

# Psoriáza a lymfómy

## Psoriasis and Lymphomas

*Péčová, K. jr, Péčová, T., Vorčáková, K.*

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

### Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov so psoriázou, liečených aj neliečených systémovo podávanými liekmi, nakoľko vzhľadom na patogenézu psoriázy by zvýšený výskyt lymfómov bol logický. Štúdie, ktoré boli v tomto smere vykonané na veľkých súboroch pacientov vo frekvencii výskytu lymfómov sa rozchádzajú. V prípade výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou ide jednoznačne predovšetkým o primárne kutánne lymfómy, zriedkavejšie m. Hodgkin, raritne iné typy lymfómov.

**Kľúčové slová:** psoriasis, lymfómy

### Abstract

The authors analyse the incidence of lymphoproliferative diseases in the patients with psoriasis treated as well as not treated with all types of treatment – either topical or systematic because in relation to the pathogenesis of psoriasis, the higher incidence of lymphoma would be logical.

The studies performed on the large groups of the patients with psoriasis concerning lymphomas are different. In the cases of occurrence of cutaneous lymphomas in the patients with psoriasis, the most frequent lymphomas are primary cutaneous lymphomas, rarely m. Hodgkin or other types of lymphomas.

**Key words:** psoriasis, lymphoma

### Úvod

Nakoľko klinicky manifestná forma psoriázy je celoživotným ochorením s obdobiami zlepšenia ale aj následného zhoršenia klinického obrazu, nezriedka až do generalizácie ochorenia s postihnutím prakticky celého tela, si vyžaduje systémovú celoživotnú liečbu. Psoriáza samotná vzhľadom na jej patogenézu v kombinácii so systémovo podávanými liekmi, s odstupom času navodzuje vznik viacerých so psoriázou asociovaných ochorení, výrazne skracujúcich dĺžku života takýchto pacientov. Jedným z takýchto ochorení sú aj malígne lymfómy. Prezentujeme stručný pohľad na problematiku psoriázy a malígnych lymfómov.

### Psoriáza a malígne lymfómy

Psoriáza je chronické zápalové, imunologicky mediované ochorenie, vznikajúce na báze genetickej determinácie. Incidencia výskytu psoriázy v populácii sa najčastejšie pohybuje v rozpätí od 1 % – 3 %. Psoriáza má dramatický vplyv na kvalitu života pacientov a vyžaduje významné vysoké nároky na finančný balík zdravotných poisťovní. Ochorenie patogeneticky charakterizuje T-lymfocyty mediovaná hyperproliferácia keratinocytov a zápal, kde T-lymfocyty, ale aj B-lymfocyty infiltrujú kožu a aktivujú ďalšie bunky vrátane keratinocytov, za produkcie celého spektra cytokínov. Známa je excesívna Th1 a Th17

lymfocytárna aktivita a aktivita antigén prezentujúcich buniek za produkcie prozápalových cytokínov ako TNF-alfa a interferónu (INF-gama) v psoriaticky zmenenej koži [1]. Predpokladá sa, že chronická antigénna stimulácia lymfatického systému pacienta so psoriázou ako aj lymfocytárnych infiltrátov v psoriaticky zmenenej koži (Obr. 1) môže za určitých okolností (napríklad genetická výbava pacienta), s odstupom času viesť ku vzniku dominantného bunkového lymfocytárneho klonu s následným vývojom kutánneho T-bunkového lymfómu (CTCL) [1, 2]. Alternatívne, lymfómy môžu byť tiež navodené imunosupresívnou liečbou psoriázy, ako sú cyklosporin, metotrexát, blokátory TNF-alfa [3]. V niektorých prípadoch môže lymfoproliferatívny proces regresovať v prípade, že imunosupresívny liek sa vysadí [4]. Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže byť prítomná už pre-existujúca forma T-lymfómu, ktorá sa v dôsledku imunosupresie aktivuje, niekedy až do vysoko agresívnej formy zhubného nádorového ochorenia [5]. Okrem spomenutých úvah vzniku lymfoproliferatívnych ochorení je známych niekoľko kancerogénov používaných v liečbe psoriázy v minulosti (arzén), ale aj v súčasnosti (decht a jeho deriváty, psoralen, a UVA-PUVA) [6]. Z uvedených dôvodov pátrame po infekciách, predovšetkým po tuberkulóze. Malo by sa tiež pátrať po nádorových ochoreniach, lymfómy nevynímajúc [5].



**Obr. 1** • Periférna ingvinálna lymfadenitída (pakety ingvinálnych lymfatických uzlín) u pacienta so psoriatickou erythrodermiou, psoriatickou artritídou, s ankylozami kĺbov. Výrazná stimulácia lymfatického systému, histologicky verifikovaná dermatopatická lymfadenopatia.

