

J.M. Maerker¹ · A. Harm¹ · I. Foeldvari² · P.H. Höger¹

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Bereich Pädiatrische Dermatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

²Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Allgem. Krankenhaus Eilbek, Hamburg

Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 12-jährigen Jungen, der unter einer antiphlogistischen Therapie mit Naproxen im Bereich der lichtexponierten Areale zunächst kleine Vesikel, dann wurmstichartige Narben entwickelte. Eine erhöhte Lichtempfindlichkeit lag nicht vor; eine klassische Porphyrie konnte labor-diagnostisch ausgeschlossen werden. Naproxen wird häufig in der Behandlung von Arthritiden bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Etwa 10–20% der Behandelten entwickeln unter Naproxen nach 4–6 Wochen eine Pseudoporphyrie; im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Antirheumatika ist das Risiko 6fach erhöht. Ätiologisch wird eine genetische Disposition vermutet, die die Bildung phototoxischer Metabolite begünstigt. Die Kenntnis dieser Komplikation ist für den Hautarzt und den rheumatologisch tätigen Kinderarzt wichtig, da nur eine frühzeitige klinische Diagnosestellung und das rasche Absetzen von Naproxen die ausgedehnte Narbenbildung verhindern kann.

Schlüsselwörter

Pseudoporphyrie · NSAR · Naproxen

Pseudoporphyrien sind gekennzeichnet durch das Vorliegen klinischer und histologischer Zeichen einer Porphyria cutanea tarda (PCT), ohne dass jedoch eine nachweisbare Störung der Hämsynthese besteht. Klinische Hinweise sind Blasenbildung, erhöhte Hautfragilität und narbige Veränderungen insbesondere an lichtexponierten Arealen. Im Unterschied zu den „echten“ Porphyrien fehlen zumeist Milien, Pigmentverschiebungen, Hypertrichose und Sklerosierung [1].

Pseudoporphyrien liegt keine primäre Störung im Bereich der Hämsynthese zugrunde. Sie wurden am häufigsten im zeitlichen Zusammenhang mit der Durchführung einer Hämodialysetherapie bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben (1–16%; [1]). Neben toxischen Faktoren wird als unmittelbarer Auslöser häufig die intensive Benutzung von Solarien diskutiert. Verschiedene Medikamente können eine Pseudoporphyrie auslösen (Tabelle 1). Unter den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) finden sich meist solche der Gruppe der Propionsäurederivate. Hierzu gehört auch Naproxen. Es hat sich insbesondere bei der Dauertherapie rheumatologischer Erkrankungen bewährt. Aufgrund seiner sehr guten oralen Bioverfügbarkeit, die eine nur 2-mal tägliche Applikation zulässt, und der Verfügbarkeit als Saft wird Naproxen gerne bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis und anderen Arthritisformen des Kindes- und Jugendalters eingesetzt. Mit zunehmender Verbreitung dieser Substanz in der Kinder- und Jugendmedizin häufen sich in der englischsprachi-

gen Literatur Berichte über die Entwicklung pseudoporphyrieartiger Hautveränderungen.

Fallbericht

Bei dem 12-jährigen Patienten besteht eine leichte mentale Retardierung unklarer Genese seit Geburt. Im 6. Lebensjahr entwickelte er eine ANA-negative oligoartikuläre rheumatoide Arthritis. Seitdem erfolgt eine antirheumatische Therapie mit Naproxen (Dosis: 15 mg/kg/Tag). Andere Medikamente werden und wurden nicht eingenommen. Drei Jahre nach Therapiebeginn bemerkte die Mutter bei ihrem Sohn zunehmend flache Narben in den UV-belichteten Körperarealen, denen gelegentlich eine flüchtige Vesikelbildung vorausginge. Zusätzlich wird über eine erhöhte Hautfragilität nach Bagatelltraumen berichtet. Die Eigen- und Familienanamnese ist bezüglich Blasen bildender Erkrankungen oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Porphyrien leer. Auch sei der Patient nicht durch besondere Lichtempfindlichkeit aufgefallen. Bei der Mutter besteht seit 30 Jahren ebenfalls eine rheumatoide Arthritis.

