

Stredne ťažká až ťažká psoriáza – chronické systémové zápalové ochorenie

Moderate to severe form of psoriasis – a chronic inflammatory disease

Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Turoňová, L.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Chronická ložisková psoriáza je chronické erytematoskvamózne ochorenie, ktoré postihuje 2 – 3 % populácie. V etiopatogenéze stredne ťažkej až ťažkej formy psoriázy dochádza ku vzniku veľkého množstva prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL-6, IL-17, IL-20, IL-23), ktoré následne ovplyvňujú ostatné orgány a vedú k chronickému systémovému zápalu. Stredne ťažká až ťažká psoriáza je častejšie asociovaná s psoriatickou artritídou a tzv. kardiometabolickými komorbiditami ako sú obezita, hypertenzia, dyslipidémia, diabetes II. typu, endoteliálna dysfunkcia a ateroskleróza. Dlhodobu neliečenú stredne ťažkú až ťažkú psoriázu zvyšuje kardiometabolické riziko a to najmä u mladých pacientov. Rovnako sa zvyšuje aj morbidita. Klasická systémová liečba na jednej strane napomáha zlepšovať klinický obraz ochorenia a tým redukuje systémový zápal, na druhej strane prispieva ku vzniku kardiometabolických komorbidít. Biologická liečba psoriázy je vysoko účinná a na rozdiel od klasickej systémovej liečby nemá kumulatívnu orgánovú toxicitu. Niektoré práce potvrdzujú pozitívny vplyv biologickej liečby na zníženie kardiometabolického rizika a to hlavne u mladých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, kardiometabolické komorbidity, endoteliálna dysfunkcia

Abstract

Chronic plaque psoriasis is a chronic erythematous squamous disease affecting 2 – 3 % population. In the pathogenesis of moderate to severe form of psoriasis appear many proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-17, IL-20, IL-23), which subsequently influence other organs and lead to chronic systemic inflammation. Moderate to severe psoriasis is more commonly associated with psoriatic arthritis and so-called cardiometabolic comorbidities (obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes type II, endothelial dysfunction, atherosclerosis). Moderate to severe psoriasis not treated for a long time increases the cardiovascular risk, mostly in young patients, together with morbidity. On the one hand a classic systemic treatment helps to improve the clinical picture of the disease and diminishes systemic inflammation, on the other hand it leads to cardiometabolic comorbidities. The biologic treatment of psoriasis is highly effective and doesn't have the cumulative organ toxicity as the classic systemic treatment. Some articles confirm the positive influence of biologics on decreasing the cardiovascular risk, mainly in young patients with moderate to severe psoriasis.

Key words: psoriasis, cardiometabolic comorbidities, endothelial dysfunction

Úvod

V posledných desaťročiach sa výrazne zmenil pohľad na etiopatogenézu a liečbu psoriázy. Psoriáza sa donedávna klasifikovala ako chronický zápalový proces kože u celkovo zdravého pacienta, ak netrpel psoriatickou artritídou. Dnes sú závažné formy psoriázy považované za systémové zápalové ochorenie [1]. V priebehu etiopatogenézy psoriázy vzniká veľké množstvo prozápalových cytokínov mediovaných Th 1 a Th17 lymfocytmi, ktoré sa šíria krvným riečiskom do celého tela. Množstvo prozápalových cytokínov závisí od závažnosti ochorenia. Za najzávažnejšie formy sa považuje dlhotrvajúca a neliečená stredne ťažká až ťažká forma psoriázy. Chronický priebeh ochorenia a dlhodobá sekrecia zápalových cytokínov vytvára v tele chronický zápalový proces. Pacienti s ťažkými formami ochorenia majú 50%-né zvýšené riziko mortality, čo znamená skrátenie života o 5 rokov [2]. Komorbidity nazývame ochorenia, ktoré sú asociované so psoriázou

častejšia ako v bežnej populácii [3]. Komorbidity, ktoré spájajú psoriázu s chronickým systémovým zápalom prispievajú k zvýšeniu kardiometabolického rizika nazývame kardiometabolické komorbidity [4]. Významné zmeny nastali aj v pohľade na genetické pozadie ochorenia, ktoré okrem klasických psoriatických génov zahŕňa aj množstvo tzv. kandidátnych génov, ktoré sú spoločné pre psoriázu a psoriatické komorbidity.

