

Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια μετά από χορήγηση ιντερφερόνης σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και πολλαπλή σκλήρυνση

A. Ζαντίδης¹
Φ. Ηλιάδης¹
Π. Μπραζιτίκος²
B. Μπουγάτσα¹
A. Χατζητόλιος¹
T. Διδάγγελος¹

Περίληψη

Μια από τις σπάνιες παρενέργειες της θεραπείας με ιντερφερόνες είναι η πρόκληση ή επιδείνωση αμφιβληστροειδοπάθειας. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι ιντερφερόνες κλάσης άλφα, που χρησιμοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας, παρουσιάζουν πιο συχνά αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια συγκριτικά με τις ιντερφερόνες κλάσης βήτα. Η εμπειρία στη χορήγηση βήτα ιντερφερονών σε ασθενείς που έχουν και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες για αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως π.χ. σακχαρώδη διαβήτη, είναι περιορισμένη. Η παρούσα ενδιαφέρουσα περίπτωση αφορά στη θεραπευτική χορήγηση ιντερφερόνης βήτα-1b λόγω πολλαπλής σκλήρυνσης σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1). Ο ασθενής κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσίασε σημαντική επιδείνωση της ήπιας και σταθερής μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας που είχε προ της έναρξης της θεραπείας, η οποία εξελίχθηκε σε παραγωγική μορφή και χρειάστηκε αντιμετώπιση. Η συζήτηση επικεντρώνεται στον ρόλο που πιθανώς διαδραμάτισε η ιντερφερόνη στην εξέλιξη αυτή.

Εισαγωγή

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια μικροαγγειοπάθεια που εμφανίζεται ως συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Διακρίνεται σε δύο μορφές, στην αρχική και λιγότερο σοβαρή μη παραγωγική μορφή, ή διαφορετικά, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος (ΔΑΥ), και στην ακόλουθη αλλά βαρύτερη μορφή, την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΠΔΑ). Η πρώτη χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικροανευρυσμάτων, αιμορραγιών, σκληρών και μαλακών εξιδρωμάτων και τελικώς ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς. Η εμφάνιση νεοαγγείωσης αποτελεί το κριτήριο για τη μετάπτωση στη δεύτερη και σοβαρότερη μορφή που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική έκπτωση της οπτικής οξύτητας λόγω αιμορραγίας του υαλοειδούς και σε πιο προχωρημένο στάδιο, αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς. Το οί-

¹ Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπ. Παθολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

² Α' Πανεπ. Οφθαλμολογική
Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ,
Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

δημα της ωχράς κηλίδας είναι ένα ακόμη χαρακτηριστικό εύρημα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) που μπορεί να εμφανιστεί και στις δύο μορφές¹.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της ΔΑ. Για τον λόγο αυτό, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος χωρίς απότομες αλλαγές στο γλυκαιμικό προφίλ, η ρύθμιση της υπέρτασης και η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας αναφέρονται ως οι βασικότεροι στόχοι πρόληψης και επιβράδυνσης της εξέλιξης της ΔΑ στη βιβλιογραφία. Οι τοπικές οφθαλμολογικές τεχνικές αντιμετώπισης της εγκατεστημένης ΔΑ συνίστανται στη φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς με Laser, στην ενδοφθάλμια χορήγηση αντι-αγγειογενετικών παραγόντων (π.χ., anti-VEGF) και στη χειρουργική προσέγγιση σε περιπτώσεις προχωρημένης ΔΑ, όπου εγκυμονεί ο κίνδυνος τύφλωσης, όπως είναι η ενδοϋαλοειδική αιμορραγία και η ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί έναν επιπρόσθετο – παρότι μη τροποποιήσιμο – επιβαρυντικό παράγοντα μιας και έχει βρεθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση, αλλά και την επιδείνωση της ΔΑ^{2,3,4}.

