

Άρθρο Σύνταξης Editorial

Ιντερφερόνη-Α: Θεραπεία Πρώτης Γραμμής για το Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet

Interferon-Α: First Line Therapy for Adamantiadis-Behçet Syndrome

Διονύσιος Τσαμπάος

Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Dionysios Tsambaos

Department of Dermatology,
University of Patras Medical School, Patras, Greece

Αλληλογραφία:

Καθηγητής Διονύσιος Τσαμπάος,
Δερματολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Πατρών
26504 Ρίο, Πάτρα
Τηλ: 2610 994670
Fax: 2610 993951
E-mail: TSAMBAOS@med.upatras.gr

Correspondence:

Professor Dionysios Tsambaos,
Department of Dermatology,
University of Patras,
Medical School,
Rion 26504, Patras, Greece
Tel: +30 2610 994670
Fax: +30 2610 993951
E-mail: TSAMBAOS@med.upatras.gr

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet (ΣΑΒ), είναι μία χρονίως υποτροπιάζουσα πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος, το βασικό παθολογοανατομικό υπόστρωμα της οποίας σε όλους τους ιστούς είναι μία αγγειίτις. Εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα στους λαούς της Μεσογείου, της Μέσης και της Άπω Ανατολής, κατά μήκος της αρχαίας «οδού της μετάξης», ενώ είναι σπάνια στον υπόλοιπο κόσμο.

Αν και η ακριβής αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι το ΣΑΒ προσβάλλει γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα χαρακτηριζόμενα από: (1) Πολυμορφισμό των γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν την ιντερλευκίνη IL-10 και τους υποδοχείς των ιντερλευκινών IL-12 & IL-23 και (2) Αυξημένη συχνότητα του HLA-B51. Η επίδραση λοιμωδών παραγόντων (κυρίως στρεπτοκόκκων και ερπητοϊών) και περιβαλλοντικών ρύπων στα άτομα αυτά έχει ως συνέπεια την διαταραχή της ομοιοστασίας των T-λεμφοκυττάρων, η οποία συνίσταται κυρίως σε επαγωγή της Th1 και Th17 ανοσολογικής απόκρισεως και σε καταστολή των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (T regs) από την IL-21. Ακολούθως, κυρίως οι φλεγμονογόνες κυτταροκίνες IL-8, IFN-γ και TNF-α ενεργοποιούν κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, τα οποία προκαλούν δομική και λειτουργική βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση των αντιστοιχών φλεγμονωδών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου¹.

Στις δερματικές εκδηλώσεις του ΣΑΒ περιλαμβάνονται κατά φθίνουσα συχνότητα άφθες στοματικού βλεννογόνου, έλκη γεννητικών οργάνων, σημείο παθεργίας, ψευδοθυλακίτις, οζώδης υποδερματίτις, βλατιδοφλυκταινώδεις αλλοιώσεις, επιπολής θρομβοφλεβίτις, γαγγραινώδες πυόδερμα και βλάβες τύπου συνδρόμου Sweet. Από τα λοιπά οργανικά συστήματα κατά φθίνουσα συχνότητα προσβάλλονται οι οφθαλμοί, το πεπτικό, νευρικό, μυοσκελετικό, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και ουροποιηγεννητικό σύστημα.

Στην αντιμετώπιση του ΣΑΒ έχει κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί με περιορι-

σμένα θεραπευτικά αποτελέσματα ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων στο οποίο περιλαμβάνονται κατά κύριο λόγο η κολχικίνη, τα κορτικοστεροειδή, η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η θαλιδομίδη, η λεβαμιζόλη, οι αναστολείς της καλσινευρίνης, τα αμινοσαλικυλικά, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, η δαψόνη και η πεντοξυφυλλίνη. Τα κορτικοστεροειδή, όπως και τα λοιπά προαναφερθέντα φάρμακα, χορηγούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν θετικά αποτελέσματα σε ορισμένες μόνο κλινικές εκδηλώσεις στην οξεία φλεγμονώδη φάση της νόσου και επιπροσθέτως δεν είναι σε θέση να καταστείλουν την εξέλιξη της τελευταίας.

Σε ένα μικρό αριθμό προσφάτων κλινικών μελετών διεπιστώθη ότι οι αναστολείς του TNF είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ορισμένους ασθενείς με ΣΑΒ. Όμως, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η ταχεία υποτροπή της νόσου μετά την διακοπή της χορηγήσεώς τους (ιδιαίτερα επί οφθαλμικής προσβολής) και το ιδιαίτερα υψηλό κόστος περιορίζουν σημαντικά την χρήση αυτών των βιολογικών παραγόντων στην θεραπεία του ΣΑΒ^{2,3}. Διάφορες ερευνητικές ομάδες χρησιμοποιούν για την θεραπεία της νόσου συνδυασμό φαρμάκων, κάθε ένα από τα οποία στοχεύει συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση. Αυτός όμως ο συνδυασμός έχει συνήθως ως συνέπεια την επίταση των ήδη σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών αλλά και την αύξηση του κινδύνου φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Επιπροσθέτως, στις περισσότερες περιπτώσεις, η διακοπή της χορηγήσεώς του ακολουθείται από ταχεία υποτροπή της νόσου.

