

Interferón alfa ako možný spúšťač psoriázy

Interferon Alpha as a Possible Trigger of Psoriasis

Péčová, T., Vorčáková, K., Péčová, K jr.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori analyzujú mechanizmy účinkov interferónov, predovšetkým interferónov alfa. Okrem vynikajúceho liečebného účinku týchto molekúl v liečbe závažných vírusových ochorení, napríklad C vírusovej hepatitídy, na základe poznatkov mechanizmu účinku interferónov alfa môže dôjsť ku reaktivácii, resp. aktivácii prvých prejavov prakticky všetkých klinických foriem psoriázy. Z uvedených dôvodov je možné uvažovať o interferónoch alfa ako o spúšťačoch psoriázy, ktorá za podmienok vzniku ťažkej formy ochorenia s postihnutím viac ako 40 % povrchu tela je indikáciou na ukončenie liečby interferónmi alfa, čo môže byť v prípade C vírusovej hepatitídy mimoriadne závažným vitálnym problémom pre pacienta.

Kľúčové slová: interferón alfa, psoriáza

Abstract

The authors analyse the effect of interferons, mainly interferon alpha. Apart from their outstanding therapeutical effect in the management of severe viral diseases such as viral hepatitis C, they may play part in reactivating or activating all clinical forms of psoriasis.

Therefore interferons alpha can be considered as triggers of psoriasis. A severe form of psoriasis with involvement of more than 40 % of the body surface is the indication to stop the interferon alpha treatment, which may be a vital problem for the patient with viral hepatitis.

Key words: interferone alpha, psoriasis

Úvod

Interferón (ďalej INF) bol prvýkrát opísaný v roku 1957 Isaakom a Lindenmannom. Títo autori pozorovali, že vírusom infikované línie buniek uvoľňujú proteín, ktorý chráni iné bunky pred infekciou tým istým vírusom. Tento fenomén nazvali vírusová interferencia, alebo interferón.

Charakteristika interferónov

Interferóny sú v podstate proteíny – glykoproteíny prirodzene sa vyskytujúce v ľudskom organizme. Môžu byť produkované rekombinantnými biotechnológiami, napríklad klonom *E. coli*, ktorý na základe genetického inžinierstva obsahuje plazmid hybridizovaný s interferónom alfa 2 génom ľudských leukocytov. Interferóny svoje biologické aktivity navodzujú zmenami bunkového metabolizmu po väzbe na špecifické membránové receptory [1]. Ich antivírusový účinok sa prejavuje viacerými mechanizmami. Interferóny indukujú produkciu enzýmov, ktoré zabraňujú vírusovej replikácii, a to tak u RNA, ako aj u DNA vírusov [2]. Interferóny sa zúčastňujú na väčšine pochodov v organizme súvisiacich s obrannými mechanizmami. Medzi tieto imunitné mechanizmy patria zvýšenie lymfocytotoxickej aktivity prirodzených zabíjačov, zvýšenie hladiny IgE, zvýšenie fagocytovej aktivity makrofágov, zvýšenie na

protilátky závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicity. INF majú vplyv na supresiu alebo stimuláciu protilátrovej odpovede [3]. *In vitro* majú antiproliferatívny účinok na keratinocyty, melanocyty a fibroblasty a na bunky malígneho melanómu [1]. Účinok INF na bazocelulárny karcinóm nie je presne objasnený. Predpokladá sa, že okrem uvedených mechanizmov dochádza vplyvom INF v bunkách bazocelulárneho karcinómu k inhibícii syntézy nádorových proteínov, čo má za následok stratu diferenciácie a delenia buniek bazocelulárneho karcinómu [4, 5]. Interferóny majú teda antiproliferatívne, antitumorózne a imunomodulačné účinky.

Účinok interferónov na mastocyty je v centre súčasného výskumu. Bolo pozorované, že INF ako imunomodulátory môžu redukovať produkciu IgE a tým aj proliferáciu mastocytov [6]. Interferóny alfa inhibujú uvoľňovanie histamínu z mastocytov, po ich predchádzajúcej antigénnej stimulácii [7]. Interferóny gama cez supresiu CD34+ buniek kostnej drene suprimujú rast a pomnožovanie mastocytov [8] a INF alfa 2b v obraze magnetickej rezonancie redukoval počty mastocytových infiltrátov kostnej drene a kože u pacientov s *urticaria pigmentosa* a systémovou mastocytózou [7]. Z uvedených dôvodov vyplýva, že podávanie interferónov (INF alfa 2b) v liečbe mastocytózy môže mať veľmi dobrý terapeutický efekt, a sú preto v plnom rozsahu indikované.

