proLékaře.cz | 19.5.2024

Čes.-slov. Derm. 80, 2005, No. 1, p. 11–14

Mykofenolát mofetil v léčbě vybraných kožních nemocí

Cetkovská P., Pizinger K., Resl V.

Dermatovenerologická klinika, FN a LFUK v Plzni
přednosta prof. MUDr. Vladimír Resl, CSc.

Souhrn

Mykofenolát mofetil v léčbě vybraných kožních nemocí

Mykofenolát mofetil se používá v transplantační medicíně k profylaxi rejekce štěpu. Jeho výhodou je dobrá snášenlivost umožňující dlouhodobou imunosupresi. V posledních letech se začal s úspěchem zkoušet v zahraničí i v léčení některých kožních autoimunitních a zánětlivých nemocí, především když selhala dosavadní imunosupresivní léčba nebo vznikly nežádoucí reakce. Popsali jsme naše zkušenosti s dlouhodobým podáváním mykofenolátu u pacientů s epidermolysis bullosa acquisita, se systémovým lupus erythematosus a s generalizovanou chronickou psoriázou, u kterých terapie mykofenolátem navodila remisi onemocnění a byla velmi dobře tolerována.

Klíčová slova: mykofenolát mofetil – terapie – epidermolysis bullosa acquisita – lupus erythematosus – psoriáza

Summary

Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Some Skin Diseases

Mycophenolate mofetil is used in transplant medicine for prevention of graft rejection. Its good safety profile enables an administration of long term immunosuppressive therapy. In last years it is used also in the treatment of some autoimmune and inflammatory skin diseases, especially, in cases where previous immunosupressive treatment failed or had to be stopped for side effects. Our experience with the long term mycophenolate treatment of epidermolysis bullosa acquisita, systemic lupus erythematosus and generalized chronic psoriasis is described. The mycophenolate induced remission and was tolerated very well in these indications.

Key words: mycophenolate mofetil – therapy – epidermolysis bullosa acquisita – lupus erythematosus – psoriasis

ÚVOD

Mykofenolát mofetil (MMF) patří mezi nová moderní imunosupresiva používaná v transplantační medicíně. Jeho výhodou je dobrá snášenlivost umožňující dlouhodobé podávání. V poslední době se objevily práce popisující výborné výsledky při léčení i některých závažných kožních chorob.

Popisujeme naše první zkušenosti s léčbou MMF u 3 nemocných s kožními imunitně zprostředkovanými nemocemi.

POPIS PŘÍPADŮ

Případ 1

54letý pacient byl léčen jeden rok pro suspektní colitis ulcerosa a související kloubní potíže sulfasalazinem a 3 mg budesonidu. Při této léčbě se náhle objevil výsev puchýřů především na končetinách a na trupu. Podle klinického, histologického a imunopatologického nálezu byla stanovena diagnóza epidermolysis bullosa acquisita a zahájena celková terapie prednizonem v dávce 80 mg denně. Onemocnění však jen málo reagovalo na monoterapii kortikosteroidy a opakované pokusy o snížení dávky

proLékaře.cz | 19.5.2024

Obr. 1a. Epidermolysis bullosa acquisita před léčením.

Obr. 1b. Epidermolysis bullosa acquisita po léčení.

Obr. 2a. Lupus erythematosus před léčením.

Obr. 2b. Lupus erythematosus po léčení.

Obr. 3a. Psoriasis chronica před léčením.

Obr. 3b. Psoriasis chronica po léčení.

proLékaře.cz | 19.5.2024

kortikosteroidů vedly k novým výsevům bolestivých puchýřů. Vzhledem k anamnesticky uváděné nesnášenlivosti azathioprinu (nauzea a zvracení) byl proto přidán dapson v dávce 150 mg denně. Při pokusu o snížení dávky však došlo opět k výraznému zhoršení kožního nálezu. Po konzultaci s gastroenterologem jsme v další fázi terapie přidali cyklosporin v dávce 3 mg/kg/den, dávku prednizonu snížili na 20 mg denně a léčbu dapsonem ukončili. Při této terapii kožní, střevní i kloubní potíže odezněly. Nemocný snášel léčbu dobře, pouze se zvýšil krevní tlak, který byl stabilizován antihypertenzivy. Po 1 roce této léčby při pokusu o snížení dávky léků došlo k opětovnému prudkému zhoršení kožního nálezu (obr. 1a) a bylo nutné opět podávat vysoké dávky prednizonu. Rozhodli jsme se proto léčbu zcela změnit a začít podávat MMF v dávce 2 g denně v kombinaci s metylprednizolonem (32 mg/den). Po 3 týdnech léčení se kožní nález hojil a nové puchýře již nevznikaly. Dávka metylprednizolonu mohla být snížena. Během dalších měsíců již probíhalo onemocnění mnohem klidněji, jen s občasnými mírnými exacerbacemi. Po 6 měsících terapie jsme postupně snížili i dávku MMF a nyní je již pacient 10 dalších měsíců stále léčen pouze 1 g MMF a 12 mg metylprednizolonu denně. Puchýře vznikají jen ojediněle hlavně při poranění, střevní potíže nemá, pouze si stěžuje na přetrvávající bolesti ručních kloubů (obr. 1b).