Kardiometabolické komorbidity

Psoriáza a jej vzťah ku kardiometabolickým ochoreniam bola opísaná už v roku 1978, keď McDonald a Calabresi [5] publikovali štúdiu v skupine hospitalizovaných pacientov, na základe ktorej sa dokázala asociácia psoriázy a porúch arteriovenózneho systému. V posledných rokoch bolo publikované množstvo prác, kde bol dokázaný vplyv závažných foriem psoriázy na celkový organizmus, ktorý je

vystavený dlhodobému chronickému zápalu. Najvýraznejšie sa prejavilo zvýšené riziko infarktu myokardu u mladých psoriatikov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy[4].

U pacientov s ľahkými formami ochorenia, a to u nehospitalizovaných pacientov, nie je zvýšené riziko vzniku srdcového zlyhania a infarktu myokardu (IM) v porovnaní s bežnou populáciou.

Medzi kardiometabolické komorbidity zaraďujeme: obezitu, diabetes II. typu, hypertenziu, dyslipidémiu, nealkoholickú steatózu pečene a aterosklerózu.

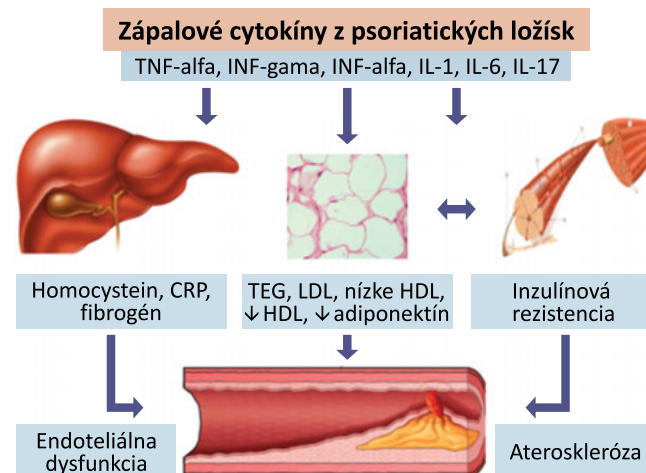
Metabolický syndróm a jeho asociácia so psoriázou bola popísaná vo viacerých prácach. V súbernej metaanalýze 12 štúdií, kde boli zhrnuté údaje od 41.853 pacientov so psoriázou a celkovým počtom 1,4 miliónov zúčastnených, bolo potvrdené takmer dvojnásobne zvýšené riziko u pacientov so psoriázou v porovnaní s kontrolnými skupinami (OR- 2,26,95 %, CI- 1,70-3,01) [6]. Z epidemiologického hľadiska je dôležité sledovanie obezity a najmä abdominálnej obezity u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy. Abdominálna obezita sa vyskytuje u 64,1 % pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou. V porovnaní so slovenskou populáciou, kde sa obezita vyskytuje u 13,9 %, u pacientov so stredne ťažkou psoriázou sa vyskytuje až u 35,9 % pacientov[4]. Vzťah obezity a psoriázy sa už potvrdil aj u pediatrických pacientov [7].

Samotné tukové tkanivo sa chová ako endokrinné aktívny orgán, ktorý produkuje prozápalové cytokíny (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8). To môže viesť ku zhoršeniu psoriázy u obeznych pacientov. Dlhodobou otázkou je, čo je príčinou a čo následkom, obezita, alebo psoriáza. Dôležitá je samotná spoločná genetická predispozícia pre psoriázu a metabolický syndróm. Pre spomínané ochorenia boli popísané spoločné lokusy (PSORS 2-4, CDKAL1, ApoE4). Obezita má vplyv na vznik ďalších komorbidít. Patogenéza obezity a metabolického syndrómu je spojená s produkciou leptínu, restrínu, adiponektínu, visfatinu. Poruchy produkcie, zmeny v signálnych cestách a v resorpcii týchto hormónov ovplyvňujú viaceré orgány – tukové tkanivo, pečeň, svaly, pankreas ako aj mozog. Ukladanie tuku v pečeni môže viesť ku samotnej steatóze alebo steatofibróze. V minulosti sa steatóza pečene u psoriatikov pripisovala zvýšenej konzumácii alkoholu. Prevalencia samotnej steatózy u pacientov so psoriázou je 48 %. Zvýšená konzumácia alkoholu a užívanie niektorých liekov, napr. metotrexátu, môže viesť ku zvýšenému riziku vzniku steatofibrózy až cirhózy pečene [8].

