věku, vzácně do 40 let (1). Mortalita vzhledem ke komplikacím (superinfekce, metabolický rozvrat, vedlejší účinky celkové terapie) bývá dosti vysoká (20–40 %).

V Evropě je nejčastěji diagnostikovaným subepidermálním, autoimunitním puchýřnatým onemocněním. Incidence v Evropě v posledních letech stoupá (2). Nevykazuje rasovou predilekci (3), o něco častěji onemocní muži.

Etiologie a patogeneze

Etiologie není zcela známá. Vyskytuje se jako paraneoplastický syndrom (karcinomy prsu, prostaty, střev, plic), provokace onemocnění léky (ACE inhibitory, furosemid, peniciliny, gliptiny), působením RTG nebo UV záření. Je známá koexistence pemphigoidu s dalšími autoimunitami (např. SLE, ulcerózní kolitida) (4). Dále je onemocnění výrazně asociováno s neurologickými onemocněními (cévní mozkové příhody, demence, Parkinsonova nemoc aj.) (2).

Jedná se o autoimunitní onemocnění závislé na T-lymfocytech. Charakterizované tvorbou subepidermálních puchýřů, které jsou podmíněné vznikem autoprotilátek proti transmembranóznímu antigenu hemidesmosomu BP180

anebo intracelulárnímu antigenu BP230, což je prokazatelné přímou imunofluorescenční metodou (PIF). V séru většiny pacientů je přítomna IgG autoprotilátka proti ohraničenému úseku extracelulární části BP180. Výška titru obvykle koreluje s průběhem onemocnění. Vazba protilátek na antigeny aktivuje komplementovou kaskádu, prozánětlivé cytokiny a atrahuje záánětlivé buňky s následným uvolněním proteolytických enzymů a vznikem subepidermálního puchýře (1, 5).

Klinický obraz

Po bezpuchýřnaté prodromální fázi se subjektivním svěděním a exkoriovanými nebo prchavými urtikariálními ložisky vznikají během týdnů až měsíců, a to nejdříve obvykle



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. et Bc. Petra Pochmanová,
Petra.pochmanova@kzcr.eu, Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
Sociální péče 3316, 400 11 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(2): 98–101
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2021
Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2021

na končetinách a během několika dnů i na trupu, první puchýře. V krátké době bývá u většiny pacientů symetricky postiženo celé tělo. V ojedinělých případech zůstávají eflorescence ohraničeny na malý okresek kůže (např. na bérce, vulvu). Kůže křtice, obličej, sliznice genitálu a ústní dutina bývají zpravidla nepostiženy. Maximální velikost puchýřů je 2 centimetry v průměru, krytba je napjatá, obsah čirý nebo hemoragický, buly jsou pevné, nesnadno praskají (jejich kryt je tvořen celou epidermis). Tvoří se zpravidla na povrchu erytematózních ložisek, nejvíce v intertriginózních oblastech a v ohbí velkých kloubů (1). Během onemocnění se puchýře nacházejí v různém stupni vývoje a hojí se přes krustami kryté eroze. Po jejich zahojení zůstávají pigmentace, nikdy jizvy. Ve většině případů není celkový stav alterován.

Histologický obraz

Provádí se odběr biopsie z okraje puchýře (z čerstvého projevu), přímá imunoflorescence se provádí z perilezionální zdravé kůže.

Histopatologické vyšetření slouží především k průkazu autoprotilátkami indukované dutiny puchýře.

V oblasti dermo-epidermální junkce v lamina lucida bazální membrány se zjišťuje subepidermální puchýř, v horním koriu infiltrát z lymfoidních buněk s různým počtem eosinofilních granulocytů. Imunofluorescenčním vyšetřením nalézáme lineární depozita IgG a C3 komplementu v oblasti dermo-epidermální junkční zóny.

V séru pacientů se nachází IgG protilátky proti BP1 a BP2 (1, 5).

Diagnostika

- Anamnéza: posouzení věku v době prvních projevů, velikost, četnost a lokalizace puchýřů, provokační faktory při vzniku puchýřů (trauma, infekce, tumory, léky), postižení sliznic, rodinná kožní anamnéza.
- Klinický obraz: velikost, lokalizace a charakter puchýřů a erozí.
- Histologie a imunofluorescenční vyšetření kůže.
- Stanovení cirkulujících protilátek (2).

