

TERAPIA IMUNOLOGICĂ ÎN PSORIAZIS

M. ALECU*, GABRIELA COMAN*, IONICA COSTACHE*, ANCA AGAVRILOAIE*

București

Rezumat

Acumularea de date certe despre implicarea mecanismelor imunologice în patogenia psoriazisului a orientat cercetările terapeutice spre o serie de produse care încearcă să blocheze acest mecanism. Posibilitățile tehnice existente de obținere a anticorpilor monoclonali sau a proteinelor chimerice, ca și a tehnicilor de recombinare genetică au permis obținerea unor molecule care pot bloca parțial sau total o anumită structură biologică implicată în răspunsul imun.

Pentru terapia psoriazisului au fost alese mai multe structuri cu funcții imunologice ca țintă pentru blocarea proceselor imune din aceste afecțiuni.

Practica clinică a demonstrat că blocarea receptorilor de la nivelul limfocitelor T și blocarea activității TNF alfa au rezultate care le permit utilizarea clinică.

Studiile clinice efectuate până în prezent cu aceste produse: alefacept, efalizumab, infliximab, etanercept, evidențiază un răspuns terapeutic bun, în special în formele de psoriazis artropatic și formele medii spre severe de psoriazis.

Efectele secundare evidențiate până în prezent deși apreciabile au dus în puține cazuri la oprirea tratamentului.

În prezent terapia imunologică (biologică) în psoriazis reprezintă o terapie de alternativă, niciodată de primă intenție, rezervată formelor severe de psoriazis la pacienții cu psoriazis care nu au răspuns la alte tipuri de terapie.

Cuvinte cheie: mecanisme patogene, terapie imunologică, psoriazis.

Summary

Accumulation of certain data in the last ten years regarding the immunological mechanisms involved in psoriasis pathogeny, oriented the therapeutical researches to a series of products trying to block these mechanisms. The technical possibilities to obtain monoclonal antibodies or chimerical proteins, as the genetic recombinant techniques, made possible the obtaining of some molecules totally or partially blocking a certain typical biological structure involved in the immune response.

For psoriasis therapy, some structures with immunological function have been chosen as a target for immune processes blockade in this disease.

Clinical practice demonstrates that lymphocyte T receptor and TNF alpha activity blockade have results that sustain their clinic use.

Clinical studies realized by now with products like: alefacept, efalizumab, infliximab, etanercept emphasize a good therapeutic response, especially in psoriatic arthritis and in medium to severe forms of psoriasis. The side effects even appreciable did not lead to the treatment suppression.

Presently the immunological therapy (biological) in psoriasis represents an alternative therapy never a first intention one, reserved to the severe forms of psoriasis and to the patients that did not respond to other therapies.

Key words: pathogen mechanisms, immunological therapy, psoriasis.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 123-131

* Spitalul Clinic de Dermato-Venerologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin“ București.

În prezent se consideră că psoriazisul reprezintă o afecțiune inflamatorie mediată imun, caracterizată clinic prin placarde eritematoase scuamoase și care evoluează în pusee de activitate urmate de perioade de remisiune cu durată variabilă [1].

Patogenia psoriazisului a evidențiat o serie de modificări legate de keratinocite, limfocite T, celule endoteliale, fibroblaste dermale, sau o serie de gene care codifică mai multe tipuri de proteine cu rol în proliferarea keratinocitelor.

În prezent se admite că principalele modificări patologice întâlnite în psoriazis sunt: proliferarea și diferențierea anormală și rapidă a keratinocitelor și infiltratul inflamator de la nivelul dermului și epidermului.

Alterarea procesului de diferențiere a keratinocitelor în sensul unei proliferări anormale și rapide a fost principala modificare patologică observată și reprezintă și în prezent elementul central al patogeniei psoriazisului. O serie de aspecte au evidențiat rolul limfocitelor T în inițierea și menținerea acestui proces. Inițial s-a demonstrat prezența limfocitelor T activate respectiv (Th1) și modificările inflamatorii pe care le generează și ulterior s-a stabilit faptul că proliferarea anormală a keratinocitelor în psoriazis este dirijată sau dependentă de activitatea limfocitelor T activate [2]. Modul de interacțiune între limfocitele T activate și keratinocite se realizează în principal prin intermediul citokinelor proinflamatorii (de tipul Th1): interferon gamma, TNFalfa.

Alte molecule implicate în proliferarea anormală a keratinocitelor sunt E selectinele și moleculele din clasa HLA-DR. La nivelul limfocitelor T activate s-au identificat molecule (markeri) CD2+, CD3+, CD5+, CLA+, CD28, CD45RO, CD25 (receptorul pentru IL-2) și CD27 [3].

