

PSORIÁZA – NOVINKY V PATOGENÉZE A TERAPII

Zoltán Szép

Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Psoriáza je časté ochorenie, ktoré môže postihovať kožu, nechty aj kĺby. Postihnutie slizníc alebo očných štruktúr je raritné. Vyskytuje sa v rôznych klinických formách od miernych typov malého rozsahu až po závažné erythrodermie a pustulózne výsevy. Terapia je zložitá a závisí od veku pacienta a formy ochorenia. K priaznivému ovplyvneniu psoriázy sa využíva externá dermatoterapia, interná farmakoterapia a fototerapia. Výhodné sú kombinované liečebné režimy a tzv. rotačná terapia psoriázy.

Kľúčové slová: psoriáza, farmakoterapia, retinoidy, inhibítory kalcineurínu, monoklonové protilátky, fúzne proteíny.

Key words MeSH: psoriasis – farmakoterapia; retinoids; calcineurin – antagonists a inhibítory; protilátky monoklonové.

PSORIASIS – NEWS IN PATHOGENESIS AND THERAPY

Psoriasis is a common disease, affecting skin, nails and joints. Affection of the mucous membrane or structures of the eye is rare. There are many clinical forms ranging from mild types of the disease to severe erythrodermias and pustulous rashes. Therapy is complicated and depends on the age of the patient and type of the disease. External dermatotherapy, internal pharmacotherapy and phototherapy, all have beneficial effects on psoriasis. Combined treatment regimens and rotation therapy are very efficient.

Key words: Psoriasis, pharmacotherapy, retinoids, calcineurin inhibitors, monoclonal antibodies, fusion proteins.

Key words MeSH: psoriasis – drug therapy; retinoids; calcineurin – antagonists and inhibitors; antibodies, monoclonal.

Via pract., 2005, roč. 2 (3): 126–128

Úvod

Psoriáza je časté a preto dobre známe kožné ochorenie aj v kruhoch lekárov – nedermatológov a laikov. Pre svoj častý výskyt a závažný zdravotný, psychický a sociálny dopad sa vo vedúcich svetových výskumných centrách intenzívne hľadajú príčiny a patogenetické mechanizmy tejto choroby. Vychádzajúc z nových zistení o patofyziológii choroby sa paralelne vyvíjajú nové – podľa možnosti – kauzálne lieky. Posledná skupina vyvinutých liekov pôsobí na imunitné mechanizmy v koži – ide o tzv. „biological treatment“ (biologickú terapiu).

Vzhľadom na to, že psoriáza je chorobou, s ktorou sa stretáva každý praktický lekár často vo svojej ambulancii a vzhľadom na nové zaujímavé výsledky výskumov na poli patogenézy a terapie, náš článok si kladie za cieľ oboznámiť kolegov-nedermatológov s niektorými novými výskumnými výsledkami a terapeutickými novinkami.

História choroby

Psoriáza je odpradáva známa chorobou, termínom *psora* však boli označované rôzne kožné choroby. Grécke slovo *psora* znamená svrab, svrbenie a *Hippokrates* a jeho nasledovníci ho používali na označenie rôznych dermatóz: svrabu, psoriázy, lepy, neskôr syfilisu a iných infekčných chorôb s kožnými príznakmi. V *Biblii* je opísaná kožná choroba „bohaq“, ktorej opis zodpovedá psoriáze. Staroindická literatúra (kniha *Atharva-Véda*) presne opisuje príznaky psoriázy pod názvom „vicharchika“. V starogréckej literatúre *Hippokrates* vo svojom diele *Corpus Hippocraticum* tiež opisuje psoriázu a ako prvý opisuje psoriázu nechtov.