Diferenciální diagnostika

Pemphigus vulgaris, pemphigus herpetiformis, erythema exudativum multiforme, lé-

kové a toxoalergické exantémy, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis Dühring, IgA dermatosis linearis, pemphigoid gestationis, pemphigoid cicatricans-mucosae, pemphigoid cicatricans Brusting Perry, anti laminin gama-1 pemphigoid, prurigo, impetigo, paraneoplastické erytémy, scabies, urtikárie.

Prognóza

Závisí na rozsahu onemocnění, věku postiženého a komorbiditách. Onemocnění je chronické, může se ale zcela zhojit. Těžký pemphigoid výrazně ovlivňuje kvalitu života nemocných a zkracuje přežití (2).

Celková terapie

Lékem první volby jsou celkově podávané kortikosteroidy (Prednison), počáteční dávky 0,5–1 mg/kg/den, max. 80 mg/d. V iniciační fázi terapie jsou nasazovány vysoké dávky kortikoidů s postupnou snahou o redukci dávky na dávku udržovací (v počátku rychlá, později pomalejší redukce). Dávka kortikosteroidů se snižuje 14 dní po dosažení kontroly nad onemocněním, při rychlém hojení je možné snížit i dříve (2). Denní dávky jsou redukovány cca o 10 mg/týden. Udržovací dávka je obvykle 2,5–10 mg prednisonu denně. Ukončení terapie se doporučuje po šesti měsících, případně je možné ponechat udržovací dávku 0,1 mg/kg/den. V případě relapsu se zvyšuje dávka na předchozí úroveň. Terapie je spojena s vyšší mortalitou a vyšším počtem nežádoucích účinků (2). Monitorujeme vedlejší účinky steroidů: osteoporózu, diabetes mellitus, arteriální hypertenzi, ulcerace gastrointestinálního traktu nebo zvýšené riziko infekcí. Terapie kortikosteroidy ovlivňuje psychiku pacienta, to může vést k jeho nízké compliance (2).

Před zahájením imunosupresivní terapie je potřeba vyloučit infekční onemocnění (tbc, HIV, hepatitis B/C) a tumory.

Cílem terapie je dosažení kompletní remise.

Adjuvantní terapie první volby je azathioprin 1–2 mg/kg/den. Iniciačně 100–150 mg/denně, později se snižuje na 50–100 mg/denně. Hepatotoxita, sepse a komplikace z postižení močového traktu jsou nejčastějšími komplikacemi léčby. Nástup účinku trvá 3–4 týdny. Před zahájením terapie je třeba určit aktivitu thiopu-

rinmetyltransferázy (6). Při deficitech enzymu může dojít k závažné myelosupresi.

Dále k adjuvantní terapii je možno použít methotrexát, pro což ale neexistují kontrolované studie. Jsou indikovány relativně nízké dávky (maximálně 15 mg/týdně) v monoterapii či v kombinaci s lokálními i systémovými kortikoidy (3).

Kombinace s imunosupresivou umožňuje rychlejší snížení dávek kortikosteroidů a pokračování pouze v nižších udržovacích dávkách.

Dále je vhodná celková ATB terapie, nejčastěji tetracyklinové řady, nebo dle citlivosti. Většinou je indikován doxycyklin (200–300 mg/den), lze ale použít i minocyklin (100–200 mg/den) a lymecyklin (408 mg 2× denně). Při supresi tvorby puchýřů je dávka pomalu redukována během několika měsíců (3).

Další možné, avšak ne příliš používané terapeutické možnosti, představují Dapson a sulfonamidy, mykofenolát mofetil, imunoglobuliny i.v., chlorambucil, cyklosporin A, cyklofosfamid, plazmaferéza a imunoaféza, biologika – rituximab, anti-TNF preparáty, omalizumab.

Lokální terapie

Potlačuje sekundární infekci a podporuje hojení kožních eflorescencí a erozí (4). Používají se silně účinná kortikoidní externa (clobetasol propionát, betamethason dipropionát) v krémech, lotiích, pěnách a gelech. Kortikoidní externa se užívají 30–40 g denně, 2× denně na celé tělo kromě obličej, po dosažení kontroly nad onemocněním snížení aplikace na 1× denně 14 dní, pak snižovat po čtyřech týdnech, aplikovat 1× denně obden, dále 2× týdně, 1× týdně. Terapie se ukončuje cca po devíti měsících (2). Na erodované plochy se užívají epitelizační externa, antiflogistické a antibakteriální roztoky. Rozsáhlá erozivní poškození kůže jsou spojena s alteracemi hemodynamické i metabolické odpovědi organismu, zvyšují se nároky kalorické i proteinové. Rozvoj nutričního deficitu negativně ovlivní příznivé hojení ran. Důležitá je tedy maximální podpora vyvážené stravy (5).