Případ 2

39letá nemocná se systémovým postižením při lupus erythematosus byla 10 let v péči revmatologa. Náhle se při zavedené terapii 8 mg metylprednizolonu a 50 mg azathioprinu denně objevily kožní změny na obličeji a na hrudníku. Šlo o jasně červená anulární a terčovitá ložiska šířící se až na dolní končetiny (obr. 2a). Současně si pacientka stěžovala na zvýšenou teplotu, únavu a zhoršení kloubních a svalových bolestí.

Podle průběhu, klinického obrazu a výsledků laboratorního, histopatologického a imunofluorescenčního vyšetření jsme nález hodnotili jak kožní akutní lupus erythematosus. Původní revmatologická terapie ani po zvýšení dávky metylprednizolonu nevedla ke zlepšení, nemocná také nemohla dostávat chlorochiny kvůli defektům na sítnici po již dřívějším léčení. K ústupu potíží došlo až po podání 250 mg metylprednizolonu po 4 dny, následovaném 32 mg denně v kombinaci s cyklosporinem (4 mg/kg/den). Dávky kortikosteroidů byly pak postupně snižovány až na 8 mg denně a cyklosporin podáván dále v dávce 3 mg/kg/den. Během této léčby se občas objevovala ložiska hlavně v místě oslunění a přetrvávaly vysoké titry autoprotilátek. Po 15 měsících léčení byla zahájena terapie MMF v dávce 2 g denně a podávání cyklosporinu bylo postupně ukončeno. Stav byl v počátku komplikován vznikem zlomenin dvou obratlů a recidivující kandidovou infekcí sliznice ústní dutiny a jícnu. Klinické symptomy a kožní změny lupus erythematosus plně odezněly během 3 měsíců léčby MMF. Dávka MMF byla po 1 roce snížena na 1 g denně a dávka metylprednizolonu ponechána (8 mg/den). Dnes po 17 měsících tohoto léčení nemocná nemá kožní projevy lupus erythematosus (obr. 2b), léčbu dobře snáší, pouze si stěžuje na kloubní obtíže.

Případ 3

45letý nemocný trpěl od dětství úpornou generalizovanou až erytrodermickou formou chronické psoriázy doprovázenou v poslední době těžkou artropatií a Bechtěrevovou nemocí (obr. 3a). Opakovaně byl léčen různými lokálními antipsoriatickými přípravky, fototerapií, retinoidy, metotrexátem, azathioprinem, kortikosteroidy a v posledních několika letech hlavně cyklosporinem. Nikdy však nedošlo k úplné remisi nemoci. Dlouhodobé imunosupresivní léčení vedlo k různým nežádoucím účinkům. Došlo ke vzniku spinocelulárního karcinomu na bérci, k elevaci jaterních testů při léčbě metotrexátem, k hypercholesterolémii, hypertenzi a zhoršení renálních parametrů při podávání cyklosporinu a k hematologické toxicitě při azathioprinu. S přihlédnutím k této anamnéze jsme zkusili podávat MMF 2 g denně v kombinaci s metylprednizolonem (16 mg/den). Terapie probíhala 7 měsíců a byla velmi dobře tolerována, dokonce došlo k úpravě laboratorních odchylek po předchozích terapiích a ke zmírnění kloubních potíží. Podstatně se zlepšil i kožní nález, i když k úplnému zhojení kožních změn nedošlo (obr. 3b).

DISKUSE

MMF (Cellcept) je ester mykofenolové kyseliny, která byla původně izolována jako produkt *Penicillium stoloniferum* a prvně použita v sedmdesátých letech minulého století k léčbě lupénky. Mykofenolová kyselina vzniká jako aktivní metabolit po vstřebání MMF. Nekompetitivně se váže k enzymu inozinmonofosfátdehydrogenáze, čímž dochází k narušení de novo biosyntézy purinů. Tím je selektivně pozastavena aktivace a proliferace především lymfocytů T a B, a dochází tak ke snížení tvorby protilátek. Dalším účinkem je snížená exprese adhesivních molekul na epitelových buňkách vedoucí ke zmenšení pronikání leukocytů do cílové tkáně. U autoimunitních nemocí je právě pokles tvorby protilátek považován za hlavní mechanismus účinku MMF (4).