Mai multe experimente demonstrează legătura directă dintre limfocitele T și proliferarea keratinocitelor din psoriazis. Astfel s-a demonstrat că injectarea de IL-2, un activator puternic al limfocitelor T, în leziunile de psoriazis au ca efect exacerbarea acestor leziuni. De asemenea utilizarea experimentală a unei proteine de fuziune care are proprietăți citotoxice asupra celulelor ce exprimă activ receptori pentru IL-2, fără să acționeze asupra keratinocitelor, care nu exprimă

acești receptori, are ca efect reducerea clinică și histologică a leziunilor de psoriazis [4]. Se demonstrează faptul că procesul patogen din psoriazis este inițiat și întreținut de interacțiunea limfocitelor T, celulelor prezentatoare de antigen și a keratinocitelor prin intermediul citokinelor. Proliferarea anormală a keratinocitelor pare să întrețină activarea anormală a limfocitelor T realizând o adevărată autosusținere a proliferării keratinocitelor și ducând la perpetuarea proceselor inflamatorii.

În esență imunopatologia psoriazisului are la bază tot un răspuns imun desfășurat conform schemei clasice – activarea celulelor prezentatoare de antigen, cuplarea prin intermediul moleculelor de adeziune (ICAM-1 și LFA-1 de celula prezentatoare de antigen și LFA-1 și CD2 de pe limfocitele T) prezentarea antigenului limfocitelor și exprimarea de către limfocite a receptorului pentru antigen (T cell receptor), apariția cascadei de citokine ca factorul stimulator al coloniilor de granulocite (GM-CSF) factorul de creștere epitelial (EGF), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon gamma, și TNF alfa. Efectul acestui proces imunologic în cazul psoriazisului pare să nu fie apariția elementelor efectoare ale răspunsului imun (anticorpi și limfocite T activate specifice) ci numai producția de citokine în special de tip Th1 care au ca efect proliferarea keratinocitelor, migrarea neutrofilelor, angiogeneza, creșterea exprimării moleculelor de adeziune [5].

Deși s-a dovedit experimental că există o relație cauzală între limfocitele T activate și modificările legate de diferențierea și proliferarea în psoriazis, teoria imună a patogeniei psoriazisului prezintă și o serie de aspecte mai puțin clare. Unul dintre acestea ar fi modul de inițiere al răspunsului imun și inflamator în psoriazis. Un posibil răspuns ar fi că activarea limfocitelor T ar avea la bază stimuli (antigene) localizate la nivelul keratinocitelor.

Teoria genetică a psoriazisului respectiv asocierea psoriazisului cu antigenele HLA-Cw6 și rolul genelor PSORS completează fără să excludă teoria imunologică a patogeniei psoriazisului.

Aspecte particulare ale terapiei imunologice în psoriazis

Evidențierea manifestărilor imunologice și inflamatorii la nivelul leziunilor de psoriazis și

stabilirea unei relații cauzale directe între aceste modificări au orientat cercetările terapeutice spre blocarea acestor mecanisme.

Astfel s-a avut în vedere blocarea activității limfocitelor T prin blocarea proteinelor de suprafață (cu funcție în activare sau adeziune), blocarea celulelor prezentatoare de antigen sau blocarea activității citokinelor proinflamatoare. Acumularea cunoștințelor în producerea pentru uz experimental dar și clinic a anticorpilor monoclonali a contribuit semnificativ în realizarea unor produse capabile să inhibe activitatea unui receptor, proteină de adeziune sau citokină. Au apărut, experimental, o serie de produse cu rezultate foarte bune în blocarea diverselor structuri biologice atât pe culturi cât și la nivelul modelelor animale experimentale de psoriazis. Modelele animale (transplant de piele cu leziune psoriazică umană la șoarece cu sistem imun deprimat; hiperplazii cutanate *like psoriazis* la șoarece) deși reprezentau condiții experimentale superioare culturilor de keratinocite, nu reușesc să ofere suficiente elemente pentru a evidenția cu certitudine calitățile terapeutice ale preparatelor utilizate.

Din aceste motive studiile clinice care au utilizat produse ce încercau să blocheze la un anumit nivel lanțul imun inflamator din psoriazis au avut și au în continuare o importanță deosebită.

Evidențierea importanței mecanismelor imunologice în psoriazis a condus la ideea că limfocitul T activat ca element central al acestor mecanisme poate constitui o veritabilă țintă pentru terapia psoriazisului. În esență terapia cunoscută cu methotrexat sau ciclosporină se adresează atât proliferării keratinocitelor cât și diminuării răspunsului imun (inflamator) la nivel cutanat care are ca element central limfocitul T. Terapia citostatică în psoriazis realizează o scădere a răspunsului imun în componenta sa inflamatorie dar cu prețul unor efecte secundare uneori greu de acceptat.

Din aceste motive s-a căutat să se pună la punct o terapie „imunologică” (biologică) cu o specificitate mai mare având ca țintă limfocitul T activat sau o serie de molecule legate de activitatea limfocitelor T cum ar fi: moleculele de adeziune sau citokinele. Progresele realizate în imunologia experimentală și cele legate de obținerea de anticorpi monoclonali capabili să

blocheze o citokină sau un receptor de pe suprafața unei celule au dus la apariția unei medicații imunologice în psoriazis.

Absența unor modele experimentale animale capabile să reproducă psoriazisul experimental la animale ca și conexiunea care există în cadrul rețelei de citokine sau a moleculelor/receptor sau molecule de adeziune de pe suprafața limfocitelor T a generat o serie de îndoieli legate fie de eficacitatea acestui gen de medicație fie de existența unor efecte secundare multiple în cascadă care ar apărea la blocarea unei citokine.

