

# Čo ešte o psoriáze dokonale nevieme

## What We Don't Know Thoroughly about Psoriasis Yet

Péč, J.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Péčová, T.<sup>1</sup>, Péčová K. jr.<sup>1</sup>, Martinásková, K.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kožné oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

### Súhrn

Autori sa zamýšľajú nad otázkou, čo všetko o psoriáze ešte dokonale nevieme a uvádzajú niekoľko v tomto smere problémových okruhov, ako sú patogenéza psoriázy s vývojom nových liekov, liečba niektorých ťažkých foriem, resp. problematických lokalizácií psoriázy (psoriáza nechtov, kapilícia, genitálu, palmoplantárna psoriáza), problematika biosimilars, pátranie po spúšťacom superantigéne, genetika psoriázy, biologická liečba, gravidita, vplyv psoriázy na vznik komorbidít, infekcií a nádorov, resp. vznik onkologických ochorení ako možný dôsledok imunosupresie, vplyv komorbidít na vznik, resp. zhoršenie psoriázy, problematika paradoxných reakcií, kombinácie systémovo podávaných liekov predovšetkým biologikami a ich veľký benefit pre pacientov s ťažkými formami psoriázy.

**Kľúčové slová:** psoriáza, klinický obraz, asociované ochorenia, nádory, paradoxné reakcie

### Abstract

The authors ask the question what we don't know about psoriasis yet and discuss several topics of interest such as pathogenesis of psoriasis with the development of new drugs, treatment of several and difficult to treat forms of psoriasis (such as nail psoriasis, psoriasis of capillitium, genital and palmoplantar psoriasis) concept of biosimilars, searching for the triggering superantigen, genetics of psoriasis, biological treatment of psoriasis and pregnancy, development of comorbidities of psoriasis, infections and malignancies in relations with the biological and systemic treatment of psoriasis, the influence of comorbidities on the onset or worsening of psoriasis, paradoxical reactions, a combination of systemic administering of therapeutics mainly biologics and their great benefit for the patients with every forms of psoriasis.

**Key words:** psoriasis, clinical picture, comorbidities, oncological diseases, paradoxical reactions

### Úvod

V poslednom čase bol uverejnený nový koncept psoriázy, podľa ktorého psoriáza je chápaná ako multifaktorové systémové ochorenie. Nové poznatky patofyziológie psoriázy a komorbidít sú predmetom intenzívneho výskumu, z ktorého rezultujú nové molekuly systémovej, predovšetkým biologickej liečby psoriázy. Keď sa zamyslíme nad otázkou „Čo všetko u psoriázy ešte dokonale nevieme?“, napadne nás hneď niekoľko problémových okruhov, ako napríklad patogenéza psoriázy a z nej vyplývajúci vývoj ďalších liekov, liečba niektorých ťažkých foriem resp. problematických lokalizácií psoriázy, problematik biosimilars, psoriázu spúšťací superantigén (liek, beta hemolytický streptokok),

genetika psoriázy, biologická liečba a jej vplyv na graviditu, vplyv psoriázy na vznik komorbidít, infekcií, nádorov, resp. vznik onkologických ochorení ako možný dôsledok imunosupresie, vplyv komorbidít na vznik resp. zhoršenie psoriázy, problematika paradoxných reakcií pri liečbe psoriázy biologikami a ďalšie. V súčasnosti v liečbe psoriázy máme k dispozícii viac molekúl, ktoré majú obrovský benefit pre pacienta so psoriázou. Pri nesprávnom použití a nedokonalom poznaní zdravotného stavu pacienta však môže byť takáto liečba problematická. Za problematiku liečiteľné lokalizácie psoriázy sa považujú palmoplantárna psoriáza, psoriáza kapilícia, psoriáza nechtov, genitoanálna, inverzná psoriáza. Prehľad všetkých biologikami, ktoré môžeme v našich podmienkach použiť v liečbe psoriázy uvádza Tabuľka č. 1.

**Tabuľka č. 1 • Biologikami na Slovensku kategorizované na liečbu psoriázy**

Registrované	Trieda	Cieľ	Molekulová štruktúra	IG Typ
Etanercept	TNF $\alpha$ inhibítor	TNF $\alpha$	Dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou receptora a Fc fragmentu	-
Infliximab	TNF $\alpha$ inhibítor	TNF $\alpha$	Chimérická monoklonálna protilátka	IgG <sub>1</sub>
Adalimumab	TNF $\alpha$ inhibítor	TNF $\alpha$	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG <sub>1</sub>
Ustekinumab	IL-12/23 inhibítor	p40 podjednotka	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG <sub>1</sub>
Sekukinumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Plne ľudská monoklonálna protilátka	IgG <sub>1</sub>
Ixekizumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG <sub>4</sub>

### Liečba niektorých ťažkých foriem, resp. problematických lokalizácií psoriázy

Prvé prejavy psoriázy sa môžu vytvoriť v ktoromkoľvek veku. U žien je tendencia ku skoršiemu vzniku ochorenia ako u mužov. Aj klinický obraz psoriázy ponúka pozoruhodnú variabilitu prejavov. Napriek tomu diagnostika ochorenia nebýva zložitá, pretože charakteristické morfológické zmeny psoriatických lézií sú v podstate rovnaké.

Tak ako klinický obraz variabilný je aj priebeh psoriázy. V zásade podľa Braun-Falca a spol. [1] možno charakterizovať tri typy priebehu ochorenia: eruptívno-exantematická psoriáza (psoriasis guttata), chronicko-stacionárna a psoriasis exudativa (erythrodermia, generalizovaná pustulózná psoriáza). Známa je aj klasifikácia psoriázy na základe veku, v ktorom vznikli prvé prejavy psoriázy [2]. Typ I platí pre začiatok psoriázy vo veku  $\leq 40$  rokov; typ II pre začiatok psoriázy vo veku  $> 40$  rokov. Asi 75 % všetkých pacientov so psoriázou patrí ku I. typu ochorenia. Druhý typ ochorenia reprezentujú pacienti, u ktorých sa psoriáza po prvý raz manifestovala po 40 rokoch veku s maximom výskytu u 55 – 60 ročných. Ďalšie výskumy ukázali, že pacienti I. typu sú vo väčšine prípadov nosičmi HLA-Cw\*0602 s lokusom na p ramienku 6 chromozómu. Pacienti so psoriázou II. typu sú najčastejšie HLA-Cw\*0602 negatívni, majú však častejší výskyt psoriázy nechtov [3].

Podľa Braun-Falca a spol. [1] jednotlivé typy a klinické formy ochorenia závisia od rozdielného endogénneho erupčného tlaku [1]. Iba u niektorých pacientov ide o rozdielnu vnútornú pohotovosť na vznik psoriatických morf, na základe rôznych exogénnych a endogénnych provokačných vplyvov vyvolaných alergickými a nealergickými mechanizmami. S vyvolaním psoriatických lézií, ale aj psoriatickej artritídy následkom fyzickej traumy sa spája tzv. Koebnerov fenomén (Obr. 1). Koebnerov fenomén znamená vznik psoriatickej lézie na základe epidermálneho poškodenia kože v mieste mechanickej iritácie, najčastejšie traumy, 7 – 14 dní po epidermálnom poškodení [4], na čo však iba samotná dermálna iritácia nestačí. Koebnerov fenomén vzniká až po vyvolaní epidermálnej regenerácie [1]. Incidencia Koebnerovho fenoménu u pacientov so psoriázou je variabilná. Vyskytuje sa asi u 1/3 pacientov so psoriázou, pričom platí „všetko, alebo nič“, čo znamená, že pacienti s pozitívnym Koebnerovým fenoménom sú pozitívni na všetkých miestach kože povrchu tela a naopak. Pozitívny Koebnerov fenomén pravdepodobne vzniká uvoľnením kaskády cytokínov v mieste dermálneho poškodenia, čo môže mať dôležitú úlohu aj v etiopatogenéze psoriázy. Tento „centrálny faktor“ ovplyvňujúci vývoj psoriázy varíruje v čase, preto je možný prechod z Koebnerovej pozitivity do Koebnerovej negativity. Všeobecne platí, že pozitivita Koebnerovho fenoménu v štádiu progresie ťažšej formy psoriázy, predovšetkým u mladších pacientov, sa zvyšuje [5].