Ďalšou dôležitou súčasťou kardiometabolických komorbidít je inzulínová rezistencia. Zvýšené koncentrácie voľných mastných kyselín u obeznych pacientov znižia schopnosť rezorpcie glukózy do svalového tkaniva a do pečene, čo vyvolá inzulínovú rezistenciu. Kombinácia voľných mastných kyselín a inzulínová rezistencia zapríčiňujú nadbytočnú produkciu proinflamačných cytokínov a protrombotických faktorov v tukovom tkanive a v pečeni (TNF-alfa, IL-6, CRP a fibrinogén) [9].

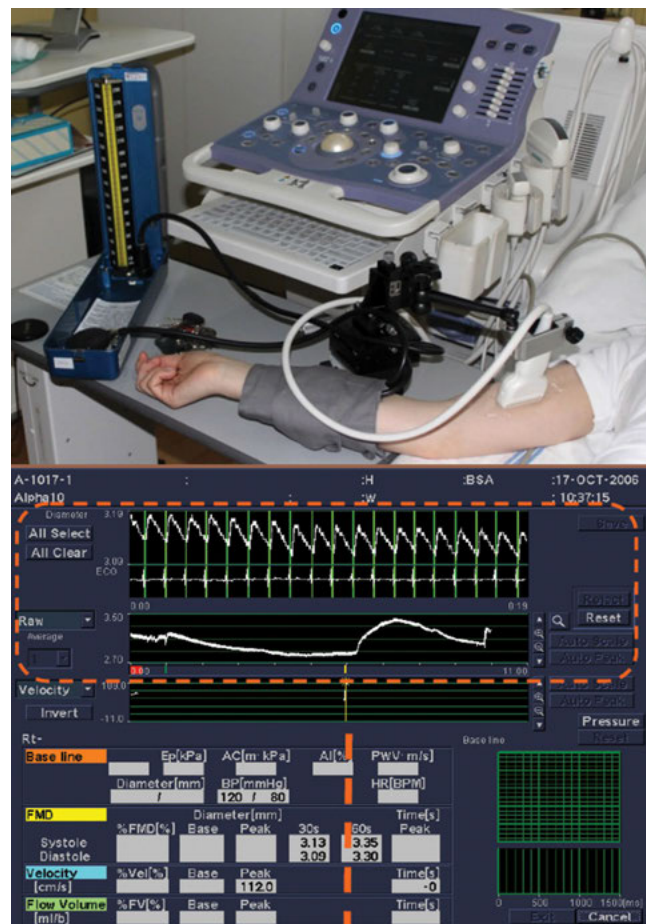
Celý proces vplyvu zápalových markerov na tkanivá v organizme a následná väzba na aktiváciu psoriázy sa nazýva psoriatický pochod, ktorý je veľmi podobný s ostatnými chronickými zápalovými ochoreniami. Metabo-

lický syndróm, fajčenie, hypertenzia a diabetes vedú k zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika, k poruche endotelálnej dysfunkcie a k ateroskleróze [8] (Obr. 1).



Obr. 1 • Systémový vplyv psoriatických prozápalových cytokínov. Upravené podľa Gisondi [8]

Objektívizovanie endotelálnej dysfunkcie sa dá realizovať samotným vyšetrením endotelálnej dysfunkcie, kde endotel mení vaskulárny tonus pôsobením viacerých vazoaktívnych substancií, vrátane NO (*nitric oxide*) v odpovedi na mechanický stres (Obr. 2).



Obr. 2 • Vyšetrenie endotelálnej dysfunkcie v spolupráci s Klinikou detí a dorastu Univerzitnej nemocnice v Martine

Endoteliálna dysfunkcia sa považuje za včasný marker aterosklerózy. Yiu a kol. publikovali prácu, kde bola dokázaná asociácia poruchy endoteliálnej dysfunkcie u pacientov s psoriázou, ktorá odzrkadľovala aktívny systémový zápal v organizme. Naopak, u pacientov s miernymi formami ochorenia sa zmeny endotelu nepotvrdili [10,11]. Ako predipozíčný faktor sa ukazuje aj dĺžka trvania psoriázy.

Liečba a kardiometabolické komorbidity

Samotné komorbidity môžu mať vplyv na priebeh, ale aj na liečbu psoriázy. Preto by sme pred samotným zahájením liečby mali pacienta informovať a snažiť sa redukovať komorbidity zmenou životného štýlu. Obezita zhoršuje psoriázu a rovnako obézni pacienti sú horšími respondentmi na klasickú systémovú, ale aj na biologickú liečbu. Obezita je rizikovým faktorom hepatálnej toxicity pri metotrexáte, renálnej toxicity pri cyklosporíne. Gisondi[8] v svojom prehľadnom článku upozorňuje na fakt, že zníženie hmotnosti pacienta, nízko kalorická diéta prispieva k lepšiemu účinku cyklosporínu aj v nízkych dávkach u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou.