V rímskej literatúre *Celsus*, v arabskej literatúre *Avicenna* píše o tejto chorobe. Stredovek neprial rozvoju dermatológie, ktorá sa ako samostatný medicínsky odbor začína rozvíjať až v 19. storočí. V r. 1808 *Robert Willan*, zakladateľ anglickej dermatológie detailne charakterizuje rôzne formy psoriázy a prvýkrát nazve túto chorobu „psoriázou“. V 19. storočí *Ferdinand Hebra* vykoná histologické vyšetrenie psoriatických lézií v rôznom štádiu ich vývoja a zistí histopatologický podklad kožných zmien. V 20. storočí nastáva rozmach *mikrobiológie* a objavujú sa úvahy o infekčnej etiológii psoriázy. Rozvoj *biochémiie* má za následok rozpoznanie mnohých metabolických zmien v psoriatickej koži, neskôr sa skúma vplyv enzýmov a hormónov. Poukáža sa na význam cyklických nukleotidov a poliamínov ako regulátorov bunkového cyklu a význam prostaglandínov ako zápalových mediátorov. V dnešnej ére *molekulevej biológie* a *imunológie* sa záujem vedcov zameriava na imunopatogézu psoriázy, význam bunkových membrán a rôznych receptorových systémov v patofyziológii tejto dermatózy.

Základné epidemiologické údaje

Psoriáza sa vyskytuje na celom svete, ale frekvencia jej výskytu je rôzna. Všeobecne je výskyt veľmi častý v severných štátoch, častý v miernom podnebnom pásme a smerom k rovníku sa jej výskyt znižuje. Priemerný výskyt v Európe (vrátane stredo-európskeho regiónu) je 1,5%. Psoriáza sa môže objaviť v ktoromkoľvek veku, v detskom období. Podľa niektorých údajov je v detskom veku častejšia u dievčat, v dospelosti sa však pomer

postihnúť oboch pohlaví vyrovnáva. Prvé maximum výskytu je medzi 15.–25. rokom, druhé menej výrazné maximum medzi 57.–60. rokom.

Psoriázu z hľadiska nástupu ochorenia v súčasnosti rozdelujeme na dva typy. I. typ, tzv. „early-onset“ psoriáza s včasnou manifestáciou je charakterizovaná pozitívnou rodinnou anamnézou, typickou asociáciou s HLA-antigénmi, ťažším priebehom a výraznejším postihnutím nechtov. II. typ, tzv. „late-onset“ psoriázu s neskorým začiatkom charakterizuje prvá manifestácia vo vyššom veku, negatívna rodinná anamnéza psoriázy a chýbajúca asociácia s HLA-antigénmi.

Klinický obraz a diferenciálna diagnostika

Psoriáza patrí medzi *papuloskvamózne dermatózy*. Primárnou eflorescenciou je červená papula, ktorá je pokrytá suchými drobnými šupinami striebisto-bielej farby. Po postupnom odškrabaní často viacvrstvej šupiny je možné vyvolať bodkovité krvácanie na obnaženom povrchu papuly, tzv. Auspitzov fenomén. Papuly môžu byť rôznej veľkosti, podľa toho hovoríme o punktátnej (bodkovitej), guttátnej (kvapkovitej) a numulárnej (lat. *numulus* = drobný peniaz) psoriáze. Uvedené prejavy na koži nachádzame v *akútnom výsevovom štádiu* choroby a sú symetricky lokalizované na trupe a končatinách.

Chronické formy sú charakterizované často rozsiahlymi infiltrovanými plochami (plakmi) v typickej lokalizácii: vo vlasatej časti hlavy, na laktách, kolenách a v bedrovej oblasti. Často sú postihnuté aj nechty, poznáme viacero klinických

foriem psoriázy nechtov. Najťažšími formami psoriázy sú artropatická psoriáza, generalizovaná pustulózná psoriáza a psoriatická erythrodermia.

Spúšťacími faktormi psoriázy sú infekcie (najčastejšie streptokokové, ale napr. aj HIV), traumy a lieky (antimalariká, systémové kortikosteroidy, lítium, β -blokátory).

