

Výskyt zápalových ochorení čriev u pacientov so psoriázou – prehľad problematiky

The occurrence of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis – a review

Rajcigelová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

S novými možnosťami liečby psoriázy, predovšetkým cieľovou biologickou liečbou IL-17A sa dostáva do popredia otázka skríženého výskytu psoriázy so zápalovými ochoreniami čriev (IBD), keďže práve táto terapia môže vyvolať, či spôsobiť manifestáciu doposiaľ subklinických IBD. Súčasnú štúdiu sa zaoberajú objasnením ich vzájomného prepojenia na viacerých úrovniach – na genetickej, imunologickej, či na podklade črevnej dysbiózy.

Kľúčové slová: psoriáza, IBD, biologická liečba

Abstract

Nowadays, the question of the cross-occurrence of psoriasis with inflammatory bowel diseases (IBD) start to be more interesting because of new treatment options of psoriasis, especially targeted biological treatment with IL-17A. This type of treatment can cause and even lead to the manifestations of subclinical IBD. Recent studies have investigated a relationship between psoriasis and IBD involving genetics, immunity and bowel dysbiosis.

Key words: psoriasis, IBD, biologic treatment

Úvod

Psoriáza je imunologicky mediované, chronické zápalové ochorenie na genetickom podklade, ktoré okrem postihnutia kože môže mať aj systémový dopad. Psoriáza je považovaná za jeden z nezávislých rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení a môže byť súčasťou metabolického syndrómu [1 – 3]. Prehľad komorbidít asociovaných so psoriázou je zhrnutý v Tabuľke 1. Spolu s napredujúcim výskumom a dopĺňaním patologických ciest sa na trhu objavuje stále viac a viac cieľná liečba, ktorá je na jednej strane bezpečnejšia než štandardná systémová terapia, na druhej strane treba zvýšiť obozretnosť so zameraním sa na možný vývoj, alebo manifestáciu doposiaľ maskovaných komorbidít, predovšetkým IBD.

Psoriáza a IBD

Psoriáza a IBD patria medzi imunologicky mediované zápalové ochorenia, v ktorých zohráva dôležitú úlohu genetický podklad a cytokínová dysregulácia s prozápalovou odpoveďou. Zo štúdií vyplýva, že klinický obraz pacientov s IBD a súčasne prebiehajúcim aspoň jedným imunologicky mediovaným zápalovým ochorením, je agresívnejší, vyžadujú si chirurgické ošetrovanie či biologickú liečbu [4, 5].

V posledných rokoch bolo uverejnených viacero štúdií, ktoré potvrdili zvýšený výskyt IBD alebo psoriázy u pacientov liečených na jedno z týchto ochorení, než v kontrolnej skupine. Staršie dáta z roku

Tabuľka 1 • Komorbidity asociované so psoriázou (upravené podľa Santos Paim de Oliveira et al. [28])

Klasické	Psoriatická artritída
	Zápalové ochorenia čriev
	Psychologické a psychiatrické poruchy
	Uveitída
Vyvíjajúce sa	Metabolický syndróm
	Kardiovaskulárne ochorenia
	Ateroskleróza
	Nealkoholické tukovatenie pečene
	Lymfómy
	Spánkové apnoe
	Chronická obštrukčná choroba pľúc
	Osteoporóza
	Parkinsonova choroba
	Celiakia
Erektálna dysfunkcia	
V súvislosti so životným štýlom	Abúzus fajčenia
	Abúzus alkoholu
	Anxieta
V súvislosti s terapiou	Dyslipidémia (acitretin, cyklosporín)
	Nefrotoxicita (cyklosporín)
	Hypertenzia (cyklosporín)
	Hepatotoxicita (metotrexát, leflunomid, acitretín)
	Nádory kože (PUVA)

