

# Léčba psoriázy

## - současné možnosti a perspektivy

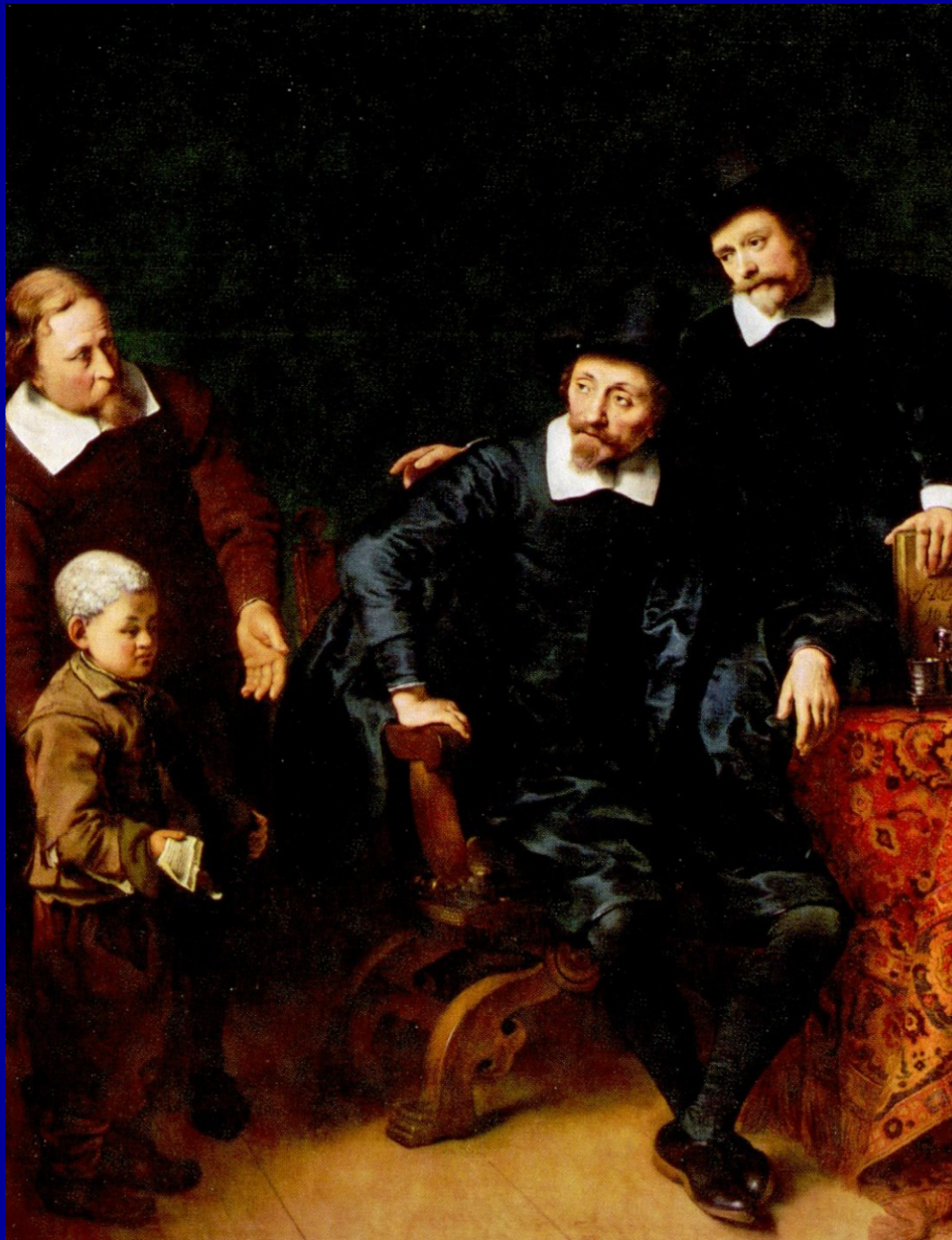
---

Vladimír Vašků

I. dermatovenerologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Česká republika



# Psoriasis

---

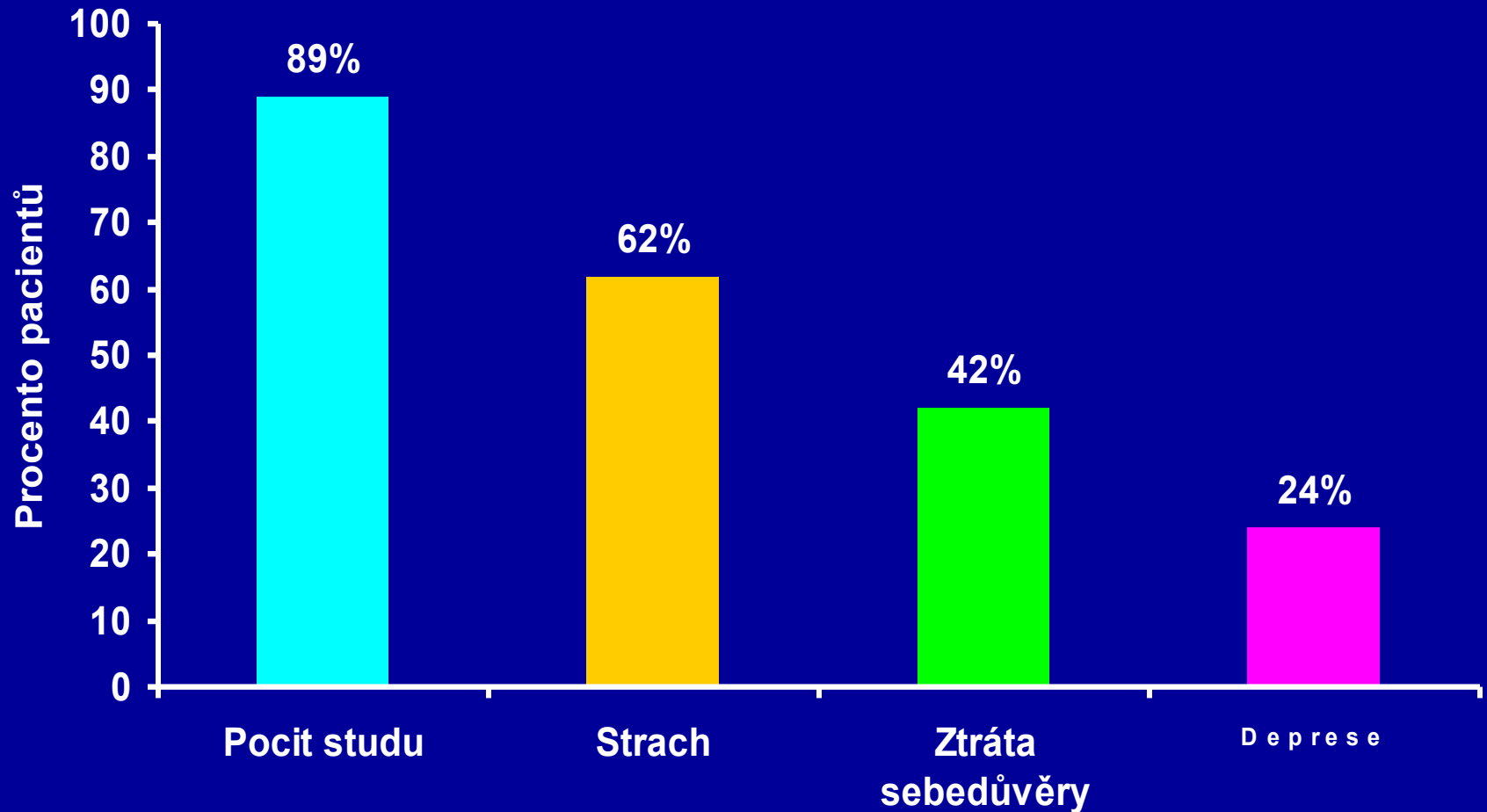
- ◆ Kožní onemocnění (s jasnou výjimkou psoriasis arthropathica), tradičně charakterizované chronickým zánětem v dermis a epidermální proliferací
- ◆ Multigenní podklad
- ◆ Postiženo 1-2 % světové populace (publikovaný rozsah od 0,1 % do 6 %)
- ◆ Stejnoměrné postižení mužů a žen
- ◆ **2 základní typy:**Psoriasis I - časný vznik  
Psoriasis II - pozdější nástup
- ◆ Postiženy všechny rasové skupiny

# Komorbidity

---

- ◆ Byť sekundární důsledek zánětlivého procesu, mohou být pro morbiditu a mortalitu závažnější než samotná psoriáza.
- ◆ Především nárůst mortality z kardiovaskulárních příčin.

# Psychologické dopady psoriázy

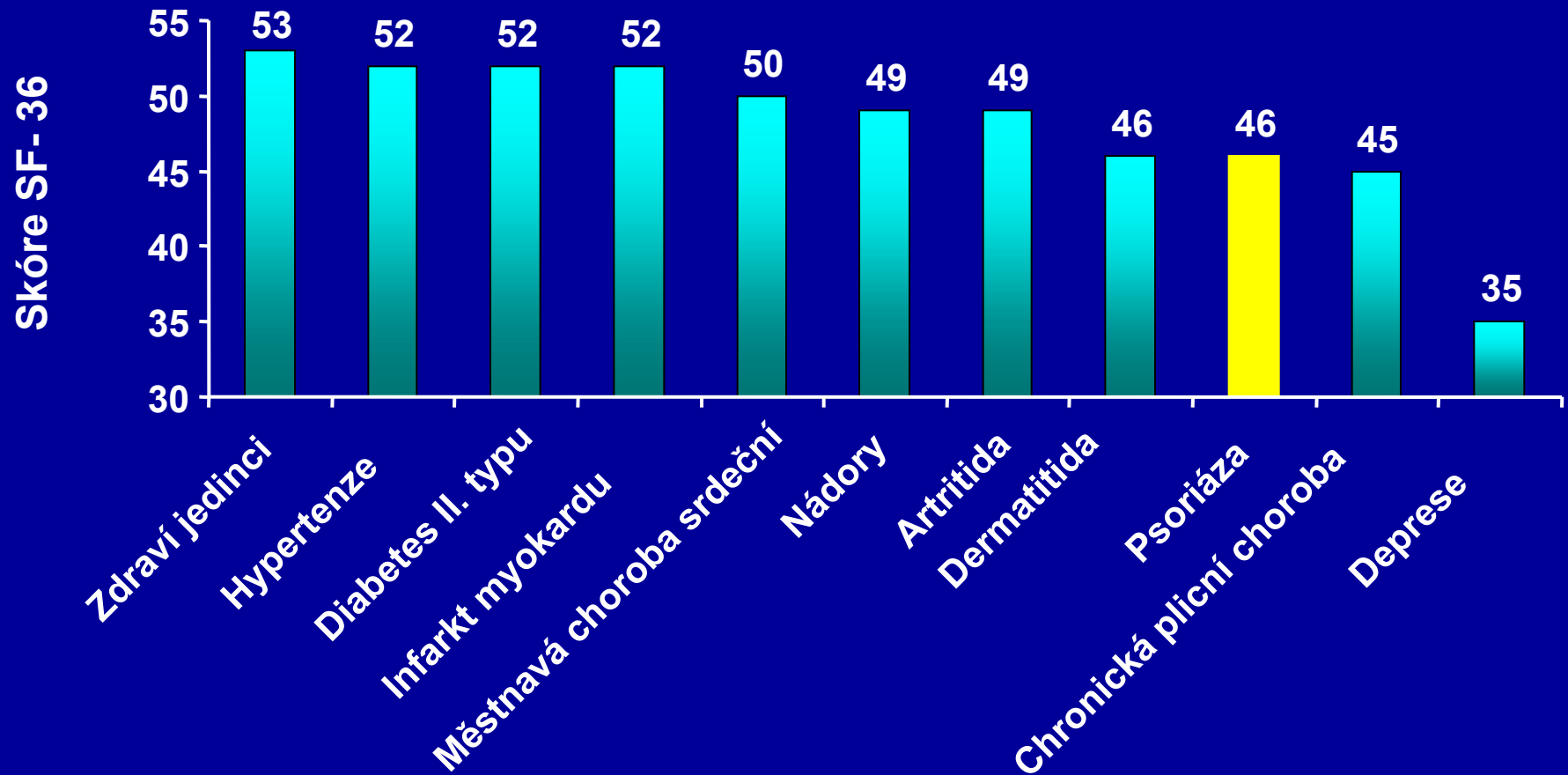


Russo P et al. *Australian Journal of Dermatology* 2004;45,3:155-161.