V **diferenciálnej diagnostike** musíme odlišiť viaceré choroby. Akútne výsevové formy sa môžu podobáť parapsoriáze, pityriasis rosea, papulózny výsev sekundárneho štádia syfilisu (!), liekovým exantémom, generalizovaným mykotickým infekciám, ekzematidom a ďalším dermatózam. Psoriáza v kapiliciu môže byť mylne považovaná za seboroickú dermatitídu alebo mykózu. Psoriáza nechtov môže klinicky napodobňovať mykózu, rôzne onychodystrofiu, pachyonychia congenita a iné postihnutia.

Diferenciálno-diagnostické odlišenie uvedeňých chorôb je úlohou dermatovenerológa.

Patogenéza

Genetické faktory sú určujúcim momentom v patogenéze psoriázy. Boli objavené lokusy génov, tzv. „psoriasis susceptibility loci“, ktoré predisponujú k tejto chorobe. Hlavné lokusy sú lokalizované na chromozómoch 6p, 17q, 4q, 1q, 3q a gény sa označujú ako Psors 1–5. Najdôležitejším sa javí *chromozóm 6p*, kde bola zistená silná asociácia s HLA-C lokusom. Ďalšie významné lokusy asociované s psoriázou I. typu sú HLA-B13, -B17, -Cw6 a -DR7. V súčasnosti skúmanými génmi sú gén pre corneodesmin, MICA gén a gén HCR (Pg8). Uvedené gény kódujú epidermálne proteiny, exprimujúce sa vo zvýšenej miere v psoriatickej epiderme. Opísaný bol aj rad tzv. minoritných lokusov.

Výskumy objasnili dôležité mechanizmy imunopatogenézy psoriázy. V súčasnosti sa psoriáza považuje za (auto)imunodermatózu. V *histologickom obraze* vidíme hyperpláziu epidermy s akantotickými čapmi, s hyper- a parakeratózou na jej povrchu. V derme sú prítomné dilatované cievy a T-lymfocytový (TL) infiltrát. V súčasnosti väčšina autorov zastáva názor, že primárna porucha tkvie v imunitnom systéme a epidermálna hyperproliferácia je sekundárnym javom. V patogenéze psoriázy sú kľúčové *T-lymfocyty*, u ktorých bola dokázaná klonálna expanzia, ktorá poukazuje na antigénovú stimuláciu cez Langerhansove bunky (LB) epidermy špecifickým antigénom. Potenciálnymi antigénmi by mohli byť streptokokové superantigény (streptokokový pyrogénny exotoxín C a streptokokový M proteín) a L1 kapsidový proteín ľudského papilomavírusu typu 5. Dokázaná bola zvýšená produkcia antimikrobiálnych peptidov (tzv. β -defenzínov) psoriatickými keratinocytmi. Následkom antigénovej stimulácie je aktivácia CD4+ a CD8+ T-lymfocytov. CD4+ Th1 (T helper)-lymfocyty produkujú IFN- γ , IL-2 a TNF- α , β . Uvedené látky vedú k hyperproliferácii keratinocytov a prlivu neutrofi-

lov do epidermy. Liekmi upravujúcimi / normalizujúcimi proliferáciu a diferenciáciu keratinocytov sú acitretin a tazaroten. Hyperplázia epidermy je však spôsobená nielen nadmernou mitotickou aktivitou keratinocytov, ale aj ich zníženou apoptózou. Bola dokázaná zvýšená hladina anti-apoptotického proteínu Bcl-x v keratinocytoch, ktorej hladina sa zvyšuje pôsobením IFN- γ . Udržiavanie aktivácie T-lymfocytov sa deje mechanizmom skříženej reakcie medzi streptokokovým M proteínom a epidermálnym keratínom 14.

Vlastná aktivácia T – lymfocytov sa deje podľa mechanizmu IV. typu imunopatologickej reakcie podľa Coombsa a Gela: bunkovo sprostredkovanej oneskorenej hypersenzitivity s Th1 cytokinovým profilom. Reakcia je efektorovou odpoveďou na kožné (auto)antigény.