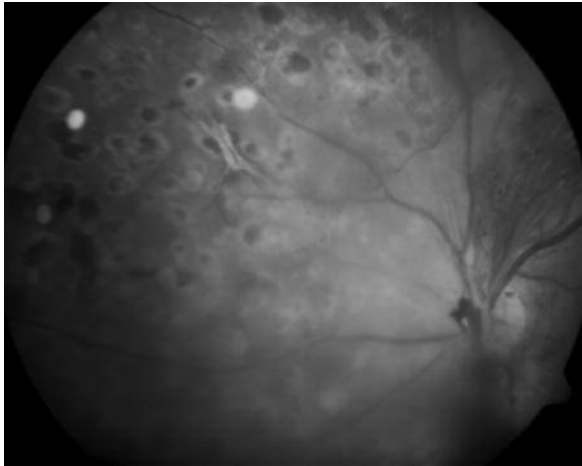
Οι ιντερφερόνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που ως κύριο ρόλο έχουν την κυτταρική άμυνα απέναντι στους ιούς. Διαθέτουν επίσης ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Κατατάσσονται σε τρεις τάξεις (άλφα, βήτα και γάμα) ανάλογα με τα κύτταρα από τα οποία παράγονται (λευκοκύτταρα, ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα αντίστοιχα). Οι ιντερφερόνες έχουν ποικίλες θεραπευτικές εφαρμογές στη σύγχρονη ιατρική πράξη όπως την αντιμετώπιση χρόνιων ιογενών λοιμώξεων (π.χ., ηπατίτιδες Β και C), νεοπλασματικών παθήσεων και εκφυλιστικών νευροπαθειών⁵. Συγκεκριμένα, η ιντερφερόνη βήτα χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ)⁶. Η ΠΣ θεωρείται ως μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλει τη μυελίνη. Ο συνδυασμός απομυελίνωσης και εκφύλισης του νευράξονα στα πλαίσια της ΠΣ οδηγεί σε προϊούσα ποικίλη νευρολογική συμπτωματολογία με ιδι-

αίτερο χαρακτηριστικό την πορεία της νόσου που παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις⁷.

Η αμφιβληστροειδοπάθεια, η οπτική νευρίτιδα και η απώλεια της οράσεως αναφέρονται σπανίως ως ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με ιντερφερόνες⁸. Η προκαλούμενη από ιντερφερόνη αμφιβληστροειδοπάθεια είναι παρενέργεια που παρουσιάζεται συχνότερα όταν χρησιμοποιούνται ιντερφερόνες κλάσης άλφα. Αν και η αιτιοπαθογένειά της είναι εν πολλοίς άγνωστη, έχουν αναπτυχθεί δύο υποθέσεις για την εξήγησή της. Η μία συνδέει την εμφάνισή της με την εναπόθεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, ενώ σύμφωνα με τη δεύτερη, η αμφιβληστροειδοπάθεια σχετίζεται με εμβολισμό λευκοκυττάρων στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς μετά από ενεργοποίηση του συμπληρώματος^{9,10}.