Jewett S et al. *Soc. Sc: Med* 1985;20:425-429.

# Kvalita života pacientů s psoriázou ve srovnání se zdravými dospělými jedinci anebo s pacienty trpícími jiným chronickým onemocněním

## Mentální komponenta dotazníku SF- 36



# Genetika psoriázy

---

Psoriáza - multifaktoriální choroba spuštěná akcí mnoha genů iniciovanou výbavnými faktory, především vlivy prostředí

Geny vnímavosti („susceptibility“)

- specifické pro psoriázu

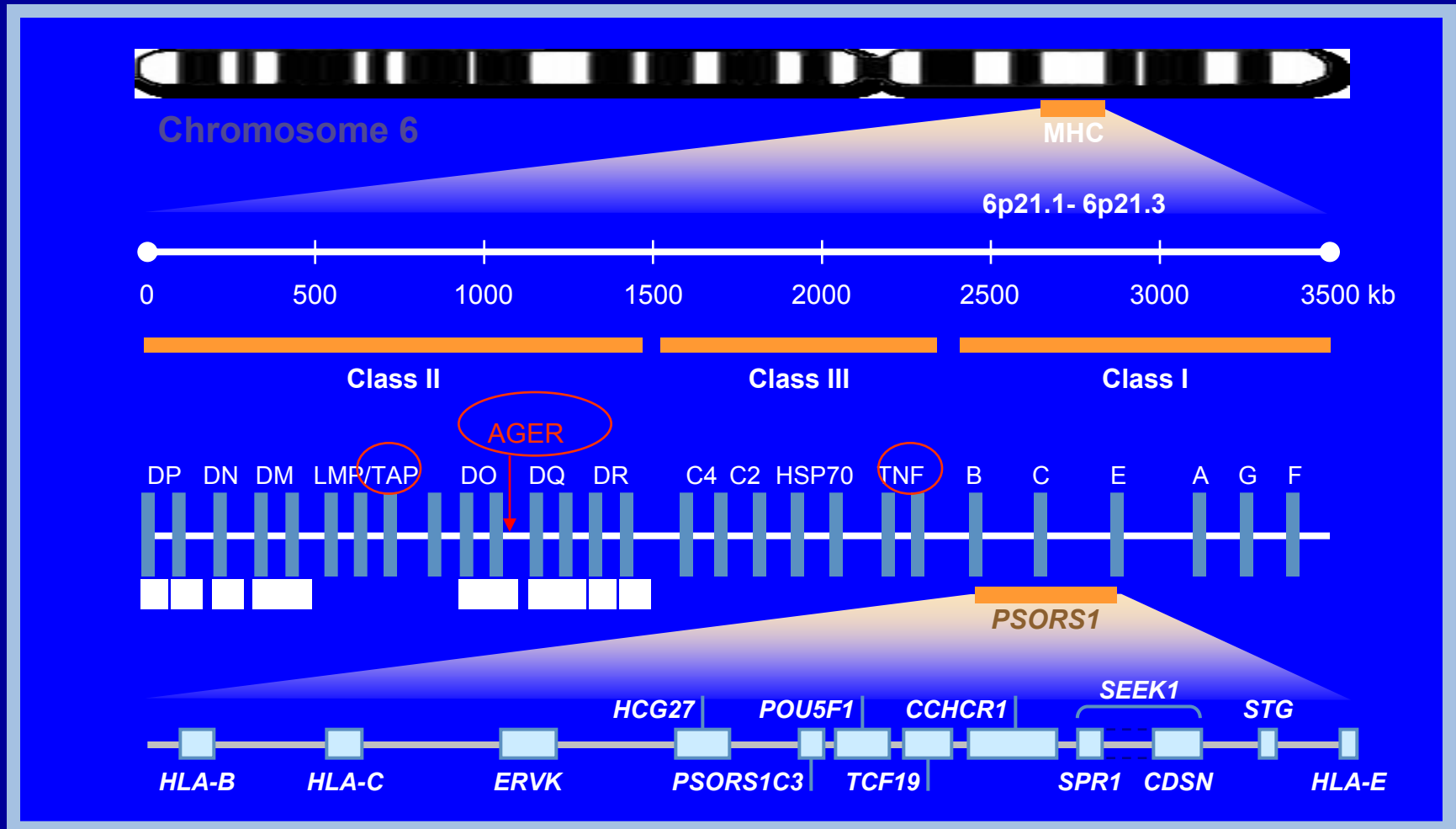
Geny závažnosti choroby

- mají pod kontrolou závažnost regulací zánětlivého procesu a imunitní odpovědi

- Genetická a klinická šíře psoriázy dána různými kombinacemi těchto genů v jedné rodině.
- V psoriatických rodinách nelze zachytit jednoduché vzory dominantní nebo recesivní dědičnosti.

# Až 50% genetické vnímavosti pro psoriázu je asociováno s PSORS1<sup>1</sup>

◆ Illustration adapted from: Bowcock AM, Krueger JG. Nat Rev Immunol. 2005;5(9):699-711.

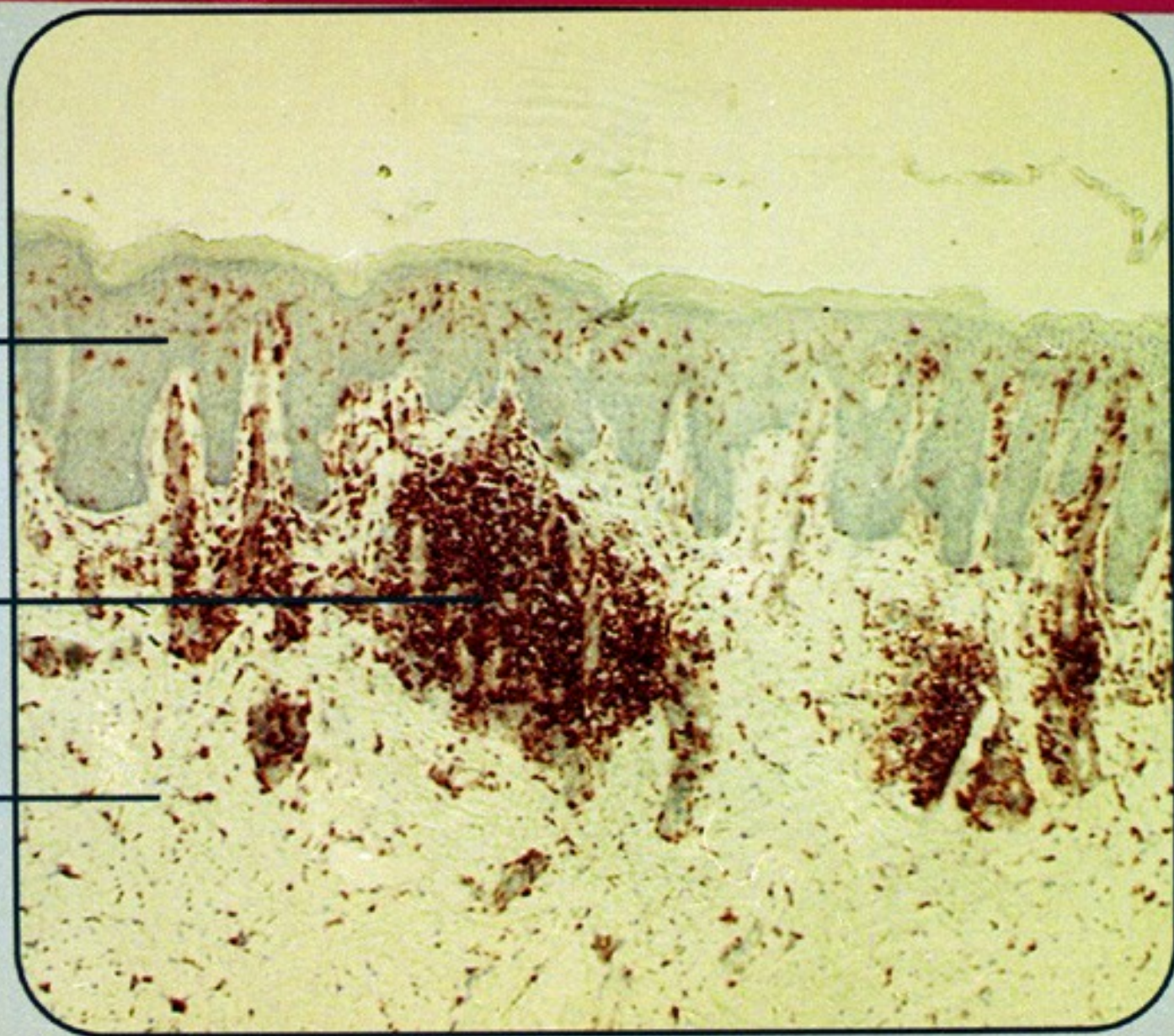




Epidermis

CD4+ T cell

Dermis



# T-lymfocyty

---

CD4+ (helpery) a CD8+ (cytotoxické) sekretují  
3 vzorce cytokinů:

1. **Typ Th1:** interferon-gama (IFN-gama)  
interleukin-2 (IL-2)  
tumor necrosis faktor-beta (TNF-beta)  
IL-3

