

Korzystny efekt leczniczy preparatu takrolimus w terapii miejscowej wybranych chorób pęcherzowych

The usefulness of tacrolimus in the topical treatment of autoimmune bullous diseases

JOANNA NARBUTT, MARCIN PEŁKA, ANNA ZALEWSKA, ANNA SYSA-JĘDRZEJOWSKA

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Abstract

Autoimmune bullous diseases are characterized by the presence of bullous lesions and erosions located on the skin and/or mucous membranes. Treatment of those diseases, including systemic administration of immunosuppressants, is associated with adverse effects. Topical application of glucocorticosteroids and antiseptic agents is considered only as an adjuvant therapy. In the paper we present two cases of autoimmune bullous diseases – pemphigus vulgaris and pemphigoid, treated with systemic therapy and topical tacrolimus (0.1% ointment). This kind of treatment resulted in rapid and long-lasting clinical remission. Based on these observations, we conclude that topical application of tacrolimus is highly effective adjuvant agent in the treatment of autoimmune bullous diseases.

Key words: tacrolimus, pemphigus vulgaris, pemphigoid, treatment.

Streszczenie

Choroby pęcherzowe skóry o podłożu autoimmunologicznym są dermatozami o ciężkim przebiegu, charakteryzującymi się występowaniem zmian pęcherzowo-nadżerkowych na skórze oraz błonach śluzowych. Stosowanie w ich leczeniu miejscowych glikokortykosteroidów i środków odkażających stanowi postępowanie wspomagające terapię ogólną lekami immunosupresyjnymi. W pracy przedstawiono przypadki pęcherzycy zwykłej oraz pemfigoidu, w których jako leczenie uzupełniające zastosowano miejscową postać takrolimusu (0,1% maść), uzyskując szybką i długotrwałą poprawę kliniczną. Obserwacje te wskazują, że preparat może stanowić alternatywę leczenia miejscowego tych chorób skóry.

Słowa kluczowe: takrolimus, pęcherzyca zwykła, pemfigoid, leczenie.

(PDiA 2005; XXII, 3: 129–132)

Wstęp

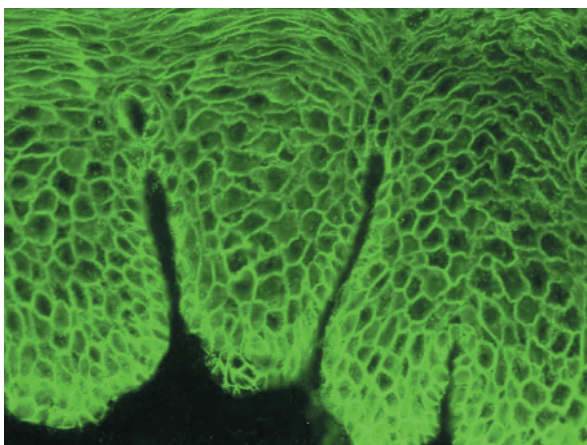
Choroby pęcherzowe są zaliczane do ciężkich dermatoz. Ich autoimmunologiczne podłoże jest powodem stosowania leków immunosupresyjnych, często w wysokich dawkach. Zmiany chorobowe zlokalizowane na błonach śluzowych sprawiają silne dolegliwości subiektywne, są szczególnie uciążliwe dla pacjentów i charakteryzują się większą opornością na leczenie niż zmiany skórne. Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów i środków odkażających stanowi postępowanie wspomagające terapię ogólną. Rozwój wielu działań niepo-

żądzanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych, np. nadciśnienia tętniczego i cukrzycy jest powodem maksymalnego skracania czasu leczenia i poszukiwania nowych, skutecznych metod wspomagającej terapii miejscowej. W przypadku niepowodzeń leczniczych zastosowanie skutecznych preparatów miejscowych umożliwiłoby prowadzenie terapii bez konieczności zwiększania dawek ogólnych leków.

