

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Ιωαννίδης Δ. | Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

DIRA (Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist): Μία νέα "αυτοφλεγμονώδης" νόσος

Έλλειψη του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 απορρυθμίζει τις λειτουργίες του δέρματος και άλλων οργάνων

Η προάγουσα τη φλεγμονή ιντερλευκίνη 1β (IL-1β) έχει πολλές βιολογικές δράσεις και επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων του πυρετού, της ανορεξίας και της λευκοκυτταρώσεως. Επίσης, επάγει την παραγωγή άλλων κυταροκινών, χημειοκινών και αντιδραστών της οξείας φάσης. Η ποικιλία των δράσεων της απαιτεί ιδιαίτερο έλεγχο των λειτουργιών της, κυρίως μέσω των ανταγωνιστών των υποδοχέων της. Η απορρύθμιση των λειτουργιών αυτών μπορεί να προκαλέσει "αυτοφλεγμονώδη" νόσο, συχνά με δερματικές εκδηλώσεις. Αντίθετα από τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι αυτοφλεγμονώδεις νόσοι τείνουν να έχουν επεισοδιακό χαρακτήρα που σχετίζεται με εξωτερικούς προκλητικούς παράγοντες, χωρίς συμμετοχή του συστήματος ανοσοσυμβατότητας.

Οι αυτοφλεγμονώδεις αυτές νόσοι φαίνεται να απαντούν στη χορήγηση του ανακίνρα, ενός συνθετικού ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1. Μεταξύ των γνωστών αυτοφλεγμονωδών νόσων συγκαταλέγονται ο πυρετός της Μεσογείου, το σύνδρομο των Muckle-Wells, η νεογνική πολυφλεγμονώδης νόσος (NOMID) και το σύνδρομο του υποδοχέα του TNF (TRAPS). Οι συγγραφείς των μελετών αυτών περιγράφουν μία νέα αυτοφλεγμονώδη νόσο, την DIRA, σε εννέα παιδιά με μεταλλάξεις στο γονίδιο του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1.

Εντός των 3 πρώτων εβδομάδων της ζωής, τα νεογνά παρουσιάζουν έντονη καταπόνηση και επώδυνη κίνηση, οίδημα των αρθρώσεων και εξάνθημα. Επι-

πλέον, εμφανίζουν φλύκταινες και ιχθυοειδείς βλάβες στο δέρμα. Ονυχομάδηση και βλάβες που μοιάζουν με ψωρίαση έχουν, επίσης, καταγραφεί. Ο ιστολογικός έλεγχος κατέδειξε έντονη διήθηση ουδετεροφίλων στο χόριο και την επιδερμίδα, κυρίως κατά μήκος των τριχικών θυλάκων, καθώς και ακάνθωση και υπερκεράτωση. Οι αλλοιώσεις των οστών ήταν επίσης εκσεσημασμένες στις επιφύσεις των πλευρών και στο περίοστεο των μακρών οστών. Σε δοκιμασίες in vitro, μονοκύτταρα από τα νεογνά αυτά καλλιεργήθηκαν με την παρουσία IL-1β και βρέθηκε να παράγουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-6 και άλλων κυταροκινών, των οποίων η παραγωγή επάγεται από την IL-1β. Οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν εμπύρετοι, αλλά είχαν αυξημένα επίπεδα CRP και ταχύτητας καθίζησης. Σε όλα τα νεογνά χορηγήθηκε ανακίνρα και παρατηρήθηκε ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων, του εξανθήματος και των οστικών αλλοιώσεων, τα οποία επανεμφανίσθηκαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Aksentjevich I, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426.

Reddy S, et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL-1N locus. *Engl J Med* 2009;360:2438.