Linagliptinum

Gliptiny neboli inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 tvoří skupinu moderních perorálních antidiabetik, která již mají své místo v léčeb-

Obr. 1. Čerstvý projev plíh bula (archiv kožního oddělení MNUL)



Obr. 2. Rozsáhlé erodované plochy na dolních končetinách (archiv kožního oddělení MNUL)



ném algoritmu diabetes mellitus 2. typu. Gliptiny mají prokázaný potenciál snižovat glykemii a HbA1c, dají se výborně kombinovat s jinými antidiabetiky včetně exogenního inzulínu, nepůsobí hypoglykemie (7). Řadu výjimečných vlastností vykazuje molekula linagliptinu. Na rozdíl od ostatních gliptinů se více váže na bílkoviny plazmy, má nejdelší biologický poločas a má unikátní způsob vylučování enterohepatálním oběhem. Renálně se vylučuje pouze cca 5 % linagliptinu, je tedy možné bezpečné použití tohoto léku i u nemocných s variabilní nebo omezenou funkcí ledvin. Molekula linagliptinu je minimálně metabolizována v játrech, léčba je tudíž bezpečná i u pacientů s onemocněním jater (8).

Linagliptin je znám pod obchodním názvem Trajenta. Doporučená dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně.

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován jako nežádoucí účinek pemphigoid bullosus. Ve studii CARMELINA byl pemphigoid

bullosus hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní četnosti výskytu. Četnost výskytu u tohoto přípravku je definován jako vzácný ($\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$). Při podezření na pemphigoid bullosus je třeba přípravek Trajenta vysadit (9). Mechanismy vzniku nežádoucího účinku jsou zatím nejasné (10).

Kazuistika

Pacientka ve věku 83 let, hospitalizována na kožním oddělení MNUL. Dle osobní anamnézy se pacientka léčila s chronickou renální insuficiencí, arteriální hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu, artrózou, artritidou a mikrocytární anémií.

Užívaná medikace – Glurenorm 30 mg tbl, Trajenta 5 mg tbl, Triplixam 10/2,5/10 mg tbl, Stacyl 100 mg tbl, Rosuvastatin 20 mg tbl, Analergin 10 mg tbl.

Kožní obtíže nově vznikly v říjnu 2018, za několik dní až týdnů poté, co byl nasazen nový lék – Trajenta. Dle pacientky se za několik dní objevil postupný výsev erytematózních makul, s následnou tvorbou vezikul až bul. Projevy lokalizovány nejdříve na horních končetinách, poté progredovaly dále na trup a dolní končetiny (obr. 1 a 2). Lokální léčba kortikosteroidy bez efektu. V květnu 2019 byla pacientka hospitalizována na kožním oddělení MNUL. Ve vstupní laboratoři elevace kreatininu 125 $\mu\text{mol/l}$ a urey 7,5 mmol/l , lačná glykemie před zahájením kortikoterapie v normě. Dále mírná elevace CRP bez leukocytózy. V krevním obraze nižší MCH 26,1 a MCHC 317, Hb v normě. Imunologické odběry negativní (ANA, anti-dsDNA, anti-EBM, anti-ICS, CTD screen), výrazná elevace IgE. Na RTG snímku hrudníku nález hraniční šíře srdce a skleróza aorty, UZ vyšetření břicha s nálezem cholecystolitíazy, kalcifikace ve stěně žlučníku, parapelvicke cysty pravé ledviny, korové cysty levé ledviny, zúženého parenchymu ledvin bilaterálně. K upřesnění diagnózy jsme provedli probatorní biopsie z levého stehna. Dermatohistopatologem prokázána intaktní epidermis. V korigované řídký perivaskulární a intersticiální lymfoidní infiltrát obsahující eozinofilní granulocyty. Vyšetřením přímou imunofluorescencí byl prokázán subepidermální puchýř. V okraji