V aktivácii T-lymfocytov je kľúčovým momentom ich kontakt s Langerhansovými bunkami prezentujúcimi antigén. Aktivácia nastane kontaktom nasledujúcich molekúl, realizujúcich dve aktivačné signály. Uvedené molekuly sú lokalizované na povrchu LB a TL. Tzv. iniciálny signál zabezpečujú MHC molekuly (LB) a TCR (TL). Tzv. kostimulačný signál zabezpečujú LFA-3 (LB) a CD-2 (TL), ICAM-1 (LB) a LFA-1 (TL), B7-CD-28 (LB) a CD-80 (TL). Lieky, znemožňujúce vzájomný kontakt uvedených molekúl a brániace tak aktivácii T-lymfocytov a sekrécii cytokínov (ktoré sú zodpovedné za rozvoj psoriatickej lézie) sú alefacept a efalizumab.

Aktivované T-lymfocyty produkujú cytokíny IFN- γ , TNF- α , IL-2 (Th1 cytokinový profil). IL-2 pôsobí autokrinne cez IL-2 receptory Th-lymfocytov a výrazne tak zvyšuje ich proliferáciu. Lieky, ktoré blokujú syntézu a sekréciu IL-2 a ďalších cytokínov (cyklosporin, pimekrolimus) alebo znemožňujú jej autokrinné pôsobenie na TL blokovaním IL-2 receptorov (basiliximab, daklizumab), vedú k zastaveniu proliferácie TL a eliminácii ich imunitnej funkcie.

TNF- α je kľúčovým prozápalovým cytokínom, ktorý spúšťa celú cytokinovú kaskádu. Indukuje napr. tvorbu ďalších zápal vyvolávajúcich cytokínov (IL-1, IL-8), zvyšuje expresiu adhézných molekúl (ICAM-1, HLA-DR) na keratinocytoch a endoteliách a zvyšuje ich proliferáciu. Lieky, ktoré vyviažu molekulu TNF- α a tým znemožňujú rozvoj horeuvedených zápalových zmien, sú infliximab a etanercept.

Terapia

Terapia psoriázy je zložitá a do značnej miery závisí od formy a rozsahu choroby. Kým miernejšie formy liečime externou dermatoterapiou a/alebo rôznymi fototerapeutickými postupmi, ťažšie formy (na predchádzajúcu terapiu rezistentné, generalizované, pustulózne, artropatické či erythrodermické) sú indikáciou k internej farmakoterapii. Štandardnú (a aj u nás dostupnú) liečbu psoriázy prehľadne uvádzame v tabuľke 1. V podkapitole *Terapeutické novinky* uvádzame novšie progresívne možnosti liečby.

I. Štandardná terapia

Tabuľka 1. Štandardná terapia psoriázy

1. Lokálna terapia

- saliciláty
- dechty
- ditranol
- steroidy
- analógy vitamínu D3

2. Fototerapia

- UVB
- narrow band UVB (311 nm)
- PUVA

3. Celková terapia

- antibiotiká
- acitretin
- metotrexát
- cyklosporin

II. Terapeutické novinky

Retinoidy

Štandardne používaným p. o. retinoidom je **acitretin**. Pôsobením cez jadrové receptory upravuje diferenciáciu, proliferáciu a keratinizáciu epidermálnych buniek. Dávkuje sa 0,5–1,0 mg/kg/deň. Pre nežiaduce vedľajšie účinky liečby je potrebný klinický a laboratórny monitoring pacienta (9).

Dobry liečebny efekt má lokálny selektívny retinoid **tazaroten**. Aplikuje sa vo forme gélu 1 x denne. V zahraničí sa testuje jeho p. o. forma, ktorá má lepší bezpečnostný profil než acitretin (6).

Inhibitory kalcineurínu

Cyklosporin je p. o. imunosupresívum, ktoré bráni syntéze a sekrécii IL-2 (aj IL-4 a IFN- γ) z Th-lymfocytov, a tak blokuje ich ďalšiu proliferáciu. Mechanizmom je blokáda kalmodulin-kalcineurínového komplexu v cytoplazme TL, ktorý cez viaceré medzistupne podporuje transkripciu génov uvedených cytokínov. Cyklosporin oslabuje aj antigénovú prezentáciu LB. Podáva sa v dávke 3 mg/kg/deň. Pre nežiaduce účinky je potrebný pravidelný klinický aj laboratórny monitoring pacienta (1).