Lék je většinou dobře snášen a při dlouhodobém podávání nemá významné nežádoucí účinky ve srovnání s jinými imunosupresivy. Nicméně u některých nemocných se mohou vyskytnout gastrointestinální potíže, jako jsou průjmy, nauzea a zvracení. Potíže jsou obvykle mírné a vymizí po snížení či rozdělení denní dávky do více menších dávek. Dalšími nežádoucími účinky jsou anémie, neutropenie, leukopenie a zvýšené riziko herpetických infekcí. Objevují se nejčastěji u nemocných, kteří dostávají vyšší dávky než 2 g MMF denně v kombinaci s dalšími imunosupresivy. Nemocné je nutné monitorovat a pravidelně sledovat krevní obraz. Naši nemocní neměli během terapie žádné popisované potíže.

proLékaře.cz | 19.5.2024

MMF je v současné době na celém světě indikován pouze k profylaxi rejekce štěpu po transplantaci ledviny, srdce či jater a léčba by měla být vedena jen dostatečně kvalifikovaným specialistou v transplantologii. V poslední době je však tento lék s úspěchem podáván v zahraničí i u kožních autoimunitních nemocí, především u puchýřnatých nemocí (9). Účinek léku se při dávce 2–3 g denně může projevit i za delší dobu podávání, někdy až za 2–8 měsíců (8). MMF byl podáván i u dětí, např. u 27měsíční pacientky s lineární IgA dermatózou (3). Dosud byly popsány pouze 3 případy léčení MMF u epidermolysis bullosa acquisita (7). Toto autoimunitní onemocnění se velmi obtížně léčí, mnohdy selhává běžná imunosupresivní terapie. I v našem případě kontrola kožních projevů vyžadovala neustálé podávání vysokých dávek kortikosteroidů, léčení dalšími imunosupresivy bylo jen dočasně úspěšné a k navození dlouhodobé remise došlo až po léčení MMF.

Nadějnou alternativou k léčení cyklosporinem je MMF u pacientů s těžkým atopickým ekzémem. Byly také publikovány případy terapie dermatomyozitidy, pyoderma gangraenosum, sarkoidózy a závažných forem lichen planus (4). Dobrá účinnost se zjistila při terapii systémového lupus erythematosus hlavně u postižení ledvin a kůže, kdy zlepšení nastalo již po několika týdnech léčení (6) a postupně mohla být snížena dávka MMF na 1 g denně podobně jak u námi léčené nemocné (10).

MMF byl použit s dobrými výsledky v léčení těžkých forem lupénky a psoriatické artritidy (1, 5). MMF se zdá být méně účinný než cyklosporin u pacientů s velmi torpidní lupénkou, kteří byli převedeni z léčby cyklosporinem na MMF (2). I v našem případě šlo o velmi refrakterní formu psoriázy, v minulosti trvale léčenou systémovými léky. Proto byla zřejmě terapie MMF jen částečně úspěšná, avšak ve srovnání s cyklosporinem se nám jevila stejně účinná.

V posledních letech se v léčbě vážných kožních autoimunitních a zánětlivých nemocí začal používat nový imunosupresivně působící lék MMF s nadějnými výsledky. Jeho podávání je sice velmi drahé, ale může představovat další možnost terapie zvláště u těch nemocí, kde konvenční imunosupresivní terapie selhala nebo již nebyla tolerována. Pozorování v dermatologii jsou zatím založena většinou jen na popisech jednotlivých případů v zahraniční literatuře. K dalšímu zhodnocení použití MMF u kožních nemocí se v letošním roce počaly provádět randomizované klinické studie u větších souborů nemocných, které mají vést k registraci MMF v dalších indikacích a umožnily by porovnat také profil ceny, účinnosti a bezpečnosti léku s ostatními možnostmi terapie.

LITERATURA

1. DAUDÉN, E., SÁNCHEZ-PEINADO, C., RUIZ-GENAO, D., et al. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. Br J Dermatol, 2004, 150, p. 132–135.
2. DAVISON, SC., MORRIS-JONES, R., POWLES, AV., et al. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. Br J Dermatol, 2000, 143, p. 405–407.
3. FARLEY-LI, J., MANCINI, AJ. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol, 2003, 139, p. 1121–1124.
4. FRIELING, U., LUGER, TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. Clin Experim Dermatol, 2002, 27, p. 562–570.
5. GEILEN, CC., ARNOLD, M., ORFANOS, CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. Br J Dermatol, 2001, 144, No. 3, p. 583–586.
6. HANJANI, NM., NOUSARI, CH. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. Arch Dermatol, 2002, 138, No. 6, p. 1616–1617.
7. KOWALZICK, L., SUCKOW, S., ZIEGLER, H., et al. Mycophenolate mofetil in epidermolysis bullosa acquisita. Dermatology, 2003, 207, p. 332–334.
8. MIMOUNI, D., ANHALT, GJ., CUMMINS DL., et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol, 2003, 139, p. 739–742.
9. POWELL, AM., ALBERT, S., AL FARES S., et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. Br J Dermatol, 2003, 149, p. 138–145.
10. SCHANZ, S., ULMER, A., RASSNER, G., et al. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol, 2002, 147, p. 174–178.

Došlo do redakce: 25. 5. 2004

MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika FN
Dr. E. Beneše 13
305 99 Plzeň
E-mail: cetkovska@fnplzen.cz