

Komorbidity u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění

doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Psoriáza je multifaktoriální choroba vznikající na genetickém podkladu. Na její manifestaci pod vlivem výbavných faktorů se podílí řada genů. V tomto směru existují možné souvislosti mezi psoriázou a jejími komorbiditami. Samotný psoriatický proces je zprostředkován imunitními mechanismy, kde hrají významnou roli aktivované T lymfocyty, ale i faktory nespecifické imunity. Zánětlivý proces u psoriázy může mít souvislost např. s některými kardiovaskulárními chorobami. Zvláště u těžkých forem psoriázy je tedy účinná celková léčba nezbytná. Biologická léčba představuje v tomto směru významný přínos.

Klíčová slova: psoriáza, multigenní podklad, komorbidity, léčba.

Comorbidities in psoriasis – a new perspective of an old disease

Psoriasis is multifactorial disease with manifestation on genetic background. The manifestation under provoking factors is the result of many genes. There are some possible associations between psoriasis and comorbid conditions in this way. Psoriasis is driven by immune mechanisms with important role of activated T lymphocytes and some factors of non specific immunity. Inflammation in psoriasis could be connected i. e. with some cardiovascular diseases. Especially in severe psoriasis effective systemic treatment is necessary. Biologicals are hopeful in this way.

Key words: psoriasis, multigenic background, comorbidities, treatment.

Dermatol. praxi 2009; 3(2): 63–66

Psoriatické procesy v kůži představují komplexní kožní imunitní reakci s výraznou zánětlivou složkou a epidermální proliferací. Ve složitě patogenezí psoriázy existují důkazy o tom, že chorobu navozují a udržují především T lymfocyty, představující buňky získané, specifické imunity. Při aktivaci kožního imunitního systému u psoriázy probíhá několikastupňový proces v oblasti buněčných a molekulárních dějů. Samotný proces aktivace T lymfocytů je pro vznik psoriázy klíčový. Povaha předpokládaného antigenu není jasná a není ani jisté, zda je pro vznik psoriatické reakce T lymfocytů s antigenem či autoantigenem nezbytná. Průběžné uvolňování prozánětlivých cytokinů z aktivovaných T lymfocytů a jejich účinky v epidermis jsou významným momentem. V patogenezí psoriázy hrají roli i mechanismy imunity vrozené, nespecifické, jejími hlavními humorálními součástmi jsou prozánětlivé cytokiny, především TNF alfa (tumor necrosis factor alpha) (1).

Psoriáza je multifaktoriální choroba, jejíž klinická manifestace je spuštěna akcí mnoha genů iniciovanou výbavnými faktory, především vlivy prostředí. Některé z těchto genů mají pod kontrolou závažnost regulací zánětlivého procesu, jiné jsou pro psoriázu jedinečné. V jedné rodině mohou nastat různé kombinace těchto genů, což dává chorobě značnou klinickou i genetickou šíři. Při mnoha lokusech genů vnímavosti pro psoriázu existuje možnost, že některé geny

přispívají k více než jedné multifaktoriální chorobě. Například v kandidátní oblasti pro psoriázu 16q byl také určen gen pro Crohnovu chorobu NOD2. Přitom riziko vzniku psoriázy u nemocných s Crohnovou chorobou je 7× větší než v celé populaci.

Na tomto genetickém pozadí patrně můžeme hledat základní souvislost psoriázy s některými jejími komorbiditami (1, 2, 3).