Dimarello CA. Interleukin-1β and the autoinflammatory diseases. *Engl J Med* 2009;360:24

Σχολιο (Crrig A Elmets, MD)

Η νόσος DIRA αποτελεί μία νέα προσθήκη στην ομάδα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων. Οποσδήποτε είναι μία σπάνια νόσος, αλλά η αναγνώρισή της υποδηλώνει τη σημασία της ιντερλευκίνης 1β στις λειτουργίες του δέρματος. Οι δερματολόγοι και οι παιδίατροι πρέπει να γνωρίζουν το νόσημα αυτό,

διότι υπεισέρχεται στη διαφορική διάγνωση των φλυκταινωδών εξανθημάτων των νεογνών. Επιπλέον, η μελέτη της DIRA μπορεί να μας παράσχει πληροφορίες για πιο κοινές παθήσεις των οστών και του δέρματος, όπως π.χ. της νόσου των Αδαμαντιάδη-Behcet, η οποία μπορεί να οφείλεται στην απορρύθμιση της παραγωγής της IL-1. Από τους εκδότες των περιοδικών διατυπώθηκε η άποψη ότι η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής της IL-1 και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της μπορεί να συνεισφέρει στην εμφάνιση παθολογικών συμπτωμάτων σε διάφορα συστήματα και όργανα του οργανισμού.

Δερματικά αποστήματα: Τα αντιβιοτικά δε βοηθούν

Η θεραπεία με αντιβιοτικά δεν είναι απαραίτητη για τα παιδιά που υπόκεινται σε διάνοιξη και παροχέτευση των δερματικών αποστημάτων

Την τελευταία δεκαετία, η συχνότητα των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μοριών έχει αυξηθεί δραματικά στις Η.Π.Α. και τα αποστήματα που προκαλούνται από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) συμβάλλουν ιδιαίτερα στην αύξηση αυτή. Παρόλο που η χειρουργική διάνοιξη ήταν η συνήθης αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών στο παρελθόν, πολλοί σήμερα συνιστούν επιπρόσθετη αντιβιοτική θεραπεία. Ποιά είναι τα πλεονεκτήματα της αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με ικανοποιητικώς παροχετευθέντα αποστήματα στην εποχή του MRSA;

Προκειμένου να απαντηθεί η ερώτηση αυτή, οι συγγραφείς σχεδίασαν μία διπλή-τυφλή μελέτη μεταξύ παιδιών που αντιμετώπισθηκαν για αποστήματα του δέρματος στη Μονάδα επείγοντων περιστατικών του Ιατρικού Κέντρου St. Louis στο Missouri. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, ώστε να λάβουν τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή εικονικό φάρμακο, επί 10 ημέρες, μετά από διάνοιξη και παροχέτευση του αποστήματος. Ο αριθμός των ασθενών που τελικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν 149.

Το 80% των παθογόνων βακτηρίων που απομονώθηκαν ήταν MRSA. Τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας ήταν 5,3% και 4,1% για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και των αντιβιοτικών αντιστοίχως. Παρόλο που η συχνότητα επανεμφάνισης του αποστήματος ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από την ομάδα των αντιβιοτικών στη 10η ημέρα παρακολούθησης (26,4% έναντι 12,9%),

οι συχνότερες ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων 3 μήνες μετά τη διάνοιξη (28,8% και 28,3%)

Duong M, et al. Randomized control trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2009 (e-pub, ahead of print)

Σχόλιο (Larry M Baddour, MD)

Το μήνυμα γίνεται συνεχώς και πιο καθαρό: η επιπρόσθετη αντιβιοτική αγωγή φαίνεται να βοηθάει πολύ λίγο στην αντιμετώπιση των αποστημάτων του δέρματος. Σε μία εποχή, όπου τα είδη των βακτηριδίων που προκαλούν λοιμώξεις στο δέρμα έχουν αναπτύξει αντίσταση σε διάφορα φάρμακα, η μείωση της χρήσης αντιβιοτικών, όπου είναι δυνατόν, αποτελεί μία χρήσιμη επιλογή και προσπάθεια.