Okrem pozitívneho Koebnerovho fenoménu bol popísaný aj tzv. opačný, protichodný – reverzný Koebnerov fenomén, čo v praxi znamená úplné vyhojenie psoriatického ložiska

vzhľadom psoriázou nepostihnutej kože v prípade, že traumou tohto ložiska dôjde k odstráneniu hornej tretiny dermis [4, 6]. Bolo pozorované, že sérum pacienta s ústupom aktívnej psoriázy inhibuje Koebnerovu reakciu, čo podporuje názor, že v sére pacientov so psoriázou sa nachádzajú cirkulujúce elementy kontrolujúce expresiu ochorenia na celom tele.

Ukazuje sa, že Koebnerov fenomén môže byť markerom podskupiny psoriatických pacientov nižších vekových skupín s tendenciou ku skorému začiatku ochorenia a ku včasným relapsom psoriázy po ukončení jej liečby [4, 5].

U pacientov s typom chronickej stacionárnej ložiskovej psoriasis vulgaris ochorenie progreduje pomaly, postupným zväčšovaním psoriatických ložísk v miestach predilekčnej lokalizácie (aj inde na tele), splyvujúcich do infiltrovaných geografických plôch. V dôsledku zmien tzv. endogénneho erupčného tlaku sa priebeh psoriázy môže meniť aj u toho istého pacienta. Obdobia regresie lézií chronickej ložiskovej psoriázy sa potom môžu striedať s obdobiami nových erupcií [1].

**Psoriasis exudativa** – výraznejší variant exsudatívno-zápalovej psoriasis vulgaris, sa prevažne začína ako eruptívno-exantematická psoriáza. Živo červeno sfarbené ložiská so širším erytematóznym lemom, namiesto šupín kryté nánosmi serózne presiaknutých krustoskvám môžu za určitých okolností, napr. po nevhodnej agresívnej lokálnej liečbe, tiež spontánne, vygradovať do najzávažnejších komplikácií psoriasis vulgaris – psoriatickej erythrodermy a psoriasis pustulosa generalisata Zumbusch [1]. Obidve uvedené komplikácie psoriázy, pred érou modernej systémovej liečby, sa často končili letálne. Na základe priebehu ochorenia, veľkosti a lokalizácie psoriatických ložísk je snaha klinicky rozmanité prejavy psoriasis vulgaris označovať vlastnou terminológiou.

**Psoriasis guttata** (subakútna eruptívno-exantematická psoriáza)

Patogenetickým faktorom je krátkodobé pôsobenie silného spúšťacieho faktora, napríklad akútna streptokoková infekcia horných ciest dýchacích – často u detí, adolescentov a mladých dospelých, v podmienkach genetickej dispozície ochorenia. K náhlemu vzplanutiu choroby môže dôjsť aj v priebehu primárne chronickej ložiskovej stacionárnej psoriázy pri adekvátnom endogénnom erupčnom tlaku, v dôsledku provokujúcich (spúšťacích rizikových) faktorov, ale aj terapeutických chýb (napríklad rebound fenomén po náhlom vysadení niektorých molekúl systémovej liečby psoriázy). V klinickej praxi možno často pozorovať kombináciu chronickej ložiskovej psoriázy s guttátnou erupciou [6]. Podľa Ingrama [7] sa psoriasis guttata vyskytuje iba asi v 1,9 % prípadov všetkých foriem psoriázy.

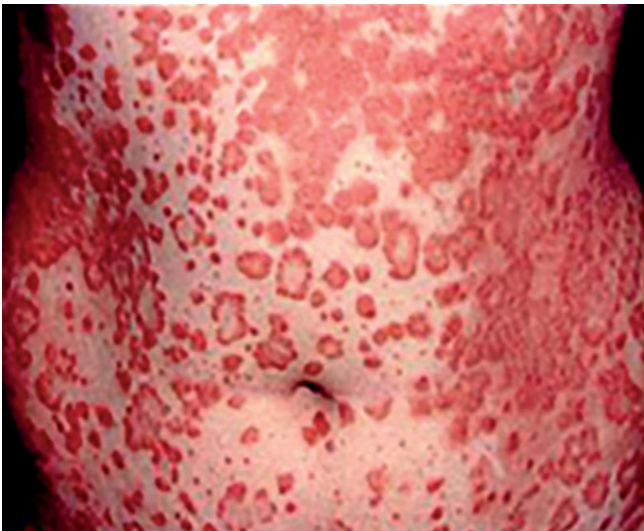
V prípade psoriasis guttata ide spravidla o subakútno-exantematický výskyt diseminovaných bodkovitých alebo kvapkovitých psoriatických ložísk [1] (Obr. 1). V iníciaľných štádiách vývoja ochorenia je farba ložísk nešpecifická, dominujú malé, nesplyvajúce po celom tele diseminované erytematoskvamózne lézie, kryté tenkými

striebristými šupinami, nepostihujúce viac ako 6 % povrchu tela. Morfy guttátnej psoriázy perzistujú 2 – 3 mesiace. Po tejto dobe spontánne regredujú, alebo sa postupne zväčšujú a prechádzajú do chronickej ložiskovej psoriázy [8].

### Chronická ložisková psoriasis vulgaris

O problematike chronickej ložiskovej psoriázy sa zmiňujeme iba v skratke, nakoľko táto forma psoriázy je dokonale popísaná v publikáciách časopisu LDVO, pojednávajúcich o jednotlivých biologikách liečby psoriázy.

Chronická ložisková psoriáza je najčastejšou formou psoriázy s 90 % výskytom v psoriatickej populácii (Obr. 2, 3). V dôsledku provokačných endogénnych, alebo environmentálnych (exogénnych) faktorov, môže dôjsť ku generalizácii ochorenia so vznikom tzv. psoriasis cum pustulatione.



**Obr. 1** • Guttátna psoriáza vzniknutá tesne po prekonaní akútnej hnisavej tonzilitídy vyvolanej beta-hemolytickým streptokokom



**Obr. 2** • Chronická ložisková psoriáza v mieste nosenia korzetu pri poranení chrbtice



**Obr. 3** • Chronická ložisková psoriáza hrudníka a umbiliku, na horných končatinách prejavy guttátnej formy ochorenia. Prejavy psoriázy imponujú ako Koebnerov fenomén po predchádzajúcej mechanickej iritácii kože pacienta so psoriázou



**Obr. 4** • Ložiská psoriázy situované retroaurikulárne, postihujúce vonkajší zvukovod ucha zasahujúce do vlasatej časti hlavy

### Špecifické lokalizácie psoriázy

#### Psoriáza kapilícia

Prejavy psoriázy v kapilícium bývajú asi u 50 % psoriatickov [9]. Zriedka sú jediným prejavom, často však bývajú prvým prejavom psoriázy, roky predbiehajúcim objaveniu psoriázy na iných miestach tela. V kapilícium sa tvoria erytematoskvamózne ostro ohraničené asymetrické ložiská, typické pre chronickú ložiskovú psoriázu, kryté hrubými nánosmi šupín. Ložiská môžu zasahovať aj tvár, približne 2 cm za vlasovú líniu, zriedkavo ďalej. Kapilícium psoriatickým procesom je postihnuté ložiskovo. Difúzne, v celom rozsahu kapilícia sa psoriáza vyskytuje iba pri psoriatickej erythrodermii. Predilekčnými lokalizáciami psoriázy kapilícia je retroaurikulárna (Obr. 4) a okcipitálna oblasť hlavy [10]. Vlasy v mieste psoriatických ložísk



vo všeobecnosti nevypadávajú. Difúzne vypadávanie vlasov je skôr výnimkou. V ťažkých prípadoch (psoriatická erythrodermia) však môže dôjsť k telogénnemu difúznemu deflúviu, vzácne až k jazviacej alopecii [1, 6, 8].