Působí proti cytokinovým účinkům 2. typu

2. **Typ Th2:** IL-4, IL-5, IL-10, IL-6, IL-9, IL-13  
Antagonizují 1. typ

3. **Typ Th17**

# Aktivace T-lymfocytů

---

Klíčový děj

2 signální cesty: 1. **Signál 1** - prezentace antigenu buňkami APC

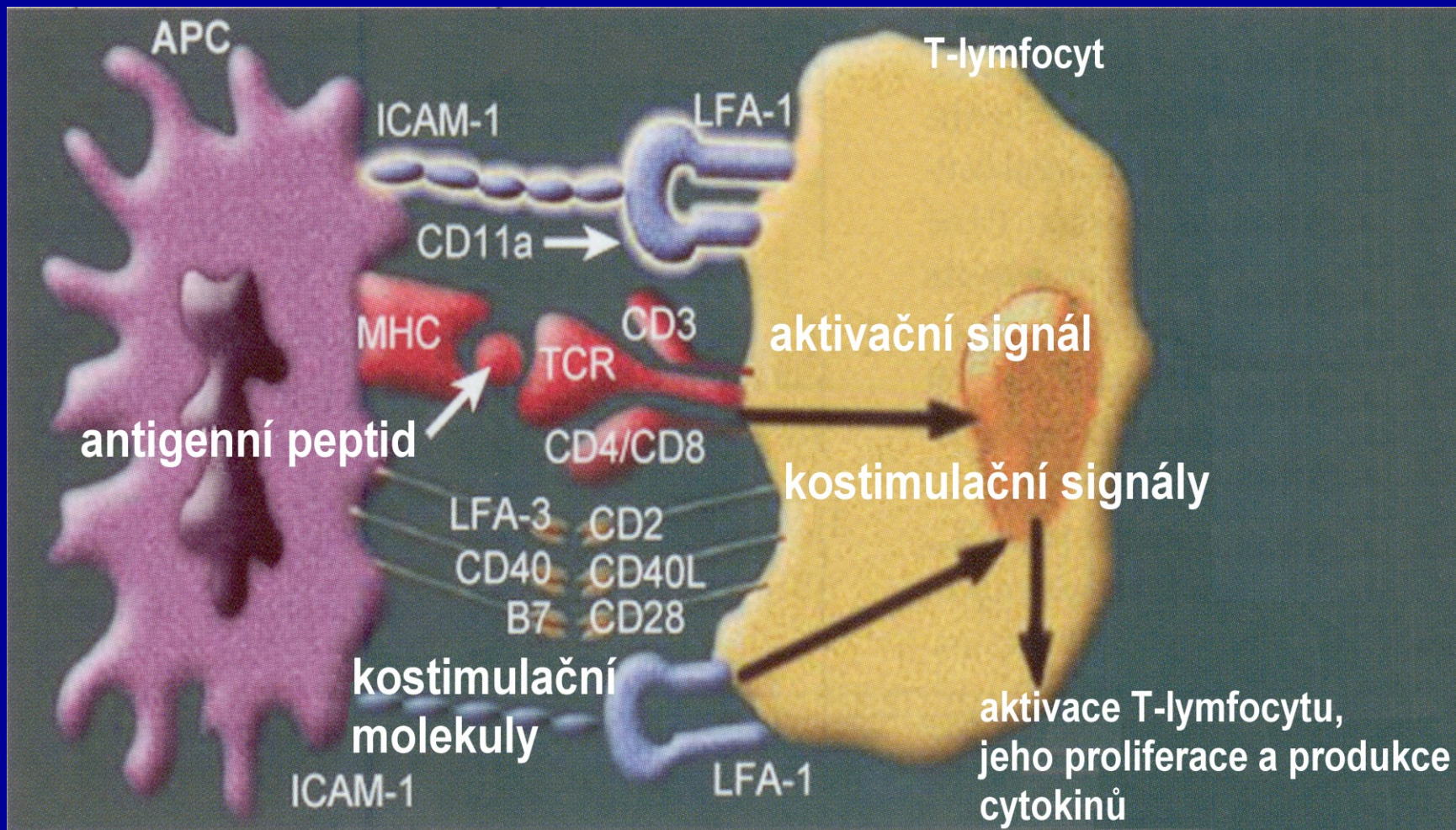
naivním T-lymfocytům

- antigen je rozpoznán lymfocytu s TCR se znakem CD3, dochází k vazbě

2. **Kostimulační signál**

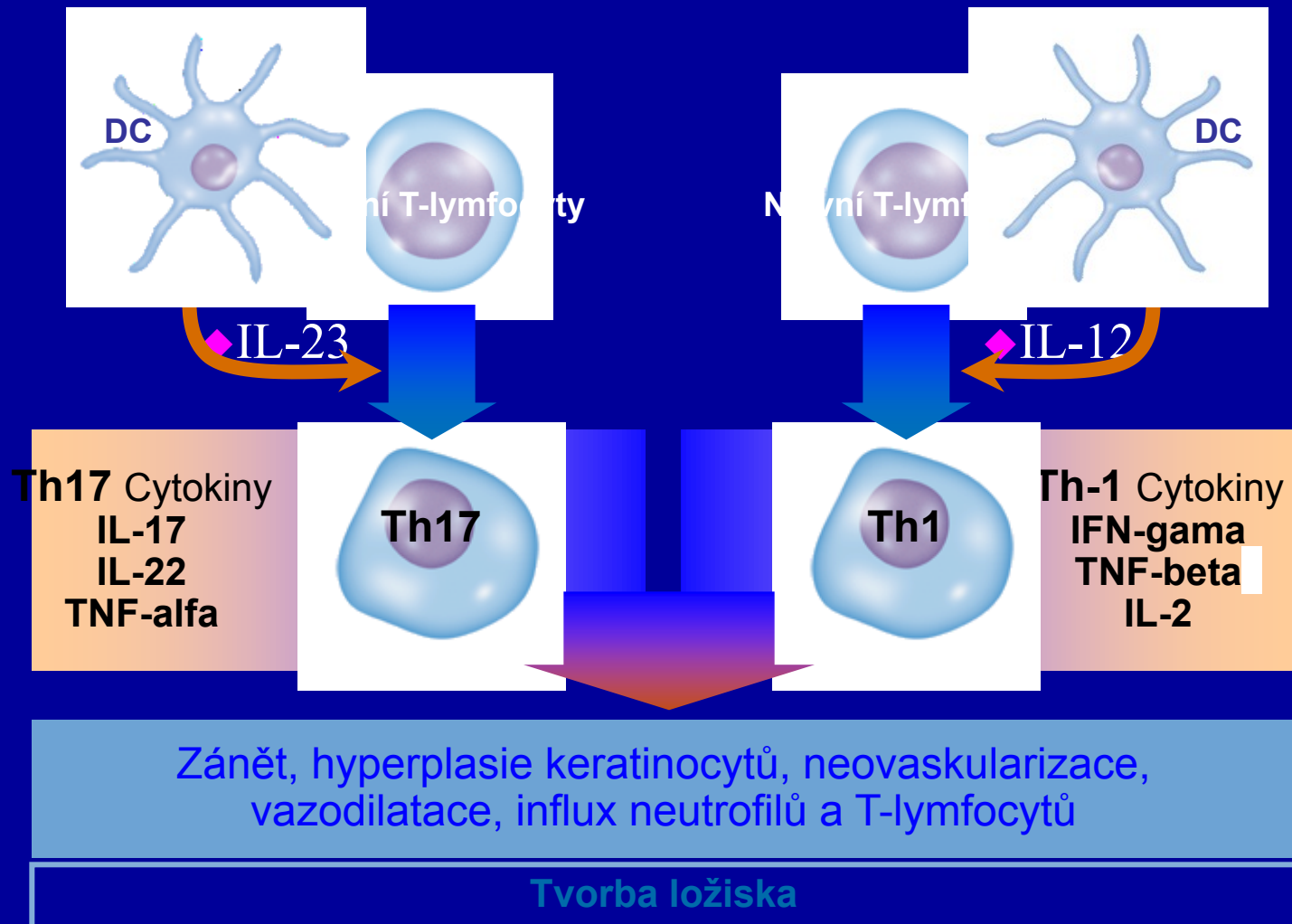
- zajišťován vazbou mezi molekulami buněčných povrchů zúčastněných buněk
- např. LFA-3/CD2, CD80/CD28, LFA-1/ICAM-1

Bez 2. signálu nedojde k aktivaci.


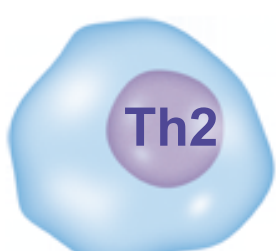






Podle Gottliebové, 2004

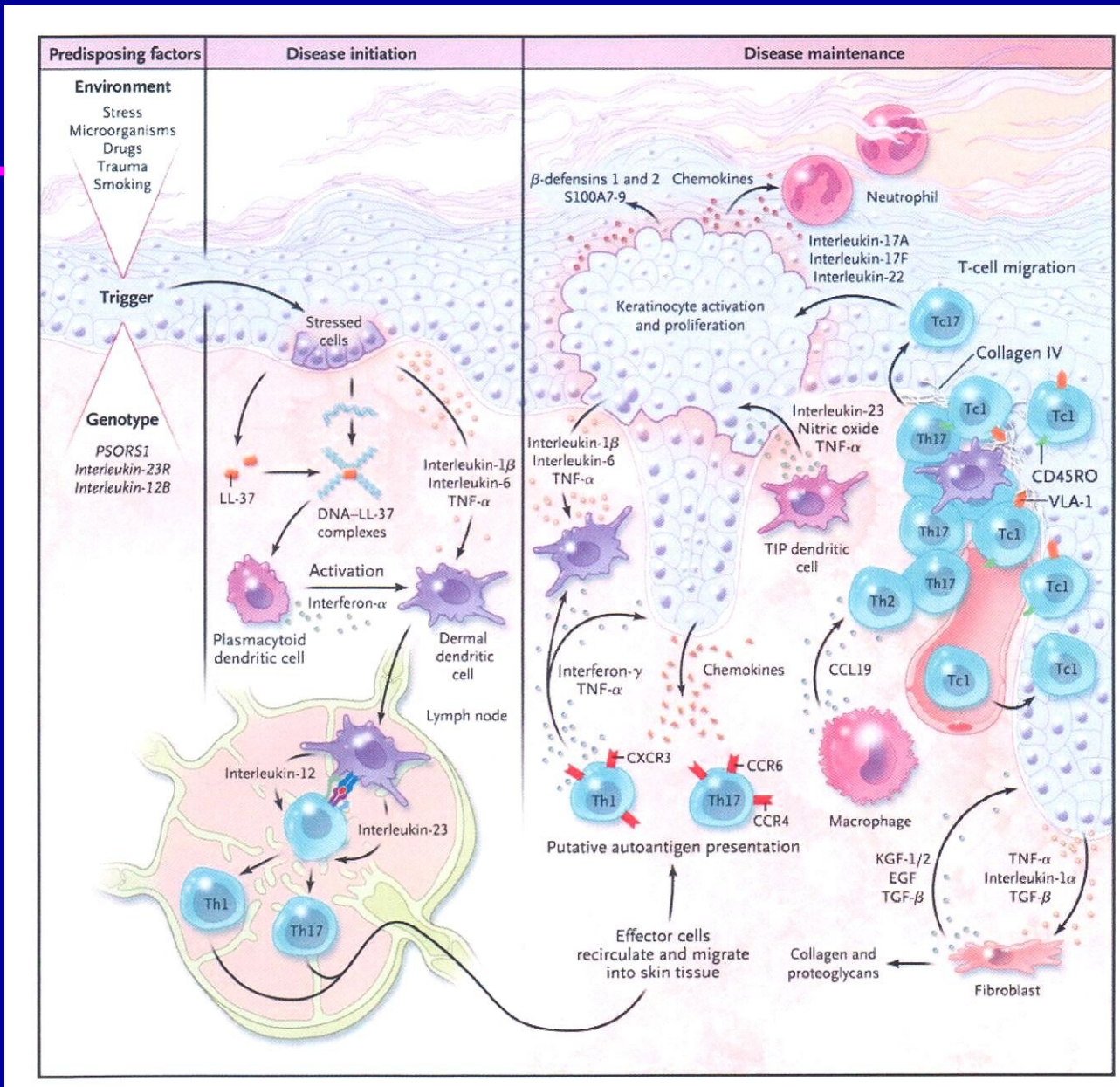
# IL-12 a IL-23 určují prostředí pro T-helpery u psoriázy<sup>1,2</sup>