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the *N Engl J Med*. July 2009;17(7):49

Νέες παρατηρήσεις για την επανέκφυση μαλλιών

Σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ολοσωματική PUVA και κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκε σημαντική επανέκφυση τριχών

Η απώλεια τριχών στη γυροειδή αλωπεκία έχει σχέση με φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, υποδηλώνοντας νόσο αυτοάνοσης αιτιολογίας. Στην προσπάθεια ανεύρεσης μιας ασφαλούς και αποτελεσματικής θεραπείας, οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 9 ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία σε μία μελέτη φωτοχημιοθεραπείας (PUVA), σε συνδυασμό με από του στόματος χορήγησης πρεδνιζολόνης. Οι 6 ασθενείς είχαν ολική και οι 3 καθολική αλωπεκία. Όλοι οι ασθενείς είχαν αντιμετωπισθεί με εστέρα του σκουαρικού οξέος, ή από του στόματος πρεδνιζολόνη (20 mg ημερησίως) ή κυκλοσπορίνη (3 mg/kg ημερησίως) επί τουλάχιστον 6 μήνες, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τρεις ασθενείς με ολική αλωπεκία που ελάμβαναν 20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Η μία ομάδα έλαβε 20 mg μεθοξαλένης, ενώ 2 ώρες αργότερα ακολουθούσε ολοσωματική έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A (UVA) σε αυξανόμενες δόσεις, επί 5 ημέρες κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η μεγαλύτερη δόση που χορηγούνταν ήταν 80 J/cm². Οι ασθενείς ελάμβαναν, επίσης, από του

στόματος πρεδνιζολόνη (20 mg ημερησίως επί 4 εβδομάδες, σταδιακά μειούμενες μέχρι διακοπής τους επόμενους 3 μήνες). Η εκτίμηση του αποτελέσματος πραγματοποιούνταν με φωτογραφίες πριν και μετά την αγωγή και αξιολογούνταν με βαθμολογικό σύστημα αποτίμησης 0-3 (0=απουσία επανέκφυσης, 3=σημαντική επανεμφάνιση τριχών).

Μετά από 3 μήνες, 7 ασθενείς παρουσίασαν σημαντική επανέκφυση τριχών σε όλο το τριχωτό της κεφαλής (βαθμολόγηση με 3), και οι υπόλοιποι 2 (και οι 2 με καθολική αλωπεκία) εμφάνισαν μετρίου βαθμού επανέκφυση (βαθμολόγηση με 2). Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερη βαθμολόγηση αξιολόγησης ($p < 0,01$). Οι τρίχες διατηρήθηκαν σε όλους εκτός από 2 ασθενείς, οι οποίοι υποτροπίασαν 6 μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ito T, et al. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. Arch Dermatol Res 2009;301:373

Σχόλιο (Mark V Dahl, MD)


Είναι σημαντικό να σχολιασθεί ότι αντίθετα με τους άλλους ασθενείς, ο ένας εκτέθηκε σε ολοσωματική PUVA χωρίς, όμως, να εκτεθεί το δέρμα του τριχωτού της κεφαλής σ' αυτήν και, παρ' όλα αυτά, παρουσίασε σημαντική επανέκφυση τριχών, υποδηλώνοντας έτσι συστηματική δράση της εφαρμοζόμενης αγωγής. Οι συγγραφείς παρουσιάζουν ορισμένα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι αποκαθίσταται η φυσιολογική λειτουργία των Τ ρυθμιστικών κυττάρων με τη θεραπεία, συμβάλλοντας έτσι στην επανεμφάνιση των τριχών. Όλοι, επίσης, οι ασθενείς έλαβαν πρεδνιζολόνη και, επομένως, δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε εάν η φωτοχημιοθεραπεία θα ήταν αποτελεσματική χωρίς αυτήν.

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the N Engl J Med. 2009;(e-pub, ahead of print)

Αθήνηγογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124, 546 43 Θεσσαλονίκη
e-mail: dem@auth.gr



 **Schering-Plough**

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευθείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Remicade
σπευδόνθετε στην εταιρεία Schering-Plough S.A.
Αγίου Δημητρίου 63, 17456 Αλιψός, Τηλ.: 210 9897300, Fax: 210 9897444

 **Remicade[®]**
INFLIXIMAB