Rozsah ochorenia a závažnosť klinických prejavov psoriázy v kapilíciu sa klasifikuje podľa tzv. indexu PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*).

### Seborrhoeická psoriáza [10]

Seborrhoeickou sa táto forma ložiskovej psoriázy nazýva preto, že morfológicky a anatomicky imituje seborrhoeickú dermatitídu. Táto forma psoriázy má svoju genetikú. Lézie často vznikajú ako Koebnerov fenomén, vyskytujú sa najčastejšie u obéznych osôb v strednom a vyššom veku. Lokalizuje sa izolovane alebo v kombinácii s ložiskovou psoriázou, v nazolabiálnych ryhách, v strede líc, na nose, ušiach, očných viečkach, vo vlasovej línii (Obr. 5), v kapilíciu, presternálne a interskapulárne, ale aj vo flexurálnych lokalitách ako „*napkin psoriasis*“ u novorodencov [10]. Morfológicky sú červené makulózne lézie tenké, ostro ohraničené, s rôznym stupňom deskvamácie. Od dermatitis seborrhoeica je seborrhoeická psoriáza niekedy nerozlíšiteľná. Rozlíšiť túto formu psoriázy od dermatitis seborrhoeica môže niekedy iba prítomnosť typických psoriatických lézií chronickej ložiskovej psoriázy inde na tele.

### Psoriasis vulgaris dlaní a stupají

Palmoplantárna psoriáza je osobitnou formou psoriázy (Obr. 6). Okrem prejavov na dlaniach a stupajach môžu byť kožné prejavy psoriasis vulgaris prítomné kdekoľvek na tele. Diagnosticky problematická môže byť lokalizácia lézií obmedzená iba na dlane alebo stupaje. Pravdepodobne v dôsledku rozdielnej štruktúry kože je tendenciou ochorenia v tejto lokalizácii tvoriť iné morfológické prejavy psoriázy, ako na koži ostatných častí tela. Je zaujímavé, že aj biopsie odobraté z palmoplantárnych lézií psoriázy, oproti biopsiám psoriatických lézií iných regiónov kože, majú v histopatologickom obraze tendenciu vykazovať určité rozdiely. V popredí klinického obrazu palmoplantárnej psoriázy pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou je obraz keratodermie s difúzne zapálenou kožou, kde sa v teréne erytému s pevne adherujúcimi nánosmi šupín tvoria bolestivé fisúry. Častá sekundárna bakteriálna a mykotická infekcia ešte viac komplikuje klinický obraz ochorenia a sťažuje diagnostiku psoriázy. Naproti tomu u pacientov s guttátnou psoriasis vulgaris sa na dlaniach a stupajach tvoria tmavočervené až hnedé papuly s tvorbou, ale aj bez tvorby šupín. Na dlaniach a stupajach sa pomerne často môže tvoriť lokalizovaná pustulózná psoriáza (Barberov-Konigsbeckov typ), v literatúre označovaná aj ako palmoplantárna pustulózná. Ochorenie s tendenciou ku chronicite je refraktérne na liečbu, aj keď zhojenie kožných prejavov je možné [1, 6, 8].

Klinický obraz palmoplantárnej pustulóznej psoriasis vulgaris je možné klasifikovať podľa indexu PPPASI (*Palmoplantar Pustular Psoriasis Area and Severity Index*).



Obr. 5 • Sebopsoriáza čela a kapilícia



Obr. 6 • Prejavy psoriázy dlaní. Psoriáza dlaní rúk u pacientky s chronickou ložiskovou psoriázou

### Psoriatické lézie mukózných membrán

Postihnutie mukózných membrán v zmysle tvorby orálnych a očných lézií sa pri psoriáze opisuje iba príležitostne. Genitálne lézie, predovšetkým na penise, sú častejšie.

Veľmi zriedkavé orálne lézie bývajú väčšinou pri erythrodermickej pustulóznej psoriáze, môžu však vznikáť aj pri chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris. Okrem deskvamácie pier možno na bukálnej sliznici, ventrálnej strane jazyka a na gingivách pozorovať vyvýšené, žltkavé, belavé, či sivé, dobre ohraničené plošky, niekedy aj anulárne erytematózne ložiská a lingua geographica [11, 12]. U pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou podľa Braun-Falca a spol. [1] sa psoriatické ložiská tiež môžu objaviť na perách, sliznice dutiny ústnej však nie sú postihnuté. Iba u pacientov so psoriasis pustulosa generalisata možno na slizniciach dutiny ústnej pozorovať uvedené psoriatické lézie, príležitostne s pustuláciou. Podľa Shioharu a spol. [13] pozorovaná asociácia psoriázy a lingua geographica s HLA Cw\*6 dokazuje, že tieto dve ochorenia spolu súvisia.

Niektorí autori uvádzajú nález blefaritídy a keratitídy u pacientov so psoriasis vulgaris [14].

Ako sme už uviedli, genitál nie je zriedkavým miestom výskytu psoriázy (Obr. 7, 9). Uvádza sa, že prejavy na penise, najčastejšie na proximálnej časti glans penis, má

2 – 5 % mužských pacientov so psoriázou (Obr. 8). Ostro ohraničené erytematózne ložiská, kryté striebrišto lesklými šupinami, môžeme v tejto lokalizácii ľahko prehliadnuť, zvlášť v prípadoch, ak ide o solitárnu léziu [1].

U žien sa psoriatické ložiská najčastejšie nachádzajú v perivulvárnej oblasti, kde tvoria ostro ohraničené erytematózne makuly, častejšie bez šupín.



**Obr. 7** • Prejavy psoriázy genitálu muža, ako Koebnerov fenomén po urologickej operácii



**Obr. 8** • Psoriáza glans penis



**Obr. 9** • Spinocelulárny karcinóm penisu u pacienta s ťažkou formou psoriázy dlhodobo liečenej všetkými molekulami systémovej liečby a následne aj biologikami

### Psoriasis inversa (flexorová/intertriginózna psoriáza)

Súčasťou chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris môžu byť aj prejavy tzv. psoriasis inversa (Obr. 10). Psoriatické prejavy pri tejto forme ochorenia sú situované do oblastí tela, kde dochádza k aktuálnemu opakovanému kontaktu kože, napríklad v dôsledku mechanického trenia dvoch vzájomne priliehajúcich plôch, v dôsledku bežných životných aktivít jedinca (intertriginózne priestory a flexúry). Takto vzniknuté lézie sú ploché alebo elevovavé, od nepostihnutej kože ostro ohraničené, lesklé, červené, niekoľkokentimetrové až mapovité makuly, bez šupín a často s fisúrami, alebo mokvajúce [6, 8]. Koža psoriatických lézií v dôsledku uvedených zmien je pomerne tenká [10].

### Psoriatická erythrodermia

Ako sme už uviedli, chronická ložisková psoriáza môže za určitých okolností gradovať do najzávažnejších komplikácií psoriasis vulgaris, psoriatickej erythrodermie a psoriasis pustulosa generalisata [1], (Obr. 11).



