proLékaře.cz | 7.11.2026

Čes.-slov. Derm. 80, 2005, No. 6, p. 322–325

Kožní autoimunitní nemoci indukované léčbou

Cetkovská P.

Dermatovenerologická klinika FN a LF UK v Plzni
přednosta prof. MUDr. V. Resl, CSc.

Souhrn

Kožní autoimunitní nemoci indukované léčbou

Autoimunitní nemoci jsou komplexní multisystémové nemoci, které mohou být vyvolané různými faktory ze zevního prostředí. Běžnými exogenními faktory vedoucími ke spuštění autoimunitního fenoménu jsou léky. Cílem práce je uvést přehled kožních autoimunitních nemocí, které vznikají v souvislosti s léčením. Při vzniku autoimunitní nemoci nebo při jejím zhoršení je vždy důležité zjistit, jaké léky pacient užíval, a v případě možné kauzální souvislosti ukončit podávání podezřelého léku.

Klíčová slova: **lupus erythematosus – sklerodermie – dermatomyozitida – pemfigus – pemfigoid – vaskulitida – autoimunitní nemoci indukované léky**

Summary

Drug-Induced Autoimmune Skin Diseases

Autoimmune skin diseases are complex multisystemic diseases, which can be induced by various environmental factors. Drug is, frequently, one of such exogenous factor. The author gives a review of autoimmune skin diseases induced by therapy. In every case of diagnosed autoimmune disease consideration of drug etiology is essential.

Key words: **lupus erythematosus – scleroderma – dermatomyositis – pemphigus – pemphigoid – vasculitis – drug-induced autoimmune skin diseases**

ÚVOD

Autoimunitní nemoci jsou komplexní multisystémové nemoci, které vznikají jako následek interakce mezi endogenními genetickými a různými exogenními faktory. Běžnými faktory ze zevního prostředí, které mohou vyvolat autoimunitní onemocnění, jsou léky. Ke stanovení diagnózy autoimunitní nemoci indukované lékem je zapotřebí splnit 3 základní kritéria:

1. používání léku v předchorobí,
2. náhlý vznik klinických a laboratorních příznaků nemoci bez podobných potíží v minulosti,
3. rychlý ústup symptomů a laboratorních změn po přerušení léčby (6).

Léky mohou vést ke vzniku autoimunitních reakcí dvěma mechanismy. Buď je lék hlavním vyvolávajícím faktorem a potom onemocnění bývá většinou mírné a vymizí po ukončení terapie (klasické polékové reakce), nebo se lék uplatní u geneticky predisponovaného jedince jen jako spouštěcí faktor a potom onemocnění probíhá podobně jako jiná sporadická autoimunitní onemocnění (5). V tomto případě neplatí základní uvedená kritéria. Protože většina informací týkajících se lékové indukce autoimunitních nemocí vychází z kazuistických sdělení případů, která nebyla ověřena většími epidemiologickými studiemi, je vhodnější hovořit jen o možné nebo pravděpodobné souvislosti mezi vznikem nemoci a předchozí terapií.

Zkrácená verze byla přednesena v rámci „Přednášky prof. Janovského“ na 10. Pražském dermatologickém sympoziu 13.–15. listopadu 2004.

proLékaře.cz | 7.11.2026

KOLAGEN-VASKULÁRNÍ NEMOCI VYVOLANÉ LÉKY

Nejčastějším a nejvíce studovaným polékovým autoimunitním onemocněním je lupus erythematosus. Polékový lupus erythematosus může být buď systémový (SLE) nebo subakutní (SCLE).

Polékový SLE postihuje na rozdíl od SLE spíše starší pacienty, bez rozdílu pohlaví, a připomíná mírnou verzi SLE. Projevuje se artralgiemi a myalgiemi, horečkou, hmotnostním úbytkem, perikarditidou či pleuro-pulmonálním postižením. Vzácně vznikají kožní změny v podobě krvácení do kůže, motýlovitého erytému v obličeji a erytémových ložisek na těle. Antinukleární protilátky bývají pozitivní a fluorescence je téměř vždy homogenní. V 95 % případů jsou přítomné antihistonové protilátky. Typické protilátky proti dsDNA mohou chybět a naopak je vyšší frekvence nálezu anti-ssDNA. Hladiny komplementu jsou normální. Anémie, trombocytopenie či leukopenie nejsou obvykle přítomny. Klinické příznaky většinou vymizí během 4–6 týdnů po ukončení léčby, ale pozitivní laboratorní nálezy mohou přetrvávat dalších 6–12 měsíců (1, 3, 6).