2001 a 2008 opisujú 2,9 násobné vyššie riziko rozvoja Crohnovej choroby (CD) u psoriatických pacientov a pacienti trpiaci na CD majú až 7 násobne vyššie riziko vzniku psoriázy v porovnaní so zdravou populáciou [6, 7]. Rozsiahla meta-analýza súboru pacientov liečených prostredníctvom anti-TNF α (z roku 2020) preukázala 3,6 %-nú prevalenciu psoriázy u pacientov s CD a 2,8 %-nú u pacientov s ulceróznou kolitídou (UC), a teda celková prevalencia psoriázy bola 6,7 % oproti 3,1 % v skupine pacientov s IBD neliečených biologikami [8]. Fu et al. vo svojej meta-analýze prezentovali 1,7 – 2,53 násobne zvýšené riziko vzniku CD a 1,75 násobne zvýšené riziko pre vznik UC [9]. Avšak viaceré publikácie sa zhodujú vo zvýšenom riziku vzniku CD vynímajúc UC. Cohen et al. potvrdili zvýšené riziko vzniku CD oproti UC (odds ratio 2,49 pre CD a 1,64 pre UC) v skupine pacientov s diagnostikovanou psoriázou v porovnaní s vekovo a pohlavne identickou kontrolnou skupinou [10]. Jedna z posledných rozsiahlych meta-analýz z roku 2022 zaoberajúca sa spoluvýskytom IBD s chronickými zápalovými ochoreniami kože prezentovala incidenciu novodiagnostikovaného IBD v danom súbore pacientov 1,73 na 1000 pacientov. V prípade psoriatických pacientov preukázali zvýšený výskyt predovšetkým CD, nie však UC [11]. Podobné výsledky publikovali aj Sun et al. Vo svojej štúdii nezaznamenali žiadne prepojenie psoriázy s UC. Na druhej strane pacienti so psoriázou mali až 35 % vyššie riziko vzniku CD a 42,5 % vyššie riziko rozvoja psoriázy v súbore pacientov s geneticky predisponovanou CD [12].

Vzájomné prepojenie psoriázy a CD (Obr. 1, 2), ktoré potvrdzujú mnohé rozsiahle štúdie môžu byť vysvetlené na rôznych úrovniach:

- 1. Genetika** – chromozomálne lokusy pre individuálnu náchylnosť na psoriázu, CD a UC sa nachádzajú v tesnej blízkosti. Avšak každá z týchto klinických jednotiek má identifikované aj iné genetické lokusy. Náchylnosť na psoriázu spolu s náchylnosťou na CD má až 7 chromozomálnych lokusov, z čoho vyplýva ich spoločný genetický základ [13, 14].
- 2. Črevná dysbióza** – variácie v črevnom mikrobióme spôsobujú zvýšenú črevnú permeabilitu a narúšajú imunitnú rovnováhu, ktorá následne môže viesť k zápalom kože [15].
- 3. Imunologické mechanizmy** – podkladom imunologických mechanizmov, ktoré spájajú psoriázu a CD, môže byť dysbióza pôsobiaca ako bežná patogénna dráha, ktorá spôsobí Th17 mediovanú imunitnú odpoveď u geneticky predisponovaných jedincov. Navyše, IL-23 pravdepodobne podporuje proliferáciu a prežívanie Th17 buniek a zároveň indukuje uvoľňovanie cytokínov, čím sa prezentuje ako kľúčový regulátor cytokínov pri autoimunitných ochoreniach [16 - 18].

Na základe prebiehajúceho zápalového procesu a vyskytujúcich sa genetických rizík Binus et al. poukázali na zvýšený výskyt aj iných komorbidít ako je séronegatívna artritída, tyreoiditída, diabetes a lymfómy u pacientov so súbežne prebiehajúcou psoriázou a CD [19].



Obr. 1 • Generalizovaná forma psoriázy



Obr. 2 • Kolonoskopia colon ascendens, sliznicové prejavy m. Crohn

Zaujímavými boli štúdie zamerané na fenotyp a závažnosť psoriázy, či závažnosť IBD. Rozsiahla meta-analýza z roku 2022 prezentovala vznik miernych prejavov predovšetkým palmoplantárnej či inverznej formy psoriázy u pacientov s IBD. Najnižšiu prevalenciu mala psoriáza nechtov [20]. Dánska národná štúdia preukázala pozitívnu rodinnú anamnézu na psoriázu u takmer ¼ pacientov s IBD. Riziko IBD u psoriatických pacientov bolo vyššie u žien než u mužov a u pacientov mladších ako 30 rokov. Mierna forma bola zaznamenaná častejšie než rozsiahla ložisková forma. Klinický priebeh CD u psoriatických pacientov bol závažnejší v porovnaní s kontrolnou skupinou. Riziko rozvoja IBD (aj CD aj UC) priamoúmerne korelovalo so závažnosťou psoriázy [21].

