

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ПЕТГОДИШНА РЕМИСИЯ НА ПАЦИЕНТКА С ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС, ЛЕКУВАНА С РИФАМПИЦИН

Маргарита Къчева*; Самер Шокер*; Стефана Дамевска*; Иван Гроздев**; Николай Цанков*

* Клиника по Дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, София

** Клиника по дерматология, Университетска болница Бругман, Брюксел, Белгия

mkacheva@outlook.com

FIVE-YEAR REMISSION IN A PATIENT WITH PSORIASIS VULGARIS TREATED WITH RIFAMPICIN

Margarita Kacheva*; Samer Shoker*; Stefana Damevska*, Ivan Grozev**, Nikolay Tsankov*

* Clinic of Dermatology and Venerology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital Sofia

** Dermatology Department, University-Hospital Brugmann, Brussels, Belgium

mkacheva@outlook.com

РЕЗЮМЕ

Псориазисът е хронично, възпалително, системно заболяване, което засяга около 2% от населението на Европа и между 1-2% от населението на САЩ.

За лечението на псориазис има стандартизирани и утвърдени терапии – локални и системни средства.

Българската дерматологична школа предлага Рифампицин - полусинтетичен макроцикличен антибиотик, медикамент с добре познат профил, най-вече за лечение на еруптивните форми на псориазис. При лечението на псориазис се смята, че рифампицинът действа по-скоро като лек имуносупресивен агент, отколкото като антибактериален.

В настоящата статия е представен клиничен случай на пациентка с псориазис вулгарис, лекувана с Рифампицин, с петгодишна ремисия след прекратяването на терапията с Рифампицин.

Ключови думи: рифампицин, еруптивен псориазис, туберкулоза

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, inflammatory, systemic disease that affects approximately 2% of the population of Europe and between 1-2% of the population of the United States. There are standardized and established therapies for the treatment of psoriasis, including topical and systemic agents. The Bulgarian dermatological school offers Rifampicin - a semi-synthetic macrocyclic antibiotic with a well-known profile - for the treatment of eruptive

forms of psoriasis. In the treatment of psoriasis, Rifampicin is thought to act more as an immunosuppressive agent than as an antibacterial. The current article presents a clinical case of a patient with psoriasis vulgaris, treated with Rifampicin, with a five-year remission after discontinuation of Rifampicin therapy.

Keywords: Rifampicin, eruptive psoriasis, tuberculosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Използването на антибиотици при лечението на псориазис е отбелязано в литературата скоро след въвеждане на пеницилин в клиничната практика [1]. През 1982 г. Rosenberg et al [2], публикува хипотезата, че псориазисът е възпалително заболяване, причинено от активиране на комплемента от дрожди, Грам-отрицателни микроорганизми или Стрептококи. По-късно бяха публикувани резултати съобщаващи за лечение на псориазис с антибиотични комбинации, включващи пеницилин и Рифампицин, както и с Еритромицин и Рифампицин [3].

Цанков и съавт. [4,5] са първите, които използват Рифампицин при тежки форми на псориазис приложен в дневна доза от 600 mg за поне 30 дни и с докладване на обнадеждаващи резултати. По-късно авторите създават друга методология, изхождаща от хипотезата, че Рифампицин има самостоятелно действие при псориазис и това не е свързано с ефекта върху стрептококите [6]. От друга страна Казанджиева и сътр. [7,8] описват два случая на

белодробна туберкулоза, свързана с псориазис. Двамата пациенти са лекувани с Рифампицин за белодробна туберкулоза за една година. Авторите наблюдават клинична ремисия на съпътстващия псориазис, която продължава 6 месеца след лечението с Рифампицин.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 30-годишна възраст с давност на оплакванията от 3 месеца, изразяващи се в поява на обрив по цялото тяло след прекарана вирусна инфекция на горните дихателни пътища. В този период е провеждана локална кортикостероидна терапия с незадоволителен терапевтичен отговор.

Пациентката бе хоспитализирана в Клиниката по Дерматология и Венерология при „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“ за диагностично уточняване. Дерматологичният статус е представен от еритемосквамозни папули, конфлуирани в плаки (фиг.1-2).