Systémová liečba na jednej strane zlepšuje klinický obraz ochorenia, redukuje systémový zápal, zlepšuje funkciu endotelu [12]. Na druhej strane prispieva k vzniku komorbidít. U pacientov liečených cyklosporínom bolo dokázané zvýšené riziko hypertenzie a diabetu, bola dokázaná asociácia rozvoja hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie. Pri liečbe metotrexátom bola asociovaná so zvýšenými hodnotami AST a ALT [8].

V posledných rokoch príchodom biologickej liečby došlo k revolučným prevratom v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Na Slovensku sú toho času registrované preparáty skupiny anti-TNF-alfa, antagonistu IL 12/23, antagonistu IL 17. Biologická liečba sa stala efektívnou a bezpečnou alternatívou aj u pacientov s kardiometabolickými komorbiditami. Nielen jej účinnosť, ale aj bezpečnosť je prísne sledovaná.

Sledovanie výskytu kardiovaskulárnych príhod, jednak zo strany bezpečnosti biologickej liečby a jednak zo strany možného zníženia kardiometabolických komorbidít na anti-TNF-alfa liečbe. Greenberg a kol. vyhodnocovali výskyt kardiovaskulárnych príhod u pacientov na anti-TNF-alfa liečbe v porovnaní s bežnou liečbou (DMARDs – antireumatické lieky modifikujúce ochorenie) reumatoidnej artritídy. Počas štúdie sa nepotvrdili smrteľné prípady infarktu myokardu, tranzitórneho ischemického ataku, náhlej cievnej mozgovej príhody a iných kardiovaskulárnych príčin smrti. Štúdia potvrdila nižšie kardiovaskulárne riziko anti-TNF alfa liečby oproti DMARDs u pacientov s reumatoidnou artritídou [13].

Národná Psoriatická Organizácia (National Psoriasis Foundation) vydala publikáciu, ktorá je literárnym prehľadom vyhodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov so psoriázou vo vzťahu ku liečbe psoriázy. Záver práce uvádza, že u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou lieky ako metotrexát a anti-TNF alfa liečba môžu znížovať riziko kardiovaskulárnych príhod [14]. Všetky práce však upozorňujú na to, že na jednoznačné stanovisko vplyvu anti-TNF-alfa liečby na kardiovaskulárne riziko sú potrebné ďalšie štúdie a dlhodobé sledovanie.

Záver

Stredne ťažká až ťažká chronická ložisková psoriáza sa pokladá za závažné chronické zápalové ochorenie, ktoré pôsobí na celý organizmus cestou prozápalových a zápalových cytokínov. Tento systémový zápal následne umožňuje vznik kardiometabolických ochorení. Najviac ohrozenou skupinou sú mladí pacienti so závažnými formami ochorenia. Skoré zahájenie systémovej liečby môže redukovať možné kardiovaskulárne riziká. Klasická systémová liečba je však u pacientov s kardiometabolickými komorbiditami často kontraindikovaná pre jej nežiaduce účinky. Moderná biologická liečba sa ukazuje ako bezpečnejšia a účinnejšia modalita liečby chronickej ložiskovej psoriázy.

Literatúra

1. Lotti T, Hercogová J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther* 2010;23(2):119-122.
2. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;163(3):586-592.
3. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-534.
4. Martinásková K. jr. Chronická ložisková psoriáza, jej vzťah ku komorbiditám a HLA-Cw6 u pacientov liečených antagonistami TNF-alfa (adalimumabom a etanerceptom): dizertačná práca. Martin: Univerzita Komenského, 2012. 108s.
5. Mc Donald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99: 469-475.
6. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(4):654-662.
7. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity an international cross-section study. *JAMA Dermatol* 2013;149:166-176.
8. Gisondi P. Cardio metabolic comorbidities of psoriasis. *Clin Dermatol* 2013;2(2):116-119.

9. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365: 1415-1428.
 10. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, Yan GH, Yue WS, Chan HH, Tse HF. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):514-520.
 11. Jensen PR., Zachariae C, Hansen P, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):516-520.
 12. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Diehl S, Hardt K, Thaçi D, Boehncke WH. Systemic therapy of plaque type psoriasis ameliorates endothelial cellfunction: results of a prospectivelongitudinal pilot trial. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(6):381-388.
 13. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576-582.
 14. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, Hsu S, Weinberg JM. 2014. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):168-177.
-