

Olgu Sunumu / Case Report

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2022.7

L-dopa ve dopamin agonistine bağlı gelişen büllöz pemfigus olgusu

A case of bullous pemphigus induced by L-dopa and dopamine agonist

Yonca Ünlübaş¹, Bekir Enes Demiryürek²

¹Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

²Acıbadem Kocaeli Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Öz

Büllöz pemfigus (BP), ileri yaşta görülen subepidermal yerleşimli büllerle karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel faktörler veya birliktelikleri suçlanmaktadır. Parkinson hastalığı, melanom, seboreik dermatit, terleme bozuklukları, BP ve rozasea gibi çeşitli dermatolojik bozukluklarla ilişkilidir. Bununla birlikte Parkinson tedavisinde kullanılan L-dopa'nın da BP riskini artırdığı bildirilmektedir. Çalışmamızda parkinsonizm bulguları nedeniyle kliniğimize başvuran, önce L-dopa tedavisi sonrası ortaya çıkan ardından ilaç kesildikten sonra cilt lezyonları düzelen ve sonrasında dopamin agonistleri kullanımı sonrası tekrar BP ortaya çıkan 63 yaşında hastamız eşliğinde BP ile L-dopa ve dopamin agonistleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Büllöz pemfigus; L-dopa, dopamin agonisti, Parkinson hastalığı.

ABSTRACT

Bullous pemphigus (BP) is a chronic autoimmune disease characterized by subepidermal bullae observed in advanced age. Although its etiology is not clearly comprehended, genetic factors, environmental factors, or their associations are to blame. Parkinson's disease is associated with various dermatological disorders, such as melanoma, seborrheic dermatitis, sweating disorders, BP, and rosacea. In addition, it is reported that L-dopa used in the treatment of Parkinson's disease also increases the risk of BP. In this study, we aimed to evaluate the relationship between BP and L-dopa and dopamine agonists in our 63-year-old patient, who presented to our clinic with parkinsonism symptoms and initially developed BP after L-dopa treatment, which improved after the drug was discontinued and then reoccurred after the use of dopamine agonists.

Keywords: Bullous pemphigus, L-dopa, dopamine agonist, Parkinson's disease

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Bekir Enes Demiryürek. Acıbadem Kocaeli Hastanesi, Nöroloji Bölümü, 41100 Yenimahalle, Kocaeli, Türkiye.
e-posta (e-mail): bekirenes10@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06 Mart 2022 Kabul tarihi: / Accepted: 27 Nisan 2022 Online yayın tarihi / Published online: May 12, 2022

Atrf:

Ünlübaş Y, Demiryürek BE. L-dopa ve dopamin agonistine bağlı gelişen büllöz pemphigus olgusu.
Parkinson Hast Harek Boz Derg 2022;25(1):16-19.

Büllöz pemfigus (BP), ileri yaşta görülen subepidermal yerleşimli büllerle karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen otoimmün büllöz hastalık olmakla birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada pemfigus vulgaristen sonra ikinci sırada yer almaktadır.^[1] Büllöz pemfigusun otoimmün hastalıklar, enflamatuar dermatozlar, maligniteler ve nörolojik hastalıklar ile birlikteliği bildirilmiştir.^[2] İlaçlar özellikle antihipertansifler, penisilin türevi antibiyotikler ve diüretikler önemli tetikleyici faktörler arasında yer almaktadır.^[2,3]

Parkinson hastalığı, çeşitli dermatolojik bozukluklarla ilişkilidir. Cilt bozuklukları iki ana gruba ayrılabilir: (i) melanom, seboreik dermatit, terleme bozuklukları, BP ve rozasea dahil iyatrojenik olmayan bozukluklar ve (ii) başta levodopa, rotigotin ve diğer dopamin agonistleri, amantadin, subkutan apomorfın, levodopa/karbidopa intestinal jel ve derin beyin stimülasyonu dahil olmak üzere anti-parkinson ilaçlarının sistemik yan etkileriyle ilişkili iyatrojenik bozukluklar.