Interferón beta (chemicky glykoproteín) je indukovaný fibroblastami a INF gama T lymfocytmi, pričom má svoj vlastný membránový receptor. Interferón gama sa tiež nazýva imúnny INF.

Geneticky sa INF nazývajú alfa, beta alebo gama podľa buniek, ktoré ich produkujú. Interferón alfa je indukovaný vírusom Sendai v leukocytoch alebo lymfoblastoch. Ide o čistý proteín, zahrňujúci 20 podtypov rozlíšených podľa poradia jednotlivých aminokyselín. Podtypy sa označujú ako INF alfa 1, INF alfa 2, atď. V podskupinách alfa 2 sa INF rozoznávajú podľa nepatrného rozdielu v umiestnení jednej alebo dvoch jednotlivých aminokyselín na alfa 2a, 2b, 2c. Toho času je známych niekoľko firemne vyrábaných INF; INF alfa 2A (Roferon A - Hoffmann La Roche); INF alfa 2b (Intron A - Schering); INF alfa 2c (Beropar Alpha 2, Interferon D); INF beta (Fibraferon 3, 4, 5 D); leukocytový INF (Alferon) a lymfoblastový INF (Welferon).

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Pegintron. Pegasys je peginterferonom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Pegintron je peginterferonom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD). Ide o molekulu syntetizovanú s pridaním polyethylenglykolu ku štandardnej molekule interferonu, čím sa dosiahne väčšia stabilita a predĺženie polčasu rozpadu v cirkulácii [9]. Kutánne nežiaduce účinky interferonov a pegylovaných interferonov sú podobné. Pozoruje sa vznik alopecie, pruritus, vaskulitída, nekróza kože, a ekzém v mieste aplikácie injekcie interferónu. Zriedka môžu interferóny navodiť vznik autoimunitnej thyreoiditídy, systémového „lupus like“ syndrómu, reumatoidnej artritídy aj sarkoidózy [10]. Všeobecne sa odporúča viacero schém podávania INF [11].

Bez rozdielu spôsobu podania, hladiny INF v krvi dosahujú maximálne hodnoty, porovnateľné s hladinami hormónov, v priebehu 3 – 4 hodín po ich podaní. Polčas eliminácie INF sa pohybuje v rozmedzí 3,5 – 8,5 hodiny, pričom hlavnou cestou ich katabolizmu a vylučovania sú obličky [12].

Po podaní INF bola v ľudskom organizme dokázaná aj tvorba anti-INF protilátok, predovšetkým v súvislosti s aplikáciou INF alfa 2a, čo môže zohrávať negatívnu úlohu hlavne v prípadoch opakovaného liečenia týmto prípravkom [5, 13].

Po aplikácii INF, bez ohľadu na spôsob podania, sa takmer vždy vyskytujú okrem bolesti a začervenania v mieste vpichu aj celkové vedľajšie príznaky liečby týmito prípravkami, ako sú teploty, myalgie, zimnica, bolesti hlavy, zvracanie, teda symptomatológia imitujúca chrípkové ochorenie [14]. Táto symptomatológia naberaá na intenzite od dávok 5 mil. UI a vyšších. Taktiež v biochemickom profile a v krvnom obraze pacientov liečených INF je popísaných niekoľko zmien. Z nich najčastejšie sa vyskytuje leukopénia a trombocytopenia, ktoré sú reverzibilné v priebehu krátkej doby [5].

Interferón alfa a psoriáza

Je všeobecne známe, že interferón alfa môže exacerbovať už pre-existujúcu psoriázu, alebo vyvolať psoriázu *de novo*. Začiatok prvých prejavov novovzniknutej psoriázy je však

extrémne zriedkavo pozorovaný. Interferón alfa spolu s niektorými liekmi, ako napríklad nesteroidné antireumatiká, animalariká, beta-blokátory, lítium a ďalšie možno považovať za spúšťač (*trigger*) psoriázy. Interferóny alfa podľa súčasných poznatkov vyvolali psoriázu u pacientov s C, menej B vírusovou hepatitídou, liečených interferónmi alfa či už v monoterapii, alebo v kombinácii s ribavirinom. Samotný ribavirin však psoriázu nespustil ani v jednom prípade. Klinicky je často prítomná ťažká formy psoriázy s postihnutím viac ako 40 % povrchu tela bez tendencie k predilekčnej lokalizácii a sú prítomné všetky formy psoriázy vrátane klasickej chronickej ložiskovej (Obr. 1), ale tiež guttátnej, pustulózne aj erythrodermickej formy s najťažšími prejavmi psoriázy [15] v mieste vpichu interferónu, čo sa vysvetľuje Koebnerovým fenoménom [16]. Postihnuté môžu byť tiež nechty a kĺby v podobe psoriázy nechtov a artropatickej formy ochorenia. V prípade liečby interferónmi alfa prvé prejavy novo vzniknutej psoriázy sa objavujú už po dávke 3 milióny jednotiek (MU), najčastejšie však až po 5 MU aplikovaných subkutánne 3-krát týždenne najčastejšie po 3 až 5 týždňoch, alebo až po 7 mesiacoch od začiatku zahájenia interferónovej terapie, pričom rodinná anamnéza výskytu psoriázy takto postihnutých pacientov môže byť negatívna. U pacientov s už pre-existujúcou psoriázou sa prejavy psoriázy objavujú skôr, už po týždni, resp. v dobe až do 5 mesiacov od zahájenia liečby interferónmi alfa [9].