# T –lymfocyty v psoriatických plakách: Th1 a Th17<sup>1,2</sup>

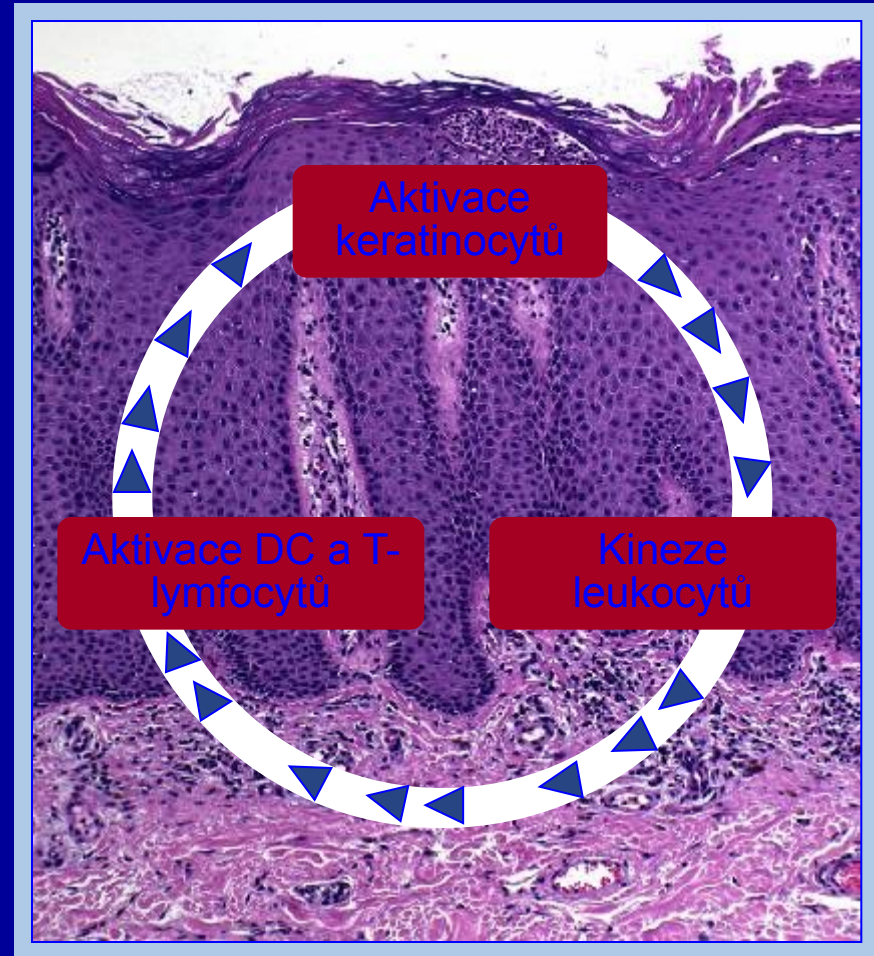
◆ Subset				
◆ Určující cytokiny <sup>3-5</sup>	◆ IFN- 	◆ IL-4	◆ IL-17 ◆ IL-22	◆ IL-10 ◆ TGF- 
◆ Prokázané v psoriatických ložiscích <sup>6</sup>	◆ Ano	◆ Ne	◆ Ano	◆ Nízká hladina

– 1. Austin LM, et al. J Invest Dermatol. 1999;113:752-9. 2. Sabat R, et al. Exp Dermatol. 2007;16:779-98. 3. Janeway CA, et al. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland; 2001. 4. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007;8(9):950-7. 5. Kagen MH, et al. Ernst Schering Res Found Workshop. 2006(56):193-209. 6. Lowes MA, et al. J Invest Dermatol. 2008. Epub 2008 Jan 17.



# Infiltrace T-lymfocyty, angiogeneze a epidermální hyperplasie: circulus vitiosus u psoriázy

- **Dendritické buňky, lymfocyty a keratinocyty spolu interagují v „circulus vitiosus“ k dosažení a augmentaci zánětlivého fenotypu**





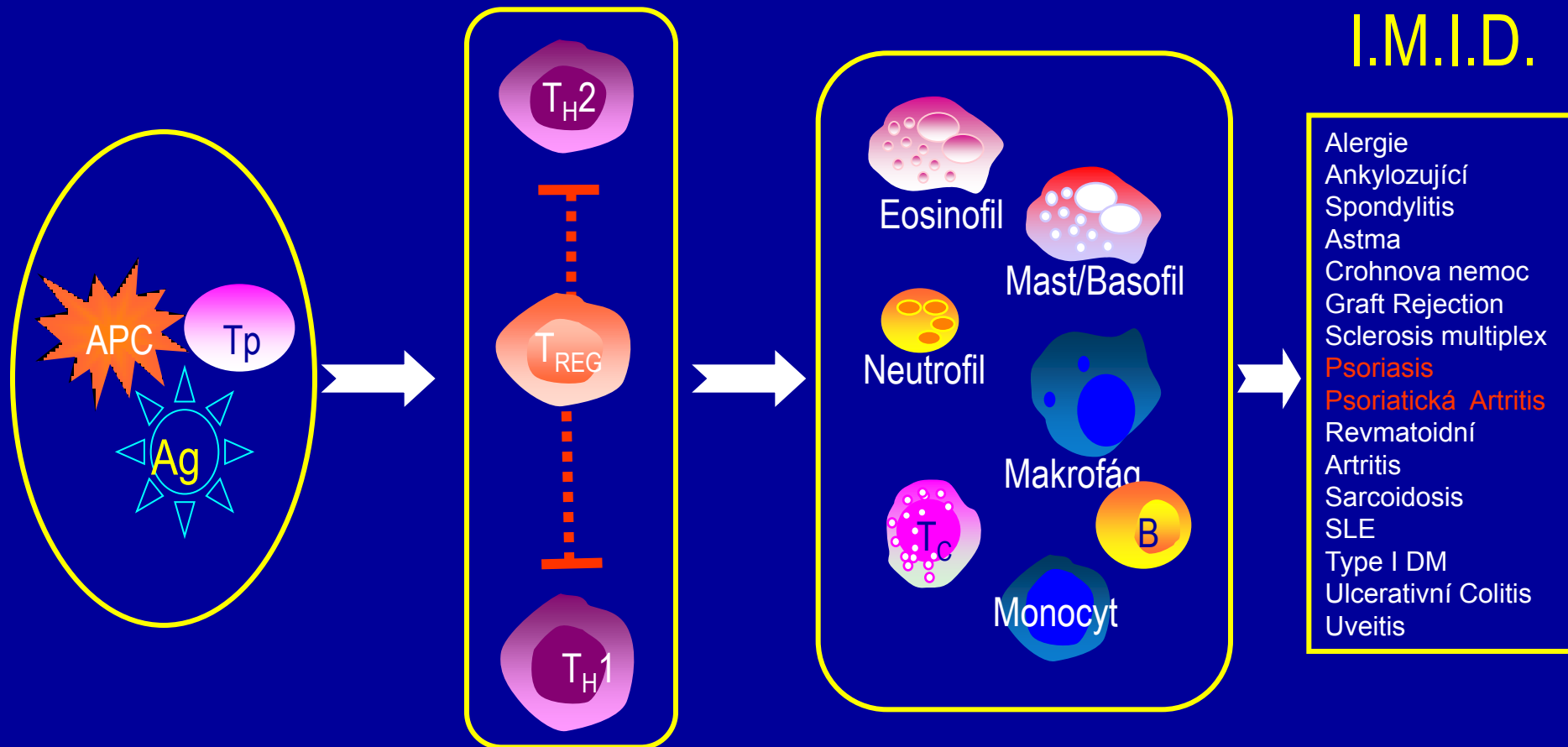
# Imunobiologie IMID („immune mediated inflammatory diseases“)

Senzitizace

Vývoj patogenních T-buněk  
Nerovnováha efektor/ supresor

Místní zánět

Tkáňové poškození  
Fibróza



# Histopatologické rysy

---

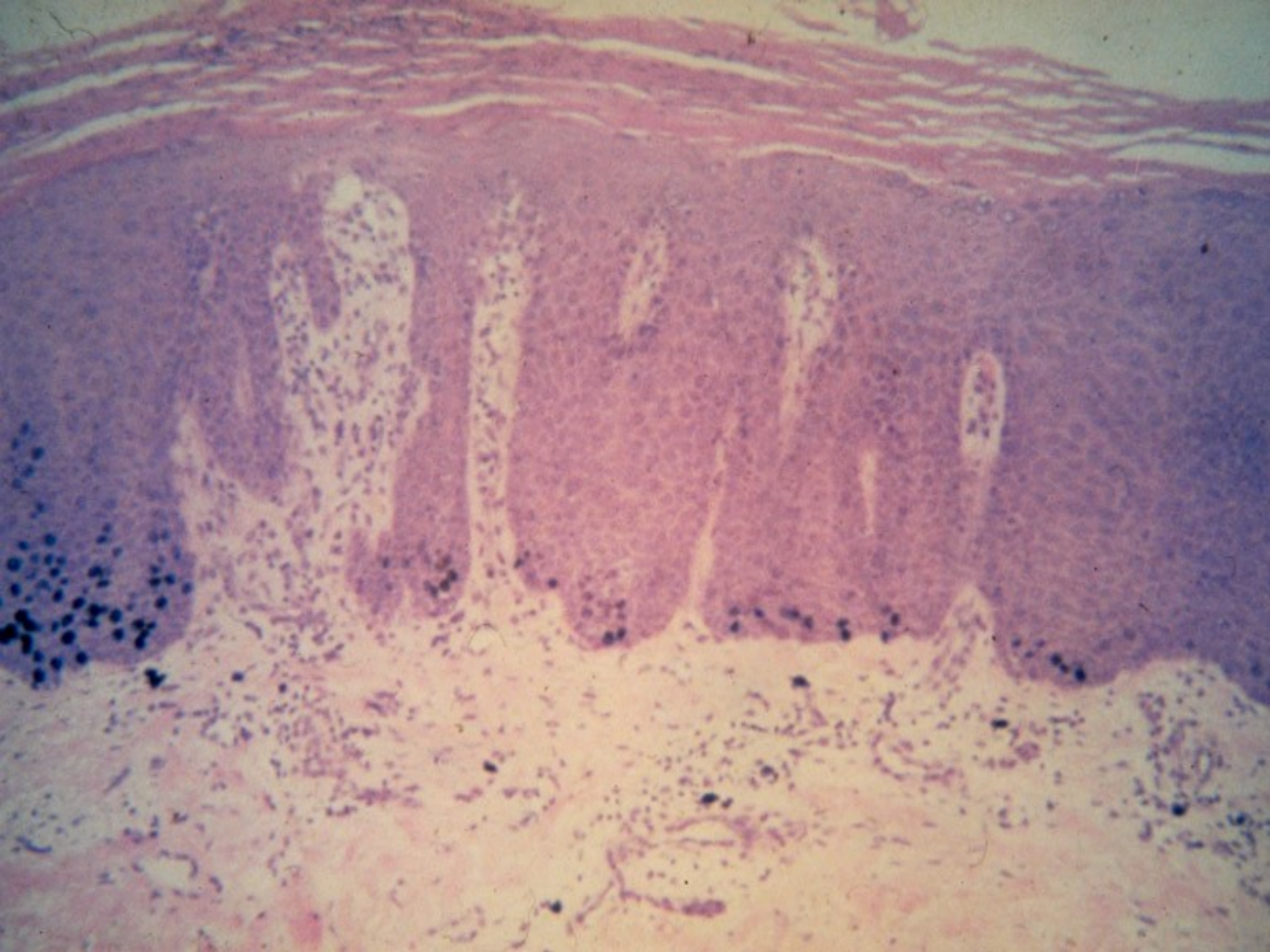
## ◆ Psoriasis vulgaris

- hyperproliferace epidermis s parakeratózou a akantózou
- papilomatoza
- dermální edém
- vasodilatace v papilární dermis s neutrofily a mastocyty perivaskulárně
- průnik polymorfonukleárů do epidermis za tvorby Munroových mikroabscesů