**Obr. 10** • Inverzná psoriáza, axila



**Obr. 11** • Psoriasis pustulosa generalisata



Psoriatická erythrodermia najčastejšie vzniká ako sekundárna erythrodermia u 1 – 2 % pacientov so psoriázou, spravidla mladých ľudí (Obr. 12a, 12b) a pacientov v strednom veku. Ochorenie sa však môže vyskytnúť v ktoromkoľvek veku. V priebehu posledných 30 rokov, aj v dôsledku účinnej systémovej liečby stredne ťažkých a ťažkých foriem psoriázy, však došlo k poklesu výskytu nových prípadov psoriatickej erythrodermie [1, 6, 8].



**Obr. 12a** • Extrémne ťažký prípad psoriatickej erythrodermie a psoriatickej artritídy s ankylozami a dermatopatickou lymfadenitídou pred zahájením biologickej liečby.



**Obr. 12b** • Psoriatická erythrodermia, vzniknutá náhle po expozícii s produktmi spaľovania pri hasení požiaru.

Psoriatická erythrodermia sa vyvíja za podmienok maximálne vystupňovanej etiopatogenézy ochorenia postupným a nepretržitým rozširovaním a zväčšovaním ložísk pri eruptívno-exantematickej alebo chronickej ložiskovej psoriáze na kožu celého povrchu tela. Aj keď medzi najčastejšie spúšťacie mechanizmy psoriatickej erythrodermie nemožno počítať exogénne spúšťacie faktory, za podmienok vystupňovanej insolácie (napríklad po ožiarení umelými lampami emitujúcimi UV lúče), môže vzniknúť tento exudatívny typ psoriázy [6]. Známym spúšťáčom je iatrogénne navodený izomorfny efekt dráždenia v dôsledku iritácie kože pixovými prípravkami alebo ditranolom, po rýchлом vysadení kortikosteroidov, prípadne cytostatík (metothrexát), ako aj v dôsledku interkurentných infekcií [1, 10]. HIV infekcia môže navodiť erythrodermickú exacerbáciu existujúcej psoriázy. Ak nepoznáme špecifický spúšťací faktor, prognóza ochorenia je horšia.

U pacientov so psoriatickou erythrodermiou je koža v celom rozsahu inflamovaná – zápalovo začervenaná, ošupovanie je však iné ako pri chronickej ložiskovej psoriáze. Proces postihuje viac ako 90 % povrchu tela. Namiesto hrubých nánosov adherovaných šupín pokrývajúcich celý povrch psoriatických ložísk pozorujeme superficiálne, jemné psoriziformné, často viac pityriaziformné ošupovanie. V priebehu zápalového procesu dochádza k stimulovaniu proliferácie keratinocytov, k strate ich maturácie, v dôsledku čoho sa tvorí abnormálny keratín. Uvedené zmeny sa premietajú do pomerne špecifického histopatologického obrazu ochorenia. Ložiská môžu veľmi intenzívne svrbieť. Často sa súčasne pozorujú aj psoriatické zmeny nechtov. Ochorenie často sprevádza reaktívna regionálna lymfadenitída typu dermatopatickej lymfadenitídy. Psoriatická erythrodermia nemá tendenciu k spontánnemu ústupu.

Následkom generalizovanej vazodilatácie strácajú pacienti teplo, môže dôjsť k hypotenzii a hypoproteinemickým opuchom končatín. Pomerne častý je nedostatok železa. Pri dlhšie trvajúcej erythrodermii dochádza ku kardiálnemu a hepatorenálnemu zlyhaniu, v ktorom dôležitú úlohu zohráva aj produkcia prozápalových cytokínov, ako sú TNF-alfa, IL-1, IL-6 [15]. Pacienti liečení na psoriatickú erythrodermiu si vyžadujú prísun tekutín a bielkovín za podmienok prísnej kontroly termoregulácie.

### Psoriasis cum pustulatione

Vzniká u pacientov niekoľko rokov liečených na stacionárnu chronickú ložiskovú psoriázu. V dôsledku psoriázy provokujúcich faktorov dochádza ku progresii psoriatických ložísk a k zintenzívneniu inflamácie. V tomto teréne v dôsledku exudácie sa v mieste psoriatických lézií tvoria mnohopočetné intraepidermálne sterilné pustuly, niekedy s krustoskvami. Celkový stav pacientov spravidla nie je alterovaný [15].

### Psoriasis unguii

Psoriáza nechtov je bolestivé chronické ochorenie nechtov postihujúce pacientov so psoriázou a s psoriatickou artritídou, alebo bez nej. Incidencia postihnutia nechtového

matrix a nechťového lôžka psoriázou varíruje v rozmedzí 10 – 50 %, počas celého života až v 80 – 90 %. Ochorenie je častejšie u starších pacientov, pacientov s rozsiahlymi prejavmi psoriázy a až v 70 % prípadov u pacientov so psoriatickou artritídou (Obr. 13, 14). Samostatne, bez postihnutia kože sa psoriáza nechťov manifestuje v 1 – 5 % prípadov. Psoriáza nechťov postihuje nechťovú matrix, alebo nechťové lôžko, alebo oboje [16]. Štruktúra nechta pozostáva z nechťovej platničky, keratinovej štruktúry (neživé tkanivo) a zo štyroch epiteliálnych tkanív: nechťovej matrix, nechťového lôžka, hyponychia a perionychia. Psoriázu nechťového matrixu charakterizujú 4 základné prejavy postihnutia nechťovej platničky chronickým zápalovým procesom: malé bodkovité impresie nechťovej platničky (*pitting*), onycholýza, olejové škvryny a subunguálna hyperkeratóza [10].



**Obr. 13** • Psoriáza prstov nohy aj všetkých nechťov, predovšetkým ich distálnych častí. Pre klinickú podobnosť je nutné vylúčiť mykotický infekt nechťov.



**Obr. 14** • Psoriáza nechťov. Badateľná je hyperkeratóza lokalizovaná pod nechťovou platničkou

Psoriáza nechťového matrixu sa často vyskytuje súčasne s paronychiálnou psoriázou. K najčastejším prejavom patria psoriatické bodkovité nechty (*psoriasis punctata unguium*). Bodkovité impresie, tzv. jamkovanie, sú spôsobené vznikom malých psoriatických ložísk v nechťovom matrixe. Postupne s rastom nechta, tieto parakeratotické ostrovčeky vypadávajú z nechťovej substancie a spôsobujú typickú tvorbu jamiek [1]. Pri rozsiahlejšom psoriatickom procese vzniká

onychodystrophia psoriatica prejavujúca sa nepravidelnými zmenami štruktúry povrchu nechťov (náprstkovité a pásovité priehlbinky a nepravidelné vlnky). Aj keď sa typické „jamkovanie“ nechťovej platničky pozoruje aj u iných ochorení a až u 70 % osôb celkovej populácie, v prípade, že sa nájde postihnutie najmenej dvoch nechťov s viac ako 20 jamkami ide o najkonzistentnejší marker psoriatickej artritídy [17].

Psoriáza nechťového lôžka nie je zriedkavá. Vznikajú subunguálne psoriatické ložiská veľkosti bodky až šošovice, ktoré svojím žltkastým sfarbením presvitajú cez nechť ako tzv. psoriatické olejové škvryny. Tvoria ich subunguálne nahromadené parakeratotické šupiny presiaknuté sérom. Psoriatické olejové škvryny spolu s rastom nechta dosahujú voľný okraj nechťovej platničky, čím ju od základu dvíhajú za uvoľňovania drobivej sivožltej masy. Vzniknutá štrbina obsahuje vzduch a dodáva nechťovej platničke biely nádych. Vzniká obraz distálnej onycholýzy (*onycholysis psoriatica* [1]. Na nechťovej platničke okrem toho možno pozorovať aj priečne ryhovania a trieskovité hemorágie (vyvolané traumou kapilár pri psoriáze nechťového lôžka).