Untersuchungsbefund

Zwölfjähriger, psychomotorisch gering entwicklungsverzögerter Knabe in gu-

Priv.-Doz. Dr. P.H. Höger
Klinik für Dermatologie und Venerologie
des UKE, Martinistraße 52, 20246 Hamburg,
E-Mail: hoeger@uke.uni-hamburg.de

Naproxen-induced pseudoporphyria

Abstract

A 12 year old boy developed scars at light-exposed areas following long-term therapy with naproxen for rheumatoid arthritis. Erythrocyte and urine porphyrin levels were not increased, and there was no evidence of increased photosensitivity. Pseudoporphyria is reported in 10–20% of those treated with naproxen for >4 weeks. As compared to other nonsteroidal anti-inflammatory agents, the specific risk for naproxen is increased about 6fold. While the underlying abnormality has not been elucidated, formation of phototoxic metabolites in a subgroup of genetically predisposed individuals has been suggested as the most likely mechanism. Both dermatologists and rheumatologists should be aware of the risk of naproxen-induced pseudoporphyria and discontinue therapy early in order to avoid scar formation in light-exposed areas.

Keywords

Pseudoporphyria ·
Nonsteroidal anti-inflammatory agents

Tabelle 1
Pseudoporphyrie auslösende Substanzen. (Nach [2])

| | |
|--|---------------------------------|
| Nicht steroidale Antirheumatika | Vitamin-A-Säure-Derivate |
| Naproxen | Etretinat |
| Diflunisal | Isotretinoin |
| Ketoprofen | Sulfone |
| Nabumetom | Dapson |
| Oxaprozin | Sulfonylharnstoffe |
| Antibiotika | Tolbutamid |
| Nalidixin-Säure | Immunsuppressiva |
| Tetracycline | Cyclosporin |
| | Methotrexat |
| Diuretika | Hormone |
| Furosemid | Östrogene |
| | Progesteron |
| Chlorthalidon | Vitamine, Mineralien |
| Butemid | Hefepreparate |
| Triamteren/Hydrochlorothiazid | Pyridoxin |
| Antiarrhythmika | Eisenpräparate |
| Amiodaron | Nahrungsmittel |
| Chinidin | Cola-Getränke |
| Muskelrelaxanzien | Andere |
| Carisoprodol | Barbiturate |
| Chemotherapeutika | Colchizin |
| 5-Fluoruracil | Hämodialyse |
| Busulfan | UVA-Exposition (Solarien) |

tem Allgemeinzustand. Körperlänge 160 cm (90. Perzentile), Körpergewicht 60 kg (97. Perzentile). Körperlicher Untersuchungsbefund unauffällig. Derzeit auch normaler Gelenkbefund. Hauttyp I–II nach Fitzpatrick. Im Bereich der Wangen, des Kinns und der Stirn sowie der dorsalen Unterarme finden sich etwa 40 flache, teils hautfarbene, teils blass erythematöse, wurmstichartige Narben (Abb. 1, 2). Im Bereich der Ohrmuschel und der dorsalen Unterarme finden sich zusätzlich einzelne erythematöse Makulae, die krustig bedeckt sind. Milien oder Hypertrichose finden sich nicht.

Laborbefunde

Blutbild und klinisch-chemische Routineparameter einschließlich Transaminasen im Normbereich; Urinstatus unauffällig; Urinfarbe normal. Porphyriediagnostik in Blut, Urin und Stuhl negativ (Tabelle 2). In der Photoprovokation

mit UVA und UVB Normalbefund (Tabelle 3).

Diskussion

Es wird über einen 12-jährigen Patienten berichtet, bei dem nach mehrjähriger Einnahme von Naproxen porphyrieähnliche Hautveränderungen auftraten. Diese waren beschränkt auf belichtete Areale. Der klinische Befund, der zeitliche Zusammenhang mit der Naproxenmonotherapie und das unauffällige Resultat der Porphyriediagnostik führten zur Diagnosestellung.

