

Psoriáza a zánětlivá onemocnění střev

MUDr. Kristína Gíbalová

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Lupénka je chronické zánětlivé neinfekční onemocnění kůže s multifaktoriální etiologií. Může se vyskytovat spolu s jinými imunitně zprostředkovanými onemocněními, včetně nespecifických střevních zánětů. Naše chápání základních patogenetických mechanismů se v posledních desetiletích zásadně prohloubilo a rozvíjí se společně s novými léčebnými postupy zaměřenými na dráhy a prozánětlivé cytokiny, které jsou popisovány v souvislosti s onemocněním. Psoriáza a IBD (Inflammatory bowel disease) se z pohledu patogenese významně překrývají, ale existují i rozdíly, které mají vliv na terapii.

Klíčová slova: psoriáza, zánětlivé onemocnění střev, terapie.

Psoriasis and inflammatory bowel disease

Psoriasis is a chronic inflammatory non-infectious skin disease with a multifactorial etiology. It can occur along with other immune-mediated diseases, including non-specific intestinal inflammation. Our understanding of the underlying pathogenetic mechanisms has deepened substantially in recent decades and is developing together with new therapies targeting pathways and pro-inflammatory cytokines that have been described in association with the disease. Psoriasis and IBD not only have significant overlap, but there are also differences that affect therapy.

Key words: psoriasis, inflammatory bowel disease, therapy.

Úvod

Psoriáza je imunitně zprostředkované chronické zánětlivé kožní onemocnění. Kromě genetické predispozice má na vývoj onemocnění vliv stres, fyzické trauma, streptokokové infekce, některé léky (jako jsou antidepresiva, antihypertenziva) a nadměrné užívání alkoholu. Vyskytuje se u téměř 2–3 % světové populace a má výrazný vliv na kvalitu života pacienta. Psoriáza je charakterizována nadměrnou proliferací a diferenciací keratinocytů, což je podkladem charakteristického klinického obrazu. Pacienti s lupénkou mají ohraňovanou chronickou erytematózní ložiska pokrytá stříbřitými šupinami, vyskytující se především v predilekčních lokalitách jako jsou kolena, lokty, pokožka hlavy a bederní oblast. U těžkých forem onemocnění dochází ke generalizaci projevů mimo predilekce (1).

Onemocnění je často spojeno s řadou komorbidit jako je psoriatická artritida, metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, deprese či úzkost. Další skupinou komorbidit jsou nespecifické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease). Společné klinické a imunologické rysy byly popsány mezi psoriázou a IBD z hlediska epidemiologie, patogenese a genotypu (2).

Koincidence psoriázy a IBD

Psoriáza a IBD jsou chronická, zánětlivá onemocnění. Ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova choroba (CD) jsou dva nejčastější zástupci skupiny nespecifických střevních zánětů. UC obvykle postihuje konečník a může se rozšířit do tlustého střeva s omezením zánětlivého procesu na sliznici a submukózní vrstvy, zatímco CD může postihnout kterékoli

místo trávicího traktu se segmentární distribucí lézí a zánětlivou infiltrací všech vrstev střevní stěny (3). Podle studií případů a kontrol je prevalence psoriázy 8,9 % u pacientů s CD, ale pouze 1,4 % v kontrolní skupině (4). Lee a kol. v roce 1990 udával výskyt psoriázy u pacientů s CD 9,6 %, zatímco v kontrolní skupině to bylo pouze 2,2 %, a výskyt psoriázy u příbuzných pacientů s CD 10 %, oproti 2,9 % v kontrolní skupině (5).

Lolli et al. provedli studii, kde zjišťovali, zda je IBD spojena se specifickými fenotypy psoriázy u pacientů. Dermatologické vyšetření bylo provedeno pro podezření na psoriázu u 251 pacientů s IBD, z nichž většina měla Crohnovu chorobu, menší část ulcerózní kolitidu. Psoriáza byla detekována u 25 % pacientů, s významně vyšším familiárním výskytem psoriázy ve skupině IBD, přičemž ale s mírnější zá-

važností než ve skupině bez IBD. Nejčastějším typem psoriázy byla ložisková forma v obou studijních skupinách. Nebyla nalezena žádná další korelace mezi psoriázou a charakteristikami pacientů, jako je věk, pohlaví, souběžná medikace či kouření (6).