Na základe poznatkov patogenézy psoriázy sa predpokladá, že pacienti s týmto ochorením majú vyššie riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení ako jedinci bez psoriázy [7], čo viedlo ku vzniku viacerých štúdií zaoberajúcich sa problematikou výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou. Margolis a spol. [8] pozorovali zvýšené riziko vzniku lymfómov u pacientov so psoriázou systémovo liečených v porovnaní s pacientami so psoriázou bez systémovej liečby. Na základe štúdie Gelfand a spol. [9] sa zistilo, že riziko vzniku lymfómov signifikantne narastalo u pacientov s miernou až ťažkou formou psoriázy. Predovšetkým išlo o vznik primárnych lymfómov kože – CTCL (*mycosis fungoides/Sézaryho syndróm*), čo viedlo k poznatku, že so psoriázou sú najčastejšie asociované primárne kutánne lymfómy. U pacientov so psoriázou boli však diagnostikované aj iné typy lymfómov, ako m. Hodgkin [10], primárne CD4+ pleomorfné T-bunkové lymfómy [2], anaplastický obrovsko bunkový lymfóm (ALCL) s postihnutím kože [5], obrovsko bunkový B-lymfóm [11] a

ďalšie, klasifikované podľa WHO/EORTC [12]. Sú však aj štúdie, ktoré nezaznamenali zvýšené riziko výskytu lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov so psoriázou oproti populácie bez psoriázy.

V prípade imunosupresívnej liečby psoriázy sa diskutuje o trvaní kumulatívnej, liekmi indukovanej imunosupresie (limitovaná na dobu 8 mesiacov) a časovým intervalom medzi zahájením imunosupresie a vzniku prvých prejavov lymfómu (10 mesiacov) [2]. Kancerogénny účinok cyklosporínu v transplantológii je všeobecne známy. V dermatológii sa cyklosporín používa v liečbe psoriázy, atopickej dermatitídy alebo iných zápalových ochorení, kde sa však nepozoroval zvýšený nárast malignít. Riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených nízkymi dávkami cyklosporínu v krátkej dobe je nízky [13].

V prípade metotrexátu je akceptovaná asociácia lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov liečených metotrexátom pre reumatoidnú artritídu, dermatomyozitídu a psoriázu [14, 15]. V skutočnosti však v prípade imunokompetentných pacientov navodenie vzniku primárnych kožných lymfómov metotrexátom je raritné. Metotrexát sa dokonca využíva v liečbe CTCL.

Etanercept predstavuje najmenšie riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa s diagnózou reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a psoriáza. Riziko vzniku lymfómov u pacientov liečených infliximabom a adalimumabom je však tiež mimoriadne nízke, a to aj napriek tomu, že tieto molekuly redukujú obranné mechanizmy hostiteľa proti malignej transformácii buniek. Popísané sú iba ojedinelé kauzistiky vzniku lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa [5, 16].

## Záver

U analyzovaných skupín pacientov so psoriázou je dokázaná súvislosť medzi psoriázou, lymfómami a imunosupresívami. Pacienti predovšetkým s ťažkou formou psoriázy budú celoživotne liečení biologikami aj zo skupiny anti-TNF-alfa, čo si bude vyžadovať kontinuálne a dokonalé sledovanie tejto skupiny chorých, predovšetkým tých psoriatikov, ktorí boli v minulosti liečení fototerapiou, cyklosporínom a metotrexátom.

Pri zisťovaní výskytu lymfómov u pacientov so psoriázou budú veľkým prínosom registre psoriázy, zamerané okrem celkového pohľadu na problematiku priebehu psoriázy aj na ochorenia asociované so psoriázou, vrátane už spomenutých lymfómov.

## Literatúra

1. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG: New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cut Med surg* 2010;29:3-9.
2. Quereux G, Renaut JJ, Peuvrel L, Knol AC, Brocard A, Dréno B: Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2010;90:616-620.
3. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-1017.

4. Salloum E, Cooper DL, Howe G: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
5. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, Kupper TS: Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alfa blockade. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):660-662.
6. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B: Cancer risk in a population-based cohort of psoriasis hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-1537.
7. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ: Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
8. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santana J, Strom BL: The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:778-783.
9. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis D: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-2201.
10. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J: Psoriasis its treatment, and cancer in a cohort of Finish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-590.
11. Miranda LQ, da Silva Rehfeldt FV, Gripp AC, Bressan AL, Vasconcelos BN: Psoriasis, lymphoma and etanercept: is there a correction? *An Bras Dermatol* 2012;87(1):139-141.
12. Kinney MC, Jones D: Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumor types. *Am J Clin Pathol* 2007;127:670-686.
13. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-216.
14. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM: The risk of cancer in patients with psoriasis. A population-based cohort study in the health improvement network. *JAMA Dermatol* 2016;152(3):282-290.
15. Kraten MS, Gottlieb AB, Mease PJ: Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(11):2205-2215.
16. Dommasch E, Gelfand JM: Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther* 2009;22(5):418-430.