Περιγραφή περίπτωσης

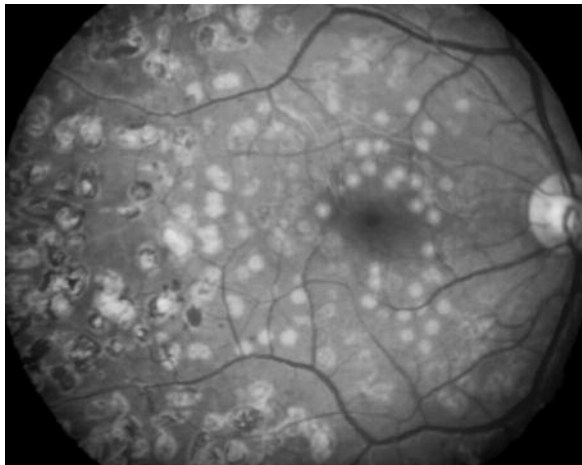
Ανδρας ασθενής ηλικίας 32 ετών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1) από 30ετία, παρακολουθούνταν σε τακτική βάση στο διαβητολογικό μας ιατρείο από το 1989. Η αγωγή του περιελάμβανε τέσσερις ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως (regular-regular-regular-NPH) και παρουσίαζε τις ακόλουθες επιπλοκές λόγω του σακχαρώδους διαβήτη: αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος και μικρολευκωματινουρία. Η ΔΑΥ ήταν ασυμπτωματική και ο ασθενής δεν έχρηζε θεραπείας, αλλά βρισκόταν υπό τακτική οφθαλμολογική παρακολούθηση. Για τη μικροαλβουμινουρία, ελάμβανε θεραπεία με αναστολέα υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Από το 1996 ο ασθενής παρουσίασε προοδευτικά επιδεινούμενες εστιακές κρίσεις επιληψίας. Από τον έλεγχο που έγινε τέθηκε η διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Το 2000, λόγω επιδείνωσης των κρίσεων, έγινε έναρξη θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1b 100 μονάδες ημέρα παρά ημέρα και επιπλέον του χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κορτιζόνη για μία εβδομάδα το έτος 2001 στο πλαίσιο αντιμετώπισης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Έκτοτε σε επαναληπτικούς οφθαλμολογικούς ελέγχους, επί τρία συναπτά έτη, διαπιστώθηκε προοδευτικά επιδεινούμενη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Συγκεκριμένα, οι βυθοσκοπήσεις έδειξαν νεοαγγείωση στον αμφιβληστροειδή με επέκταση στο υαλοει-



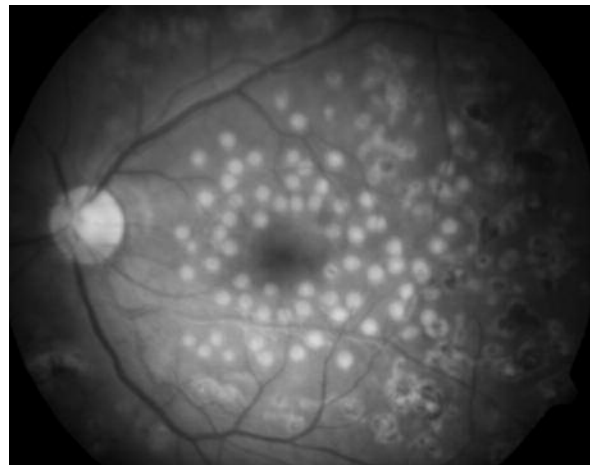
Εικόνα 1. Δεξιός οφθαλμός. Ανεπαρκής παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία, παραγωγική ναλοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια και αιμορραγία.



Εικόνα 2. Αριστερός οφθαλμός. Παραγωγική ναλοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια και αιμορραγία.



Εικόνα 3. Δεξιός οφθαλμός. Εικόνα κατόπιν ναλοειδεκτομής και συμπληρωματικής Laser φωτοπηξίας της ωχράς. Καθαρισμός της αιμορραγίας και υποχώρηση της νεοαγγείωσης.



Εικόνα 4. Αριστερός οφθαλμός. Εικόνα κατόπιν ναλοειδεκτομής και συμπληρωματικής Laser φωτοπηξίας της ωχράς. Καθαρισμός της αιμορραγίας και υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς.

δές, εκτεταμένες αιμορραγίες και οίδημα ωχράς. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία στις αρχές του 2004 χωρίς ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, παρατηρήθηκε περαιτέρω επιδείνωση της συμπτωματολογίας με έκπτωση οπτικής οξύτητας, επιβάρυνση της βυθοσκοπικής εικόνας (Εικ. 1, 2) και τελικώς ενδοϋαλοειδική αιμορραγία. Τον Μάιο του 2004 ο ασθενής υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη ναλοειδεκτομή και περιοχική Laser φωτοπηξία δίκην δικτύου (grid pat-

tern) (Εικ. 3, 4). Η ιντερφερόνη διακόπηκε μετά την ναλοειδεκτομή και ενώ ο ασθενής ήταν για μεγάλο διάστημα ελεύθερος νευρολογικών συμπτωμάτων. Σταδιακή υποχώρηση της νεοαγγείωσης και της ωχροπάθειας διαπιστώθηκαν στους επόμενους οφθαλμολογικούς επανελέγχους, που πραγματοποιούνταν ανά εξάμηνο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η οποία εξεταζόταν ανά τρίμηνο από το 1998, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη και

μετά το πέρας αυτής, ήταν 6,1% (Φ.Τ.<5,5) χωρίς αξιόλογη μεταβολή (εύρος τιμών 5,8-6,5%, SD 0,22).