Niektoré etiologické mechanizmy psoriázy upozorňujú na úzky vzťah vzniku psoriázy a liečby interferónom alfa. Interferón stimuluje Th1 mediovanú zápalovú odpoveď, typickú pre psoriatické T-bunkové ložiská, a môže zodpovedať za exacerbáciu psoriázy [17]. Okrem toho interferón aktivuje narastajúcu lymfocytotoxickú aktivitu prirodzených T-lymfocytov zabíjajcov a v keratinocytoch indukuje produkciu interleukínu-1, čo môže iniciovať psoriatický proces [18].



Obr. 1 • Ložiská psoriázy u pacientky so systémovou mastocytózou s postihnutím kože, sleziny, pečene a kostnej drene, dlhodobo liečenej interferónom alfa 2a.

Liečba psoriázy u pacientov liečených interferónmi

Iba lokálnou liečbou psoriázy (kortikosteroidy, dechtové prípravky, vitamín D), v prípade vysadenia liečby interferónom alfa regredujú klinické prejavy psoriázy iba v 30 % prípadov. Systémová liečba psoriázy cyklosporínom,

adalimumabom alebo acitretínom ako monoterapia alebo kombinovaná liečba za podmienok vysadenia liečby interferónom alfa môže úplne vyliečiť prejavy psoriázy v 95 % až v 100 % prípadov [16]. V prípade opakovaného reštartovania liečby interferónmi alfa sa psoriáza reaktivuje až v 75 % prípadov [19].

Záver

Napriek limitovaným údajom interferóny alfa navodzujú exacerbáciu psoriázy. Nové poznatky patogenézy takýchto stavov si vyžadujú ďalší výskum, rovnako ako aj ich problematická liečba. Terapeutickým prínosom snád' budú nové molekuly.

Literatúra

1. Stadler R, Mayer da Silva A, Bratzke B: Interferons in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:650-656.
2. Lebowitz M, Contard P. Interferon and condylomata acuminata. *Int J Dermatol* 1990;29:699-705.
3. Week PK, Brandsma JL, JL, Whisnant JK. Interferons in the treatment of human papillomavirus disease. *Cancer Metastasis Rev* 1986;5:139-165.
4. Golstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA (Cancer Assoc.)* 1988;8:258-277.
5. Greenway HTC, Cornell RC. Interferon. *Arch Dermatol*. 1990;126:1080-1082.
6. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K, Kropp JD. Interferon treatment of patient with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-501.
7. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin P, Kroon HM, Wilemze R. Response to interferon alfa-2b in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-623.
8. Kirshenbaum AS, Worobec AS, Davis TA, Goff JP, Semere T, Metcalfe DD. Inhibition of human mast cell growth and differentiation by interferon gamma-1b. *Experimental Hematol* 1998;26:245-251.
9. Kim GW, Jwa SW, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HCh. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Dermatol* 2013;25(4):479-482.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
11. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of condylomata acuminata with subcutaneous applied recombinant gamma-interferon. *Z Hautkr* 1987;62:1280-1287.
12. Landow KR. The interferons: a clinical views. *Derm Clin* 1988;6:569-574.
13. Spiegel RL, Jacobs SL, Truehaft MW. Interferon antibodies to interferon alfa 2b: results of comparative assay and clinical perspective. *J Interferon Res* 1989;9:17-24.
14. Eron LJ, Judson F, Tucker S. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986;315:1059-1064.
15. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. Induction and exacerbation of psoriasis with interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *JEADV* 2013;27:771-778.
16. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000;76:365-367.
17. Nestle FO, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for for interferon alpha. *J Invest Dermatol* 2005;125:xiv-xv.
18. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991;125:463-465.
19. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:351-352.