Takrolimus jest nowoczesnym lekiem immunomodulującym, który wykazał wysoką skuteczność w terapii ogólnej, głównie transplantologii, a niedawno został wprowadzony także jako preparat miejscowy do lecze-

Adres do korespondencji: dr med. Joanna Narbutt, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 25 70, faks +48 42 688 45 65, e-mail: joanna.narbutt@onet.pl

nia chorób o podłożu zapalnym, przede wszystkim atopowego zapalenia skóry. Mechanizm działania takrolimusu jest złożony. W wyniku zablokowania kalcyneu-



Ryc. 1. Badanie immunofluorescencyjne pośrednie (przełyk małpy) – przeciwciała pemphigus w mianie 1:2560



Ryc. 2. Zmiany nadżerkowe na czerwieni wargowej u pacjentki z pęcherzycą zwykłą – przed leczeniem takrolimusem



Ryc. 3 Zmiany nadżerkowe na czerwieni wargowej u pacjentki z pęcherzycą zwykłą – po 3 tyg. leczenia takrolimusem

ryny dochodzi do hamowania procesu transkrypcji genów dla szeregu cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny-2, 3, 4, 5 i 13 oraz wydzielania interferonu- γ (IFN- γ) przez limfocyty Th [1]. Takrolimus wpływa także na funkcję innych komórek, hamuje m.in. uwalnianie mediatorów prozapalnych z komórek tłuszczowych [2]. Istnieje szereg doniesień klinicznych potwierdzających duży udział ww. cytokin prozapalnych w procesach patofizjologicznych, zachodzących w skórze w aktywnej fazie pęcherzycy. Dane te uzasadniają próby zastosowania omawianego leku w leczeniu zmian zlokalizowanych na skórze oraz na błonach śluzowych w przebiegu tej choroby.

Opisy przypadków

Przypadek 1. 48-letnia kobieta była hospitalizowana z powodu pęcherzycy zwykłej, którą rozpoznano przed 8 laty. Rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku badania histopatologicznego (śródnaskórkowy pęcherz akantolityczny), immunofluorescencyjnego bezpośredniego (złogi IgG w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy kolczystej naskórka) i pośredniego (przeciwciała pemphigus w mianie 1:2560 stwierdzone na substracie przełyku małpy) (ryc. 1.). W tym okresie początkowo była leczona wysokimi dawkami glikokortykosteroidów. Ze względu na brak poprawy dołączono kolejne leki, takie jak imuran, sandimun, sulfony i endoksan. W ciągu kilkuletniego leczenia uzyskano remisję zmian skórnych, natomiast wykwity w obrębie błony śluzowej jamy ustnej nadal się utrzymywały. W chwili przyjęcia występowały liczne nadżerki na błonie śluzowej policzków, podniebienia twardego i czerwieni wargowej (ryc. 2.). Ze względu na ograniczony charakter zmian stopniowo obniżano dawkę enkortonu (z 80 mg codziennie do 40 mg co 2. dzień) i endoksanu (ze 100 mg codziennie do 50 mg co 2. dzień), a miejscowo zastosowano maść takrolimus 0,1% 2 razy dziennie. Obserwowano szybkie ustępowanie zmian i w ciągu 3 tyg. uzyskano całkowite wygojenie nadżerek (ryc. 3.). W trakcie kolejnych 3 mies. obserwacji nie stwierdzono nawrotu wykwitów chorobowych.

Przypadek 2. 45-letnia kobieta była hospitalizowana z powodu licznych nadżerek zlokalizowanych w obrębie niezmięnionej zapalnie skóry ciemienia. Największa nadżerka miała wymiary 3 x 5 cm, pozostałe 0,5 x 1 cm. (ryc. 4.). W okolicy nadżerek obserwowano też rozległe ogniska wyłysienia i bliznowacenia, które były wynikiem ustępowania procesu chorobowego. Pacjentka zgłaszała silny świąd skóry. Pierwsze zmiany skórne pojawiły się przed 2 laty, a dotychczasowe miejscowe leczenie maściami steroidowymi i antybiotykami (ogólne: klindamycyna, cefuroksym; miejscowe: detreomy-