Kombinácia dvoch alebo viacerých uvedených znakov psoriázy nechťov u pacientov bez klinických prejavov psoriázy kože, so séronegatívnou artritídou svedčí o koincidencii psoriázy a psoriatickej artritídy. Psoriatickým procesom sú vo väčšine prípadov súčasne postihnuté nechty rúk aj nôh, iba u 1/3 pacientov sú postihnuté samotné nechty rúk. Izolované psoriatické zmeny na nechtoch nôh sú ojedinelé.

Postihnutie nechta psoriatickým procesom je možné hodnotiť na základe vypočítania indexu závažnosti psoriázy nechta - NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*). Veľmi často sa súčasne vyskytuje psoriáza nechťov a onychomykóza. Obidve ochorenia sú si klinicky aj histologicky mimoriadne podobné až neodlíšiteľné. V takýchto prípadoch je nutné bioptický materiál farbiť PAS-om [18].

Psoriáza nechťov je ťažko liečiteľná forma psoriázy, ktorá cez Koebnerov fenomén aktivovať psoriatickú artritídu drobných kĺbov končatín a tiež kože.

### Psoriasis arthropatica a jej charakteristika

Psoriatická artritída je multifaktorové ochorenie, prevalencia psoriatickej artritídy sa zvyšuje s rastúcou závažnosťou psoriázy. K štruktúrálnemu poškodeniu kĺbov u pacientov so psoriatickou artritídou dochádza ešte pred stavom, kedy sú symptómy psoriatickej artritídy viditeľné. Pacienti so psoriatickou artritídou majú vyššiu incidencia psoriázy nechťov a rovnako vyššie PASI a DLGI skóre.

Psoriáza nechťov môže priamo aktivovať psoriatickú artritídu drobných kĺbov končatín a tiež kože (Obr. 15). Klinické formy psoriasis vulgaris dotvára psoriasis arthropatica. Psoriatická arthropatia sa vyvíja asi u 25 – 34 % pacientov so psoriázou. Asi 75 % prípadov psoriatickej arthropatie sa vyvíja následne, najčastejšie z chronickej ložiskovej psoriasis vulgaris [19, 20, 21]. V klinickej praxi rozlišujeme päť skupín psoriatickej arthropatie, postihujúcich kĺby (asymetrická psoriatická oligoartritída, distálna



interfalangálna psoriatická artritída, mutilujúca psoriatická artritída, symetrická psoriatická polyartritída, psoriatická spondylartritída [6]. Extrémne zriedkavo možno pozorovať aj pustulóznou arthroosteitídu [1]. Psoriatická artritída (PsA) môže progredovať na erozívne, polyartikulárne ochorenie až so stratou pohyblivosti. PsA sa nepokladá za také závažné ochorenie ako reumatoidná artritída alebo ankylozujúca spondylitída, môže však mať podobný deštruktívny priebeh i rádiologický nález. PsA je rovnako spojená s vyššou mortalitou (pomer 1,6) v porovnaní z bežnou populáciou. Podľa najnovších pozorovaní sa dáva do popredia psoriáza nechtov vo vzťahu k prvým klinicky latentným zmenám na distálnych interfalangeálnych kĺboch pri PsA.



**Obr. 15** • Chronická ložisková psoriáza ruky a ťažká forma psoriatickej artritídy so psoriázou všetkých nechtov

### Subjektívne ťažkosti pacientov so psoriasis vulgaris

Najčastejším, najviac frustrujúcim, spoločensky hendikepujúcim problémom pacientov so psoriázou je neustále odpadávanie šupín zo psoriatických ložísk celého tela. Lokalizáciu ochorenia v kapilíciu a na intertriginózných miestach sprevádza pruritus. Pruritus môžu pociťovať aj pacienti v erupčnej fáze ochorenia, bolesť aj pruritus udávajú pacienti so psoriatickou erythrodermiou, aj s chronickou ložiskovou psoriázou v prípade rýchleho a agresívneho odstránenia šupín. Bolestivé fisúry s exudáciou tkanivového moku až s krvácaním, s pocitom neznesiteľných bolestí, parestézií v mieste erózií obnaženej spodiny psoriatických pustúl dlaní a chodidiel majú pacienti s palmoplantárnou formou psoriázy [14].

Biologickej liečbe psoriázy v gravidite [22], problematike biosimilars [23] a genetike psoriázy [24] sme sa už bližšie venovali v predchádzajúcich číslach časopisu. V tomto čísle časopisu sa zameriavame na problematiku komorbidít paradoxných reakcií a nádorov u pacientov so psoriázou liečených biologikami.

### Imunologicky mediované reakcie

Imunologicky mediované nežiaduce účinky sú novou skupinou ochorení, ktoré vznikli počas anti-TNF-alfa liečby. Ich etiopatogenéza je v súčasnosti nejasná. Predpokladá sa súvislosť s výrazným zásahom do imunitného systému

pacienta molekulami anti-TNF-alfa, s následným vyvolaním imunologicky mediovanej reakcie, ale aj ako hypersenzitívna reakcia vzniknutá na báze tvorby protilátok proti biologikám. Individuálna genetická dispozícia jedinca môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovaných reakcií. Z pohľadu dermatológie ide o širokú skupinu imunologicky mediovaných ochorení ako *lupus-like syndrome*, psoriáza a psoriatická artritída, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizujúce ochorenia, pyoderma gangrenosum a iné. Za najčastejšie paradoxné reakcie patrí paradoxná psoriáza.

### Paradoxná psoriáza

Ochorenie sa najčastejšie manifestuje na dlaniach a na stupajach vo forme palmoplantárnej pustulózy (56 % prípadov) (Obr. 16). Medzi ďalšie formy (podľa frekvencie výskytu) patrí chronická ložisková forma (50 % pacientov) a guttátna psoriáza (12 % pacientov). Súčasný výskyt viacerých foriem psoriázy má asi 15 % chorých [25].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy je nejasná. V súvislosti so zvýšenou produkciou protilátok proti anti-TNF-alfa biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by mohla spadať do spektra hypersenzitívnych reakcií, na základe čoho sa uvažuje, že prejavy tzv. paradoxnej psoriázy sú hypersenzitívnu reakciou na liek, a nie klasickým novovzniknutým ochorením. Genetická dispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami takisto nie je úplne objasnená. Ochorenia asociované so psoriázou, ktoré sa navzájom vyskytujú častejšie ako v bežnej populácii nazývame komorbidity. Medzi komorbidity psoriázy patrí aj veľká skupina ochorení liečených anti-TNF-alfa molekulami. Existuje veľká skupina tzv. kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty. Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL-23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, CD a ulceróznou kolitídou (ďalej UC). Na objasnenie presných patomechanizmov vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické poznatky. Najrozšírenejšia teória spája vzťah medzi TNF-alfa a interferénom alfa (ďalej INF-alfa) typ 1. Za normálnych okolností TNF-alfa inhibuje produkciu INF-alfa, ktorý je produkovaný dendritickými bunkami. Po liečbe inhibítormi TNF-alfa dochádza k dysregulácii cytokínov s následnou produkciou INF-alfa, a teda k spusteniu psoriatického procesu. V informáciách, ktoré túto teóriu potvrdzujú, bola v biopsiách kožných lézií pacientov s paradoxnou psoriázou dokázaná zvýšená expresia interferónu oproti nálezom v bežných psoriatických léziách [26].

Liečebný postup pri psoriáze indukovanej anti-TNF-alfa molekulami je u každého pacienta individuálny. Veľmi dôležitým faktorom je stav základného ochorenia, pre ktoré bola liečba indikovaná. V prípade závažného stavu paradoxnej reakcie, ktorý sa na liečbe stabilizoval, snažíme sa biologikum udržať čo najdlhšie. Dôležité sú však aj ďalšie liečebné možnosti.



Pri tlmení účinkov TNF-alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii INF-alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [27]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku pri anti-TNF-alfa liečbe je potrebný ďalší výskum danej problematiky.