От проведените рутинни параклинични изследвания се установиха – левкоцитоза $11.59 \cdot 10^9/l$ (3,5-10,5), леко повишение на абсолютния и относителния брой на гранулоцитите, съответно $-8.77 \cdot 10^9/l$ (2.0-6.5); 88.4% (50-75).

Торакалната рентгенография не показва патологични изменения в белите дробове. Резултат от посявката (гърлен секрет): Негативен (-). Проба на Манту: Отрицателна (-).

Бе проведено хистологично изследване, което показва хиперкератоза, на места с нали-

чие на струпване на неутрофили (абсцеси на „Munro“); умерена акантоза с паракератоза с сливане на епидермалните гребени на места, разширени кръвоносни съдове в дермалните папили. Умерен периваскуларен възпалителен инфилтрат в горна дерма (Фиг. 3).

Въз основа на клиничната картина и хистологичното изследване бе поставена диагноза гутатен псориазис. Бе иницирана терапия с Рифампицин ® 2x300mg дневно с добро терапевтично повлияване. 6 месеца след иницираната терапия пациентката е клинично здрава (Фиг. 4) като този терапевтичен ефект се задържа 5 години след прекратяването на терапията с Рифампицин.

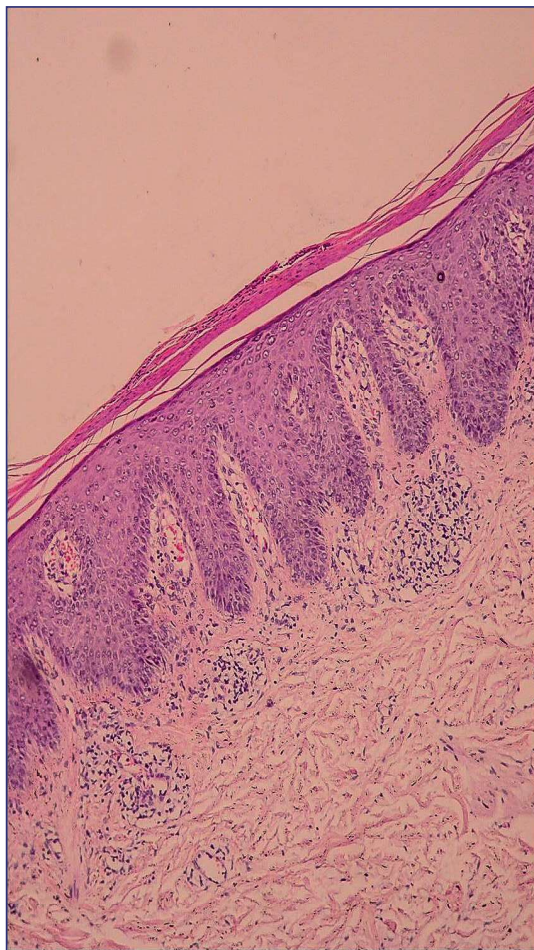
ОБСЪЖДАНЕ

РНК полимеразите (РНКП) са ензими, които осъществяват първата стъпка от генната експресия във всички живи организми. Различията между бактериалната и човешката РНКП са направили бактериалната РНКП обещаващ таргет за разработване на антибиотици. Клинично най-важният и широко изследван клас антибиотици, за които е известно, че инхибират бактериалната РНКП, са рифамицините [10].

През 1959 г. P. Sensei и сътр. изолират продукт с антибиотично действие от ферментационна култура на *Streptomyces mediterranei* (по-късно рекласифициран като *Amiclatopsis mediterranei* [11]. Новото откритие е кръстено на френския филм „Du Rififi chez les hommes“



Фиг. 1, 2. Еритемосквамозни гутатни папули, ангажиращи кожата на трункус, горни и долни крайници.



Фиг. 3. Хистопатологично изследване на кожа: Хистологичната картина отговаря на псориазис вулгарис.



Фиг. 4. 6 месеца след стартирането на терапията не се наблюдават патологични изменения по кожата на пациентката.

(режисьор Жул Дасен, 1955) [12].

Механизъм на действие на Рифампицин

Механизмът му на действие включва инхибиране на ДНК-зависимата РНК-полимераза, по-точно β -подединицата на ензима, на микобактерии и други микроорганизми чрез образуване на стабилен лекарствено-ензимен комплекс, потискащ иницирането на образуването на верига в синтеза на РНК [13].