Din aceste motive studiile clinice au prezentat o importanță deosebită utilizarea acestor tipuri de medicamente s-a făcut cu o deosebită prudență, indicațiile terapeutice s-au lărgit treptat. De asemenea au existat medicamente cu mecanism imunologic care deși teoretic trebuiau să obțină un efect terapeutic foarte bun nu au confirmat clinic și fie că s-a renunțat la ele fie că au rămas în expectativă.

Astfel pe parcursul ultimilor 6-8 ani s-au încercat la nivel clinic mai multe produse care încercau să blocheze răspunsul imun inflamator în psoriazis. Dintre acestea unele au rămas în faza de experiment clinic, altele caută să intre în practica clinică sau câteva produse au intrat în practica clinică fiind supuse unor evaluări clinice permanente.

Absența unor studii multicentrice desfășurate pe mai mulți ani privind efectele favorabile ale unui produs utilizat sau neincluderea acestui produs în protocoalele de tratament recomandate în terapia psoriazisului sau în cadrul terapiilor alternative sau de excepție ale acestei boli face ca acest produs să prezinte o utilizare limitată, chiar dacă inițial s-au raportat rezultate bune, acceptabile din punct de vedere clinic.

În prezent o serie de produse cu acțiune la nivelul mecanismelor imune din psoriazis au depășit faza experimentelor clinice și au intrat în practica clinică ca metode alternative de terapie în psoriazis.

Dintre aceste produse cele mai importante vizează activitatea limfocitelor T sau activitatea unor citokine proinflamatorii.

Limfocitele ca țintă în terapia psoriazisului

Preparatele din această categorie încearcă să blocheze o serie de receptori situați pe limfocite T, foarte importanți în activitatea acestora.

Terapia anti CD25. S-a încercat blocarea receptorului CD25 pentru IL-2 de pe suprafața limfocitelor T, utilizând anticorpi monoclonali care au în structură imunoglobuline umane dirijate împotriva receptorului CD25. Rezultatele clinice cu preparatele comerciale basiliximab, doclizumab au fost relativ modeste la pacienții cu PASI>30, sau în formele stabilizate de psoriazis având în prezent o utilizare limitată [6].

Terapia anti CD4. Limfocitele T helper exprimă pe suprafața lor molecule CD4 iar aceste limfocite se găsesc în proporție de peste 80% în derm inclusiv la nivelul plăcii de psoriazis. Limfocitele care exprimă acest marker sunt esențiale pentru dezvoltarea unui răspuns imun preluând antigenul procesat de celulele Langerhans și inițiind răspunsul imun specific. Blocarea acestor molecule prin intermediul anticorpilor monoclonali în psoriazis a condus la reducerea leziunilor în proporție de 50% (750 mg/cură administrat intravenos 99 de zile) dar rezultatele au fost inconstante semnalându-se febră și cefalee [7]. Preparatele de acest tip au în prezent o utilizare extrem de limitată existând puține studii clinice cu preparate de acest tip.

Terapia anti CD2. Blocarea receptorului CD2 de pe limfocitele T s-a realizat prin intermediul unei molecule de fuziune realizată prin fuziunea moleculei LFA-3 (human function associated antigen 3) și porțiunea Fc a IgG1 umane.

Prin blocarea receptorului CD2 s-a avut în vedere blocarea activității limfocitelor T, în special limfocitele T de memorie. Preparatul rezultat numit alefacept prin porțiunea LFA-3 se prinde de receptorul CD2 de pe limfocitul T blocând cuplarea acestuia cu LFA-3 de pe celulele prezentatoare de antigen. Totodată porțiunea IgG 1 de pe alefacept se prinde de porțiunea Fc a celulelor NK care la rândul lor induc o apoptoză selectivă a limfocitelor T de memorie [8].

Studiile clinice au utilizat alefaceptul în administrare iv în doză de 7,5 mg/săptămână sau în administrare im în doză de 15 mg/ săptămână (preparatul omevive) în cure de 12 săptămâni. Rezultatele după 12 săptămâni au evidențiat o scădere a indicelui PASI sub 75% în 21% din 166 de pacienți tratați.

Pacienții care au fost supuși terapiei de tip placebo au prezentat îmbunătățire a simptomelor clinice între 5 și 18% [9,10].

Alte studii evidențiază că pe un număr de 507 pacienți cu plăci cronice de psoriazis care au primit 10 sau 15 mg de alefacept odată pe săptămână 12 săptămâni, 33% din pacienții care au primit 15 mg/săptămână au prezentat o reducere a PASI 75% și 28% din pacienții care au primit doză de 10 mg/săptămână au prezentat o reducere de 75% a indicelui PASI [9].

Alte studii evidențiază că după 12 săptămâni de tratament în aceleași doze rezultatele notabile se situează în jur de 30%/Eliss/2001 [11].

De asemenea Haider consideră că alefaceptul duce în medie la reducerea leziunilor de psoriazis în 50% din pacienții tratați iar răspunsul la acest preparat depinde de o serie de mecanisme genetice, respectiv de activarea unor gene care codifică proteinele CD69, sau foarte posibil genele care reglează TCR, CD3 [12].