Již dlouho známé komorbidity u psoriázy zahrnují psychologické změny a psychiatrické poruchy, psoriatickou artritidu a zánětlivou chorobu tlustého střeva. Zánět je jedním ze základních způsobů obranné odpovědi organismu. Zánět je hlavní příčinou chorobných stavů. Je zásadním dějem v imunitě protinfekční a protinádorové, uplatňuje se u autoimunitních procesů a v transplantační medicíně. Chronické zánětlivé choroby tvoří 5–7 % lidských onemocnění vůbec. V současné době se pro ně zavádí termín **chronické zánětlivé systémové choroby (chronic inflammatory systemic diseases, CISDs)**. Předpokládá se zde patologický mechanismus spouštěný přes signalizaci TLR (toll-like receptorů), vedoucí k chronické stimulaci lymfocytů typu Th17 a následnému zánětu se systémovým přesahem. Ten může, mimo jiné, prostřednictvím vyšších hladin některých cytokinů (především IL-1, IL-6, TNF), proteinů akutní fáze a komplementu vést i k poškození kardiovaskulárního systému. Bylo potvrzeno,

že CISD navozují stav inzulinové rezistence, kde se účinky inzulinu přesouvají do pro-aterogenního milieu s následnou endoteliální dysfunkcí; výše uvedené cytokiny navíc působí prokoagulačně a protromboticky (4).

Narůstají poznatky o asociaci lupénky s metabolickou dysfunkcí včetně obezity a metabolického syndromu, dále s kardiovaskulárními chorobami s následným dopadem na morbiditu a mortalitu.

Zánětlivé mechanismy u psoriázy a komorbidit s psoriázou spojených jsou podobné v působení prozánětlivých cytokinů produkovaných Th1 lymfocyty (T pomocnými lymfocyty cytokinového profilu 1). Pro účinnou léčbu psoriázy a s ní spojených komorbidit může být přínosem integrovaný přístup zasahující kožní i systémové projevy zánětu.

Nejlépe popsanou komorbiditou u psoriázy je psorická artritida, postihuje 10–30 % nemocných s psoriázou. Závažnost psoriázy může mít vliv na prevalenci PsA, ale ne na stupeň kloubního poškození.

Zánětlivé choroby střeva (inflammatory bowel disease, IBD), především Crohnova nemoc, se rovněž více vyskytuje u pacientů s psoriázou, s relativním rizikem 2,9.

S psoriázou je zjevně spojeno vyšší riziko vzniku malignit, především lymfomů, avšak došavadní údaje však nejsou zcela konzistentní. Toto může být dáno samotnými imunitními

mechanizmy působícími v patogenezi psoriázy, ale určité systémové léky, např. methotrexát ve vysokých dávkách a PUVA, mohou rovněž ke karcinogenezi přispět.

Psoriáza je významně spojena se snížením kvality života (health-related quality of life, QoL; psoriasis disability index, PDI), což je patrné zvláště u kloubního postižení. Dopad psoriázy na kvalitu života je srovnatelný s jinými významnými chronickými chorobami – např. nádory. A psychosociální a psychosomatický dopad psoriázy by neměl být podceňován. Téměř polovina pacientů uvádí negativní vliv onemocnění na jejich denní aktivity, u třetiny nemocných je vyšší skóre úzkosti až u dvou třetin nemocných se vyskytují deprese. Nelze opomenout suicidální tendence u psoriatiků. Podobně jako u metabolického syndromu se i u psoriázy pohybuje výskyt depresí v 20–30 % případů.

Existují souvislosti mezi psoriázou a volbou životního stylu majícího vliv na celkové zdraví pacienta. To může přímo přispět k různým komorbiditám. Psoriatici kouří dvojnásobně oproti celé populaci; kouření balíčku cigaret denně je přitom spojeno s více než dvojnásobným rizikem klinicky závažnějšího průběhu psoriázy. Zvláště silná asociace existuje mezi kouřením a palmo-plantární pustulózní psoriázou. V některých studiích u středně těžkých až těžkých psoriatiků byla také zjištěna až dvojnásobná konzumace alkoholu oproti kontrolám.

