



A psoriasisos menetelés – a pikkelysömör szerepe a cardiovascularis társbetegségek kialakulásában

Dr. Wikonkál Norbert

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Összefoglalás

A közleményben a psoriasis kezelésében a 2000-es évektől észlelt szemléletváltozást tekintjük át a psoriasis szövődmény egyéb betegségek tekintetében. Célunk, hogy a praxisban dolgozó kollégák mind szélesebb köre ismerje meg a pikkelysömör kezelésében elért jelentős haladást, illetve azt a molekuláris szemléletet, ami megváltoztatta nemcsak a psoriasisról alkotott elképzeléseinket, de a psoriasis szövődmény egyéb betegségek, közöttük a cardiovascularis megbetegedések jelentőségét is.

Bevezetés

A bőrgyógyászat hihetetlen dinamikájú fejlődést mutat a 2000-es évektől kezdve. Nem csupán a bőrgyógyászati onkológia, a melanoma kezelése ment át korábban elképzelhetetlennek tartott fejlődésen, de a gyulladásos kórképek közül a psoriasis kezelése is óriásit változott. Ehhez az kellett, hogy az alapkutatásban a betegség patomechanizmusának jobb megértése következzen be, ami aztán új terápiás megközelítéseket hoz, végeredményben a betegek korábbinál hatékonyabb kezeléséhez vezet. A pikkelysömör kezelésében az utóbbi években elért sikereink a tudomány és a mindennapi praxis szoros együttműködésének, egymásra hatásának nagyszerű példája. Az alapkutatásban szerzett ismeretek tárták fel a betegség kialakításában szerepet játszó citokinek által okozott további gyulladásos eltéréseket, amelyek a társbetegségek kialakításában, azok súlyosbodásában játszanak szerepet. Szemben a korábbi vélekedéssel, amikor a pikkelysömört pusztán a bőrt érintő kórképként kezeltük, az elmúlt időszakban meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre a tekintetben, hogy a betegség kialakításában szerepet játszó gyulladásos citokinek milyen módon hatnak az egyéb szervekre.

A psoriasis (pikkelysömör) relatíve gyakori betegség, Európában és hazánkban egyaránt a lakosság körülbelül 2%-át, férfiakat és nőket egyenlő mértékben érinti (1).

Bármilyen életkorban kialakulhat, de jellemzően a pubertás és a menopauza környékén jelenik meg. Megkülönböztetjük I-es és II-es típusát, attól függően, hogy 40 éves kor előtt, vagy azt követően jelenik-e meg a betegség.

Diagnózisa típusos esetben nem jelent különösebb kihívást, gyakran a családban is előfordult már a betegség, így a beteg a típusos tünetek jelentkezésekor nem is fordul azonnal orvoshoz. A kórkép jellegzetes lokalizációja a térd, a könyök és a hajas fejbőr, ezen testtájak érintettsége nagyon gyakran figyelhető meg. A körmök érintettsége is igen gyakori, kétes esetekben az itt észlelhető jellegzetes elváltozások komoly segítséget nyújtanak a diagnózis felállításában. A psoriasis az esetek 25-30%-ában ízületi gyulladásal, arthritis psoriaticával is jár.

A kór története

A psoriasis az emberiség kezdete óta ismert kórkép, számos történelmi utalást lehet találni rá ókori leírásokban. Már *Hippokratész* írásaiban is megjelenik, bár a psoriasis kifejezés csak jóval később került bevezetésre. A római korban *Celsus* még infekzív eredetűnek gondolta, az impetigo egy speciális formájának. A középkorban a lepra egyik formájaként tekintettek rá, az érintetteket elkülönítették, lepratelepre zárták, megkülönböztető ruházat és csengő viselésére kötelezték, hogy az egészségesek megfertőződését kivedjék.

1776-ban *Joseph Plenck* bécsi orvosprofesszor kiemelte a pikkelysömört a fertőző kórképek közül, és a hámlással járó kórképek közé helyezte. Önálló betegségként az angol *Robert Willan* (1757–1812) írta le, és két formáját különböztette meg: a pikkelyes formát leprosa graecorumnak nevezte, míg psora leprosa lett az exsudatív forma elnevezése. A kórkép pontos megkülönböztetése és a psoriasis kifejezés bevezetése *Ferdinand Hebra* bécsi bőrgyógyász érdeme, aki *Willan* munkáját továbbgondolva 1841-ben megalkotta a modern értelemben használt leírást. A folyamat örökletes jellege már akkor felismerésre került, a genetikai háttér tisztázása azóta is folytatódik.