Léky mohou indukovat SLE buď přímým mechanismem (estrogeny, inhibitory TNFα) nebo nepřímo (prokainamid, hydralazin, izoniazid) tvorbou reaktivních metabolitů nebo inhibicí DNA metylace (1). Odhaduje se, že až 10 % nových případů SLE je způsobeno léky. Od roku 1945, kdy byl popsán první případ po sulfadiazinu, se již více než 100 léků dává do spojitosti se vznikem SLE. Dříve byly nejvíce podezřelými léky prokainamid, hydralazin, izoniazid, chlorpromazin a penicilamin. V poslední době se objevují případy SLE vzniklé po několikaměsíčním léčení zánětlivé akné minocyklinem a po léčení biologiky (interferony, etanercept, infliximab). Minocyklinem vyvolaný SLE má sérologické nálezy odlišné od klasického polékového SLE, vyšší incidenci anti-dsDNA protilátek a pozitivní p-ANCA, méně častým nálezem jsou antihistonové protilátky (22).

Polékový SCLE postihuje více ženy a vyznačuje se charakteristickými kožními změnami, psoriaziformními či anulárními ložisky na trupu a horních končetinách a výraznou fotosenzitivitou. V laboratoři jsou zvýšené titry anti-Ro, popř. i anti-La protilátek. Polékový SCLE byl prvně popsán v roce 1985 po léčení hydrochlorothiazidem, později i po podávání blokátorů vápníkových kanálů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a griseofulvinu. V posledních letech se objevují zejména případy v souvislosti s léčením terbinafinem a interferony (4, 6–8, 11, 20).

Ojediněle se pozoroval vznik chronického kožního lupus erythematosus (CLE) v souvislosti s celkovým podáváním fluorouracilu (6).

Polékový lupus je častější u nemocných, kteří již měli revmatologické potíže nebo mají jiné autoimunitní onemocnění. V současné době není možné předběžně určit, u koho vznikne polékova autoimunitní reakce, pacienty s anamnézou autoimunitních nemocí je však nutné pravidelně sledovat při podávání léků indukujících lupus (4, 7).

Léky vyvolaná sklerodermie má formu akrosklerózy nebo cirkumskriptní generalizované sklerodermie s tvorbou fibrotických nodulů a kloubních kontraktur, s postižením ledvin, jater, nervového a svalového systému, variabilní přítomností anti-Scl-70 protilátek a ústupem projevů po ukončení léčby.

Známé byly případy vzniku sklerodermie a syndromu eozinofilie-myalgie po podání aminokyseliny L-tryptofanu na konci 80. let minulého století při léčení nespavosti. Sklerodermiformní změny mohou vyvolat také chemoterapeutika (bleomycin, docetaxel), analgetika (pentazocinum, morfin), antiparkinsonika, ACE inhibitory (fosinopril), penicilamin a vitamin K_1. Etiologie kožních změn není jasná, některé léky zřejmě mohou ovlivnit cévní systém, jiné působí přímo na fibroblasty (14, 21).

Dermatomyozitida může pravděpodobně vzniknout jen následkem imunitně zprostředkovaného procesu vyvolaného lékem u geneticky disponovaného jedince. Zejména při používání hypolipidemik (inhibitorů HMG-CoA reduktázy), penicilaminu a nesteroidních antirevmatik byly popsány případy myopatie až vznik polékové dermatomyozitidy (12).

PUCHÝŘNATÉ NEMOCI VYVOLANÉ LÉKY

Polékový pemfigus byl popsán poprvé italskými autory po léčení penicilinem v roce 1951 (3). Dnes se soudí, že až 10 % nových případů může souviset s předchozí terapií. Pacienti mají autoprotilátky proti desmogleinu 1 či 3 stejně jako při sporadickém pemfigu, i když některé léky mohou indukovat akantolýzu přímo bez vzniku protilátek. Nejčastější vyvolávající léky mají ve své molekule thiolovou skupinu (penicilamin, kaptopril). Předpokládá se, že tato sulfhydrylová skupina reaguje se sulfhydrylovými skupinami desmogleinu 1 a 3, což může modifikovat antigenní vlastnosti desmogleinů či přímo narušit jejich adhezivní funkci (3, 5). Vzácněji je pemfigus vyvolán nethiolovými léky (peniciliny, piroxikam), které obsahují ve své molekule síru, jež se přemění v aktivní sulfhydrylovou skupinu („maskované“ thiolové léky), nebo obsahují amidovou (enalapril) či fenolovou (cefalosporiny, rifampicin) skupinu (13). Kontaktní pemfigus byl pozorován po lokální aplikaci fenolu (5) a po imiquimodu (15). Léky mohou indukovat jak pemphigus vulgaris, tak i foliaceus, většinou až za několik týdnů či měsíců léčení (10, 18, 19). U idiopatického onemocnění se stejně jako u polékového pemfigu zjistila přítomnost specifické alely HLA-DR4 (17). Po ukončení terapie nemusí dojít k remisi nemoci. Úplná remise nastává asi v 50 % přípa-