Asociace mezi psoriázou a obezitou byla prokázána v mnoha studiích. Obezita je ve srovnání s celou populací u psoriatiků častější. Ve skupině s těžkou psoriázou oproti mírnějším formám je výskyt obezity také vyšší. Ačkoliv kauzální povaha vztahů mezi psoriázou a obezitou je nejasná, proces zprostředkovaný prozánětlivými cytokiny produkovanými lymfocyty typu Th1 je společný psoriáze i obezitě a považuje se za ústřední v patogenezi u obou těchto stavů. Zvláště pak prozánětlivé cytokiny produkované v kůži mohou přímo přispívat k zánětlivému ději v tukové tkáni a navozovat obezitu. Oproti tomu se ústřední zánětlivé mechanismy u metabolické dysfunkce při obezitě mohou u psoriázy podílet na zánětlivém ději v dermis. Metabolický syndrom (MS), který zahrnuje řadu rizikových faktorů – obezitu, dyslipidemii, hypertenzi a intoleranci glukózy, je významným předstupněm kardiovaskulární choroby a představuje větší kardiovaskulární riziko než jeho jednotlivé složky. U psoriázy můžeme vidět ve zvýšené míře komorbiditu spojené s metabolickým syndromem – zvýšenou prevalenci obezity, DM 2. typu, arteriální hypertenzi, hyperlipidémií a nemoci

koronárních arterií – všechny jako významné komorbidity; jejich počet narůstá se závažností psoriázy. Navíc kombinace těchto stavů, kterou již můžeme považovat za prezentaci metabolického syndromu, je významně častější u pacientů s těžkou psoriázou (5, 6).

V italské studii u hospitalizovaných pacientů (338) ve věku nad 40 let byl metabolický syndrom ve spojení s psoriázou častější než u jiných kožních chorob. Specifické komponenty MS – abdominální obezita a hypertriglyceridemie jsou také u psoriázy významně častější. Navíc byla v této studii zjištěna zvýšená prevalence metabolického syndromu u pacientů s psoriázou nezávislá na obezitě (7).

Souvislost mezi kardiovaskulárními chorobami a psoriázou je známá od roku 1960. Nyní víme, že zánět řízený Th1 lymfocyty má ústřední význam v patogenezi aterosklerózy i infarktu myokardu (IM) (5).

Asociace s vyšší prevalencí kardiovaskulárních rizikových faktorů a metabolickým syndromem u pacientů s psoriázou, zvláště pak u nemocných s těžkou formou choroby, vedla k tvrzení, že sama psoriáza může být nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění, včetně IM.

Zjištění, která by toto podporovala, jsou však kontroverzní. Jedna studie u hospitalizovaných pacientů s psoriázou uvádí 50% riziko kardiovaskulární mortality (8). Předchozí studie takové riziko neuvádějí. Nejnověji však bylo zjištěno, že po korekci na obvyklé kardiovaskulární rizikové faktory, psoriáza zůstává nezávislým rizikovým faktorem pro infarkt myokardu. Relativní riziko IM bylo závislé na věku a závažnosti choroby, pacienti mladí a pacienti se závažným postižením měli toto riziko vyšší. Některé klinické faktory ve spojení s psoriázou mohou vysvětlit výše uvedená zjištění. U lehké psoriázy se v počátcích (při vzplanutí) objevuje abnormální profil lipidů, zvýšené jsou frakce LDL (low density lipoproteins) i HDL (high density lipoproteins). Taková predispozice může u pacienta v budoucnu přispět k rozvoji metabolické dysfunkce. Nemocní s psoriázou mají významně vyšší výskyt kalcifikací koronárních arterií predisponujících k ateroskleróze; psoriáza sama je nezávislým rizikovým faktorem pro aterosklerózu. Jak již bylo zjištěno u revmatoidní artritidy, nezávislé faktory asociované s chorobou mohou přispět ke kardiovaskulární komorbiditě.

Ve srovnání s normální populací umírá muž s psoriázou o 3,5 roku dříve, žena o 4,5 roku.