A psoriasis genetikája és morfológiája

Mai tudásunk szerint a psoriasis genetikája igen komplex, eddig 11 kromoszómán azonosítottak géneket, amelyek valamilyen szinten felelősek a betegségért.

Az egész genomra kiterjedő linkage-analízis kilenc kiemelten fontos, psoriasisal összefüggésbe hozható lókuszt azonosított, amelyeket fogékonysági génekként tartunk számon. Jelenleg PSORS1-től PSORS9-ig számozott lókusztok ismertek. Az e lókusztokban elhelyezkedő gének a gyulladásos válasz kialakításában vesznek részt.

A legfontosabb a hatos kromoszómán lévő PSORS1, ami az öröklődő esetek közel felében megtalálható. Ebben a lókusztban három fő gén szerepe kiemelt: 1. HLA-Cw6, ami az MHC I protein kódolásáért felelős; 2. a CCHCR1 WWC variánsa, ami egy, a psoriasisos epidermisben magasan expresszált fehérjét kódol; 3. a korneodezmozint kódoló CDSM 5-ös allélvariánsa (2).

Mielőtt azonban a tudomány fejlődésével eljutottunk a genetika megértéséhez, elsőként a morfológia vált ismertté. Megfigyelték, hogy a psoriasisban a fő patogenetikai komponens a hámsejtek inadekvát differenciációjával járó, extrém módon felgyorsult sejtosztódási folyamat. A hámsejtek szembevető zavarai háttérben nem volt ismert a pontos kiváltó ok. Az 1980-as évektől alakult ki az a koncepció, hogy a bőr maga is immunszerv, felismerték a bőr immunológiai aktivitását, a keratinocyták citokintermelését és sejtfelszíni receptoraik jelenlétét.

Mára elfogadottá vált, hogy a psoriasisban a keratinocyták extrém gyorsaságú megújulása olyan sejt- és citokinhatások eredménye, amelyek a hámsejtek és az immunsejtek közös együttműködésének eredményeképpen állnak elő. A genetikai vizsgálatok is arra utalnak, hogy a psoriasis háttérben álló eltérések egyéb autoimmun betegségek esetén is kimutathatóak.

Komplex immunregulációs zavar

A psoriasis nem pusztán bőrbetegség többé, hanem komplex immunregulációs zavar. Az immunosuppresszív készítmények hatékonysága a terápiában szintén igazolja ezt az új szemléletet.

A komplex immunológiai működészavarnak a hámsejtek mellett belszeri aspektusai is lehetnek; ezek a psoriasis komorbiditásaiként manifesztálódnak (3).

A „psoriasisos menetelés” fogalmát Boehncke professzor vezette be (4). Az elmélet szerint a psoriasisban észlelhető obesitas a metabolikus szindróma részjelenségeként a kórképre jellemző citokineltérések és gyulladás fontos további eleme. A szisztémás gyulladást jelzi a betegek vérében megemelkedő C-reaktív protein- (CRP-), vascularis endothelialis növekedési faktor- (VEGF-) és P-selektinszint egyaránt. Ugyanakkor nemcsak a gyulladásos markerek vérszintje emelkedik meg, hanem az inzulinantagonista hatású adipokinek is (leptin, rezisztin). A szisztémás gyulladás így végül inzulinrezisztenciában manifesztálódik,

amelynek során felborul az inzulin pro- és antiatherogen hatása közötti egyensúly, és a proatherogen hatások kerülnek túlsúlyba.

Az inzulinrezisztencia követésére a Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index használható. Ez az index egyszeri vérvételből számítható, mint az éhomi inzulinszint ($\mu\text{E/ml}$) $\times$ éhomi vércukorszint (mmol/l)/22,5. Az index 2,5 feletti értéke inzulinrezisztenciát jelez. Az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) érzékenyebb módszer, ennek során a beteg inzulin- és C-peptid-szintjét mérjük 75 gramm glükóz elfogyasztását követő 0., 30., 60. és 120. percben.

A két paraméter alapján a psoriasisban szenvedő betegek többségének klinikailag jelentős az inzulinrezisztenciája. Az inzulin az érpályában egyrészt nitrogén-oxidot szabadít fel, így vasodilatációt okoz, másrészt aktiválja az endothelsejteket a proatherogen mitogénaktivált proteinkináz (MAPK-) útvonalat.