proLékaře.cz | 7.11.2026

dů onemocnění vyvolaných thiolovými léky, ale jen v 15 % případů souvisejících s léčením nethiolovými léky.

Také **pemfigoid** může být indukován léky. Předpokládá se, že lék vyvolá pravděpodobně jen u predisponovaného jedince onemocnění buď modifikací imunitní odpovědi, či změnou antigenních vlastností epidermální bazální membrány. Mezi nejvíce podezřelé léky patří antibiotika, diuretika, analgetika, penicilamin, kalium iodatum, zlato a kaptopril. Při sledování dlouhodobě užívaných léků mezi novými pacienty s bulózním pemfigoidem se nejčastěji zjistilo předchozí podávání diuretik, a to antagonistů aldosteronu, a neuroleptik (3).

Lineární IgA dermatóza se může objevit nejčastěji v souvislosti s léčením antibiotikem vankomycinem, dále se uvádějí peniciliny či cefalosporiny, kaptopril, amiodaron, interferon γ, diklofenak a další léky. Puchýře se objevují za 1 až více dní po podání léku, tvoří ložiska v anulární konfiguraci a hojí se za 2–5 týdnů po skončení léčby (3).

Nejčastějším lékem způsobujícím autoimunitní nemoci je penicilamin používaný v léčbě revmatoidní artritidy a systémové sklerodermie. Pro schopnost tvorby rozpustných komplexů s kovy se užívá také v léčení Wilsonovy choroby a intoxikací těžkými kovy. Nežádoucí reakce včetně autoimunitních nemocí postihují až polovinu léčených. Po podání penicilaminu bylo popsáno nejvíce případů vzniku pemfigu (zejména pemphigus foliaceus) nebo pemfigoidu, ale také lupus erythematosus, sklerodermie nebo dermatomyozitidy. Většina nežádoucích účinků postihuje nemocné léčící se penicilaminem dlouhodobě (v průměru 1 rok), a to pro jiné autoimunitní onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida či sklerodermie (2, 9, 16, 18, 19).

Až 10 % kožních **vaskulitid** může být způsobeno léky s následným ukládáním cirkulujících imunokomplexů v malých cévách. Na kůži vznikne hmatná purpura nejčastěji na dolních končetinách, kopřivka, nekrotické a ulcerované uzlíky, hemoragické buly či livedo. Současně je možné i postižení vnitřních orgánů. Projevy vznikají za 1 až 3 týdny zejména po léčení sulfonamidy, penicilíny, nesteroidními antirevmatiky, thiazidy a alopurinolem (22). Také dlouhodobé užívání minocyklinu může vyvolat vaskulitidu, projevující se jako *polyarteriitis nodosa* s pozitivními antinukleárními protilátkami a perinukleárními ANCA. ANCA pozitivní vaskulitidy byly popsány také po léčení thyreostatiky a biologiky (6).

ZÁVĚR

U všech nových případů autoimunitních nemocí je důležité zjistit, co mohlo vést ke vzniku nemoci. Vzhledem ke stoupající spotřebě léčiv a k zavádění stále nových druhů léků je nutné myslet i na narůstající případy polékových reakcí. V případě možné kauzální souvislosti léčby se vznikem či zhoršením autoimunitní nemoci je nutné ukončit podávání podezřelého léku, protože přerušení léčby vede většinou také ke klinickému zlepšení nemoci.