S-a demonstrat că terapia cu alefacept 15 mg/săptămână la pacienții cu PASI 75 poate menține după terminarea curei de 12 săptămâni un răspuns la nivelul PASI 50 timp de 7 luni. În general se apreciază că un răspuns bun la terapie se poate observa după primele săptămâni [9].

Studiile realizate de Scheinfeld, consideră că terapia cu alefacept nu conduce la obținerea unor rezultate mai bune decât alte terapii ca fototerapia, ciclosporina, methotrexatul, Scheinfeld consideră că terapia cu alefacept și fototerapia sunt sinergice și se pot asocia. Rezultatele studiilor sale arată că la pacienții tratați cu ambele metode răspunsul favorabil a fost în 75% din cazuri [13].

Se consideră că terapia cu alefacept este bine tolerată chiar atunci când se administrează în cure prelungite. Un efect secundar însă îl reprezintă scăderea numărului de limfocite T. Este necesară monitorizarea numărului de limfocite T și întreruptă terapia cu alefacept dacă valorile limfocitelor T scad sub 250 celule/ml. Scăderea numărului de limfocite T produsă de alefacept nu pare să fie influențată de asocierea cu corticoterapia locală în primele 4 săptămâni de tratament. După această perioadă corticoterapia poate accentua scăderea numărului de limfocite T produsă de alefacept. [14].

În administrarea alefaceptului nu s-a semnalat apariția de reacții adverse de tipul infecțiilor, afecțiunilor maligne, sau apariției anticorpilor în titruri crescute dar s-a semnalat

aparitia durerilor de cap, infectii ale căilor superioare respiratorii superioare, sindroame pseudogripale. [3].

Terapia antiCD11a. Molecula CD11a reprezintă o subunitate a LFA-1 antigen asociat funcției limfocitare). LFA-1 are capacitatea de a se lega de ligandul său specific, molecula de adeziune ICAM-1 exprimată pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen dar și pe celulele endoteliale și pe keratinocite. Blocarea cu anticorpi monoclonali a moleculei CD11a reduce activarea precum și capacitatea de circulație a limfocitelor T. Preparatul comercial numit efalizumab este un anticorp monoclonal de tip IgG1 uman care are capacitatea de a bloca molecula CD11a de la nivelul limfocitelor T.

Primele studii au utilizat efalizumab doză de 1mg/Kg/săptămână timp de 12 săptămâni pentru pacienții cu plăci psoriazice moderate și severe. Rezultatele foarte bune care au dus la îmbunătățirea evidentă a indicelui PASI (PASI75) s-au obținut după 12 săptămâni de tratament la 27% din pacienți comparativ cu 4% la placebo. Extinzându-se tratamentul la 24 de săptămâni numărul de pacienți care au ajuns la PASI75 a fost de 44% din totalul de 556 de pacienți [15].

Alte studii au căutat să mărească doza de efalizumab la 2mg/săptămână timp de 12 săptămâni sau să mărească perioada de administrare la 60 sau respectiv 108 săptămâni. Rezultatele au evidențiat o creștere a numărului de pacienți cu răspuns pozitiv în jur de 60-64% cu o creștere nu foarte mare față de terapia standard 1mg/Kg/săptămână/12 săptămâni [16].

Un studiu realizat de Berends în 2007 care a utilizat în terapia psoriazisului etanerecept (45 de cazuri) și efalizumab 17 cazuri în doze și cure de 12 săptămâni (doza de 2 X 50 mg etanerecept) cu rezultate asemănătoare studiilor anterioare la ambele preparate. O mențiune pentru efalizumab unde s-a înregistrat un număr mai mare de tratamente întrerupte [17].

O serie de studii evidențiază că la doze de 1mg/Kg corp se obține o reducere evidentă a leziunilor de psoriazis în 27% din cazurile tratate comparativ cu răspunsuri bune în 4% din cazuri ce au urmat terapie placebo. Leziunile încep să se remită după 2 luni iar recăderea apare la 5% din pacienții tratați.

S-au semnalat cazuri de asociere a unor leziuni de tip psoriazis pustulos sau de apariție a eritrodermiei în cazul apariției unei discontinuități în terapie. De asemenea s-au semnalat o serie de efecte adverse ca dureri de cap, greață, mialgii, anemie și trombocitopenie autoimună [18, 19].

Citokinele ca țintă terapeutică în psoriazis

Secreția de citokine reprezintă o etapă obligatorie în dezvoltarea răspunsului imun sau inflamator. Considerând psoriazisul o afecțiune inflamatorie mediată imun, blocarea citokinelor proinflamatorii ar putea teoretic să reducă acest răspuns împiedicând astfel alterarea procesului de diferențiere terminală a keratinocitelor.

S-a demonstrat pe modele experimentale că hiperplazia epitelială este dependentă în special de TNF alfa (factorul de necroză tumorală), citokină secretată de keratinocite. Keratinocitele prezintă o secreție bazală de TNF alfa dar în procese hiperplazice epiteliale TNF alfa are valori crescute masiv atât la nivel seric cât și la nivel local. Din aceste motive s-a căutat să se blocheze activitatea acestei citokine pentru a reduce hiperplazia epitelială.