Ιντερφερόνη-α

Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) ανακαλύφθηκε το 1957 από τους Isaacs και Lindenmann⁴ στο υπερκείμενο κυτταροκαλλιέργειών, τις οποίες προστάτευε από την βλαπτική επίδραση ιών. Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι πλύν της αντιϊκής δράσεως, η κυτταροκίνη αυτή παρουσιάζει και ισχυρή αντιαγγειογενετική, αντιμιτωτική, αποπτωσιογόνο και ανοσοτροποποιητική δράση εξ αιτίας της οποίας χρησιμοποιείται με την μορφή της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης-α στην θεραπεία συνεχώς αυξανόμενου αριθμού συστηματικών νόσων.

Η IFN-α εισήχθη για πρώτη φορά διεθνώς στην συστηματική θεραπεία του ΣΑΒ το 1986 από την ερευνητική μας ομάδα⁵ και είχε άμεσα και εντυπωσιακά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με εκδηλώσεις από το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς και το καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειές της

(πυρετός και καταβολή δυνάμεων) ήσαν ήπιες. Σε συνεργασία με την ερευνητική ομάδα της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου του Düsseldorf, διαπιστώσαμε ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της IFN-α στο ΣΑΒ εξαρτάται σαφώς από την χορηγούμενη δόση και την διάρκεια της θεραπείας⁶, με τα βέλτιστα αποτελέσματα (πλήρης υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων σε ποσοστό 100%, υποτροπή εντός 3ετίας σε ποσοστό 2%), να παρατηρούνται με δόση IFN-α 6?10⁶ IU/24ωρο 3 φορές την εβδομάδα επί 6 μήνες με κυριώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες γριπώδη συνδρομή (100%), πρόσκαιρη πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων (67%) και καταθλιπτική συνδρομή (2%). Οι παρατηρήσεις μας επιβεβαιώθηκαν σε δεκάδες κλινικές μελέτες άλλων ερευνητικών ομάδων, οι οποίες καθιέρωσαν την IFN-α ως ιδιαίτερα σημαντική επιλογή στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΒ^{7,8}.

Προσφάτως, οι ερευνητικές ομάδες της Δερματολογικής Κλινικής και της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών είχαν την ευκαιρία να διαπιστώσουν την ευεργετική θεραπευτική δράση της IFN-α σε δύο ασθενείς με βαρύτατο ΣΑΒ και εκδηλώσεις από το δέρμα, τους βλεννογόνους, το Κ.Ν.Σ., τους οφθαλμούς και τον εντερικό σωλήνα^{9,10}.

Η 1η περίπτωση αφορά σε ασθενή ηλικίας 47 ετών, ο οποίος από 20ετίας παρουσίαζε υποτροπιάζουσες αλλοιώσεις στο δέρμα (οζώδης υποδερματίτις, ψευδοθυλακίτις, παθεργία) και στον στοματικό βλεννογόνο (πολυάριθμες ευμεγέθεις άφθες) και επιπλέον από 10ετίας επιληπτικές κρίσεις κατά την διάρκεια της ημέρας και της νύκτας μη ανταποκρινόμενες στην αντιεπιληπτική αγωγή. Ετέθη η διάγνωση της νόσου Behçet με προσβολή του Κ.Ν.Σ., του δέρματος και των βλεννογόνων και έγινε υποδόρια χορήγηση IFN-α σε δόση 6?10⁶ IU/24ωρο 3 φορές την εβδομάδα με παράλληλη αντιεπιληπτική κάλυψη. Παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση των αλλοιώσεων δέρματος και βλεννογόνων εντός 5 εβδομάδων από της έναρξης της θεραπείας και το πιο ενδιαφέρον, προοδευτική μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων και τελικώς πλήρης υποχώρησή τους μετά 5 μήνες συνεχούς θεραπείας. Όμως, 3 έτη μετά την διακοπή της ιντερφερόνης-α και ενώ ο ασθενής ευρίσκετο υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα παρουσίασε βαρεία υποτροπή της νόσου με σοβαρές επιληπτικές κρίσεις και επιπρόσθετη προσβολή του εντερικού βλεννογόνου. Έλαβε εκ νέου IFN-α σε δόση 6?10⁶ IU/24ωρο 3 φορές την εβδομάδα με παράλληλη διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής. Εντός 9 εβδομάδων θεραπείας με IFN-α παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση των

δερματοβλεννογονίων αλλοιώσεων, των ελκών του εντερικού βλεννογόνου και των επιληπτικών κρίσεων. Ο ασθενής συμπλήρωσε ήδη 7ετία χωρίς να παρουσιάσει οποιαδήποτε υποτροπή.