LITERATURA

1. ANTONOV, D., KAZANDJIEVA, J., ETUGOV, D., et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol,* 2004, 22, p. 157–166.
2. BIALY-GOLAN, A., BRENNER, S. Penicillamine-induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35, p. 732–42.
3. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. *Dermatology*. 1. vyd. Edinburg: Elsevier, 2003, 2460 p.
4. BONSMAN, G., SCHILLER, M., LUGER, TA., STÄNDER, S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44, p. 925–931.
5. BRENNER, S., BIALY-GOLAN, A., RUOCCO, V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*, 1998, 16, p. 393–397.
6. BROGAN, BL., OLSEN, NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. *Curr Opin Rheumatol,* 2003, 15, p. 76–80.
7. CALLEN, JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45, p. 315–316.
8. CALLEN, JP., HUGHES, AP., KULP-SHORTEN, C. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine. *Arch Dermatol*, 2001, 137, p. 1196–1198.
9. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K., SKÁLOVÁ, A. Epidermolysis bullosa acquisita-like reaction associated with penicillamine treatment for sclerodermatous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*, 2003, vol. 49, no. 6, p. 1157–1159.
10. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K. Childhood pemphigus associated with montelukast administration. *Clin Exper Dermatol*, 2003, 28 (3), p. 328–329.
11. CETKOVSKÁ, P., PIZINGER, K. Coexisting subacute and systemic lupus erythematosus after terbinafine administration: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Int J Dermatol*, 2004, 43, online (in press).
12. DOURMISHEV, AL., DOURMISHEV, LA. Dermatomyositis and drugs. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 455, p. 187–191.
13. GOLDBERG, I., KASHMAN, Y., BRENNER, S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol*, 1999, 38, p. 888–892.
14. HAUSTEIN, VF., HAUPT, B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol*, 1998, 16, p. 353–366.
15. LIN, R., LADD, DJ., POWELL, DJ., et al. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol*, 2004, 140, 889–890.
16. LITT, JZ. *Drug eruption reference manual*. New York: The Parthenon Publishing Group, 2001.
17. MATZNER, Y., EHRLICH, HA., BRAUTBAR, C., et al. Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol*, 1995, 75, p. 12–14.
18. PEÑAS, PF., BUEZO, GF., CARVAJAL, I., et al. D-peni-

proLékaře.cz | 7.11.2026

cillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1 in a patient with mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37, p. 121–3.
19. SHAPIRO, M., JIMENEZ, S., WERTH, VP. Pemphigus vulgaris induced by D-penicillamine therapy in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42, p. 297–299.
20. SRIVASTAVA, M., RENCIC, A., DIGLIO, G., et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 2003, 139, p. 45–49.
21. ŠTORK, J. Sklerodemie. Praha: Galén, 1996, 118 s.
22. YUNG, R., RICHARDSON, B. Drug-induced rheumatic syndromes. *Bull Rheum Dis*, 2002, 51 (4).

Došlo do redakce: 17. 1. 2005

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

ČESKÁ AKADEMIE DERMATOVENEROLOGIE
CZECH ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY
obecně prospěšná společnost / commonly beneficial association

Ceny a granty udělené v roce 2005

1. Cena Prof. Janovského (30.000,- Kč)

byla udělena kolektivu autorů **Navrátilová Z, Slonková V, Semrádová V, Adler J** z I. dermatovenerologické kliniky MU a FN U sv. Anny v Brně za práci **"Cryopreserved and lyophilized cultured epidermal allografts in the treatment of leg ulcers"** publikovanou v JEADV 2004 (18), s. 173–179. Cena byla udělena při slavnostním večeru v rámci 11. Pražského dermatologického sympozia v Karolinu 16.10.2005.

2. Mezinárodní Cena Prof. Janovského

poprvé byla udělena tato cena za pomoc k rozvoji české dermatovenerologie **Prof. Klausi Wolffovi**, emeritnímu přednostovi Dermatologické kliniky ve Vídni.

3. Granty CZADV pro rok 2005 byly uděleny:

a) **MUDr. Bělobrádkovi** (LF UK H. Králové) – podpora výzkumného úkolu "Sledování imunitních a genotoxických účinků zevní léčby 5% pix lithanthracis ve vas. flavum u nemocných s eczema atopicum" (30.000,- Kč),

b) **MUDr. Kacerovské** (LF UK Plzeň) – cestovné do Leidenu, kam jede na pracovní pobyt 10/05-1/06 (10.000,- Kč),

c) **MUDr. Vojáčkové** (2. LF UK Praha) – cestovné a ubytování v Londýně, kde bude prezentovat poster na 14. kongresu EADV (10.000,- Kč),

d) **SPAE** (Společnost psoriatiků a ekzematiků) – podpora činnosti občanského sdružení (10.000,- Kč),

e) **DEbRA** – podpora činnosti občanského sdružení (10.000,- Kč).