Prípady novovzniknutej dermatomyozitídy a polymyozitídy u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami boli popísané vo viacerých prácach. Väčšina pacientov

mala reumatické ochorenie. Autori predpokladajú možný súvis prítomnosti anti-Jo-1 protilátok a anti-TNF-alfa liečby vo vzťahu k novovzniknutej dermatomyozitíde a polymyozitíde u pacientov s RA [28]. Medzi ďalšie kožné prejavy imunitne mediovaných reakcií patria prejavy vitiliga, lokalizovaná morfea, lichenoidné prejavy a granuloma annulare.



**Obr. 16** • Biologickou liečbou ťažkej formy hidradenitis suppurativa (Hurley III), vyvolaná paradoxná reakcia - paradoxná psoriáza

### Komorbidity psoriázy

Psoriáza sa v súčasnosti považuje za systémové ochorenie signifikantne asociované s niektorými ochoreniami, ako metabolický syndróm, kardiovaskulárne ochorenia, nádory, depresie a ďalšie. Uvedené asociované ochorenia sa nazývajú komorbidity. Definujú sa ako skupina ochorení sprevádzajúcich psoriázu, vyskytujúcich sa častejšie u psoriatikov, ako by sa predpokladalo, s ohľadom k ich prevalencii v bežnej populácii [29].

Štúdia vedená Dreitherom a kol. [30] dokazuje, že pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko rozvoja systémového ochorenia. Podľa literárnych údajov 56 zo 100 najfrekvencovanejších ochorení sú komorbiditami psoriázy [30]. Samotné rozdelenie komorbidít je zložité pre ich rôznorodosť, naopak, iné zas spolu súvisia a jedna komorbidita podmieňuje vznik inej. Všeobecne samostatnú skupinu tvoria zhubné nádorové ochorenia (malignity), ďalej imunologicky podmienené komorbidity, kam patrí psoriatická artritída, zápalové ochorenia čreva (Obr. 17), kardiometabolické komorbidity. Tieto ochorenia majú so psoriázou spoločné genetické predispozičné faktory, na základe ktorých sa aktivujú imunopatologické mechanizmy [31]. Je otázne, či aj všetky infekcie (bakteriálne, vírusové), ktoré sa častejšie nachádzajú u psoriatických pacientov, ako sú streptokokové infekcie, infekcie HPV, HIV, herpetické vírusy, borelióza, atď., tvoria samostatnú skupinu ochorení asociovaných so psoriázou, alebo nové imunopatogenetické poznatky určia dôvod ich častého výskytu (Tabuľka č. 2).



**Obr. 17** • Biologickou liečbou psoriázy navodený m. Crohn colon ascendens a opakované vzplanutie psoriázy väčšieho rozsahu ako pred zahájením biologickej liečby

### Tabuľka č. 2 • Rozdelenie komorbidít

1. Imunologicky prepojené ochorenia	PsA, m. Crohn, ulcerózna kolitída, celiakia, sclerosis multiplex, autoimúna thyreoitída, atď.
2. Kardiometabolické komorbidity	Inzulínová rezistencia a diabetes, NAFLD, dyslipidémia, obezita, kardiálne komorbidity, atď.
3. Psychiatrické komorbidity	Depresia, anxiozita, atď.
4. Malignity	Lymfómy, malignity v oblasti hrtanu, hltanu, celý GIT, atď.

### Zhubné nádorové ochorenia (malignity)

Malignity patria medzi najzávažnejšie komorbidity psoriázy (Obr. 18). Jedna z posledných kohortových štúdií u 9773 pacientov so psoriázou sledovaných vo Švédsku v priemere 15 rokov, štandardizovala vyššiu incidenciu malignít u pacientov so psoriázou v porovnaní s bežnou populáciou. Výsledky tejto štúdie sú nasledovné: 2,8-násobne vyšší výskyt nádorov dutiny ústnej, 2,1-násobne rakoviny pľúc, 1,9-násobne rakoviny pečene, 1,6-násobne rakoviny pankreasu, 1,6-násobne rakoviny obličiek a 1,4-násobne hematologických malignít [32]. Nádorové ochorenia priamo súvisiace so zvýšeným BMI a obezitou sú črevné nádory, nádory ezofágu, pečene, pankreasu, obličiek, u žien endometriálny karcinóm (Obr. 19) a postmenopauzálny karcinóm prsníka [32, 33, 34]. Psoriáza bola opakovane uvádzaná ako ochorenie spojené s nádormi čreva a kolorektálnym karcinómom. Počas monitorovania sa ukázalo, že u pacientov so psoriázou je na rozdiel od bežnej populácie až trojnásobne vyššie riziko vzniku lymfómov [35]. Naldi a Mercuri [36] uvádzajú, že existuje evidentná súvislosť medzi psoriázou, malignitami, ostatnými komorbiditami, ako sú obezita, zvýšený BMI, chronické zápalové ochorenia čreva, ale aj spúšťacími faktormi psoriázy, ako je napríklad fajčenie. Vysvetlenie zvýšeného rizika vzniku zhubných nádorov (predovšetkým kožných T-lymfómov) u pacientov so psoriázou treba hľadať v imunitných mechanizmoch patogenézy psoriázy s dôležitou patogenetickou úlohou lymfocytárneho systému kože [37]. Treba zohľadniť, že na vznik nádorových ochorení u pacientov so psoriázou má vplyv aj samotná terapia psoriázy, a to nielen systémová nebiologická a biologická supresia, ale aj fototerapia a fotochemoterapia [35].

### Kardiometabolické komorbidity

#### Metabolický syndróm

Metabolický syndróm pozostáva zo známych kardiovaskulárnych rizikových faktorov, obezity, dyslipidémie, hypertenzie a porušenej glukózovej tolerancie (Obr. 20). Význam metabolického syndrómu spočíva v tom, že výrazne ovplyvňuje a je neoddeliteľnou súčasťou iných komorbidít ako kardiovaskulárnych ochorení, protrombotického stavu, diabetes mellitus II. typu.

Predpokladá sa, že pre spoločnú zápalovú patogenetickú cestu je metabolický syndróm spojený so skupinou zápalových ochorení ako je psoriasis vulgaris, reumatická artritída, lupus erythematosus [38].

Pri patogenéze metabolického syndrómu, rovnako ako pri kardiovaskulárnych komorbiditách je nutné spomenúť, že u pacientov so psoriázou sa pozoruje vyššia konzumácia alkoholu, vyššia prevalencia fajčiarov, nadmerný stres a nižšia fyzická aktivita, čo sú súčasne civilizačné faktory považované aj za spúšťáče psoriázy.

#### Obezita a index telesnej hmotnosti (BMI)

Tukové tkanivo ako samostatne činný endokrinný orgán produkuje veľké množstvo proinflamačných cytokínov ako napríklad TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8. To môže spôsobiť

zhoršovanie psoriázy u obéznych pacientov. Tukové tkanivo je dôležitou zložkou aj imunitného systému.

Jednoznačné je, že u pacientov so psoriázou sa vyskytuje obezita dvojnásobne častejšie ako v bežnej populácii. Na hodnotenie obezity sa najčastejšie používa BMI index. Naldi a kol. [39] dokázali v kontrolovanej štúdií, že pacienti s BMI vyšším ako 30 majú dvojnásobne častejšie psoriázu ako pacienti s normálnou hmotnosťou. Index telesnej hmotnosti má výrazný vplyv aj na vznik ostatných komorbidít [39]. Obezita je veľmi dôležitý faktor aj s ohľadom na systémovú liečbu psoriázy. Klasická systémová liečba u obéznych pacientov spúšťa NAFLD (*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*), negatívne vplyva na tlak krvi, lipidový status a môže poškodiť obličky. Obézni pacienti horšie reagujú aj na biologickú liečbu psoriázy, ako pacienti s normálnou hmotnosťou.