Το 2ο περιστατικό αφορά σε γυναίκα ηλικίας 40 ετών, η οποία 4 ημέρες πρό της εισαγωγής της παρουσίασε αιφνιδίως προϊούσα αδυναμία στα κάτω άκρα, πυρετό, διάρροια και κατακράτηση ούρων, ενώ από βετίας ενεφάνιζε υποτροπιάζουσες βλάβες στο δέρμα (βαθεία έλκη, ψευδοθυλακίτις και παθεργία) και πολυάριθμες άφθες στον βλεννογόνο του στόματος. Ετέθη η διάγνωση του ΣΑΒ με προσβολή δέρματος και βλεννογόνων, οφθαλμών, πεπτικού συστήματος με διάχυτα έλκη του εντερικού βλεννογόνου καθώς και του Κ.Ν.Σ. με οξεία μυελίτιδα. Στην αρχική χορήγηση στεροειδών, η ασθενής δεν είχε καμμία ανταπόκριση. Αντιθέτως, η κατάστασή της επιδεινώνετο συνεχώς. Κατόπιν αυτού έγινε έναρξη θεραπείας με IFN-α σε δόση 6?10⁶ IU/24ωρο 3 φορές την εβδομάδα, η οποία είχε ως αποτέλεσμα εντός 4 εβδομάδων την πλήρη υποχώρηση όλων των εκδηλώσεων πλην της οξείας μυελίτιδος, η οποία υπεχώρησε πλήρως 10 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ήσαν γριπτώδης συνδρομή και παροδική λευκοπενία. Η ασθενής παραμένει μέχρι σήμερα ελεύθερη υποτροπών 42 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας.

Με βάση τα ευρήματα των κλινικών μας μελετών και τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας θεωρούμε ότι η ντερφερόνη-α πληροί όλα τα κριτήρια προκειμένου να χαρακτηριστεί ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την συστηματική θεραπεία του ΣΑΒ δεδομένου ότι:

1. Έχει την μεγαλύτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα μεταξύ όλων των χρησιμοποιηθέντων μέχρι σήμερα φαρμάκων εφ' όσον βέβαια χορηγηθεί σε κατάλληλη δόση και επί ικανό χρονικό διάστημα ακόμη και σε περιπτώσεις ανθεκτικές σε άλλα θεραπευτικά σχήματα.
2. Το εύρος του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, οι οποίες ανταποκρίνονται στην ντερφερόνη-α είναι το μεγαλύτερο μεταξύ όλων των χρησιμοποιηθέντων για την θεραπεία του ΣΑΒ φαρμάκων.
3. Οι υποτροπές της νόσου είναι σπάνιες και αντιμετωπίζονται ευχερώς.
4. Έχει κατά κανόνα ήπιες, καλώς ανεκτές και ευχερώς αντιμετωπίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.
5. Έχει πολύ χαμηλότερο κόστος (έως 17 φορές) έναντι εκείνου των βιολογικών παραγόντων.

REFERENCES

1. de Chambrun MP, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadun D. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity Rev* 2012; 11: 687–698.
2. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2012; 53: 35–42.
3. Deuter CM, Zierhut M, Doycheva D, Koetter I. Treatment of Behcet's disease yesterday and today. *Ophthalmologie* 2012; 109: 568–574.
4. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Roc R Soc Lond (Biol)* 1957; 147: 258–273.
5. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behcet's syndrome: Treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 335–336.
6. Georgiou S, Monastirli A, Pasmazi E, Gartganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behcet's disease. *J Int Med* 1998; 243: 367–372.
7. Kuemmerle-Deschner JB, Tzaribachev N, Deuter C, Zierhut M, Batra M, Koetter I. Interferon-alpha: A new therapeutic option in refractory juvenile Behcet's disease with CNS involvement. *Rheumatol* 2008; 47: 1051–1053.
8. Yalcindag FN, Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 439–443.
9. Chroni E, Monastirli A, Polychronopoulos P, Pasmazi E, Georgiou S, Vryzaki E, Tsambaos D. Epileptic seizures as the sole manifestation of neuro-Behcet's disease: Complete control under interferon-alpha treatment. *Seizure* 2008; 17: 744–747.
10. Monastirli A, Chroni E, Georgiou S, Ellul J, Pasmazi E, Papanthanasopoulos P, Tsambaos D. Interferon-α treatment for acute myelitis and intestinal involvement in severe Behcet's disease. *Q J Med* 2010; 103: 787–790.