excize v relativně intaktních partiích se vytvořila lineární depozita C3 a IgG v oblasti bazální membrány. IgA, IgM a fibrinogen nebyly prokázány. Histologický nález byl kompatibilní s diagnózou bulózního pemfigoidu. Za hospitalizace jsme zahájili terapii prednisonem v počáteční dávce 60 mg/den (hmotnost pacientky 60 kg, tedy 1 mg/kg den), která byla postupně snižována až na dávku 20 mg/den. Při terapii kortikosteroidy se opakovaně vyskytla hyperglykemie, proto bylo doplněno diabetologické konzilium. Pro možnou souvislost kožních projevů s nově nasazeným linagliptinem byl lék vysazen a suspektní nežádoucí účinek nahlášen na SÚKL. Po domluvě s diabetologem byla vzhledem k renální insuficienci (kreatinin 125 $\mu\text{mol/l}$ a urea 7,5 mmol/l) vysazena všechna dlouhodobě užívaná antidiabetika, nově nasazena inzulinoterapie. Během celkové léčby spolu s lokálním ošetřováním topickými steroidy došlo k ústupu tvorby bul a zhojení erozí. Pacientka pokračovala v kontrolách cestou spádové dermatologické ambulance, zde celková kortikoterapie postupně vysazena. I přes opakované upozornění na souvislost kožních obtíží s užíváním léku Trajenta a poučení o nutnosti daný lék již neužívat, se pacientka v listopadu 2019 dostavila k další hospitalizaci na naše oddělení pro recidivu puchýřnaté dermatózy. Při revizi užívané medikace bylo zjištěno, že pacientka znovu svévolně užívá Trajentu 5 mg tbl bez vědomí svého ošetřujícího diabetologa. Pacientce diagnostikována lehká kognitivní porucha, anamnéza hůře odebratelná, jak dlouho užívá lék Trajenta před výskytem projevů nevěděla. Lék byl za hospitalizace ihned vysazen, diabetologem byl nastaven intenzifikovaný inzulinový režim. Opět zahájena celková terapie prednisonem v úvodní dávce 60 mg/den, dávka prednisonu byla postupně snižována, v den dimise užívala pacientka 20 mg/den. Laboratorně již pozitivita protilátek anti-EBM. Lokálně ošetřována steroidy, antiseptiky a ATB externy. Na celkové a lokální terapii došlo k výraznému zlepšení kožního nálezu, eroze se zcela odhojily, erytém probledl, nové buly se během hospitalizace již netvořily. Pacientka byla opět srozumitelně upozorněna na zákaz užívání gliptinů. Odeslána k ambulantnímu

dermatologovi s doporučením postupného snižování kortikosteroidů dle klinického nálezu. Další osud pacientky není znám, po poslední hospitalizaci se již na naše oddělení nevrátila.

LITERATURA

1. Štork J. Dermatovenerologie, druhé vydání. Galén 2013.
2. Jedličková H. Autoimunitní bulózní dermatózy. In: Benáková N, a kol. Moderní farmakoterapie v dermatologii. Maxdorf 2020; 239–262.
3. Salavec M. Pemphigoid bullosus. In: Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie, 1. díl. Mladá fronta 2019; 362–368.
4. Pemphigus, pemphigoid. [online]. Dostupné z: <https://www.derm.cz/napln/historicke-standardy-cds/pemphigus-pemphigoid/>
5. Salavec M. Diagnostika a terapie autoimunitních puchýřnatých chorob. Dermatol. praxi 2010; 4(3): 148–155.
6. Hertl M. Epidermale Struktur und Adhäsionsmolekule. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2004. Springer Verlag, 2005; 279–285.
7. Prázný M. Účinnost a bezpečnost linagliptinu – význam pro klinickou praxi. Interní Med. 2014; 16(2): 62–66.
8. Slíva J. Základní farmakologie inhibitorů dipeptidylpeptidazy-4. Farmakoterapie 2015; 11(1): 139–142.
9. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-e-par-product-information_cs.pdf
10. Haber R, Fayed AD, et al. Bullous Pemphigoid Associated

je při propuštění pacienta z hospitalizace dát pacientům několik kopií propouštěcích zpráv nejen pro ošetřujícího dermatologa a praktického lékaře, ale i pro ambulantní specialisty.

With Linagliptin Treatment. JAMA Dermatol. 2016; 152(2): 224–226.

11. Doležalová B, Flekač M. Linagliptin – diabetes bezpečně pod kontrolou již od začátku. Interní med. 2016; 18(2): 97–99.
12. Sakai A, Shimomura Y, Ansai O, et al. Linagliptin – associated bullous pemphigoid that was most likely caused by IgG autoantibodies against the midportion of BP180. Br J Dermatol. february 2017; 176: 541–543.
13. Esposito I, Moretta G, Peris K, De Simone C. Linagliptin-induced bullous pemphigoid. International Journal of Dermatology 2017; 56(12): 1467–1469.

INZERCE