Naproxen gehört gemeinsam mit Ibuprofen, Ketoprofen, Fenoprofen und Oxaprozin zu den Propionsäurederivaten. Die entzündungshemmende Wirkung beruht auf der effektiven Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 und der damit verbundenen Unterbindung der Prostaglandinsynthese. Naproxen wird nach oraler Zufuhr zu nahezu



Abb. 1 ◀ **Unterarm: flache, erythematöse Narben und kleine Erosionen, die von einer serös-hämorrhagischen Kruste belegt sind**

100% absorbiert; die höchste Plasmakonzentration wird nach 2–4 h erreicht. Naproxen zeichnet sich durch eine lange Plasmahalbwertszeit von 14 h aus. Die antiphlogistische Potenz von Naproxen ist etwa 20-mal stärker als die von Acetylsalicylsäure. Es ist daher besonders für die Langzeittherapie jugendlicher Arthritiden geeignet. Die Elimination erfolgt zum größten Teil renal, wobei ca. 30% in 6-demethylierter Form ausgeschieden werden. Dieser und andere Metabolite werden überwiegend in glukuronierter Form ausgeschieden. Die Nebenwirkungen betreffen vornehmlich den Gastrointestinaltrakt sowie das zentrale Nervensystem [3].

Mit zunehmendem Einsatz von Naproxen häufen sich seit Mitte der 80er-Jahre Berichte über dermatologische Nebenwirkungen. Erstmals wurden diese durch Howard et al. in Victoria, Australien, bei 5 Patienten zwischen 34 und 85 Jahren 1985 beschrieben [5]. Alle Patienten nahmen neben anderen Medikamenten Naproxen bei Gelenksbeschwerden ein. Symptome einer Pseudoporphyrie traten bei allen Patienten erstmals nach verstärkter UV-Exposition auf. Bei einem Patienten mit der Angewohnheit, den linken Arm häufig hinter seinen Rücken zu legen, zeigten sich die Hautveränderungen nur am rechten, den UV-Strahlen exponierten Arm. Bei der überwiegenden Zahl der Berichte über Pseudoporphyrien nach Einnahme von NSAR handelt es sich um Einzelfallbeschreibungen. Auffallend häufig stammen diese Berichte aus Ländern mit überdurchschnittlich hohem Bevölkerungsanteil keltischer Abstammung (Hauttyp 1 und 2 nach Fitzpatrick) in Neuseeland, Australien und Kanada [6, 7, 8, 9, 10]. Zur Erstmanifestation der Hautveränderungen kommt es durchschnittlich 2 Monate bis 2 Jahre nach Therapie-

beginn. Häufig sind vorangegangene verstärkte UV-Expositionen beschrieben. In keinem der Fälle gibt es in der Familien- bzw. Eigenanamnese Hinweise über erhöhte UV-Empfindlichkeit oder Blasen bildende Erkrankungen. Laborchemische Untersuchungen bezüglich Porphyrien sind jeweils unauffällig. Die Erkrankung sistiert in der Regel Wochen bis Monate nach Absetzen der Medikation, wobei das Ausbleiben der Blasenbildung dem der Hautfragilität vorzugehen scheint. Die entstandenen Narben sind nicht reversibel. Ganz ähnliche Verläufe gelten für die in jüngerer Zeit erfolgten Berichte bei dem Einsatz von ASS/Carisoprodol, Oxaprozin, Nabumeton und Mefenamin-Säure [14, 17, 18, 19, 20].

Wie oben bereits erwähnt, wurden insbesondere bei Kindern naproxeninduzierte Pseudoporphyrien beschrieben. Naproxen wird bevorzugt bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Die Verläufe entsprechen zumeist denen von Erwachsenen [13]. Es liegen mehrere Untersuchungen über größere Kollekti-

ve vor. Retrospektiv untersuchten Lang et al. 112 Kinder und Jugendliche, von denen 74 wegen einer juvenilen rheumatoiden Arthritis unter anderem mit Naproxen therapiert wurden. Von diesen trat bei 9 Kindern eine Pseudoporphyrie auf (12,1%); sie waren mit Naproxen in üblicher Dosis (ca. 15 mg/kg/KG) behandelt worden. In 2 Fällen konnte eine ungewöhnlich hohe UV-Exposition als Auslöser eruiert werden. Weder die Tages- noch die kumulative Dosis von Naproxen korrelierte mit dem Auftreten der Hautveränderungen [10]. Wallace et al. untersuchten bei 250 Kinder, die ebenfalls bei juveniler rheumatoider Arthritis mit NSAR therapiert wurden, prospektiv das Risiko der Entwicklung narbiger Hautveränderungen in belichteten Arealen. Es fand sich ein 6fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung narbiger (pseudoporphyrieartiger) Hautveränderungen nach Therapie mit Naproxen im Vergleich zur Therapie mit anderen NSAR [15]. In einer Metaanalyse fasste Krämer etwa 100 Fälle von Pseudoporphyrie nach Naproxeneinnahme zusammen: 74% waren Kinder und Jugendliche [16]. Die Inzidenz naproxeninduzierter Hautveränderungen liegt danach bei 10–20%.