Activitatea citokinelor, inclusiv a TNF alfa, are un caracter pleiotropic cu efecte multiple asupra multor tipuri de celule imune sau neimune inclusiv keratinocite. Blocarea activității, fie și a unei singure citokine, poate avea consecințe la distanță pe diferite tipuri de celule care exprimă receptori pentru aceste citokine. Mai mult acțiunea citokinelor fiind în cascadă în sensul că o citokină induce sinteza altei citokine și aceasta la rândul ei induce sinteza altei citokine, blocarea activității unei citokine poate duce la perturbarea în lanț a rețelei de citokine. Pe de altă parte faptul că există numeroase citokine cu activitate sinergică, blocarea unei citokine poate fi suplinită cu ușurință de celelalte citokine diminuându-se astfel efectul blocării. Din aceste motive alegerea ca țintă terapeutică a unei citokine poate avea efecte clinice imprevizibile mergând de la efecte secundare foarte numeroase pe alte tipuri de celule la lipsa oricărui efect atât favorabil cât și nefavorabil la nivelul celulelor pe care citokina respectivă își exercită funcția principală.

Infliximab. Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric (om/șoarece de tip IgG1k) în care regiunea constantă a imunoglobulinei este umană iar regiunea variabilă este murină. Infliximabul are capacitatea de a se cupla atât cu TNF alfa seric cât și cu formele transmembranale ale TNF alfa. Prin această blocare, TNF alfa nu mai poate să se cupleze cu receptorii proprii și nu își mai exercită acțiunea proinflamatorie și de creștere a hiperplaziei epidermice.

În prezent infliximabul este utilizat în tratamentul bolii Chron, al artritei reumatoide și în formele moderate și severe de psoriazis ca și în artrita psoriazică.

Cura de infliximab presupune administrarea iv a 5 mg/Kg corp sau 10 mg/Kg corp timp de 2 ore în săptămânile 0,2,6, și poate fi repetat ca o singură administrare la intervale de 8-12 săptămâni cu rezultate foarte bune [20].

Alte studii au utilizat același ritm de administrare dar în doze de 3 mg/Kg corp și 5 mg/Kg corp pe un număr de 249 de pacienți. Rezultatele apreciate în săptămâna 10 când s-a constatat un maxim de răspuns la pacienții tratați, indiferent de doză, au evidențiat că 72% din pacienții tratați cu doza de 3 mg/Kg corp și 88% din pacienții tratați cu doza de 5 mg/Kg corp au prezentat o îmbunătățire cu 75% a indicelui PASI. În lotul placebo această îmbunătățire a fost întâlnită la 6% din pacienți.

După săptămâna 10 a început un declin al răspunsului menționat la pacienții tratați cu 3mg/Kg corp iar la celălalt lot efectul favorabil s-a menținut până în săptămâna 14. Din aceste motive s-a readministrat câte o doză de 3 mg/Kg corp și respectiv 5 mg/Kg corp în săptămâna 26 cu menținerea efectului favorabil încă câteva săptămâni [21].

Un studiu efectuat de Reich în 2005 pe un număr de 378 pacienți caută să prelungească efectul favorabil obținut în săptămâna 10 după cura clasică cu 5mg/Kg corp săptămânile 0,2,6. Astfel după această cură administrează aceeași doză la un interval de 8 săptămâni până la săptămâna 46. Rezultatele obținute au evidențiat în săptămâna 10 un număr de 80% din pacienți au prezentat o îmbunătățire a indicelui PASI (PASI 75). În săptămâna 24, 82% din pacienți prezentau PASI 75% (numai 4% la placebo) iar în săptămâna 50, 61% din pacienți prezentau PASI 75%. Ca

rezultate extreme, 26% din pacienți (77 din 301) care au primit infliximab au prezentat remisiune completă iar 9% (27 pacienți) în săptămâna 10 nu au răspuns la tratament sau răspunsul a fost mult mai redus. În general răspunsul terapeutic favorabil se poate evidenția din săptămâna a 6-a. [22]

Tot același autor evidențiază efectele prelungirii curei de infliximab la 46 de săptămâni după modelul studiului precedent cu îmbunătățirea semnificativă a indicilor de calitate a vieții la pacienții cu psoriazis [23].

S-a demonstrat că terapia cu infliximab are efect și asupra leziunilor unghiale din psoriazis Astfel Rich /2008 tratează 378 de pacienți cu psoriazis (forme moderate și severe) cu doze de 5 mg/Kg corp administrate în săptămâna 0,2,6. Urmate de administrarea aceleiași doze la 8 săptămâni până în săptămâna 46.

Din totalul de 378 de pacienți, 305 prezentau leziuni caracteristice de psoriazis la nivelul unghiilor. Rezultatele au evidențiat la 10 săptămâni, la 24 de săptămâni și la 50 de săptămâni o reducere până la dispariție a leziunilor unghiale la 10 săptămâni la 6,9% din pacienți, la 24 de săptămâni la 26,2% din pacienți și la 50 săptămâni la 44,7% pacienți [24].