Psoriáza i IBD mají multifaktoriální etiologii. Na jejich vzniku se podílí genetická predispozice, vliv environmentálních faktorů a imunitní dysregulace. Koincidence psoriázy a IBD se vyskytuje v různých klinických formách. Může se objevit jako souběžné onemocnění u jednoho pacienta, nebo jako paradoxní nežádoucí reakce související s léčbou (7).

Etiopatogeneze a genetická predispozice

Za poslední období došlo u psoriázy k výraznému pokroku při zkoumání imunopatologických mechanismů. Ukazuje se, že klíčový patogenetický mechanismus vede přes osu IL-23/IL-17.

Základním prozánětlivým cytokinem je TNF alfa, podobně jako u jiných imunitně zprostředkovaných onemocnění (8).

Významnou roli v počátečním stadiu onemocnění hrají antigen prezentující dendritické buňky (DC). Jejich aktivace vede k produkci IFN α v psoriatických ložiscích, který ovlivňuje zrání a aktivaci myeloidních dendritických buněk. Tyto aktivované DC začnou produkovat vysoké množství prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-23, IL-12 a IL-6 a dochází k diferenciaci T lymfocytů, zejména na subpopulaci Th1 a Th17. Ty následně produkují další cytokiny IL-17, IFN- γ , TNF a IL-22 a vzniká opakující se kaskáda zánětlivých reakcí (9).

Asociace mezi psoriázou a IBD je pozorovaná právě kvůli společným imunopatologickým mechanismům. Existují důkazy, že pomocné T-buňky (Th1, Th17, T-reg) a následná cytokinová dráha zprostředkovaná těmito buněčnými populacemi (TNF- α , IL-1, IL-12/23 a IL-6) působí na systémové úrovni (10).

Dalším společným ukazatelem je vliv genetických faktorů. Bylo zaznamenáno několik genetických korelací mezi psoriázou a IBD díky genomovým asociačním studiím (GWAS), které identifikovaly 13 lokusů pro psoriázu (označovaných jako PSORS1-13) a 28 lokusů pro IBD (označovaných jako IBD1-28) (11). Je známo, že nejdůležitější lokus náchylnosti

k psoriáze se nachází na chromozomu 6 (p21), velmi blízko k lokusu IBD (p23), který se podílí na patogenезi CD, a také velmi blízko genu kódujícímu TNF- α (12).

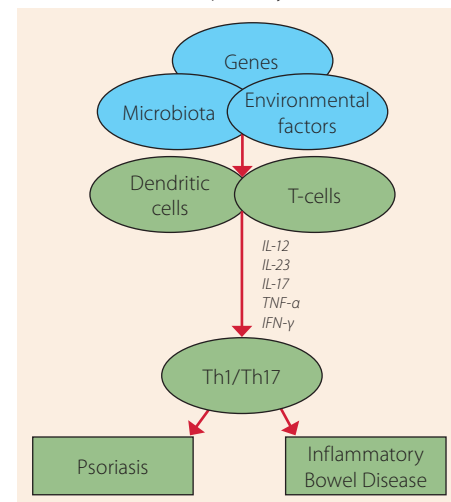
Terapie

Jak u psoriázy, tak u IBD vede kombinace genetických a environmentálních faktorů k aktivaci imunitního systému v postižené tkáni. Zdá se, že u obou onemocnění hrají TNF- α a IL-23 důležitou roli při podpoře zánětu, zatímco role dalších zánětlivých mediátorů, jako jsou IL-17 a IL-22, se u psoriázy a IBD liší, což se odráží i v odpovědi na cílenou léčbu. Další společnou léčebnou modalitou je konvenční léčba, která je u obou nemocí první linií systémové terapie (7).