Obr. 18 • Malígný melanóm a bazocelulárny karcinóm chrbta u pacienta so psoriázou liečenou biologickou liečbou



Obr. 19 • Psoriáza, vitiligo, autoimunitná tyreroiditída, pred zahájením biologickej liečby. Po 10-tich rokoch biologickej liečby vznikol myosarkóm maternice.





**Obr. 20** • Metabolický syndróm (BMI 40,0), psoriáza ako rebound fenomén po ukončení liečby efalizumabom

### Inzulínová rezistencia a diabetes mellitus

Predpokladá sa, že inzulínová rezistencia tvorí základ patogenézy metabolického syndrómu. Zvýšené koncentrácie voľných mastných kyselín u obéznych pacientov znižia schopnosť rezorpcie glukózy do svalového tkaniva a do pečene, čo vyvoláva inzulínovú rezistenciu. Kombinácia mastných kyselín a inzulínovej rezistencie zapríčiňuje nadbytočnú produkciu proinflatných cytokínov a protrombotických faktorov v tukovom tkanive a v pečeni zahrňujúcich TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP a fibrinogén [40].

### Dyslipidémia

Predpokladá sa, že psoriáza súvisí s poruchou lipidového metabolizmu. So psoriázou boli asociované zvýšené hodnoty TAG, vysoké LDL, VLDL, lipoproteín A a znížené hladiny HDL, apolipoproteínu B a apoproteínu B. Celý tento lipidový status má tendenciu k progresii aterosclerózy a je základom pre vznik arteriálnej hypertenzie.

### NAFLD - nealkoholická steatóza pečene

Nealkoholická steatóza pečene sa javí ako nová podjednotka – hepatálna manifestácia metabolického syndrómu. Je závislá na inzulínovej rezistencii [41].

Na základe biopsii pečene a presných údajov pacientov o požívaní alkoholu ukázali, že vo väčšine prípadov sa jedná o *non-alcoholic steatohepatitis*.

Možno predpokladať, že prozápalové cytokíny tvoriace sa v priebehu patogenézy psoriázy rozvíjajú inzulínovú rezistenciu, ktorá je následne jednou z príčin vzniku NAFLD. Samozrejme, celý proces súvisí s endokrinnou aktivitou tukového tkaniva a ostatných produkovaných proinflatných cytokínov [42].

Nevyhnutne však treba brať do úvahy štandardnú systémovú liečbu, ktorá negatívne ovplyvňuje kardiometabolické komorbidity.

### Kardiovaskulárne komorbidity

Opakované štúdie dokázali, že zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu je u mladej skupiny psoriatikov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy [43]. Pri kardiálnych príhodách treba brať do úvahy všeobecne zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb (CVD – *Cardiovascular Disease*) u psoriatikov, tiež bolo pozorované zvýšené riziko vzniku aterosclerózy a zníženie hrúbky intímy arteriálnej steny.

Mechanizmy rizikových faktorov CVD a psoriázy súvisia s genetikou psoriázy, kde sa dokázali spoločné gény pre zápalové cytokíny. Svoj podiel majú aj ostatné komorbidity psoriázy, ako je metabolický syndróm s obezitou, diabetom II. typu, dyslipidémiou, ktoré sú považované za výrazné rizikové faktory pre vznik kardiovaskulárnych ochorení [44].

Systémová nebiologická liečba (cyklosporín, retinoidy a metotrexát) zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, metotrexát však signifikantne chráni pred vznikom kardiovaskulárnych ochorení, ochorení cievného systému a redukuje kardiovaskulárnu mortalitu. Uvedený protektívny účinok je vyšší v prípade liečby psoriázy metotrexátom ako u pacientov s psoriatickou artritídou.

### Osteopontín

Je glykoproteín hodnotený ako potenciálny prognostický faktor stabilnej angina pectoris a hypertenzie. Jeho plazmatické koncentrácie pravdepodobne súvisia so závažnosťou kardiálnych ochorení srdca [45]. Chen a kol. [46] publikovali štúdiu, kde sa dokázali zvýšené hodnoty osteopontínu u pacientov so psoriázou.

### C – reaktívny proteín (CRP)

Proinflatný cytokín TNF- $\alpha$  indukuje sekréciu IL-6, ktorý následne stimuluje hepatálnu produkciu biomarkera akútneho zápalu - CRP. Najpresnejšie je meranie sérových hladín vysoko senzitivného CRP (hs CRP), ktorý môže byť markerom predpovedajúcim kardiovaskulárne ochorenia, ako je infarkt myokardu, náhla cievna príhoda, ochorenia periférneho artériového systému, ako aj náhla srdcová smrť [47]. Dokázalo sa, že hladina CRP nesúvisí so závažnosťou psoriázy [48].

### Leptín

Tento hormón je produkovaný hlavne podkožným tukovým tkanivom a jeho úlohou je vyvolať v hypotalame pocit sýtosti a cez sympatikus znižovať tukové zásoby v organizme s následným zvýšením energetického výdaja. Hladina leptínu sa zvyšuje so zvyšovaním energetických zásob v organizme. Pri obezite hyperinzulinémia môže viesť k vzniku inzulínovej rezistencie a spôsobiť zvýšenú produkciu leptínu [49].

### Adiponektín

Adiponektín má výrazný protizápalový efekt a zvyšuje citlivosť buniek na inzulín. Jeho produkcia vo viscerálnom tuku pri metabolickom syndróme a obezite klesá, čo môže mať za následok rozvoj diabetes mellitus II. typu pri

metabolickom syndróme [50]. Znížené hladiny adiponektínu boli pozorované u skupiny psoriatikov s vyššou hmotnosťou [51]. Zvýšené hodnoty adiponektínu boli dokázané u pacientov so psoriázou liečených anti-TNF preparátmi [52].

### Hyperhomocysteinémia

Zvýšené hodnoty homocysteínu boli namerané v skupinách psoriatikov. Niektorí autori dané výsledky dávajú do súvislosti so zníženou koncentráciou kyseliny listovej. V súvislosti s koncentráciou CRP sa uvádza, že existuje korelácia medzi hyperhomocysteinémiou a závažnosťou psoriázy [53].

### Dysregulácia homeostázy

Mnohé práce uvádzajú, že psoriáza je ochorenie so sklonom ku protrombotickým stavom. Vyplýva to zo samotného systémového chronického zápalu. Veľký vplyv má už spomínaná zvýšená hladina CRP a fibrinogénu. Iné práce uvádzajú, že tento stav pravdepodobne súvisí aj so zvýšeným počtom trombocytov, ktorým sa pripisuje hypereaktivita. Zvýšené počty doštičiek môžu súvisieť s ich zrýchlenou regeneračnou schopnosťou [52]. Hyperhomocysteinémia môže nepriamo ovplyvňovať náchylnosť k protrombotickému stavu cez zvýšenú hladinu fibrinogénu v plazme [54].

### Gastrointestinálne komorbidity

Existuje viacero štúdií, ktoré opisujú epidemiologickú, patogenetickú a genetickú asociáciu medzi psoriázou a CD (Crohn disease). Lee a kol. [55] pozorovali, že psoriáza sa častejšie vyskytovala u pacientov s CD a u ich prvostupňových príbuzných, ako u kontrolnej skupiny. U pacientov so psoriázou sa pozorovala aj zvýšená prevalencia ulceróznej kolitídy.