Spoločná imunologická cesta je hlavným určovateľom v imunologicky mediovaných ochoreniach. Ukazuje sa, že zápalové mediátory a cytokíny, ktoré sú zodpovedné za vznik IBD, predovšetkým TNF α , IL-17 a IL-23 sú rovnako dôležité v patogenéze psoriázy a hidradenitis suppurativa (HS). Toto patofyziologické prepojenie vysvetľuje efektivitu rovnakých systémových imunomodulačných liečiv využívaných nielen v liečbe psoriázy či HS, ale aj v terapii IBD. Tieto poznatky umožňujú súbežnú liečbu dvoch závažných klinických jednotiek jedným liečivom [22 – 24].

Preparáty anti-TNF α ako infliximab, adalimumab, golimumab či certolizumab a anti-IL 12/23 ako ustekinumab sú vhodné na liečbu psoriázy aj IBD.

Naopak etanercept, sekukinumab, ixekizumab a brodalumab sú neodmysliteľnou súčasťou liečby psoriázy, avšak môžu exacerbovať IBD. Guselkumab, antagonist IL-23 patrí medzi novšie preparáty určené na liečbu ťažkej a stredne ťažkej psoriázy, ktorý by mohol byť prínosom aj pre pacientov s CD. Inhibítory IL-23 zasahujú do Th1 a Th17 mediovanej imunitnej odpovede, ktorá je súčasťou patogenézy CD. Potenciálna účinnosť tohto preparátu je podložená aj geneticky, keďže gény kódujúce receptor pre IL-23 boli identifikované aj v súvislosti s CD [25 – 27].

Na základe dostupnej literatúry možno konštatovať, že vzájomné prepojenie medzi psoriázou a IBD, predovšetkým CD, je obojstranné. Zaujímavosťou je zvýšené riziko vzniku psoriázy u pacientov s IBD liečených biologikami v dôsledku možného rozvoja paradoxných reakcií.

Záver

Identifikácia komorbidít vrátane IBD je dôležitá z hľadiska ďalšieho manažmentu pacienta so psoriázou. Na základe zohľadnení všetkých diagnóz a subjektívnych ťažkostí pacienta možno pacientovi ponúknuť liečbu šitú na mieru. Avšak netreba zabúdať ani na možný vývoj paradoxných reakcií, ktoré môžu ovplyvniť ďalšie terapeutické smerovanie.

Literatúra

1. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad. Dermatol.* 1995; 32:982-986.
2. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25:529-34.2.
3. Naldi L, Mercury SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010; 23:114-118.
4. Wilson JC, Furlano RI, Jick SS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases. *J Crohns Colitis.* 2016; 10:186-193.
5. Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases among patients with inflammatory bowel diseases in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:2704-2712.
6. Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:314-320.
7. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 159:2-9.
8. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, et al. Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease—a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis.* 2020; 14:351-360.
9. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154:1417-1423.
10. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009; 23:561-565.
11. Schneeweiss MC, Kirchesner J, Wyss R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2022; 187 (5):692-703.
12. Sun Y, Li Y et Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2022; 12:20526.
13. 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; 6:1349-1356.
14. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2012; 90:636-647.

15. Myers, B, Brownstone N, Reddy V, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019; 33 (6):101494.
16. Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, et al. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16:407.
17. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2008; 128 (5):1064-1067.
18. Kobayashi, T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008; 57 (12):1682-1689.
19. Binus AM, Han J, Qamar AA, et al. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:644-650.
20. Attaubi M, Wewer MD, Bendtsen F, et al. Inflammatory Bowel Diseases Affect the Phenotype and disease Course of Coexisting Immune-Mediated Inflammatory diseases: A Systemic review With Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 2022; 28:1756-1765.
21. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2016; 175:487-492.
22. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-2078.
23. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314:1461-1463.
24. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:790-798.
25. Whitlock SM, Emos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patient with inflammatory bowel disease: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:383-394.
26. Macaluso FS, Orlando A, Cotton M. Anti-interleukin-12 anti anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 201; 19:89-98.
27. Shaw CA, Kole LCS, Elewski BE. Association of psoriasis/psoriatic arthritis with inflammatory bowel disease influences management strategy. *To the Editor. JEADV* 2019; 33, e395-e436.
28. Santos Paim de Oliveira MF, Rocha BO et Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (1):09-20.