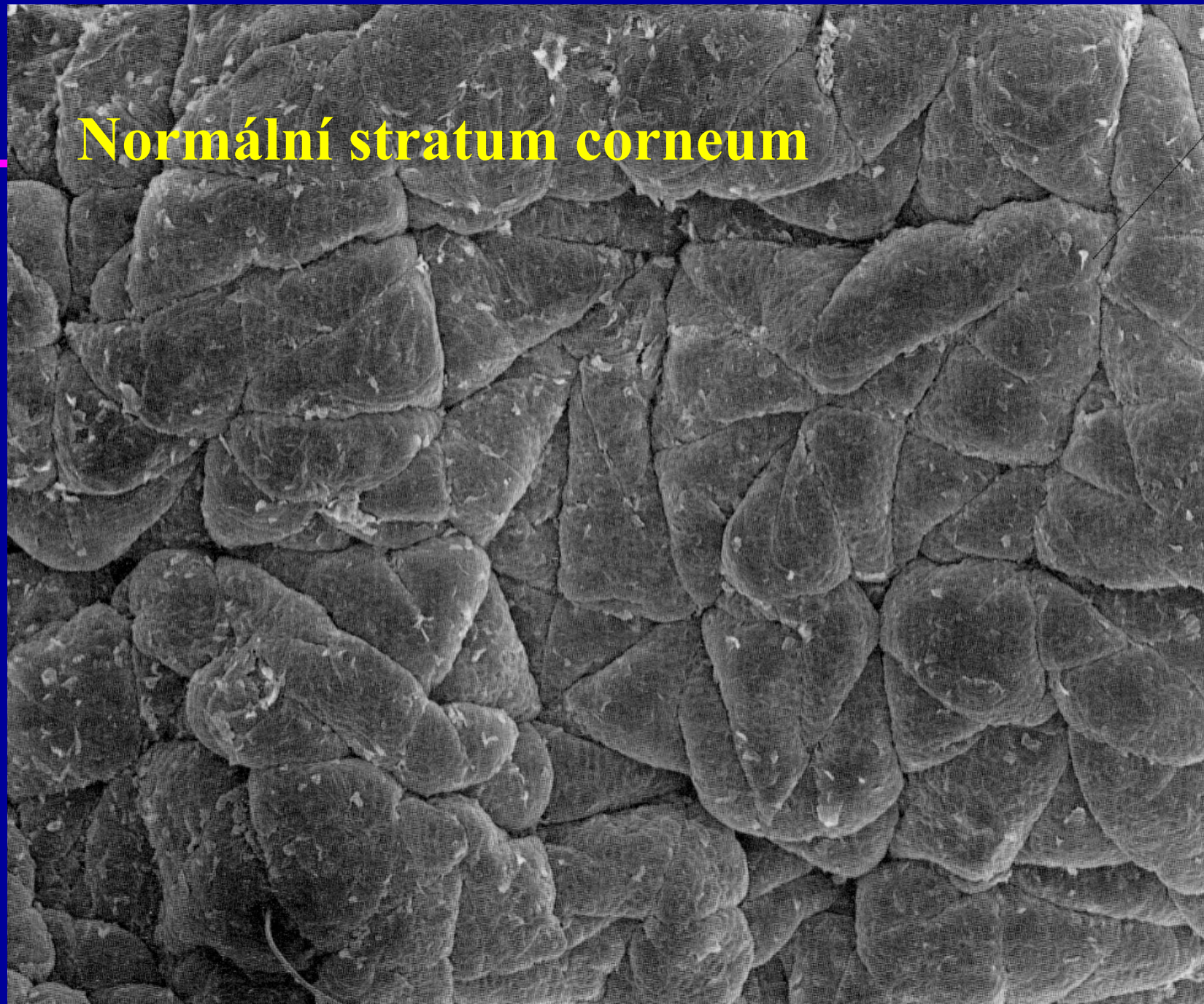
# Histopatologické rysy

---

- ◆ **Psoriasis pustulosa von Zumbusch**
  - akantóza s tvorbou spongiformních „Kogojových“ pustul splýváním neutrofilních mikroabscesů



# Normální stratum corneum



# Stratum corneum u psoriázy



0274 10KV X2,500 10µm WD 9



# Typy psoriázy

---

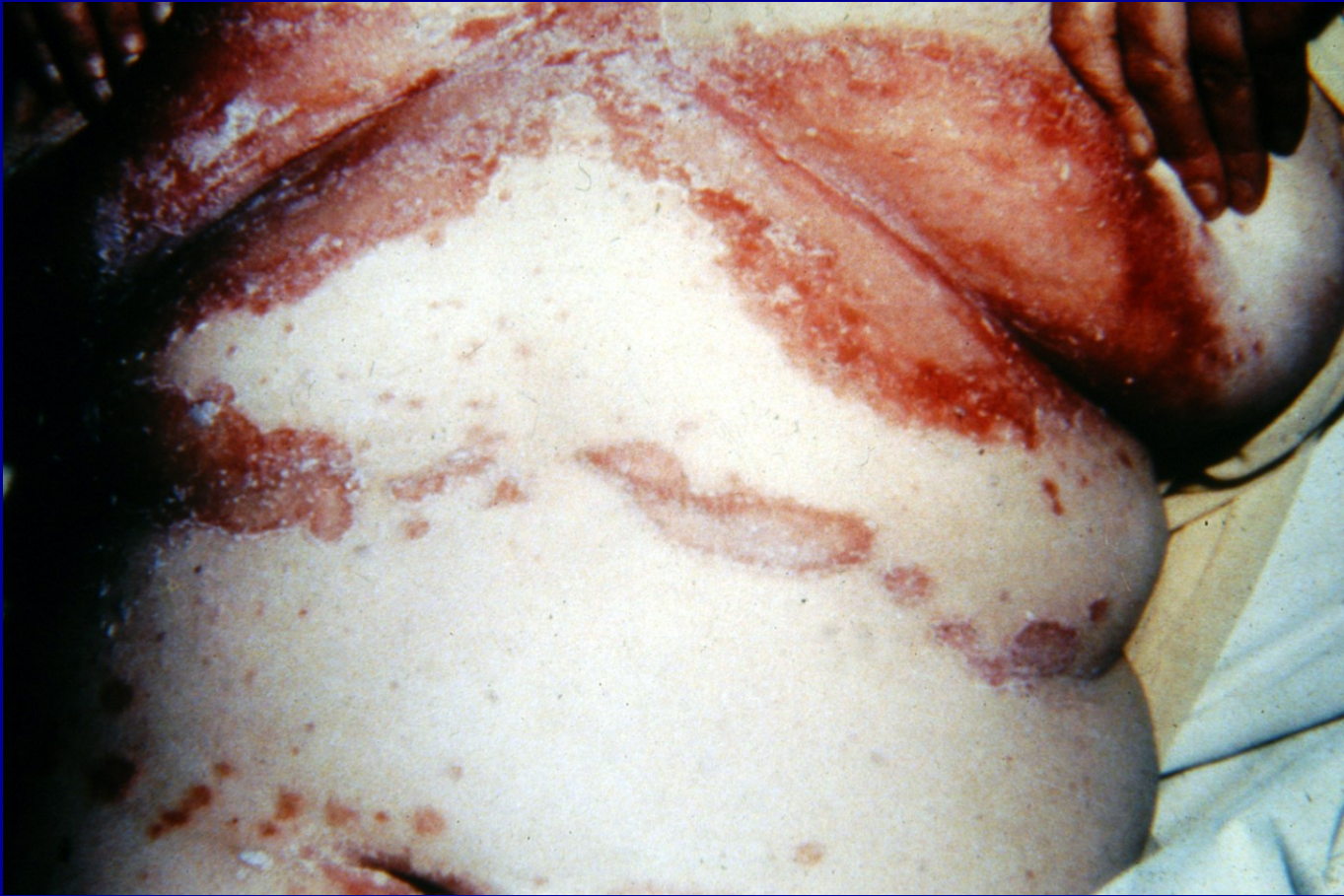
- ◆ *Chronická forma* v obvyklých predilekcích
- ◆ *Chronická forma* v místech zapáňkové lokalizace - *psoriasis inversa*
- ◆ *Kombinace* obvyklé chronické s inverzní
- ◆ *Chronická forma* v *palmoplantární* oblasti
- ◆ *Akutní výsevová* generalizovaná forma (často přítomen Koebnerův fenomén)















# Typy psoriázy

---

## ◆ Psoriatická erythrodermie

- *exfoliativní* - s rychlým vznikem, horečkami, lymfadenopatií
- *s chronickým průběhem* - se zatížením kardiovaskulárního systému, negativní dusíkovou bilancí, tepelnou nestabilitou