Asociácia medzi psoriázou a chronickými črevnými zápalmi má svoje genetické pozadie. Regióny na chromozómoch 16, 6, 4 a 3 boli spoločne dokázané

a identifikované pre psoriázu a CD. S ulceróznou kolitídou, CD a psoriázou sa výrazne spája gén PSORS1. Non MHC gény, ako je IL-23, IL-2B však neboli asociované s danými ochoreniami. Z toho vyplýva, že existujú spoločné patogenetické cesty prebiehajúce v čreve a v koži. Psoriáza a CD sú zápalové ochorenia, kde primárna patogenetická cesta vedie cez Th1 lymfocyty produkujúce cytokíny ako TNF- $\alpha$  a INF- $\gamma$ . Klinickým dôkazom je, že obidve ochorenia majú terapeutický záber na anti-TNF- $\alpha$  molekuly [56].

### Komorbidity a ich vplyv na celkovú dĺžku života

Informácie získané z Výskumnej databázy praktických lekárov od roku 1987, zahrňujúcich 5 % obyvateľov Veľkej Británie, dokazujú skrátenie života u mužov s ťažkou psoriázou o 3,5 roka a u žien o 4,4 roka. Nepotvrdila sa skrátená dĺžka života u pacientov so stredne ťažkou psoriázou [35]. U osôb so skorým začiatkom psoriázy môže byť skrátenie života oveľa výraznejšie, a to až o 20 rokov. Podieľajú sa na tom vyššie uvedené komorbidity, fajčenie a zvýšená konzumácia alkoholu. Určitý vplyv má aj toxicita systémovej liečby.

### Záver

Pred érou biológik boli komplikované ťažké formy psoriázy, často refraktérne na konvenčnú systémovú liečbu (cyklosporín, acitretín, metotrexát). Pre komorbidity, ktoré sme v tých časoch nedávali do súvisu so psoriázou bola dokonca táto konvenčná systémová liečba kontraindikovaná. V súčasnosti všetky, alebo takmer všetky uvedené ťažké a komplikované formy psoriázy sú liečiteľné. Na základe 8 – 12-ročných skúseností z liečby chronickej ložiskovej psoriázy máme vynikajúce skúsenosti s etanerceptom, adalimumabom a ustekinumabom. Ku biologickej liečbe je však potrebné pristupovať zodpovedne, poznať všetky úskalia tejto liečby a mať dokonale zmapovaný celkový zdravotný stav pacienta so zameraním sa na všetky komorbidity nielen v dobe nastavenia pacienta na biologickú liečbu, ale aj v blízkej budúcnosti. Je potrebné si uvedomiť, že biologická liečba psoriázy je celoživotná.

### Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatológia a venerológia. Martin, Vydavateľstvo Osveta 2001. 1 475.
2. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol 1985;13: 450-456.
3. Gudjonsson JE., Karason A, Runarsdottir EH: Distinct clinical differences between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C and HLA-typed patients. J. Invest. Dermatol 2006;126: 740-745.
4. Eyre RW, Krueger GG: The Koebner response in psoriasis. In: Roenigk H.H., Maibach H.I. (Eds.): Psoriasis. New York, Marcel Dekker 1985, 105-116.
5. Melski JW, Bernhard JD, Stern RS: The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Arch. Dermatol 1983; 119: 655-659.
6. Fry L.: An atlas of psoriasis. London, Taylor and Francis 2004. 99.
7. Ingram J.T. The significance and management of psoriasis. BMJ, i 1954, 823-828.



8. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker NWN. Psoriasis (chapter 35). In: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths Ch. Rook's textbook of dermatology. 7. vyd. Blackwell Science 2004. 790.
9. Helm TN, Camisa Ch: Psoriasis of the scalp. In: Camisa Ch.: Psoriasis. Boston, Oxford, London, Blackwell Scientific Publications 1994. 85-96.
10. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Mentz A, Ortonne JP, Fry L: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br. J. Dermatol* 2007;156: 258-262.
11. Pindborg JJ: Atlas of disease of the oral mucosa. 4. vyd. Philadelphia, W.B. Saunders 1985; 355.
12. Camp RDR: Psoriasis. In: Textbook of dermatology. Champion R.H., Burton J.L., Burns D., Breathnach S.M. (Eds.): Vol. 2, 6. Vyd., Oxford, Blackwell Science 1990, 1 589-1 649.
13. Shiohara T, Kobayashi M, Abe K. et al: Psoriasis occurring predominantly on warts. *Arch. Dermatol* 1988; 124: 1816-1821.
14. Fetišová Ž: Management pacientov s psoriázou. Martin, JLF UK 2001. 137.
15. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006; 20 Suppl (2): 52-55.
16. Lavaroni G, Kokej F, Pauluzzi P, Trevisan G: The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm. Venereol (Suppl) (Stockh)* 1994;186: 113.
17. Wilke WS, Sayers ME: Psoriatic arthritis. In: Camisa, Ch. (Ed.): Psoriasis. Boston, Oxford, London, Blackwell Science Publications 1994, 109-164.
18. Grover C, Reddy BSN, Chaturvedi U: Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br. J. Dermatol* 2005; 153: 1153-1158.
19. De Jong EM, Seegers BA, Gulink MK. et al: Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1 782 patients. *Dermatology* 1996;193: 300-303.
20. Harrison BJ, Silman AJ, Barret EM et al: Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J. Rheumatol* 1997;24: 1744-1749.
21. Štolfa J: Psoriatická artritída. In: Rovenský J., Pavelka J. a kol. (Eds.): *Klinická reumatológia*. 1. vyd. Martin, Vydavateľstvo Osveta 2000, 410-429.
22. Péč J, Martinásková K: Môže anti-TNF alfa liečba ovplyvniť graviditu a mať teratogénny účinok na plod? *LDVO* 2013;1(1): 3-7.
23. Péč J, Urbanček S, Kubatka P, Péč M, Valentová V, Dobiáš J: Biologiká/biosimilars, liečba psoriázy. *LDVO* 2014; 2(1): 3-11.
24. Valentová V, Vorčáková K, Péčová R: Genetika psoriázy. *LDVO* 2014; 4(3): 3-10.
25. Collamer A.N, Battafarano DF: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233-240.
26. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S: Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-231.
27. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R: Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013; 9(1): 53- 61.
28. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 563-566.
29. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin dermatol* 2007; 25: 529-534.
30. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD: Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol* 2009;129 (7): 1643-1649.
31. Naldi L, Mercuri SR: Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 114-118.
32. Olsen JH, Moller H, Frenzt G: Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 716-722.
33. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun JM: Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625-1638.
34. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni J.F.Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004;15: 35-43.
35. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126: 2194-2201.
36. Naldi L, Mercuri SR: Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2741-2743.
37. Gulliver W: Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Brit J Dermatol* 2008;159(2):2-9.
38. Gottlieb A.B, Chao C, Dann F. Psoriasis commorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
39. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al: Cigarette smoking, body mass index and stressful life events as risk factors for psoriasis: result from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
40. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.

41. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based casecontrol study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
42. Gisondi P, Giglio MD, Cozzi A, Girolomoni G: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 155-159.
43. Kimball AB, Robinson D jr, Wu Y et al: Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217: 27-37.
44. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
45. Cho HJ, Cho HJ, Kim HS: Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 206-213.
46. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY: Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 225-230.
47. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, Dann F: Effects of etanercept on C - reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Brit J Dermatol* 2008; 159: 322-330.
48. Gisondi P, Girolomoni G: Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313-324.
49. Anubhuti, Arora S: Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 973-993.
50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
51. Alsufyani MA., Golant AK., Lebwohl M: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 137-143.
52. Vena GA, Vestita M, Cassano N: Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 144-151.
53. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni: Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1165-1169.
54. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B: Platelet function in cutaneous diseases. *Platelets* 2008; 19: 317-321.
55. Lee EJ, Shin MK, Kim NIA: Clinical Trial of Combination Therapy with Etanercept and Low Dose Cyclosporine for the Treatment of Refractory Psoriasis. *Ann Dermatol* 2010; 22(2): 138-142.
56. Gisondi P, Giglio MD, Cozzi A, Girolomoni G: Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 155-159.