Jiná recentní studie na 50 000 pacientech z Newfoundlandu, Labradoru a Kanady pát-

rala po komorbiditách; zjistila výskyt diabetu ve 12 % u těžké psoriázy, 10–12 % u psoriázy lehké až střední, v ostatní populaci v 4 %. Navíc 44 % úmrtí u pacientů s psoriázou je dáno kardiovaskulárními příčinami oproti 36 % v celé populaci (4).

Poznatky o ústřední roli zánětlivého procesu v patogenezi psoriázy vedl k vývoji a terapeutickému užití tzv. biologik působících proti aktivaci T-lymfocytů (efalizumab a alefacept) a biologik působících proti mediátorům následné zánětlivé kaskády (skupiny blokátorů TNF alfa – infliximab, adalimumab a etanercept).

Patogenetické dráhy, které vedou k perzistujícímu zánětu nízkého stupně, jsou rovněž přítomny u komorbidit výše uvedených. Se zánětem nízkého stupně je spojena obezita, kde v cirkulaci hladiny TNF alfa, IL-2, IL-6 a CRP (C-reaktivního proteinu) pozitivně korelují s indexem tělesné hmotnosti – patrně pod vlivem makrofágů infiltrujících tukovou tkáň. Existují rovněž podobnosti mezi psoriázou, metabolickým syndromem a aterosklerózou – všechny tyto stavy jsou charakterizovány zánětlivým procesem řízeným cytokiny Th1 profilu.

Povaha takto častých mechanismů u různých chorobných stavů však zůstává nejasná. Nyní víme, že psoriáza a její komorbidity sdílejí stejné či obdobné zánětlivé mechanismy. Optimální by bylo doporučit takovou terapii, která zasahuje na úrovni zánětu stojícího za těmito stavy – jak psoriázou, tak komorbiditami.

Normalizace hladin zánětlivých mediátorů a následně omezení zánětu tedy může být důležitým mechanismem pro dlouhodobý úspěch léčby psoriázy, což na druhé straně vede současně i k omezení metabolické dysfunkce a kardiovaskulárního rizika. A navíc, účinná léčba komorbidit může u psoriázy snížit aktivitu choroby a její závažnost.

U revmatoidní artritidy byla vytvořena klinická léčebná doporučení, zahrnující jak základní onemocnění, tak i kardiovaskulární komorbiditu. Např. statiny u revmatoidní artritidy redukují rozsah zánětu i aktivitu choroby.

Léčba statiny účinně redukuje hladiny CRP u pacientů s akutní koronárními syndromem a u RA nasazení statinů vede k významné redukci hladin CRP a TNF-alfa, stejně tak k významnému zlepšení aktivity choroby a skóre choroby.

Bylo prokázáno, že methotrexát může snížit kardiovaskulární mortalitu u pacientů s revmatoidní artritidou. Ačkoliv recentně neexistují žádné údaje o snížení mortality u psoriázy, ochranný účinek methotrexátu na cévní systém je nesporný.

Methotrexát je nicméně hepatotoxický a u pacientů s psoriázou léčených fotochemoterapií PUVA znamená použití methotrexátu zvýšené riziko vzniku lymfomů.

Zvýšené riziko lymfomů nebylo zaznamenáno u pacientů léčených cyklosporinem A, ale vyšší riziko non melanomových kožních nádorů bylo zjištěno u pacientů léčených 2 roky cyklosporinem, kde předcházela léčba methotrexátem.

Studie u pacientů s revmatoidní artritidou potvrdily, že rovněž blokátory TNF alfa mohou mít kardioprotektivní účinek.

Malá srovnávací studie uvádí, že adalimumab ve srovnání s placebem signifikantně zvyšuje hladiny projekčního HDL. Retrospektivní studie u 992 pacientů s revmatoidní artritidou léčených blokátory TNF alfa ve srovnání s konvenční terapií uvádí signifikantní snížení kardiovaskulárních příhod v rámci léčby biologiky.