## ◆ Pustulózní psoriáza

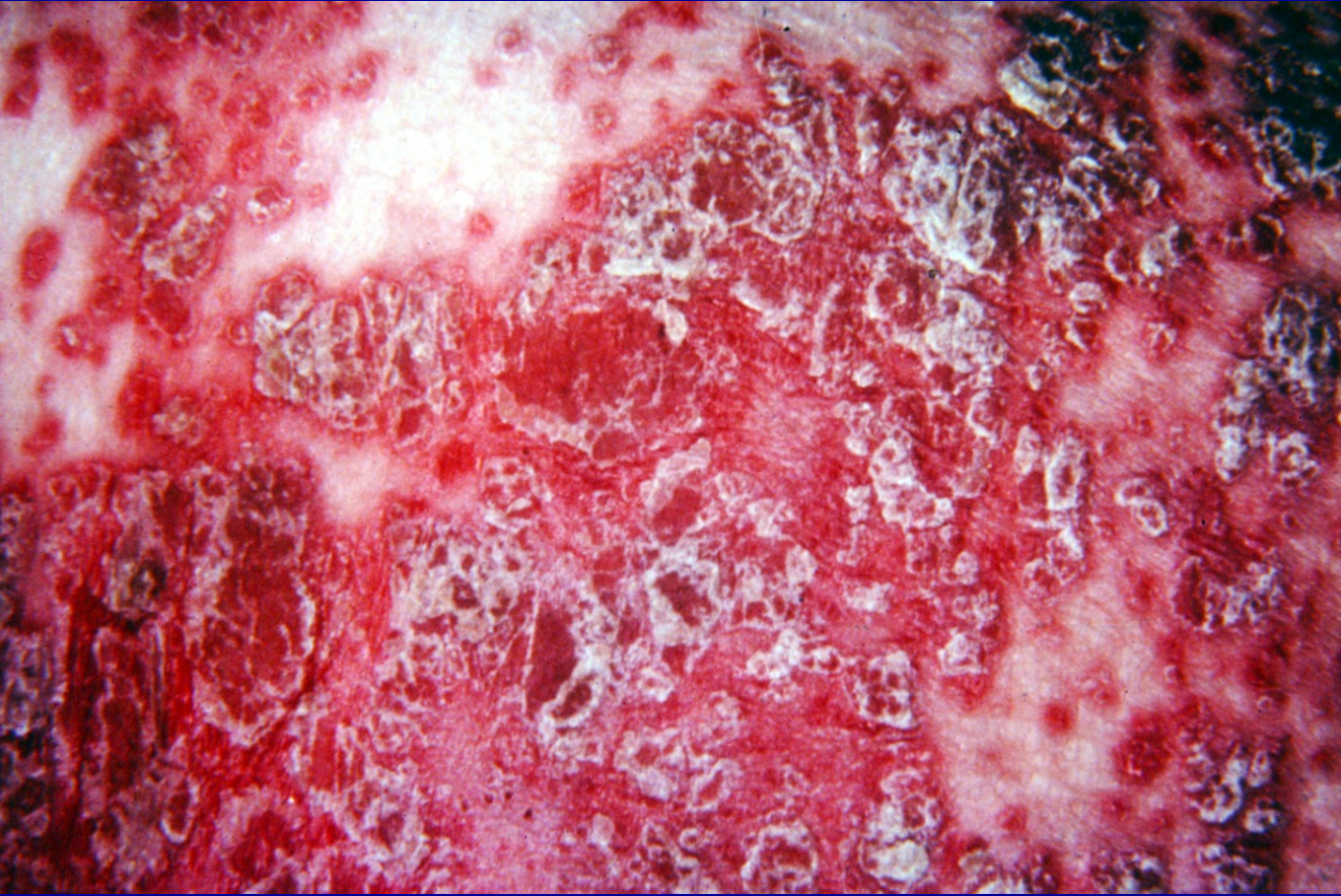
- *psoriasis pustulosa gener. Zumbusch*
- *lokalizovaný typ*











# Typy psoriázy

---

- ◆ Psoriáza nehtů
- ◆ Psoriáza arthropatická
- ◆ Jiné formy či oblasti postižení





# Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

---

**1888** Soli arzénu perorálně  
kamenouhelný dehet  
anthralin

**1900** X-záření

**1923** ultrafialové záření

**1924** UVR + kamenouhelný dehet  
(Goeckermanova kúra)

**1947** vitamin A perorálně

# Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

---

1950 kortikosteroidy perorálně

1951 kortikosteroidy místně

1951 Aminopterin - antagonist kys. listové

1953 UVR + anthralin (Ingramova kúra)

1958 methotrexát

1970 etretinát

1974 psoraleny + UVA (PUVA)



# Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

---

1978 minutová terapie anthralinem

1985 deriváty D3 vitaminu

1986 cyklosporin

2. polovina 80. let - „Narrow band lamp“

Počátek 90. let retinoidy pro místní terapii psoriázy.

**Další vývoj**

# Místní léčba u psoriázy

---

- ◆ V léčbě výsevové psoriázy:
  - zklidňující místní terapie
  - např. indiferentní pasty a steroidní externa nižších tříd účinku

# Místní léčba u psoriázy

V léčbě chronicko stacionární psoriázy:

---

- ◆ keratolytika
- ◆ emoliencia
- ◆ kortikosteroidy
- ◆ kamenouhelný dehet a jiné dehty
- ◆ anthralin a příbuzné látky
- ◆ deriváty D3 vitamínu
- ◆ antimikrobiální terapie
- ◆ některá nesteroidní antiflogistika
- ◆ retinoidy pro místní terapii psoriázy

# KS v místní terapii psoriázy

---

- ◆ KS se váží na cytoplasmatické KS receptory, tento komplex proniká do buněčného jádra s vazbou na DNA a ovlivněním transkripce a ovlivněním syntézy biologicky aktivních proteinů, např. cytokinů – IL-1,2,6, IFN gama, TNF alfa
- ◆ KS inhibují vaskulární permeabilitu, dermální edém a migraci zánětlivých buněk do kůže, suprimují funkce fibroblastů, endotelií a leukocytů

# KS v místní terapii psoriázy

---

KS v místní léčbě psoriázy nepostradatelné

U akutních výsevů a v některých anatomických lokalizacích zvláště

Kosmetická přijatelnost, cena a dostupnost

# Deriváty D3 vitamínu v místní aplikaci

---

- ◆ Antiproliferativní efekty
- ◆ Exprese VDR (receptoru pro D-vitamin)
- ◆ Imunomodulační účinky
  - snížení produkce IL-1, TNF, IL-6 monocyty
  - v psoriatické kůži - snížení počtu polymorfonukleárů, T- lymfocytů
  - snížení produkce IL-8 keratinocyty
  - zvýšení produkce IL-10 T-lymfocyty



**Pacient, 1962 (psoriáza 3 roky)**



**výchozí stav před léčbou Daivobetem**



**po 1 měsíci terapie**



# Tazaroten

---

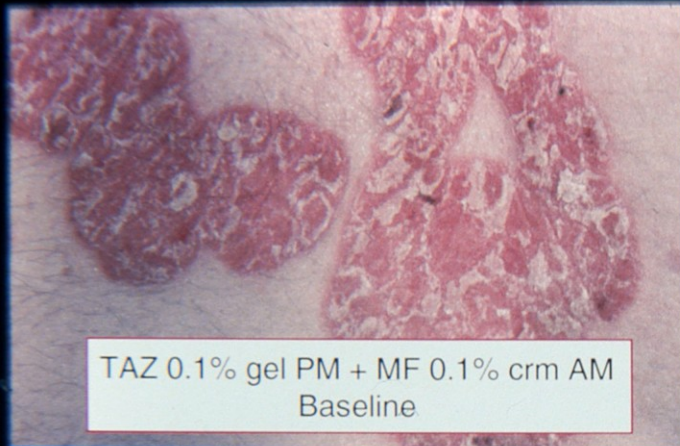
Neizomerizovatelný acetylovaný retinoid pro místní aplikaci

Agonista RAR

Účinky na úrovni zásahu do genové transkripce

Pro lehké až středně těžké formy psoriázy v typické predilekci

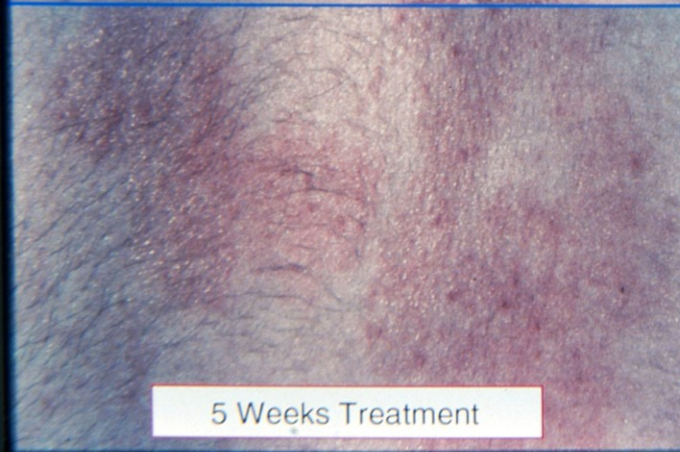
Vhodná kombinace s KS, nejlépe mometazonem furoátem