Konvenční systémová léčba

Významným preparátem užívaným v dermatologické i gastroenterologické indikaci je metotrexát (MTX), který je indikován při terapii těžkých forem psoriázy a psoriatické artritidy (PsA). Při Crohnově chorobě se používá ve 2. linii při selhání azathioprinu. Při ulcerózní kolitidě není MTX indikován. Z kalcineurinových inhibitorů je při léčbě lupénky schválen cyclosporin A, který ale u IBD neprokázal dlouhodobou účinnost, a proto se v terapii nevyužívá. Celkové kortikosteroidy, azathiopin a sulfasalazin jsou schválené pouze u IBD, zatímco acitretin se využívá výhradně v léčbě lupénky (13, 14).

Obr. 1. Koincidence psoriázy a IBD

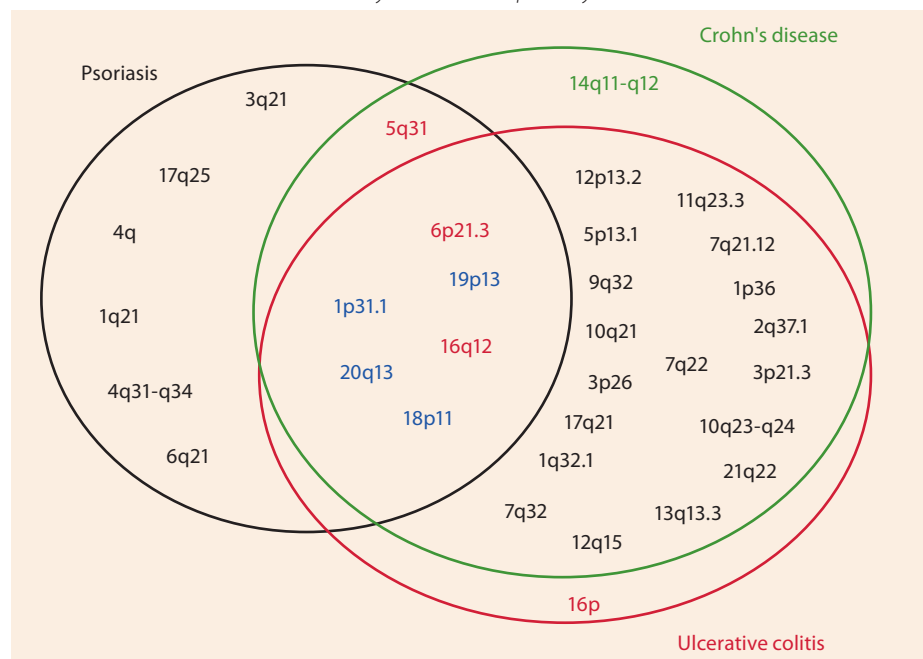


Cílená biologická léčba

Momentálně v léčbě IBD je k dispozici 6 biologických léků pokrývajících 3 různé molekulární cíle (TNF, IL-12/IL-23 a antiintegrinová terapie). Navíc jsou pro léčbu UC schváleny malé molekuly tofacitinib a upadacitinib, které inhibují dráhu JAK-STAT. Na druhé straně je pro terapii psoriázy k dispozici 12 originálních biologických léků pokrývajících 4 terapeutické cíle (TNF, IL-12/IL-23(p40), IL-23 (p19) a IL-17) a jeden preparát z kategorie tzv. malých molekul – apremilast.

Nejdéle a nejčastěji využívané preparáty při léčbě obou systémových onemocnění jsou inhibitory TNF- α , mezi které patří infliximab, adalimumab a jejich biosimilary a certolizumab.

Obr. 2. Genetická korelace lokusů náchylnosti k vzniku psoriázy a IBD



zumab pegol. Etanercept nevykázal dostatečnou efektivitu v léčbě IBD. Paradoxně se léčba inhibitory TNF- α může v individuálních případech podílet na de novo rozvoji psoriázy a méně často i IBD. Incidence této nežádoucí reakce spojené s terapií anti-TNF- α se odhaduje na 3–10 % léčených pacientů. Výskyt psoriatických lézí během anti-TNF léčby může mít tři základní vzorce:

1. psoriasiformní erupce s typickými histopatologickými rysy lékové reakce, vykazující lichenoidní nebo interface dermatitidu,
2. exacerbace preexistující psoriázy (pokud se kožní léze objeví u pacientů s psoriázou v anamnéze, obvykle se nacházejí na dříve nepostiženém místě a často mají atypický vzhled),
3. de novo psoriáza, nejčastěji palmoplantární pustulózní forma (16).