Infliximabul are efect și în formele clinice de psoriazis care evoluează și cu alte tipuri de leziuni în afara celor întâlnite în psoriazisul vulgar cum ar fi: psoriazisul pustulos generalizat, psoriazisul eritrodermic sau psoriazisul artropatic. Un studiu în acest sens a fost realizat de Paulo Chon în 2007 care a utilizat un lot de 27 de pacienți dintre care 5 cu psoriazis eritrodermic 3 cu psoriazis pustulos generalizat și 13 cu psoriazis și artrită psoriazică iar restul cu psoriazis vulgar generalizat. Toate aceste forme de psoriazis au fost refractare la tratamentele uzuale aplicate de mai multe ori. Doza de infliximab a fost de 5 mg/Kg corp aplicată în săptămânile 0,2,6 și apoi la 8 săptămâni în medie 78 de săptămâni.

Rezultatele au evidențiat că în medie la 68% din pacienți au prezentat în săptămâna 14 o îmbunătățire a indicelui PASI de 75%. Pacienții cu psoriazis pustulos generalizat s-au încadrat în această valoare medie având o îmbunătățire relativ rapidă a sindromului clinic [25].

În prezent se încearcă lărgirea indicațiilor de utilizare a infliximabului la o serie de afecțiuni

dermatologice cum ar fi: dermatita atopică, pitiriazis rubra pilar, pioderma gangrenosum și leziunile cutanate de sarcoidoză. În toate aceste afecțiuni TNF alfa are un rol patogenetic important prin proprietățile sale proinflamatorii [26].

Administrarea infliximabului s-a făcut inițial ca monoterapie, ulterior s-a demonstrat că infliximabul poate fi asociat cu terapia locală clasică (acid salicilic și corticoizi) sau poate fi asociat cu methotrexatul [25].

Administrarea prelungită a infliximabului a dus la apariția mai multor efecte adverse. Astfel s-au semnalat reacții de hipersensibilitate întârziată, mialgii, artralгии, febră, rash, creșterea valorii transaminazelor, cefalee, vertij, infecții (infecții cu germeni oportuniști dar și o creștere a riscului de infecție TBC).

O reacție adversă aparte este dată de apariția modificărilor biologice autoimune respectiv prezența anticorpilor anti ADN dc la pacienții tratați cu infliximab. Gottlieb [21] apreciază că anticorpii ANA apar în proporție de 25% din pacienții tratați iar anticorpii anti ADN dc în proporție de 4,3 %. Prezența acestor tipuri de anticorpi nu este asociată cu scăderea valorilor complementului seric (fracțiunile C3 și C4) dar nici nu este influențată de administrarea de methotrexat. Semnificația clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. În general reacțiile adverse apărute în cursul administrării de infliximab se remit în câteva luni de la întreruperea tratamentului. Riscul de apariție a unei tumori maligne prin blocarea TNF alfa, element important în lupta antitumorală a organismului, teoretic, pare să fie crescut dar greu evidențiat de studiile clinice. Paulalhon citează că pe parcursul tratamentului s-a diagnosticat o tumoare benignă de stomac și la un alt pacient cu epitelioatoză a prezentat câteva epitelioame bazocelulare [25].

Etanerecept. Etanerecept este format dintr-o moleculă recombinantă care conține receptorul p75 al TNF și porțiunea Fc a unei imunoglobuline IgG1 umană. Etanereceptul are capacitatea de a se cupla cu receptorul TNF alfa împiedicând cuplarea acestuia cu receptorii de pe suprafața celulelor blocând astfel acțiunea acestei citokine proinflamatorii.

Etanereceptul s-a dovedit a fi eficace în spondilite anchilozante și în formele medii sau medii spre severe de psoriazis.

Dozele utilizate inițial au fost de 50 mg/săptămână timp de 12 săptămâni în administrare subcutanată. Dozele mai mici de 50 mg/săptămână încercate au avut un răspuns nesatisfăcător [27].

Într-un studiu efectuat de Gotlieb s-a administrat etanerecept în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână și de 50 mg de 2 ori pe săptămână ajungându-se ca răspuns PASI la 75% după 12 săptămâni de tratament la 34% și respectiv 49% din pacienți. Continuând tratamentul la 24 de săptămâni rezultatul menționat a fost realizat de 44% și respectiv 59% din pacienți. Studiul a fost realizat pe un număr de 672 de pacienți.

Un alt studiu efectuat pe un număr de 49 de pacienți cu psoriazis sever rezistent la alte forme de terapie în care s-au utilizat aceleași doze respectiv 25 mg/bisăptămânal și 59 mg bisăptămânal Ahmad obține rezultate asemănătoare respectiv la 24 de săptămâni indicele PASI 75% a fost atins la 47% din pacienți și 66% din pacienți în săptămâna 48. Un pacient a dezvoltat tuberculoză extrapulmonară și s-a semnalat leucopenie și trombocitopenie tranzitorie, cinci pacienți au dezvoltat reacții autoimune de tip ANA [28].

Și în cazul etanereceptului ca inhibitor al TNF alfa s-au semnalat fenomene autoimune apreciate că apar la 6% din pacienți, mai scăzute decât alte tipuri de reacții adverse apreciate la 12% din pacienți [29]. Teoretic există riscul de dezvoltare a unor neoplazii prin inhibare TNF.