Συμπεράσματα

Ο ασθενής μας παρουσίαζε ΔΑΥ λόγω μακράς διάρκειας διαβήτη και λόγω υποκειμένης διαβητικής νεφροπάθειας που θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ. Εντούτοις κανένας από τους παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εξέλιξη της ΔΑ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τα έτη 2000-2004 ώστε να θεωρηθεί ως αιτία της ραγδαίας επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Ειδικότερα, ο μεταβολικός έλεγχος του ασθενούς, που αποτελεί τον πιο ευμετάβλητο μεταξύ των παραγόντων κινδύνου, υπήρξε άριστος και σταθερός κατά τα έτη παρακολούθησης. Είναι αντιληπτό επομένως ότι η επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από μεταβολική εκτροπή του ασθενούς.

Η σύγχρονη αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνει τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα¹⁰, η οποία και χορηγήθηκε στον ασθενή μας. Μια από τις περισσότερες σπάνιες ανεπιθύμητες δράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνες είναι η προσβολή των οφθαλμών υπό τη μορφή της ισχαιμικής οπτικής νευρίτιδας και αμφιβληστροειδοπάθειας. Η συχνότητα της παρενέργειας αυτής κυμαίνεται από <1% μέχρι και 8,4%^{6,10,11,12,13,14}. Οι βιβλιογραφικές αναφορές αμφιβληστροειδοπάθειας που σχετίζονται με θεραπεία ιντερφερόνης στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι λιγότερες από τις ήδη περιορισμένες εργασίες που αφορούν στην προκαλούμενη αμφιβληστροειδοπάθεια από ιντερφερόνες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ιογενών ηπατίτιδων¹², στοιχείο που αποδεικνύει τη σπανιότητα της παρενέργειας αυτής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε κάποια από τις εργασίες αυτές ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρήθηκε προδιαθεσικός παράγοντας στην εμφάνιση αυτών των οφθαλμικών προσβολών¹². Στην παρούσα περίπτωση, η επιδείνωση της βυθοσκοπικής εικόνας στον ασθενή μας συνέπεσε απόλυτα χρονικώς με την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη. Επιπροσθέτως, η βελτίωση της εικόνας του αμφιβληστροειδούς που διαπιστώθηκε μόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας με την ιντερφερόνη βήτα-1b αποτελεί

ένα ακόμα στοιχείο που ενισχύει την αιτιολογική σχέση της ιντερφερόνης με την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η παρατήρηση αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες εργασίες όπου επίσης διαπιστώνεται βελτίωση βυθοσκοπικής εικόνας μετά τη διακοπή της θεραπείας^{9,10}.

Η πολλαπλή σκλήρυνση αυτή καθ' αυτήν προκαλεί διαταραχές του αμφιβληστροειδούς^{15,16,17}. Τα ευρήματα είναι ασυνήθη και ως τέτοια αναφέρονται η αμφιβληστροειδοπάθεια υπό τη μορφή της περιφλεβίτιδας των αγγείων, η ραγοειδίτιδα και η μείωση του πάχους των νευρικών ινών στον αμφιβληστροειδή.

Στην περίπτωση μας, η χορήγηση της ιντερφερόνης φαίνεται να ήταν η κύρια αιτία της επιδεινούμενης αμφιβληστροειδοπάθειας, αν και ο ΣΔ αλλά και η ίδια η πολλαπλή σκλήρυνση πιθανώς να συνέβαλαν κατά ένα μέρος σε αυτήν.

Abstract

Zantidis A, Iliadis F, Brazitikos P, Bougatsa V, Hatzitolios A, Didangelos T. Interferon-induced proliferative retinopathy in a patient with multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2013; 2: 126-130.