TAZ 0.1% gel PM + MF 0.1% crm AM  
Baseline



2 Weeks Treatment



5 Weeks Treatment

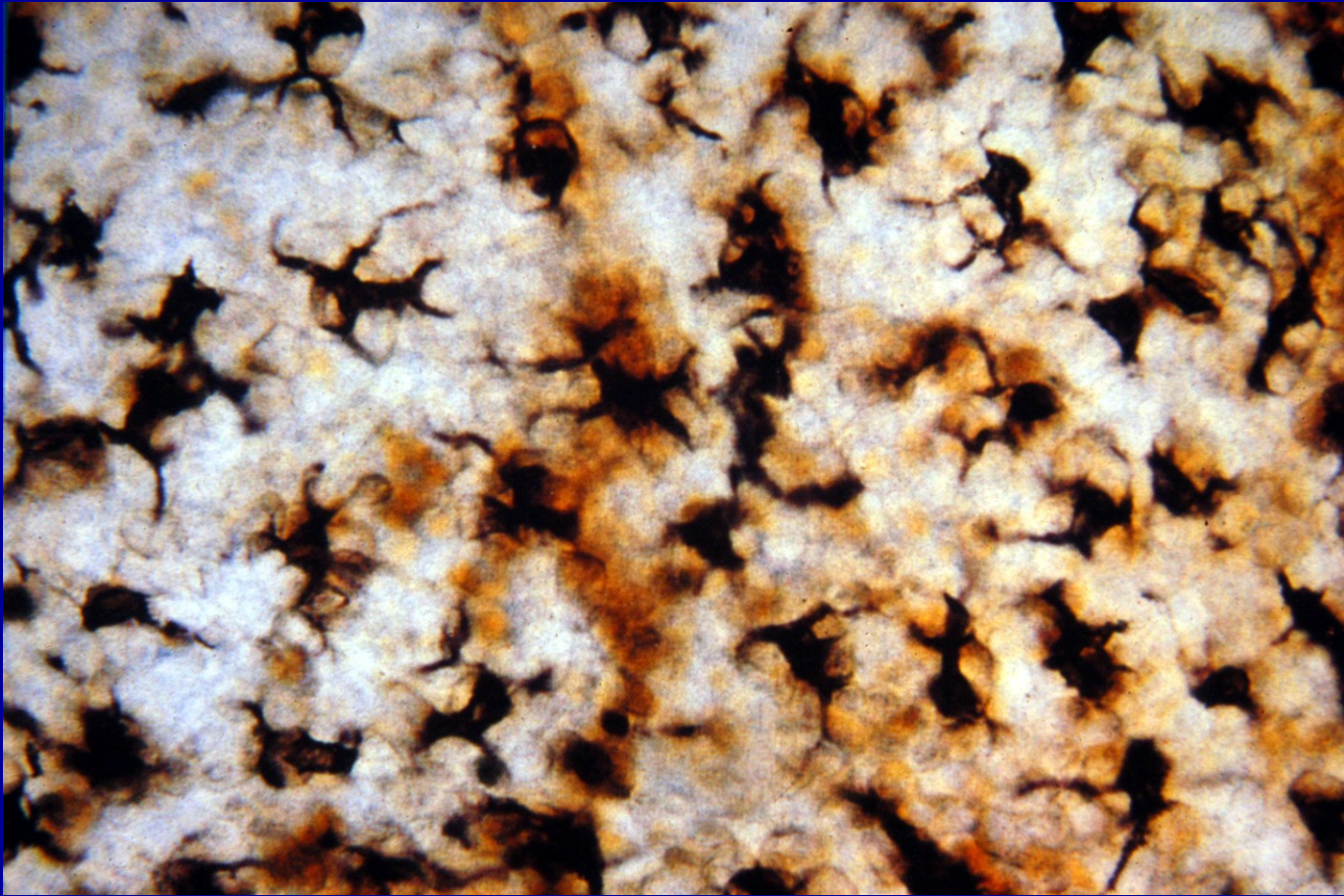


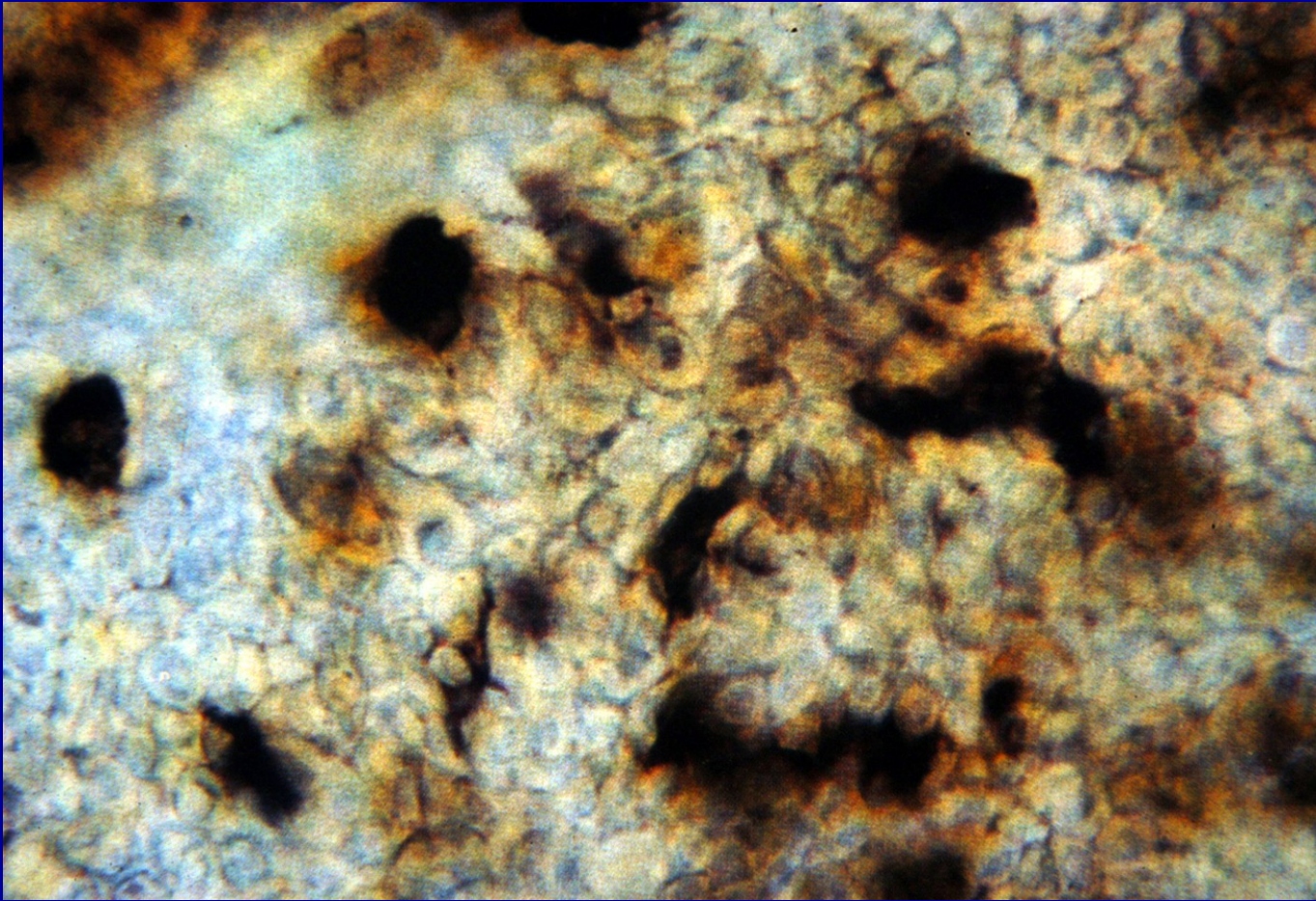
19 Weeks No Treatment

# Fototerapie a fotochemoterapie

---

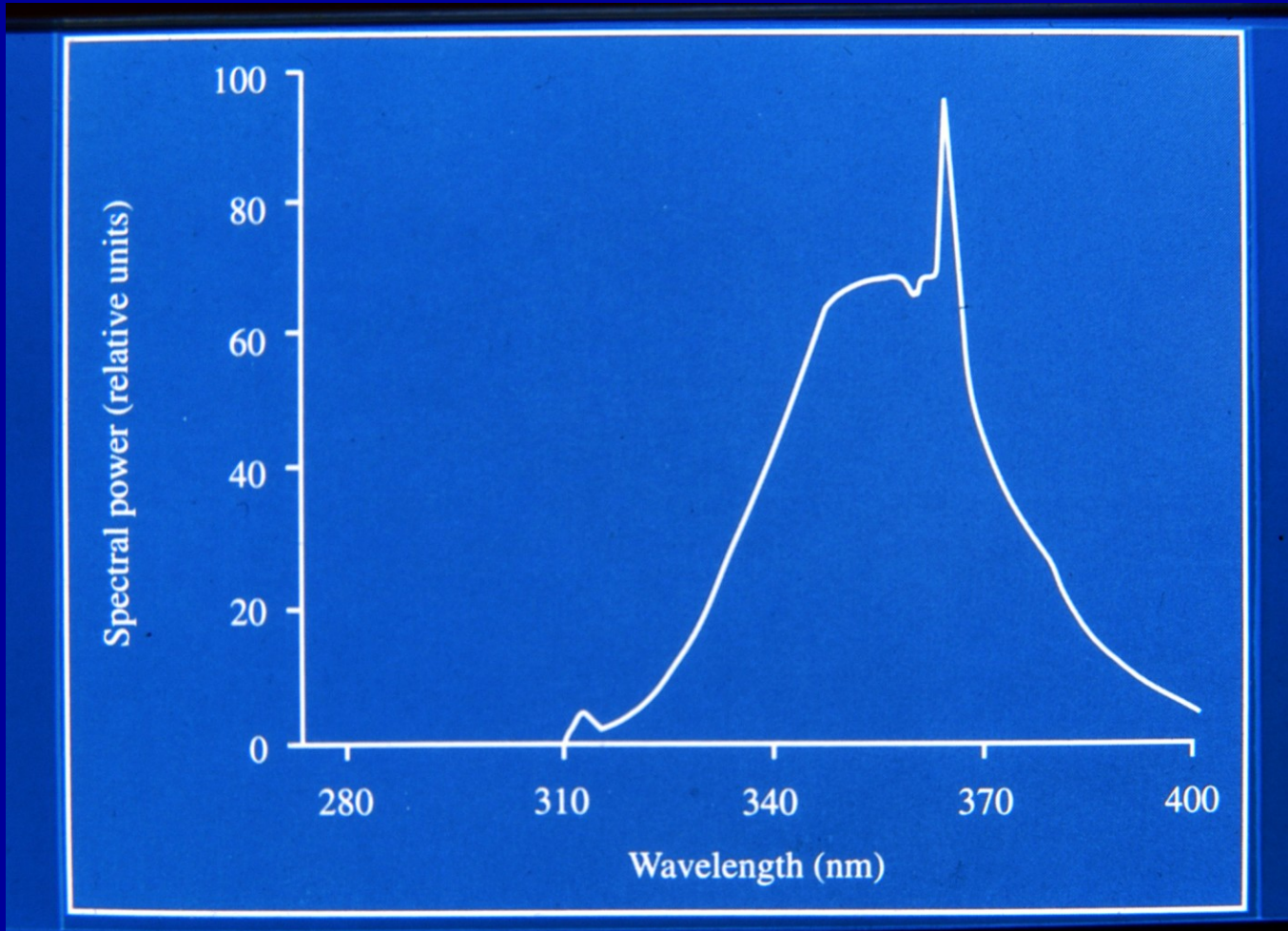
- ◆ Lamy emitující UVB - převážně vysokotlakové rtuťové výbojky, širokopásmé a úzkopásmé (úzký pruh UVB)
- ◆ SUP - selective ultraviolet phototherapy
- ◆ Fotochemoterapie - psoraleny + UVA (PUVA)
- ◆ Fotodynamická fototerapie?