Podobným mechanizmom účinku pôsobí aj lokálny imunomodulátor **pimekrolimus**. V zahraničí sa skúša aj jeho p. o. forma.

Monoklonové protilátky a fúzne proteíny – tzv. biologická terapia

Monoklonové protilátky a fúzne proteíny sú molekuly umelo syntetizované pomocou bioinžinierskych metód. Ako terapeutické prostriedky v liečbe psoriázy sú príslubom. Mechanizmus ich účinku vychádza z nových poznatkov patogenézy psoriázy, a preto pôsobia selektívne na kľúčové body rozvoja zápalových zmien. Majú málo nežiaducich účinkov, väčšinou vo forme tzv. flu-like reakcií (cefalea, febrilita, myalgia, nauzea, flush, rash). Dávkujú sa i. v., i. m. alebo s. c.

Kľúčovým cytokínom v patogenéze psoriázy je TNF- α . Moderné terapeutické stratégie vychádzajú

z myšlienky zablokovať účinok tohoto cytokínu a tak odstrániť jeho prozápalový efekt. Ide o tzv. „anti-Tumor necrosis factor- α therapy“ (infliximab a etanercept) (4, 8).

Infliximab je humanizovaná, chimerická, anti-TNF- α monoklóňová IgG1 protilátka, ktorá sa naviaže na TNF- α a znemožní tak jej kontakt s TNF-receptorom. Výsledkom je eliminácia prozápalových účinkov TNF- α . Infliximab má protizápalové účinky, znižuje zrýchlenú celulárnu kinetiku keratinocytov a normalizuje apoptózu. Podáva sa v dávke 5–10 mg/kg v i. v. infúzii, každých 4–8 týždňov. Odporúčaná dĺžka liečby je podľa rôznych štúdií rôzna. Nežiaduce účinky sú minimálne. Uvažuje sa o možnom použití infliximabu ako o vhodnom lieku na dlhodobú udržiavaciu terapiu psoriázy (2).

Etanercept je chimerický, rekombinantný fúzny proteín skladajúci sa z Fc-fragmentu IgG1 a p75 TNF- α receptoru, ktorý vyviaže TNF- α molekuly a blokuje tak ich väzbu na T-lymfocyty a keratinocyty. Následkom toho sa jej proinflatórne a proliferatívne účinky nemôžu uplatniť. Dávkuje sa 25 mg s. c. 2 x týždenne, celkovo 3 mesiace u kožného postihnutia, resp. 6–12 mesiacov u kĺbového postihnutia. U detí sa podáva v dávke 0,4 mg/kg s. c. 2 x týždenne. Nežiaduce účinky sú minimálne (5).

Alefacept je humánný fúzny proteín LFA-3-IgG1. Na IgG1 molekulu je naviazaná stimulačná molekula LFA-3. LFA-3 časť fúzneho proteínu

sa viaže na CD-2 receptor T-lymfocyty a tým ju blokuje, čím znemožní kontakt CD-2 s LFA-3 na Langerhansovej bunke. Tým sa odstráni stimulačný signál k aktivácii T-lymfocytov a aj ich zvýšená apoptóza. Dávkovanie alefaceptu je 7,5 mg i. m. príp. i. v., 1 x týždenne počas 12 týždňov. Nežiaduce účinky sú minimálne (3).

Efalizumab je humanizovaná monoklóňová protilátka proti lymfocytovému antigénu LFA-1. Inhibuje interakciu lymfocytového LFA-1 s molekulami ICAM-1 na povrchu LB. Výsledkom je zabránenie aktivácie TL. Iniciálna dávka je 0,7 mg/kg, nasledujúce dávky sú 1 mg/kg vo forme s. c. injekcií, 1 x týždenne, celkovo 12 týždňov. Liek je dobre tolerovaný, nežiaduce účinky sú minimálne (7).