Interleukina 10 Interleukina 10 a reprezentat o țintă terapeutică în tratamentul psoriazisului datorită capacității de acțiune asupra celulelor imune rezidente în piele cât și asupra keratinocitelor. IL-10 are în ansamblu un rol de a limita procesul inflamator prin prevenirea unei supradimensionări a răspunsului imun. În primele studii efectuate administrarea subcutană de IL-10 a redus leziunile de psoriazis după 6-7 săptămâni de tratament [30].

În prezent se consideră că IL-10 are efect terapeutic în psoriazis datorită proprietăților sale dar modul de utilizare în clinică este încă în studiu.

Interleukina 20 Este o citokină din familia de citokine a interleukinei 10. IL-20 este implicată în procese proliferative în angiogeneză și în chemotaxie. IL-20 produce și o îngroșare a epidermului, acționând stimulator asupra diverselor categorii de celule din piele pentru a produce citokine proinflamatorii. În prezent se consideră că blocarea IL-20 poate fi o posibilă terapie în psoriazis [31]. Alte citokine care ar putea constitui o țintă terapeutică în psoriazis sunt: IL-4, IL-8, IL-12, IL-18 [30].

Modul de utilizare a terapiei imunologice

Acumularea de date privind terapia imunologică în psoriazis, formele artropatice dar și formele comune, ca și noutatea tratamentului au făcut ca să se poată elabora o serie de ghiduri privind modul de utilizare acestei terapii. Aceste ghiduri cuprind o serie de noțiuni sau moduri terapeutice pentru utilizarea terapiei imunologice. Valoarea lor este limitată în timp noțiunile cuprinse în aceste ghiduri putând fi îmbunătățite sau schimbate în funcție de experiența acumulată.

Majoritatea ghidurilor terapeutice privind terapia imunologică sunt focalizate pe răspunsul la câteva întrebări: care pacienți beneficiază de acest tip de terapie, ce preparat (schemă terapeutică) alegem cum evaluăm răspunsul și ce efecte secundare urmărim. La acestea se adaugă informarea și consensul pacientului propus spre tratament [29].

La prima întrebare răspunsul prezintă mai multe aspecte. În primul rând indicația majoră, o constituie psoriazisul artropatic. Tendința actuală este de a lărgi sfera de aplicabilitate a terapiei imunologice la psoriazisul pustulos, sau la psoriazisul vulgar mediu și sever dar rezistent la alte forme de tratament, terapia imunologică nefiind în prezent terapie de primă intenție. De altfel trebuie avut în vedere raportul risc/beneficiu în cazul terapiei imunologice comparativ cu același raport în cazul altor tipuri de terapii. În afară de indicația de afecțiune este necesară și indicația de pacient. Trebuie să ne asigurăm că starea clinică a pacientului ca și riscul individual de a dezvolta o serie de afecțiuni (tuberculoză, afecțiuni precanceroase, sindroame autoimune) nu interferează negativ cu efectele secundare cunoscute ale terapiei imunologice.

Alegerea preparatului este în prezent dificilă neexistând suficientă experiență clinică pentru fiecare preparat în parte și neexistând studii comparative între preparatele utilizate. Schema terapeutică este bine să fie cât mai apropiată de schemele cunoscute cu respectarea punctelor de control al rezultatelor obișnuite până în acel moment. O experiență clinică deosebită privind utilizarea unui preparat poate fi baza unor îmbunătățiri a schemei terapeutice clasice.

Efectele secundare nedorite apărute în cursul terapiei imunologice în psoriazis pot fi extrem de numeroase și cu un impact clinic apreciabil. Este explicabil deoarece se intervine (terapeutic) asupra unor celule (limfocitele T) sau citokine (TNF alfa) care au numeroase funcții în organism. Blocarea activității acestor structuri, chiar și parțială, duce la apariția a numeroase și variate efecte secundare care trebuie monitorizate.

În ceea ce privește aprecierea rezultatelor clinice s-au căutat metode obiective de apreciere a acestora. Se consideră în prezent că indicele de severitate a psoriazisului (PASI) poate fi un mod de apreciere obiectiv. În ceea ce privește psoriazisul pustulos, când indicele PASI este mai puțin utilizabil, s-a utilizat un indice care ia în considerație suprafața afectată, numit BSA (body surface area). Calitatea vieții s-a obiectivat prin indicele DLQI (Dermatological Life Quality Index).

Concluzii

În prezent terapia imunologică (biologică) în psoriazis reprezintă o alternativă la terapiile clasice din psoriazis. Este cert că acest tip de terapie are efecte clinice apreciabile în special în psoriazisul artropatic și în formele severe de psoriazis inclusiv psoriazisul pustulos. În prezent terapia imunologică nu este o terapie de primă intenție, fiind utilizată în special în cazurile rebele la alte terapii. Indicația efectuării terapiei imunologice în psoriazis presupune aprecierea raportului risc/beneficiu/cost pentru fiecare pacient. Efectele adverse, deși numeroase, au dus în puține cazuri la întreruperea tratamentului dar ele trebuie monitorizate și interpretate în contextul clinic al fiecărui pacient care a primit acest tip de terapie. În esență în prezent, terapia imunologică în psoriazis este o terapie pentru situații de excepție în evoluția psoriazisului.