Dalším společným preparátem je inhibitor IL12/23 – ustekinumab, který se s vysokou afinitou váže na protein p40. Právě inhibice této podjednotky se ve studiích ukázala jako jako velmi účinná při léčbě pacientů s IBD i psoriázou

a data z reálné praxe tuto skutečnost potvrzují (17). Inhibitory IL-23 s vazbou na podjednotku p19 jsou další skupinou biologických léků, které mají v léčbě psoriázy významnou roli. Také u terapie IBD se inhibitory IL-23 jeví velmi nadějně, klinické studie prokázaly velmi dobré výsledky. Risankizumab je již schválen pro léčbu CD. U guselkumabu probíhá 3. fáze klinických studií. Podle výsledků studie GALAXI-1, v 2. fázi klinických studií v týdnu 12 terapie guselkumabem vedla k signifikantnímu klinickému a endoskopickému zlepšení oproti placebu a měla příznivý bezpečnostní profil (18).

Další moderní skupinou biologických preparátů určených pro léčbu těžkých forem psoriázy jsou monoklonální protilátky proti IL-17 a jeho receptoru (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab, brodalumab). V léčbě psoriázy tyto preparáty prokázaly výbornou účinnost jak v klinických studiích, tak v reálné praxi (19). Secukinumab a brodalumab byly rovněž hodnoceny v randomizovaných studiích pro středně těžkou až těžkou CD, ale ani v jedné z nich nebyla prokázána superiorita ve srovnání s placebem. Naopak, některé studie pou-

kazují na to, že inhibitory IL-17 mohou průběh IBD zhoršovat. Rozdílné výsledky a klinický efekt, které poskytuje inhibice IL-17 u psoriázy a IBD, dokumentují dílčí rozdíly v imunopatogenezi psoriázy a IBD (7).

Závěr

Psoriáza i nespecifické střevní záněty jsou chronická, recidivující imunitně zprostředkovaná onemocnění. Výstupy z metaanalýz a observačních studií dokazují podobný genetický podklad a imunopatogenezi. Existence paradoxních lékových reakcí při terapii inhibitory TNF alfa je rovněž dokladem společných patogenetických rysů obou skupin onemocnění. Za poslední období došlo ve vývoji účinných cílených molekul k výraznému pokroku, což mění perspektivy terapie chronických zánětlivých onemocnění. U psoriázy prokázaly léky cílené na interleukin-23 a interleukin-17 vyšší účinnost ve srovnání s anti-TNF, zatímco u IBD blokáda IL-17 není vhodná. Rostoucí nabídka dostupných léků navíc přináší možnosti výběru optimalizované léčby pro pacienta, což vyžaduje mezioborovou spolupráci.

LITERATURA

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133(2):377-385.
2. Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Am. J. Biol. Med.* 2020;93(1):97.
3. Baumgart DC, Sandborn W J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-1657.
4. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6(8):1349-1356.
5. Lee I, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am. J. Gastroenterol.* (Springer Nature). 1990;85(8):962-963.
6. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis phenotype in inflammatory bowel disease: a case-control prospective study. *J. Crohn's Colitis.* 2015;9(9):699-707.
7. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, et al. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2016;6:73-92.
8. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br. J. Dermatol.* 2021;184(1):14-24.
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1475.
10. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008;23(5):561-565.
11. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *BioMed Res. Int.* 2013.
12. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat. Genet.* 2009;41(12):1335-1340.
13. Kanwar A, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: What is new in non-biologic systemic therapy in the era of biologics? *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010;76(6):622.
14. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the management of ulcerative colitis. *Current gastroenterology reports.* 2011;13(5):475-485.
15. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, et al. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J. Intern. Med.* 2021;290(2):257-278.
16. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J. Crohn's Colitis.* 2012;6(5):518-523.
17. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020;20(4):399-406.
18. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the Phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1650-1664.
19. Yiu ZZ, Griffiths CE. Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12(1):1-4.