Számos vizsgálat igazolta a korrelációt a psoriasis súlyossága és a betegek vérében kimutatható adipokinek szintje között. Ez a mechanizmus lényegében egy olyan metabolikus állapot jelenlétét írja le, ami nagyon hasonlós a 2-es típusú cukorbetegség esetén észlelthez (5). Ennek hatására az endothel funkciójában fellépő zavar kialakulásának a sebessége megnő, a thrombocytaktiváció és a leukocytainfiltráció során gyulladásos citokinek és mátrixmetalloproteináz enzimek szabadulnak fel. Ezt követően lipidben gazdag nekrotikus törmelék és simaizomsejtek felhalmozódásával kialakul a plakot az ér üregétől elválasztó, úgynevezett fibrosus sapka. A gyulladásos folyamat hatására károsodik a fibrosus sapka, és instabil plak alakulhat ki, ami végső soron thromboemboliás szövődményekhez, a coronariaartériák érintettsége esetén myocardialis infarktushoz vezet (5). A széles körben használt Framingham Kockázati Pontszám alapján egy vizsgálatban azt találták, hogy psoriasisos betegek közel 50%-ának közepes vagy magas kockázata van arra nézve, hogy 10 éven belül akut coronariaesemény következik be (6). Korábban úgy gondolták, súlyosabb psoriasis esetén nagyobb a cardiovascularis társbetegségek kialakulásának veszélye, de újabb adatok szerint nincs ilyen összefüggés. Emellett a fokozott kockázat a psoriasis minden típusára hasonlóképpen jellemző (7). A betegekben nagyfokú az aortaaneurysma kialakulásának rizikója is, ami leginkább az 50 év alatti férfi betegeket veszélyezteti (8). Ebből kifolyólag hasznos lenne, ha a háziorvosok felmérnék praxisuk psoriasisbetegeinek cardiovascularis kockázatát, és lépéseket tennének a kockázat csökkentése érdekében (9).

A pikkelysömör kezelése

A terápiában kezdetektől kiemelt a gyulladásreguláció szerepe. Az orvostudomány hőskorában a napfény áldásos hatása volt az elsődleges gyógyító tényező, gyakran kiegészítve egyéb, a természetben fellelhető gyógymódokkal, mint a Holt-tenger magas sótartalmú vize, iszap-

ja, vagy a kátrány. A Holt-tenger speciális geográfiája, a tenger szintje alatt 420 m-rel való elhelyezkedése azáltal is hozzájárul a sikeres kezeléshez, hogy lényegesen magasabb az UVA aránya a felszínre jutó ultraibolya sugárzásban. A fototerápia már a szisztémás gyulladáscsökkentéssel alapuló kezelés, még ha kezdetben nem is volt ismert a hatásmechanizmusa.

Az 1920-as évektől került bevezetésre a kátrány és az UVB sugárzás kombinációjából álló Göckerman-kezelés, majd a szisztémás kezelésben az 1950-es évektől a methotrexat és az 1970-es évektől a PUVA-kezelés jelentett részleges áttörést (10). Az 1980-as, 90-es években váltak elterjedtte a retinoidok, a lokálisan alkalmazott D-vitamin-analógok és a cyclosporin A (11, 12). A bőrgyógyászatban a 2000-es években indult a biológiai terápiás éra, ami alapjaiban változtatta meg a kezelést (13).

A citokineket célzottan reguláló biológiai terápia révén az ismert patogenetikai útvonal egy konkrét elemére hatunk, annak szelektív blokkolásával. Az elsőként elérhető készítmények, az etanercept és az infliximab a tumornekrózis-faktor (TNF) α blokkolásán keresztül érték el korábban elképzelhetetlen javulást reumatológiai kórképekben és psoriasisban egyaránt. Mára számos ilyen módon működő készítmény érhető el, amelyek közös vonása, hogy valamilyen módon „kihalásszák” a keringésből a betegség kialakulásában kiemelt szereppel bíró, káros patogenetikai tényezőt. Ennek több megközelítése létezik: vannak a célmolekula ellen termeltetett monoklonális ellenanyagok, illetve gyógyszerként bejutatott receptorfehérjék, amelyek hatása révén a patológiai citokinkaszád megtörik, a káros gyulladásos reakciók megfékeződnek.

A tudomány elképesztő sebességgel halad előre, amit a TNF- α felfedezése és terápiás célpontként való gyakorlati alkalmazása is jól illusztrál. Ennek a citokinnek a leírása 1975-ben történt, és mint a neve is mutatja, első körben fibrosarcomasejtek makrofágok általi elpusztításában játszott szerepét ismerték fel. Ma már tudjuk, hogy a TNF komplex szerepet játszik az immunsejtek regulációjában, képes apoptózisindukcióra, közreműködik gyulladásos folyamatokban, tumorok keletkezését gátolja, és antivirális hatással is bír (2).