Intrat în redacție: 5 mai 2008

Bibliografie

1. Cristofers E., Morowietz U. – Psoriasis in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Sixth Ed., editori: Freedberg MI, Eisen A., Wolff k., 2003, ol. 1, 42, 401-427.
2. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. – Psoriasis evolution of pathogenetic concepts and new therapies through phases of translational research. *British J. of Dermatol.* 2007, 157, 1103-1113.
3. Bos J.D., De Rie M.A. – The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations *Immunol. Today* 1999, 20, 40-46.
4. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Jhonson R. et all. – Response of psoriasis to a lymphocyte selective toxin (DAB 389IL-2) suggests a primary immune but not keratinocyte pathogenic bases. *Nat. Med.* 1995 1, 442-447.
5. Krueger J.G. – The immunologic bases for the treatment of psoriasis with new biologic agent. *J. Am Acad. Dermatol.* 2002, 46, 1-23.
6. Krueger J.G., Walters I.B., Miyazana M. – Successful in vivo blockade of CD25 on T cells by administration of humanized anti TAC antibodies to patients with psoriasis. *J. Am Acad. Dermatol.* 2000, 43, 448-458.
7. Gottlieb A.B., Lebwohl M., Shirin et all. – Anti CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: resum of pilot, multicenter multiple-dose, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, 43, 595-604.
8. Kruger G.G. – Current concepts and review of alefacept by the treatment of psoriasis *Dermatol. Clin.* 2004, 22, 407-426.
9. Lebwohl M., Christopher E., Langley R. – An international randomised, double-blind placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2003, 139, 709-717.
10. Papp Kim A. – The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006, 298, 7-15.
11. Ellis C.N., Krueger G.G. – Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 248-255.
12. Neider A.S., Lowes M.A., Gardner N. – Novel insight into agonistic mechanism of alefacept in vivo: differentially expressed gene may serve as biomarkers of response in psoriasis patients. *The Journal. Of Immunolo.* 2007, 178, 7442-7449.
13. Scheinfeld N. – Alefacept: its safety profile, afl-label uses and potential as part of combination therapy in psoriasis. *J. of Dermatol. Treatment* 2007, 18(4), 197-208.
14. Langewouters A.M., Bovenschen J.N., De Jong E.M. – The effect of topical corticosteroids in combination with alefacept on circulating T cell subsets in psoriasis. *J. of Dermatol. Treatment* 2007, 18 (5), 279-285.
15. Gordon K.B., Papp K.A., Hamilton T.K. – Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomised controlled trial *JAMA* 2003, 290, 3073-3080.
16. Menter A., Gordon K., Carey W. – Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2005, 141, 31-38.
17. Berends M.A., Maartje A.M., Diressen J, Rieke J.B. – Etanercept and efalizumab treatment for for high-need psoriasis. Effect and side effects in prospective cohort study in outpatients clinical practice. *J. of Dermatol. Treatment*, 2007, 18, 76-83.
18. Menter A., Gordon K., Corey W. – Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005, 141, 31-38.
19. Dogra A., Sachdeva S. – Biological therapy in psoriasis. *Indian J. Dermatol.Venerol. Lepros.*, 2006, 72 (4), 1-12.
20. Winterfield L., Menler A. – Psoriasis and its treatment with infliximab mediated tumor necrosis factor blockade. *Dermatol. Clin.* 2004, 22, 437-444.
21. Gotlieb A.B., Evans R., Li S., – Infliximab induction therapy for patients with severe plaque – type psoriasis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51, 4.
22. Reich K., Nestle FO., Papp Kim et al. – Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III multicentric double blind trial. *Lancet* 2005, 366, 1367-1374.
23. Reich K., Nestle F.O., Wu Y. – Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate to severe psoriasis. *European J. of Dermatol.* 2007, 17, 381-384.
24. Rich P.G., Christofer E.M., Reich K., Nestle F.O. – Baseline nail disease in patient with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J. Am.Acad. of Dermatol.* 2008, 58 (2), 224-231.
25. Poulalhon N., Begon E., Leblet C. – A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *British J. of Dermatol.* 2007, 156, 329-336.
26. Rigopoulos D., Korfitis C., Gregoriu S., – Infliximab in dermatological treatment: beyond psoriasis. *Expert Opinio non Biological Therapy*, 2008, 8(1), 123-133.
27. Gotlieb A.B., Matheson R.T., Love N. – A randomised trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch. Dermatol* 2003, 139, 1627-1632.
28. Ahmad K., Rogers S. – Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *British J. of Dermatol.* 2007, 156, 1010-1014.
29. Smith C.H., Ansley A.V., Barker J.N. – British Association of Dermatology guidelines for use of biological intervention in psoriasis. *British J. of Dermatol.* 2005, 153, 486-498.
30. Reich K., Bruck M., Grafe A. – Treatment of psoriasis with IL-10. *J. Invest. Dermatol.* 1998, 111, 1235-1236.
31. Numerof R.P., Asadullah K. – Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *Biodrugs* 2006, 20(2) 93-103.