V zahraničí sa skúšajú lieky **basiliximab** a **daklizumab**, čo sú monoklóňové protilátky namierené proti receptoru IL-2 na TL (3). Blokáda

tohto receptoru odstráni proliferáciu aktivovaných TL s nasledným poklesom cytokínovej sekrécie.

Pri horeuvedených liekoch sa ďalší klinický výskum bude zrejme zameriavať na vypracovanie vhodných a účinných liečebných schém. Rýchle postupujúci výskum na poli patogenézy a terapie psoriázy v krátkom časovom horizonte určite ďalej rozšíri naše liečebné možnosti.

Použité skratky

CD = cluster of differentiation, HLA = human leukocyte antigen, ICAM = intercellular adhesion molecules, IFN = interferon, Ig = imunoglobulín, IL = interleukín, i. m. = intramuskulárne, i. v. = intravenózne, LB = Langerhansova bunka, MHC = major histocompatibility complex, p. o. = perorálne, s. c. = subkutánne, TCR = T cell receptor, Th = T helper (pomocný) lymfocyt – typ 1 (Th1) a typ 2 (Th2), TL = T lymfocyt, TNF = tumor necrosis factor.

Literatúra

1. Ellis C, Fradin M, Messina J, a kol. Cyclosporin for plaque-type psoriasis. N. Engl. J. Med., 1991; 324: 277.
2. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, a kol. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet, 2001; 357: 1842–1847.
3. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J. Am. Acad. Dermatol., 2002; 46: 1–23.
4. La Duca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. Dermatol. Clin., 2001; 19: 617–635.
5. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, a kol. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. Lancet, 2000; 356: 385–390.
6. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, a kol. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs, 1997; 53: 358–388.
7. Pietrzak A, Podhorecka M, Chodorowska G, a kol. Efalizumab in the treatment of psoriasis. Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska, 2003; 58: 174–178.
8. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. Curr. Opin. Rheumatol., 2001; 13: 164–169.
9. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin et etretinate. J. Am. Acad. Dermatol., 1998; 39: 25–33.

Ostatná literatúra u autora

HARMONIZÁCIA ORGANIZMU

SWISS LAKTOBACILY "5"

s enterickým povlakom - najkompletnejšia a najsilnejšia formula na trhu,
5 kmeňov baktérií črevnej mikroflóry so 6 miliardami aktívnych buniek v jednej kapsule.

TESTOVANÉ
SLOVENSKÝMI
LEKÁRMÍ

DOSTANETE
V LEKÁRNI
DOSTANETE

- Harmonizácia črevnej mikroflóry
- Stimulácia imunitného systému, pomoc pri alergických ochoreniach
- Účinný pri chronických zápaloch, kandidózach, mykózach



SWISS LAKTOBACILY "5"

sa odporúčajú pri všetkých **chronických ochoreniach čreva, hnačke pri antibiotikách, ďalej pri infekčnej hnačke, coeliakii, laktózovej intolerancii, zápche a cirhóze. Laktobacily aktivujú imunitný systém pri alergiách.** Profylaktické podávanie sa osvedčilo v rodinách s atopickou dermatitídou. Pravidelné podávanie **znižuje výskyt alergických ochorení** a preukázateľne zlepšuje zdravotný stav alergikov. Pozitívne pôsobia na niektoré choroby z autoimunity. Osvedčené a úspešné je podávanie **pri pošvových zápaloch a urogenitálnych infekciách, plesňových ochoreniach kože.** Sú nepostrádateľným pomocníkom **regenerácie organizmu pri nádorovom ochorení, po chemoterapii, pri liečbe antibiotikami.** Predpokladá sa pozitívny vplyv na prevenciu karcinómu hrubého čreva u pacientov s genetickou predispozíciou.



Výhradný dovozca
produktov:

Swiss
Natural Sources™