A TNF- α -gátlók sikerein felbuzdulva lendületesen haladt előre a psoriasis kutatása és újabb terápiás célpontok azonosítása. Ennek kapcsán került felismerésre az interleukin 12–23 útvonal, azon belül is a két citokin közös alegysége, a p40 fehérje. Ez újabb fontos terápiás célponttá vált a psoriasis kezelésében. A fehérjét mint az interleukin 12 β -alegységét írták le, a heterodimer másik eleme a 35 kD-os IL12A. Csak az IL-12 felfedezése után ismerték fel, hogy ha az IL12B-hez egy p19 alegység csatlakozik, akkor heterodimerként az interleukin 23-at alkotja.

Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigénprezentáló sejtek, mint például a makrofágok és a dendritikus sejtek termelik, amely mellett az IL-12 és IL-23 a natural killer (NK) -sejt aktiválásához, valamint a

CD4+T-sejt differenciálódásához és aktiválásához hozzájárulva játszik szerepet az immunműködésben. Az IL-12 és IL-23 rendellenes szabályozása a psoriasisban fontos patogenetikai tényező. A Th17 sejtek és az általuk termelt IL-17 blokkolásának a hatékonysága az elmúlt néhány évben vált ismertté (14).

A pikkelysömör kezelése ma már Európa-szerte egységes terápiás elvek alapján történik. A közép- és súlyos psoriasisban elsőként szisztémás terápiához nyúlunk, illetve fototerápiát alkalmazunk. Sajnálatos módon ezek nem minden esetben vezetnek a tünetek elmúlásához, ilyenkor a hatályos irányelvek szerint biológiai terápia válik szükségessé (15). Egy nagy elemszámú metaanalízis eredménye alapján sem az IL-12- és IL-23-gátlás révén ható, sem a TNF- α -gátló biológiai terápiás kezelés nem növeli a cardiovascularis események előfordulásának kockázatát (16), sőt újabb vizsgálatok szerint a TNF- α -gátlók jelentősen csökkentik a cardiovascularis társbetegségek előfordulását a lokális terápiával vagy a methotrexattal kezelt betegekhez képest (17, 18).

Összegezve elmondhatjuk, hogy a psoriasis szemléletének változása, a gyulladás mechanizmusának pontosabb megismerése segített a komorbiditások kockázatával kapcsolatos jelentős összefüggések feltárásában. A gyulladásos hálózat feltérképezése több évtizednyi kutatómunka gyakorlatba ültetése révén elvezetett a biológiai terápiához, ami a psoriasis kezelésében korábban nem elérhető sikereket eredményez a betegeknek és kezelőorvosaiknak egyaránt. E készítmények fejlesztése jól illusztrálja az alapkutatás és az alkalmazott klinikai gyakorlat közötti mind szabadabb átjárhatóságot. Ma már nem elérhetetlen cél, hogy a betegek csaknem mindegyike tünetmentessé váljon, és nagyon jó életminőségben élje le az életét. A gyógyítás idejekorán való megkezdése kiemelt jelentőségű amiatt is, hogy a társuló betegségek, leginkább a cardiovascularis betegségek, kivédhetőek legyenek, ami a betegek életkilátásainak javítását szolgálja.

Irodalom

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496–509.
2. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014;32:227–55.
3. Paul C, Ortonne JP. Use of conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):1.
4. Boehncke WH, Buerger C, Boehncke S. Co-morbidities in psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2009;60(2):116–21.
5. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The „psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20(4):303–7.
6. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia* 2014;89(5):735–44.
7. Doukaki S, Caputo V, Bongiorno MR. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Assessment by CUORE Project Risk Score in Italian Patients. *Dermatology research and practice* 2013;2013:389031.
8. Chiu HY, Lo PC, Huang WF, Tsai YW, Tsai TF. Increased risk of aortic aneurysm (AA) in relation to the severity of psoriasis: A national population-based matched-cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):747–54.

9. Barraclough C, Clark S. Psoriasis and cardiovascular risk assessment in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2015;65(638):476.
10. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):343-50.
11. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324(5):277-84.
12. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(7):658-65.
13. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004;199(5):731-6.
14. Hu Y, Shen F, Crellin NK, Ouyang W. The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:60-76.
15. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
16. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306(8):864-71.
17. Reddy S, Wu JJ. The Impact of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Psoriasis on Cardiovascular Risk. *Journal of drugs in dermatology. JDD* 2016;15(8):1031-2.
18. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alfa inhibitors versus methotrexate. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; in press.