Literatürde nadir olarak Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan L-dopa ve dopamin agonistleri BP etyolojisinde gösterilmiştir.^[4,5]

Çalışmamızda parkinsonizm bulguları nedeniyle kliniğimize başvuran, L-dopa ve dopamin agonistleri kullanımı sonrası BP ortaya çıkan 63 yaşında bir hasta eşliğinde BP ile L-dopa ve dopamin agonistleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşında erkek hasta her iki elde titreme ve hareketlerde yavaşlama nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde hipertansiyon mevcuttu. Nörolojik muayenede, solda belirgin iki taraflı istirahat tremoru ve solda üst ekstremitede baskın rijidite mevcuttu. Bu bulgulara ek olarak bradikinezi de vardı. Diğer nörolojik muayene bulguları olağandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde hemogram, serum eozinofil, elektrolitler, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit değerleri normal olarak saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde

periventriküler kronik iskemik değişiklikler ve yaş ile uyumlu kortikal atrofi saptandı.

Hastaya idiopatik Parkinson hastalığı tanısıyla L-dopa- benserazid 125 mg 3×1 ve rasajilin 1 mg 1×1 kademeli olarak başlandı. Tedaviye başladıktan bir hafta sonra tüm vücutta yaygın büllöz eritematöz lezyonların görülmesi üzerine hasta tekrar kliniğimize başvurdu. Hasta dermatoloji bölümüne yönlendirildi deri biyopsisinden alınan örnekte immünflorasan altında immünoglobulin (Ig) G ve C3 birikimi olan hastaya büllöz pemfigus tanısı konuldu. Hastanın ilacı kesildi, antihistaminik ve topikal steroid ile lezyonları geriledi (Şekil 1). Daha önce benzer bir şikâyeti olmadığından ve ilaç kullanımı sonrası şikâyetleri başladığından ilaca bağlı BP düşünülerek ilaçları kesildi. Hastanın lezyonları antihistaminik pomad ve takip ile geriledi. Motor bulguları şiddetlenen hastaya tedavi değişimine gidilerek uzun etkili dopamin agonisti 1.5 mg/gün şeklinde başlandı. Tedavinin dördüncü gününde tüm vücutta yaygın eritematöz zeminde gergin büller lezyonlar nüks etti. İlaçlar



Şekil 1. Olgunun ekstremitelerinde yaygın olarak görülen büllöz pemfigus ile uyumlu görünüm (Sönmüş büllöz lezyonlar).

kesildi ve topikal steroid ve antihistaminik tedavi uygulamaları ile lezyonlar geriledi. Hastada L-dopa ve dopamin agonistlerine bağlı gelişen BP tanısı nedeniyle bu ilaçlar kesildiğinden; rasajilin 1 mg 1x1 ve amantadin 100 mg 2x1 ile tedaviye devam edildi. Hastanın birleşik Parkinson değerlendirme ölçeği (UPDRS) skorlarında belirgin düzelme olmamakla birlikte bradikinezisinde kısmi düzelme görüldü. Hasta L-dopa ve dopamin agonistleri kullanamaması nedeniyle Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) açısından değerlendirilmektedir.

TARTIŞMA

Büllöz pemfigus ileri yaşta görülen, gergin kutanöz büllerle karakterize ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen otoimmün bir cilt hastalığıdır. Patofizyolojisinde hemidesmozomal protein olan BP180 ve BP320'ye karşı oluşan otoimmün yanıt suçlanmaktadır.^[6] Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel faktörler veya birliktelikleri suçlanmaktadır. Bazı hastalarda ise genetik ve çevresel faktörler etyolojide yakın ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda fenol grubu içeren ilaçların, keratinositlerden IL-1- α ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) salınımını indükleyerek akantolize neden olduğu bildirilmiştir.^[7]