cyna, mupirocyna, gentamycyna) nie powodowało poprawy. Na podstawie badania klinicznego, histopatologicznego (pęcherz podnaskórkowy) i immunofluorescencyjnego bezpośredniego (złogi IgG i C3 dopełniacza na granicy skórno-naskórkowej, które w metodzie splitu skórniego układały się wzdłuż pokrywy sztucznie wytworzonego pęcherza) rozpoznano pemfigoid (ryc. 5.). Badaniem immunofluorescencyjnym pośrednim (na przełyku małpy) nie stwierdzono obecności przeciwciał typu BMZ (*basement membrane zone*). Zastosowano leczenie metotreksatem w dawce 7,5 mg co 7 dni, a miejscowo 0,1% maść takrolimus 2 razy dziennie. Po 3 tyg. uzyskano całkowite zagojenie się zmian skórnych (ryc. 6.). W trakcie 4-miesięcznej obserwacji ambulatoryjnej nie stwierdzono nowych zmian chorobowych.

Dyskusja

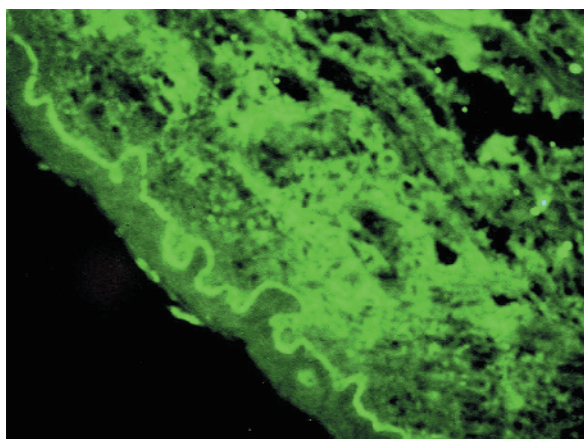
Takrolimus jest lekiem immunomodulującym, którego wewnątrzkomórkowym receptorem jest makrofilina 12. W wyniku połączenia cząsteczki leku ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym powstaje kompleks posiadający zdolność blokowania kalcyneuryny. Na skutek hamowania aktywności kalcyneuryny dochodzi do zmniejszenia ekspresji genów dla cytokin prozapalnych i w dalszej konsekwencji do hamowania ich syntezy. Dotyczy to szeregu cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworów alfa ($TNF-\alpha$) oraz interferonu gamma ($IFN-\gamma$), produkowanych m.in. przez limfocyty Th [1]. W chorobach pęcherzowych obserwuje się przewagę aktywności limfocytów Th2 i produkcję cytokin Th2-zależnych. Epitopy desmogleiny 3 rozpoznawane są przez limfocyty T, co prowadzi do pobudzenia limfocytów B do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku. Takrolimus, modulując te procesy i dodatkowo mając zdolność do hamowania uwalniania mediatorów prozapalnych z komórek tucznych, wykazuje silne właściwości przeciwzapalne. Uzasadnione wydaje się więc zastosowanie preparatu o takim działaniu w leczeniu zmian skórnych i błon śluzowych powstałych w przebiegu chorób pęcherzowych. W ostatnim czasie w literaturze pojawia się coraz więcej doniesień na ten temat [3–6].

Lebau i wsp. [3] opisali przypadek skutecznej miejscowej terapii takrolimusem u 8-letniej dziewczynki z pemfigoidem zlokalizowanym na błonach śluzowych narządów płciowych. W wyniku 3-miesięcznej terapii 0,1% maścią uzyskano całkowitą remisję zmian, a dalsza profilaktyczna aplikacja preparatu prowadzona była przez 9 mies., w czasie których nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

Część autorów zwraca również uwagę na szybkie ustępowanie zmian skórnych w pemfigoidzie w wyniku miejscowej terapii tym lekiem [4], co potwierdzają własne obserwacje. Duża siła działania takrolimusu powo-



Ryc. 4. Zmiany nadżerkowe na skórze okolicy ciemieniowej u pacjentki z pemfigoidem pęcherzowym przed leczeniem takrolimusem



Ryc. 5. Badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie – złogi IgG wzdłuż błony podstawnej naskórka



Ryc. 6. Zmiany nadżerkowe na skórze okolicy ciemieniowej u pacjentki z pemfigoidem pęcherzowym po 3 tyg. leczenia takrolimusem

duże szybkie ustępowanie procesu zapalnego w miejscu aplikacji, dzięki czemu pierwsze efekty leczenia obserwowane są już w ciągu 2–3 dni, zaś istotną poprawę kliniczną obserwuje się już w pierwszych tygodniach terapii. Na podkreślenie zasługuje również fakt wysokiej skuteczności takrolimusu w leczeniu zmian pęcherzowo-nadżerkowych opornych na uprzednio stosowane miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe [5].