Die Pathogenese der NSAR-induzierten Pseudoporphyrie ist nicht geklärt. Es wird eine phototoxische Reaktion vermutet. Verschiedene NSAR weisen strukturelle Ähnlichkeiten zu Porphyrinen auf [13]. Hierbei hat die Gruppe der Propionsäurederivate die höchste phototoxische Potenz [4]. Es ist davon auszugehen, dass bei den von der naproxeninduzierten Pseudoporphyrie be-

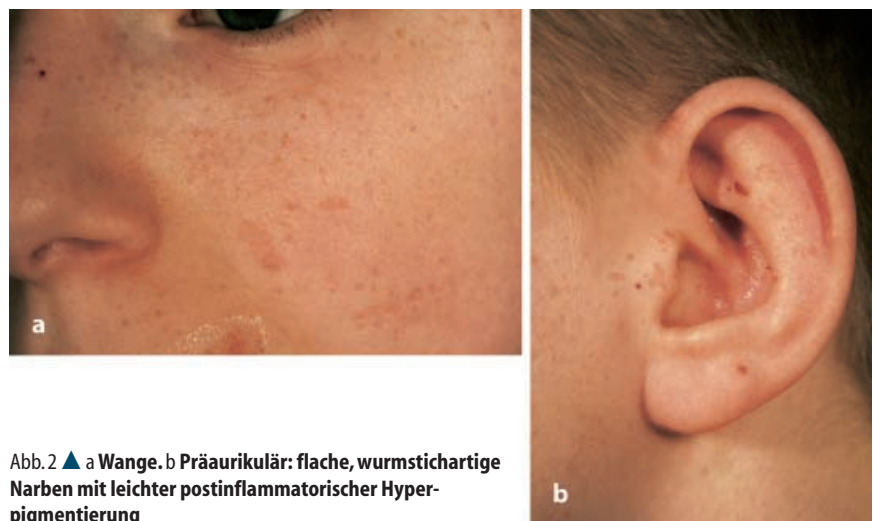


Abb. 2 ▲ a **Wange. b Präaurikulär: flache, wurmstichtartige Narben mit leichter postinflammatorischer Hyperpigmentierung**

Tabelle 2
Porphyriediagnostik

| | Patient | Referenzbereich |
|---|------------------|-----------------|
| Porphyrine im 24h-Urin^a | | |
| Uroporphyrin | 6,8 µg/Tag | <33 |
| Heptacarboxyporphyrin | 1,7 µg/Tag | <10 |
| Hexacarboxyporphyrin | <1,0 µg/Tag | <7 |
| Pentacarboxyporphyrin | <1,0 g/Tag | <5 |
| Koproporphyrin | 25,4 µg/Tag | <120 |
| 5-Aminolävulinsäure | 1,74 mg/Tag | <6 |
| Porphobilinogen | 0,51 mg/Tag | <1,9 |
| Porphyrine im Stuhl^b | | |
| Gesamtporphyrin | 6,6 µg/g Stuhl | <34 |
| Freie Erythrozytenporphyrine^b | | |
| Freie erythrozytäre Porphyrine | 14,6 µg/dl | <66 |
| Freie erythrozytäre Porphyrine pro mol Hämoglobin | 11,1 µMol/mol Hb | <40 |

^a Labor Keeser/Arndt & Partner, Lademannbogen 61, 22339 Hamburg.

^b Labor Schiwara, Haferwende 12, 28367 Bremen.

Tabelle 3
Ergebnisse der Lichttestung

| Test | Patient | Referenzbereich |
|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| UVA | | |
| Immediate Pigment Darkening | 15 J/cm ² | 15–30 J/cm ² ^a |
| Minimal Tanning Dose | 20 J/cm ² | 20–40 J/cm ² ^a |
| Minimale Erythemdosis | >30 J/cm ² | 10–100 J/cm ² ^b |
| UVB | | |
| Minimale Erythemdosis | 100 mJ/cm ² | 75 mJ/cm ² ^a |

^a Nach [21].