Büllöz pemfigoidde, demans ve Parkinson hastalığı başta olmak üzere nörolojik hastalıklar, psikiyatrik rahatsızlıklar, yatağa bağımlılık, spironolakton veya fenotiazinler gibi bazı ilaçların kronik kullanımı riski artıran faktörler olarak öne çıkmaktadır.^[8,9]

Parkinson ile çeşitli dermatolojik bozukluklar arasındaki ilişki net değildir. Bununla birlikte α -sinükleinopatinin dermatolojik hastalıklardaki artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Genetik olarak PD ile ilişkili olan protein α -sinüklein sadece merkezi sinir sisteminde değil aynı zamanda deride de bulunur. Bu nedenle, PD'li hastaların derisinde daha yüksek α -sinüklein değerleri gözlenmiştir.^[5] Aynı zamanda tedavide kullanılan levodopa yüksek miktarda fenol içerdiğinden BP etyolojisinde suçlanmaktadır.^[10] Bununla birlikte dopamin agonistlerinin BP gelişimi ile ilişkisine literatürde rastlanmamıştır.

Olgumuzda hem levodopa hem de dopamin agonistine karşı benzer cilt lezyonları oluştu. Bu durum bize; farklı mekanizmalara sahip Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı hastada ilaca bağlı otoimmün yanıt oluşması etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin birbirini tetiklediğini düşündürdü.

İlaça bağlı BP, klasik BP ile çok benzemekle birlikte, hastaların ileri yaşta olması ve eozinofilinin eşlik etmemesi ile birbirlerinden ayrılabilir. Olgumuzda eozinofilinin olmaması, ileri yaşta olması ve daha önce benzer şikayetinin olmaması tanıyı destekleyici faktörlerdir.

İlaça bağlı BP, ilaç kesildikten sonra kendini sınırlayan topikal ya da oral kortikosteroide iyi yanıtlıdır.^[7] Buna rağmen bazı hastalarda mortaliteye neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle Parkinson hastalığı olan ileri yaş hasta grubunda antiparkinson ilaçları gibi faktörlerin bir araya gelerek BP riskini artırabileceği akılda tutulmalıdır. Dermatolojik hastalığı olan Parkinson hastalarında özellikle L-dopa, dopamin agonistleri, rasajilin ve amantadin gibi tedaviler verilmeden önce altta yatan nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar, ilaç alerjileri, geçirilmiş cilt lezyonları ve özellikle deri maliniteleri ayrıntılı sorgulanmalı ve ilaç seçimleri buna göre yapılmalıdır.

Bu olgu sunumu ile anti-parkinson ilaçlarının BP etyolojisinde rol oynayabileceği ve BP nedeni başvuran hastanın kullandığı ilaçların klinisyenler tarafından dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yayın için Hasta Onayı: Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Çalışma dizaynı: Y.Ü.; Veri toplaması, makale düzeltme: B.E.D.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkderm* 2011;45 Özel Sayı 1:3-7.
2. Walsh SR, Hogg D, Mydlarski PR. Bullous pemphigoid: From bench to bedside. *Drugs* 2005;65:905-26.
3. Fetil E, İlknur T, Ökmen M, Demirkaya H, Gökçe Ç, Keflan S, et al. Pemfigoidin ilaçla uyarılımı. *Türkderm* 2005;39:98-102.
4. Bougea A, Spantideas N, Katoulis A, Stefanis L. Levodopa-induced skin disorders in patients with Parkinson disease: A systematic literature review approach. *Acta Neurol Belg* 2019;119:325-36.
5. Ravn AH, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: Potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:87-92.
6. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol* 1999;38:888-92.
7. Lambadiari V, Kountouri A, Kousathana F, Korakas E, Kokkalis G, Theotokoglou S, et al. The association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors: A ten-year prospective observational study. *BMC Endocr Disord* 2021;21:23.
8. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol* 2005;85:136-9.
9. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: A population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:631-6.
10. Pile HD, Yarrarapu SNS, Crane JS. Drug Induced Pemphigus. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021.