There are many clinical uses of interferon therapy in modern medicine. Interferons alpha are commonly used for the treatment of chronic hepatitis and interferons beta for the treatment of multiple sclerosis. As the application of interferon therapy includes new indications and becomes commonplace in contemporary clinical practice new side effects are being documented. A rare adverse effect of interferon therapy is retinopathy. Most cases of interferon-induced retinopathy are associated with interferon alpha. There is little experience on interferon beta-induced retinopathy especially when other causative factors for retinopathy, like diabetes mellitus, are present. Here, a case of a 32-year-old man with type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis receiving interferon beta-1b therapy is presented. The patient had mild diabetic nephropathy with microalbuminuria but normal serum creatinine and he was under angiotensin II receptor blocker therapy. He also had non-proliferative diabetic retinopathy before the onset of the interferon therapy, during which, he experienced blurred vision. Fundoscopy revealed pro-

liferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. The metabolic status of the patient expressed by glycosylated hemoglobin (HbA1c) did not change during interferon therapy and remained stable, with mean HbA1c less than 6.1%. Renal status also did not change. The patient underwent panretinal photocoagulation and vitrectomy. Interferon therapy was discontinued after vitrectomy because of improvement in neurological status. Since all major risk factors for progression of diabetic retinopathy such as glycemic control, hypertension, hyperlipidemia and treatment of nephropathy did not alter, progression of retinopathy may be attributed to interferon therapy. This assumption is further supported by the fact that fundoscopic examination showed reversal of neovasculation after interferon withdrawal.

Βιβλιογραφία

1. *Sherwin RS*. Diabetes mellitus. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition. Philadelphia: SAUNDERS, 2004; 1424-52.
2. *Yau JW, et al*. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64.
3. *Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, Bautista-Perez A*. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94: 126-32.
4. *Simó R, Hernández C*. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 71-80.
5. *Friedman RM*. Clinical uses of interferons. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 158-62.
6. *Gold R*. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255 (Suppl 1): 51-60.
7. *Rudick RA*. Multiple sclerosis and demyelinating conditions of the central nervous system. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition. Philadelphia: SAUNDERS, 2004; 2320-7.
8. *Willson RA*. Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38: 717-22.
9. *Longmuir R, Lee AG, Rouleau J*. Cotton wool spots associated with interferon beta-1 alpha therapy. *Semin Ophthalmol*. 2007; 22: 49-53.
10. *Sommer S, Sablon JC, Zaoui M, Rozot P, Hosni A*. [Interferon beta-1b retinopathy during a treatment for multiple sclerosis] *J Fr Ophthalmol*. 2001; 24: 509-12.
11. *Ockenfels M, Lisch W*. Ocular complications of adjuvant interferon therapy for malignant melanoma: a review. *Hautarzt* 2003; 54: 144-7.
12. *Stoffelns BM*. Interferon causes ischemic ocular diseases—case studies and review of the literature. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2006; 223: 367-71.
13. *Mallada-Frechán J, Abellán-Miralles I, Alfaro-Beltra ML, Medrano V, Muñoz-Gil MB, Fernández-Izquierdo S, Piñeras-Rodríguez L*. Retinopathy secondary to treatment with Interferon beta-1a in a patient with multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2005; 40: 482-4.
14. *Saito H, Suzuki M, Asakawa T, Kato S*. Retinopathy in a multiple sclerosis patient undergoing interferon-therapy. *Mult Scler* 2007; 13: 939-40.
15. *Chen L, Gordon LK*. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 315-20.
16. *Fragoso YD, Paggiaro MS, Mastromauro R, Jacondino Gda S, Wilson HM*. Literature systematic review on the ophthalmological side effects of interferons. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 306-10.
17. *Chan JW*. Recent advances in optic neuritis related to multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 203-9.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
 Ιντερφερόνη
 Πολλαπλή σκλήρυνση

Key-words:

Diabetic retinopathy
 Interferon
 Multiple sclerosis