^b Nach [22].

troffenen Patienten eine pharmakogenetische Disposition besteht, die vermutlich mit der Bildung photosensibilisierender Metabolite einhergeht.

Es muss davon ausgegangen werden, dass die narbigen Hautveränderungen lebenslang persistieren. Die Kenntnis der naproxeninduzierten Pseudoporphyrie (NIP) ist für den Hautarzt, aber besonders auch für den rheumatologisch tätigen Kinderarzt daher von großer Bedeutung. Nur durch frühzeitige klinische Diagnosestellung und das unverzügliche Absetzen der Naproxen-therapie lässt sich ein ausgedehnter Hautbefall wie bei unserem Patienten verhindern. Ziel weitergehender pharmakologischer Untersuchungen muss

es sein, den Pathomechanismus der Entstehung der NIP weiter abzuklären, um einerseits eine Primärprävention bei den gefährdeten Patienten betreiben zu können, andererseits den Nichtgefährdeten ein wirksames Antiphlogistikum nicht vorzuenthalten.

Literatur

- Gawkrodger DJ (1999) Porphyrrias. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds) Textbook of dermatology. Blackwell Science, Oxford, pp 2577–2600
- Checketts SR, Morrison KA, Baughman RD (1999) Nonsteroidal anti-inflammatory-induced pseudoporphyria: Is there an alternative drug? *Cutis* 93:223–226

- Insel PA (1990) Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor T (eds) The pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press, New York, pp 664–666
- Meggitt SJ, Farr PM (1999) Pseudoporphyria and propionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 141:591–592
- Howard AM, Dowling J, Varigos G (1985) Pseudoporphyria due to naproxen. *Lancet* 6:819–820
- Judd LE, Henderson DH (1986) Naproxen-induced pseudoporphyria. *Arch Dermatol* 122:451–454
- Nicholls D (1987) Pseudoporphyria from nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Zealand Med J* 8:427–428
- Rivers JK, Barneston R (1989) Naproxen-induced bullous photodermatitis. *Med J Austral* 151:167–168
- Allen R, Rogers M, Humphrey I (1991) Naproxen induced pseudoporphyria in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 186:893–896
- Lang BA, Finlayson LA (1994) Naproxen-induced pseudoporphyria in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 124:639–642
- Girschick HJ, Hamm H, Ganser G, Huppertz HI (1995) Naproxen-induced Pseudoporphyria: appearance of new skin lesions after discontinuation of treatment. *Scand J Rheumatol* 24:108–111
- Mayou S, Black MM (1986) Pseudoporphyria due to Naproxen. *Br J Dermatol* 114:519–20
- Levy ML, Barron KS, Eichenfeld A, Honig PJ (1990) Naproxen-induced pseudoporphyria: a distinctive photodermatitis. *J Pediatr* 117:660–664
- Hazen PG (1994) Pseudoporphyria in a patient receiving carisoprodol/aspirin therapy. *J Am Acad Derm* 31:500
- Wallace CA, Farrow D, Sherry DD (1994) Increased risk of facial scars in children taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pediatr* 125:819–822
- Creemers MCW, Chang A, Franssen MJAM, Fiselier TJW, van Riel PLM (1995) Pseudoporphyria due to Naproxen. *Scand J Rheumatol* 24:185–7
- Ingrish G, Rietschel RL (1996) Oxaprozin-induced pseudoporphyria. *Arch Dermatol* 132:1519–1520
- Varma S, Lanigan SW (1998) Pseudoporphyria caused by nabumetone. *Br J Dermatol* 138:544–564
- Hagan AHO, Irvine AD, Allen GE, Walsh M (1998) Pseudoporphyria induced by mefenamic acid. *Br J Dermatol* 139:1111–1137
- Antony F, Layton AM (2000). Nabumetone-associated pseudoporphyria. *Br J Dermatol* 142:1047–1070
- Lehmann P (1989) Experimentelle Untersuchungen zur UV-Gewöhnung der Haut, provokative Testverfahren bei Lichtdermatosen und im Tiermodell. Habilitationsschrift der Universität Düsseldorf
- Lischka G, Jung EG (1979) Lichtkrankheiten der Haut. Perimed, Erlangen