Рифамицин В (Rp В) е първият по рода си антибиотик от групата си, който е достатъчно стабилен, за да бъде пречистен от смес от Rps. Въпреки че Rp В има слаба антимикробна активност (вероятно поради неспособността му да проникне в обвивката на бактериалната клетка), във водни окислени разтвори той обратимо се превръща в Rp О. След това Rp О се хидролиза до Rp S, губейки остатък от гликолова киселина. Редукцията на Rp S води до Rp SV. Смята се, че наблюдаваната активност на Rp В се дължи поне отчасти на трансформацията му в активни продукти (Rp О, S и SV) [14].

Пруритус и имunosупресия

Емпиричното приложение на рифампицин е довело до подобряване на сърбежа при пациенти, страдащи от холестазата и се счита за лечение от втора линия в настоящите гайдлайни [15].

Молекулярният механизъм на ефикасността на рифампицин все още се проучва, но може да се разглежда по много начини. На първо място, холестазата може да индуцира транскрипция на пруритоген модулиращи фактори, които са таргет на Pregnane X рецептора (PXR, присъстващ както в хепатоцитите, така и в ентероцитите). In vitro, рифампицинът намалява транскрипцията на автотаксини по PXR-зависим начин. Антимикробното му действие може да модифицира чревната флора чрез повлияване не само на цикъла и състава на жлъчните соли, но и на микробния метаболизъм на потенциални пруритогени [16].

Имunosупресивните свойства на рифампицин се обсъждат в литературата повече от 40 години. В търсенето на отговор на въпросът „Защо пациентите с псориазис се повлияват от инхибитор на РНКП?“, излиза хипотезата, че рифампицинът действа по-скоро като лек имunosупресивен агент при псориазис, отколкото като антибактериален. При високи дози Rp умерено потиска фактора на туморната некроза- α (TNF- α) и се предполага, че Rp има различни имуномодулиращи ефекти върху вродените имунни механизми [17]. Rp може също да модифицира производството на цитокини и Ziglam et al. публикуват, че секрецията на интерлевкин-1 β (IL-1 β) и TNF- α са значително инхибирани докато секрецията на IL-6 и IL-10 са

значително повишени от третирани с R_p мононуклеарни клетки [18]. Според Calleja et al., R_p едновременно се свързва и активира човешкия глюкокортикоиден рецептор, който регулира експресията на много гени, включително тези, кодиращи интерлевкини, които регулира имунният отговор [19].

Псориазис, Туберкулоза, връзка между тях?

Тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- α) е ключов цитокин в патогенезата на псориазиса. Чрез свързване със своите специфични p55 и p75 рецептори, той отключва възпалителна цитокинова буря, която инхибира апоптозата на кератиноцитите и индуцира кератонична хиперпролиферация в кожата и причинява възпаление и деструкция на ставите. Нивата на TNF- α са повишени в псориазисните плаки, серума и синовиалната течност на пациенти с псориазис и корелират с тежестта на заболяването [20,21].

TNF- α играе решаваща роля в образуването и поддържането на грануломи, чиято функция е да изолират микобактериалният бацил [21]. При туберкулозата (ТВ) бацилите са "скрити" в грануломи, където остават жизнеспособни, но "спящи" – в латентно състояние чрез TNF- α медирано активиране на антиген специфични Т-клетки, рекрутиране на макрофаги и секреция на възпалителни цитокини.

След първична инфекция с *M. Tuberculosis*, 95% от пациентите са в състояние ефективно да отграничат инфекцията, изолирайки я в състояние на латентност, което е медирано от мощен клетъчно-медиран имунен отговор. Тези индивиди имат латентна туберкуозна инфекция (LTBI). Те са асимптомни и неинфекциозни и най-често остават в състояние на латентност на инфекцията през целия си живот, освен ако имунологичният баланс между гостоприемника и *M. Tuberculosis* не бъде нарушен [21,22]. Хората, инфектирани с латентна туберкулоза имат между 5-15% риск от прогресия на ЛТБИ в активна туберкуозна инфекция [23]. Факторите, които стимулират прогресията, включват HIV инфекция, диабет, хронична бъбречна недостатъчност, силикоза, трансплантации на органи и имunosупресивни лекарства като системни кортикостероиди и TNF антагонисти. За разлика от туберкулозата при имунокомпетентни индивиди, активацията на туберкуозна инфекция асоциирана с анти-TNF терапии, често е атипична, екстрапулмонарна и дисеминирана [21,22,23].