Zcela nedávno bylo zjištěno, že pacienti dobře reagující na léčbu blokátory TNF alfa vykazují dvojnásobné snížení rizika infarktu myokardu ve srovnání se skupinou léčenou konvenčními systémovými léky. Jiná studie uvádí u pacientů s RA léčených blokátory TNF alfa snížení počtu úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Podobné účinky mají i biologika působící na úrovni aktivace T lymfocytů (4).

Na komorbidity bychom měli pamatovat též při volbě terapie. Mohou ovlivnit jak biologickou dostupnost léčby, tak její účinnost. Např. alkoholismus nebo psychiatrické poruchy mohou omezit vstřícnost nemocného vůči léčbě. Rovněž obezita může negativně ovlivnit účinnost biologické terapie. Efalizumab a infliximab jsou podávány v dávkování dle tělesné hmotnosti, kdežto léky s fixním dávkováním, jako je etanercept, alefacept a adalimumab, mohou být při obvyklém dávkování u obézních pacientů

méně účinné. Léčba blokátory TNF alfa může také vést k nárůstu tělesné hmotnosti. Otázkou je, zda se jedná o přímé účinky léků či o přírůstek váhy v důsledku zlepšení kvality života. Farmakokinetika a vedlejší účinky terapie mohou mít rovněž vliv na komorbidity. Methotrexát je kontraindikován u pacientů s postižením jater a může dále nepříznivě ovlivnit metabolismus glukózy u pacientů s diabetem. Cyklosporin A může vést k renální dysfunkci. Některé léky (betablokátory) mohou exacerbovat psoriázu.

Je jasné, že budoucí léčba psoriázy musí být individualizována. Integrovaný přístup dermatologa ve spolupráci s kardiologem či dalšími specialisty je velmi žádoucí.

Závěr

Komorbidity u psoriázy jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou. Zahrnují stavy dlouhou dobu známé, které mohou mít nepříznivý efekt na délku života a jeho kvalitu, jako je obezita, metabolické dysfunkce a kardiovaskulární onemocnění. Psoriáza a mnoho s ní spojených komorbidit sdílí určité společné patofyziologické mechanismy. Omezení aktivity choroby a závažnosti jednoho nebo více konkomitantních stavů může příznivě ovlivnit závažnost dalších (7, 8). Zvláště zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s psoriázou znamená, že komplexní a multidisciplinární přístup k pacientovi je nezbytný – s omezením takových faktorů jako je kouření, dyslipidémie apod. Novým aspektem v péči dermatologa o nemocného s psoriázou je tedy aktivní vyhledávání komorbidit, zejména psoriatické artropatie a chorob metabolického syndromu, a apelování na udržování zdravého životního stylu, především u rizikových pacientů.

Integrovaný postup dermatologa ve spolupráci s kardiologem či dalšími specialisty je velmi

vhodný. Zřetelně tu vyvstává nutnost vstřícného přístupu a spolupráce také ze strany pacienta. Možná již v blízké budoucnosti u pacienta s psoriázou v žádoucí individualizaci terapie nastoupí farmakogenomický přístup se zřetelem i k možným komorbiditám.

Literatura

1. Vašků V. Etiopatogeneze psoriázy. In: Benáková, et al. Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2005: 47–58.
2. Barker JN. Immune pathogenesis of psoriasis. *Dermatol Today Tomorrow* 1992; 27: 8–11.
3. Bos JD, deRie MA, et al. Psoriasis dysregulation of innate immunity. *Br J Derm* 2005; 152: 1098–1107.
4. Gulliver W. Long term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Derm* 2008; 159(Suppl. 2): 2–9.
5. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis – common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Derm* 2008; 159(Suppl. 2): 10–17.
6. Camerin AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolite syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–375.
7. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolite syndrome in patients with psoriasis: a hospital based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68–73.
8. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–230.
9. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*, 2007; 157(4): 649–655.
10. Gulliver WP. Importance of screening for comorbidities in psoriasis patients. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(2): 133–135.

doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
I. dermatovenerologická klinika
FN u sv. Anny a LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno
vladimir.vasku@fnusa.cz