Ustąpienie zmian w czasie 2- i 3-miesięcznej miejscowej aplikacji takrolimusu opisano również w przypadkach zmian pęcherzowo-nadżerkowych na błonie śluzowej jamy ustnej w pemfigoidzie [6] oraz zmian na skórze gładkiej powstałych w przebiegu *epidermolysis bullosa pruriginosa* [7].

Doniesienia kliniczne potwierdzają również korzystny efekt terapeutyczny zastosowania takrolimusu w leczeniu zmian w obrębie powiek i spojówek, powstałych w przebiegu pemfigoidu i pęcherzycy zwykłej. Ze względu na tę szczególną lokalizację zastosowano preparat o niższym stężeniu (0,03%) i po jego 2-miesięcznej aplikacji uzyskano całkowitą remisję zmian chorobowych. Nie zaobserwowano również działań niepożądanych w trakcie leczenia podtrzymującego prowadzonego przy użyciu maści 0,1% stosowanej 1–2 razy w ciągu tygodnia przez kolejne 2 mies. [8].

Do chorób pęcherzowych, w których zmiany skórne mogą być skutecznie leczone miejscowym takrolimusem, należy pęcherzyca paraneoplastyczna. Vecchetti i wsp. [9] opisali przypadek 61-letniego pacjenta z niegojącymi się, mimo stosowania różnorodnych form terapii miejscowej, zmianami nadżerkowymi na błonie śluzowej języka w przebiegu chłoniaka nieziarnicznego. Takrolimus aplikowany był w postaci 0,03% zawiesiny przez 6 tyg. i w wyniku leczenia uzyskano całkowite wygojenie się zmian.

Należy podkreślić, że we wszystkich przedstawianych doniesieniach miejscowa terapia immunomodulująca ma jedynie charakter wspomagający i jest uzupełnieniem terapii ogólnej, najczęściej lekami immunosupresyjnymi. Niemniej jednak wysoka skuteczność takrolimusu w leczeniu zmian skórnych w chorobach pęcherzowych umożliwia uzyskanie szybszej poprawy klinicznej. Dzięki temu czas trwania terapii zostaje istotnie skrócony oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych z przewlekłym stosowaniem ogólnie leków immunosupresyjnych ulega zmniejszeniu. Wysoki profil bezpieczeństwa preparatu i brak wpływu na nasilenie infekcji wirusowych i bakteryjnych skóry umożliwia jego długotrwałą i bezpieczną aplikację, co stanowi istotną alternatywę dla miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych.

Praca finansowana z funduszy grantu naukowego KBN nr 2P05B 077 27.

Piśmiennictwo

1. Grunwald MH, Amitai BD, Amichai B: Macrolactam immunomodulators (tacrolimus and pimecrolimus): new horizons in the topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Dermatol* 2004; 31: 592-602.
2. De Tran QH, Guay E, Chartier S, et al.: Tacrolimus in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 329-35.
3. Lebeau S, Mainetti C, Masouye I, et al.: Localized childhood vulval pemphigoid treated with tacrolimus ointment. *Dermatology* 2004; 208: 273-5.
4. Ko MJ, Chu CY: Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1079-81.
5. Chuh AA: The application of topical tacrolimus in vesicular pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004; 150: 622-3.
6. Assmann T, Burchardt T, Becker J, et al.: Topische Immunomodulatoren als Therapie-option für das orale vernarbende Pemphigoid. *Hautarzt* 2004; 55: 390-2.
7. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, et al.: Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140: 794-6.
8. Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, et al.: Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1083-4.
9. Vecchiotti G, Kerl K, Hugli A, et al.: Topical tacrolimus (FK 506) for relapsing erosive stomatitis in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 833-4.