Въз основа на наблюденията до момента и на мащабни епидемиологични проучвания за честотата на латентна туберкулоза както при пациенти с псориазис, така и в общата попу-

ляция [24,25], Цанков и Гроздев предлагат хипотеза за тип псориазис асоцииран с туберкуозна инфекция, който успешно се овладява с рифампицин [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ерата на мощните биологични средства и ятрогенното модифициране на имунната система, Българската дерматологична школа акумулира данни и доказателства за ролята на Рифампицина в терапевтичния арсенал на дерматолога, и го предлага **като терапевтичен медикамент, който чрез имunosупресивния и противосърбежен ефект** успешно лекува пациенти с псориазис.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Flandin F. L'action de la penicilline dans le psoriasis. Bull Soc Franc Derm Syph, 1959; 66(4): 494-502.
2. Rosenberg EW, Belew W. Microbial factors of psoriasis. Arch Dermatol, 1982; 118: 143-144.
3. Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, et al. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol, 1986; 14: 761-764.
4. Tsankov N, Angelova I. Rifampin in dermatology. Clin Dermatol, 2003; 21: 50-55.
5. Tsankov N, Krasteva M. Rifampin in severe forms of psoriasis. J Dermatol Treat, 1992; 3: 69-71.
6. Tsankov N. Drug therapy in patients with Psoriasis vulgaris – risks and perspectives. Doctor Sci Thesis, Sofia, 1996.
7. Kazandjieva J, Kamarashev J, Hinkov G. Alleviation of psoriasis by rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis (letter). J Dermatol Treat, 1993; 4: 163-165.
8. Kazandjieva J, Kamarashev J, Hinkov G, Tsankov N. Rifampicin und Psoriasis. Akt Dermatol, 1997; 23: 78-81.
9. Grozdev I, Kazandjieva J, Tsankov N. Rifampicin in eruptive psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004; 18 (Suppl. 1): p. 57.
10. Mosaei H, Zenkin N. Inhibition of RNA Polymerase by Rifampicin and Rifamycin-Like Molecules. EcoSal Plus, 2020 Apr;9(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0017-2019. PMID: 32342856.
11. Sensi P, Margalith P, Timbal MT. Rifamycin, a new anti-biotic; preliminary report. Farmaco Sci, 14:146-147.
12. Lamba D, Bartolucci C. The Forgotten Famous: A Tribute to Rifampin. ACS Med Chem Lett, 2019; 11(5):614. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00522. PMID: 32435360; PMCID: PMC7236035.
13. Tsankov N, Kamarashev J. Rifampin in dermatology. Int J Dermatol, 1993;32:401-406.
14. Fueresz S, Timbal MT. Antibacterial activity of rifamycins. Chemotherapia (Basel), 1963; 257:200-208.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol, 2009, 51 (2) : 237-267.

16. Kremer, Andreas E et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2012;56(4):1391-1400.
17. Mlambo G, Sigola LB. Rifampicin and dexamethasone have similar effects on macrophage phagocytosis of zymosan, but differ in their effects on nitrite and TNF-alpha production. *Int Immunopharmacol*, 2003; 3: 513–522.
18. Ziglam HM, Daniels I, Finch RG. Immunomodulating activity of rifampicin. *J Chemother*, 2004; 16: 357–361.
19. Calleja C, Pascussi JM, Mani JC et al. The antibiotic rifampicin is a nonsteroidal ligand and activator of the human glucocorticoid receptor. *Nat Med*, 1998; 4: 92-96.
20. Krueger G, Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arch Dermatol*, 2004;140(2):218-225.
21. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*, 2003;3(3):148-155.
22. Hernandez C, Cetner AS, Jordon E, et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(3): 363-380.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010; 59: No RR-5.
24. Gisondi P, et al. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *Br J Dermatol*, 2015;172(6):1613–1620.
25. Mancuso JD, et al. The prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016;194(4):501–509.
26. Tsankov N, Grozdev I. Tuberculosis-related type of psoriasis. *Med Hypotheses*, 2018;117:31-32.