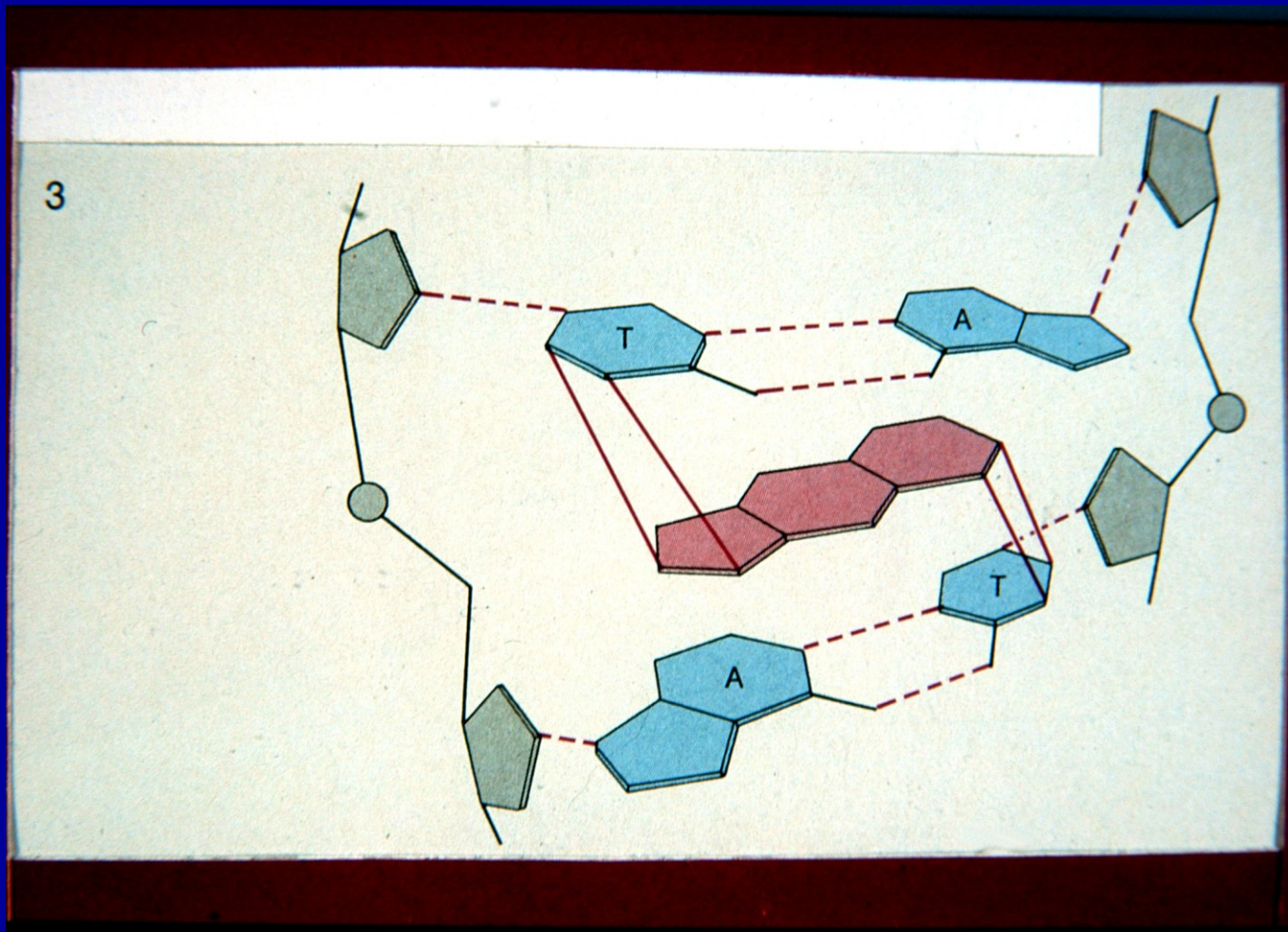




# Fotochemoterapie - PUVA

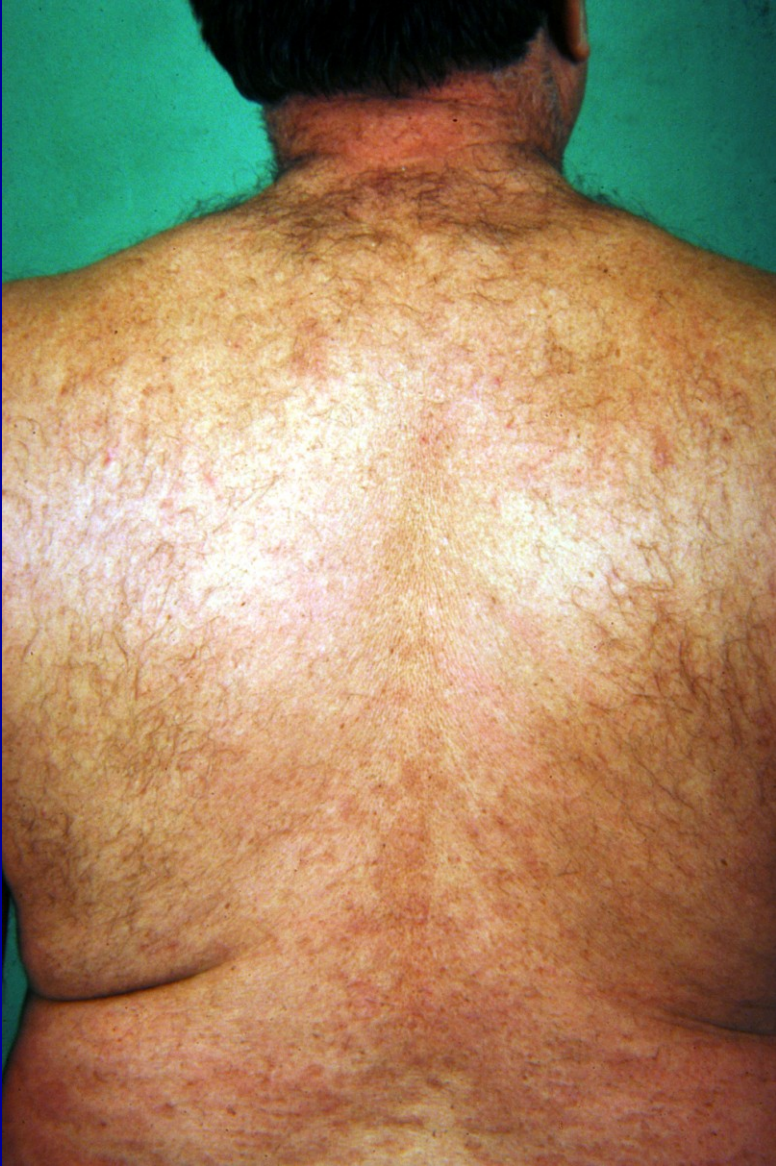


# Fotochemoterapie - PUVA





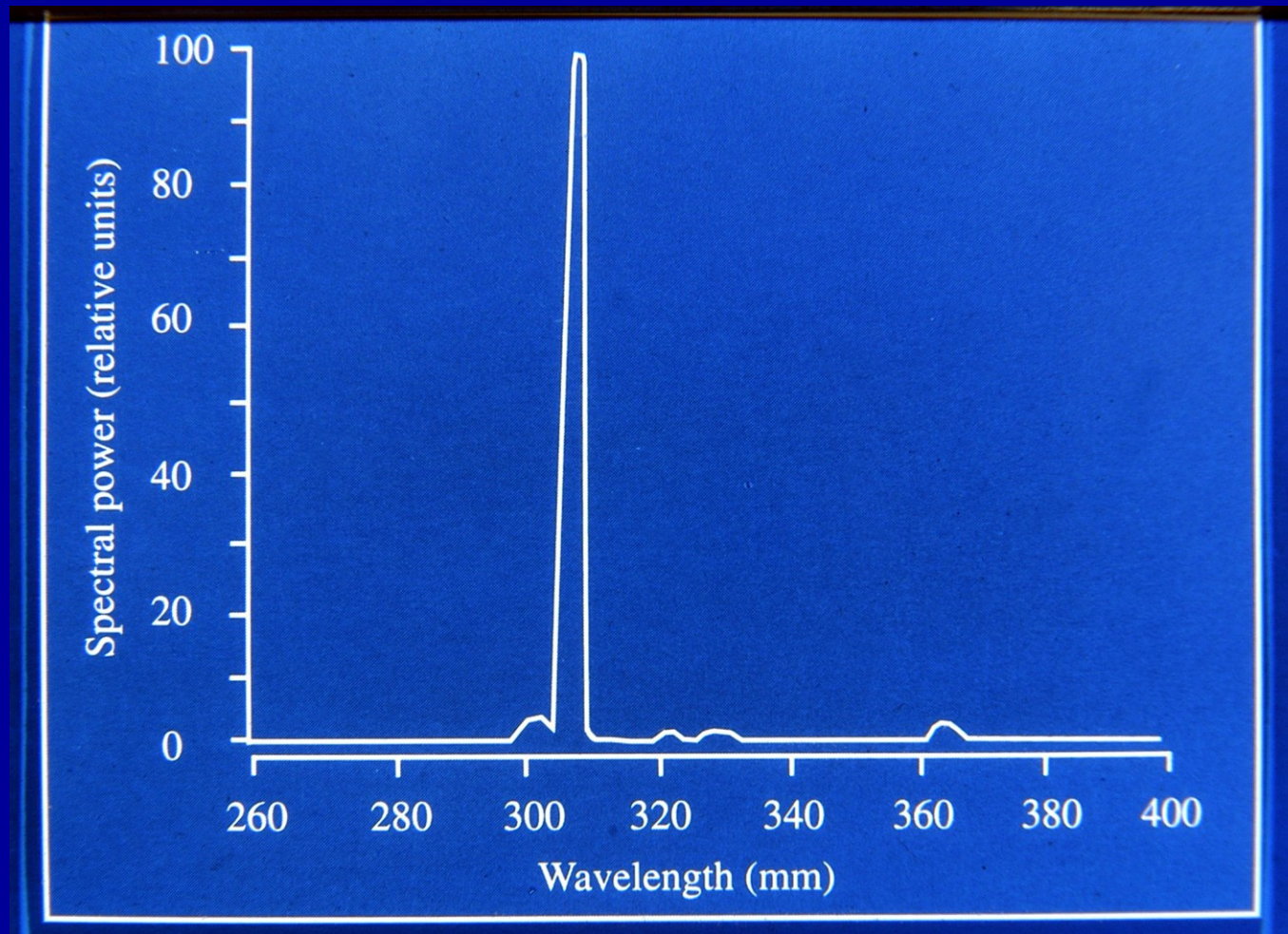








# UVB – „Narrow band lamp“







# Celková terapie

---

## ◆ Kortikosteroidy

- vzhledem k riziku rebound fenoménu nutno indikovat např. pro psoriatickou arthritidu

## ◆ Antibiotika

- k eliminaci fokálních ložisek infekce



# **Celková terapie - antimetabolity**

---

- ◆ **Methotrexát** - antagonist kyseliny listové
- ◆ **Hydroxyurea** - purinový analog
- ◆ **6-Thioguanin** - purinový analog

# Celková terapie

---

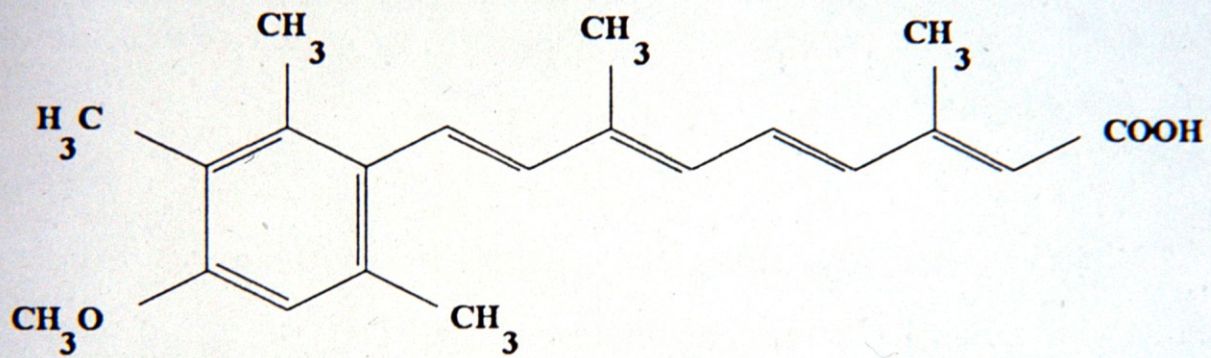
- ◆ **Retinoidy:** acitretin (Neotigason)  
isotretinoin (Roaccutane)
- ◆ **Imunosupresiva:** Cyklosporin A (Neoral)  
Tacrolimus

# Retinoidy

---

## Acitretin

- ◆ Metabolit etretinátu
- ◆ Kratší biologický poločas - 60 hodin
- ◆ Možná zpětná konverze na etretinát malým množstvím alkoholu
- ◆ Účinek již na velmi bazální úrovni transkripce genů



























# Imunosupresiva

---

## Cyclosporin A

- ◆ Inhibuje především produkci IL-2, cytokinu zásadního pro aktivaci a proliferaci T-lymfocytů
- ◆ Vedlejší účinky v podobě renální dysfunkce a hypertenze



# Další možnosti léčby

---

- ◆ **Psychologicko psychiatrické doplnění terapie**
- ◆ **Balneoterapie, thalassoterapie**
- ◆ **Další fyzikální formy terapie**

# Léčba psoriázy

Vzrůstající závažnost



## Místní léčba

Emoliencia  
Keratolytika  
Deltanoidy  
Anthralin  
Kortikosteroidy  
Dehet  
Tazaroten

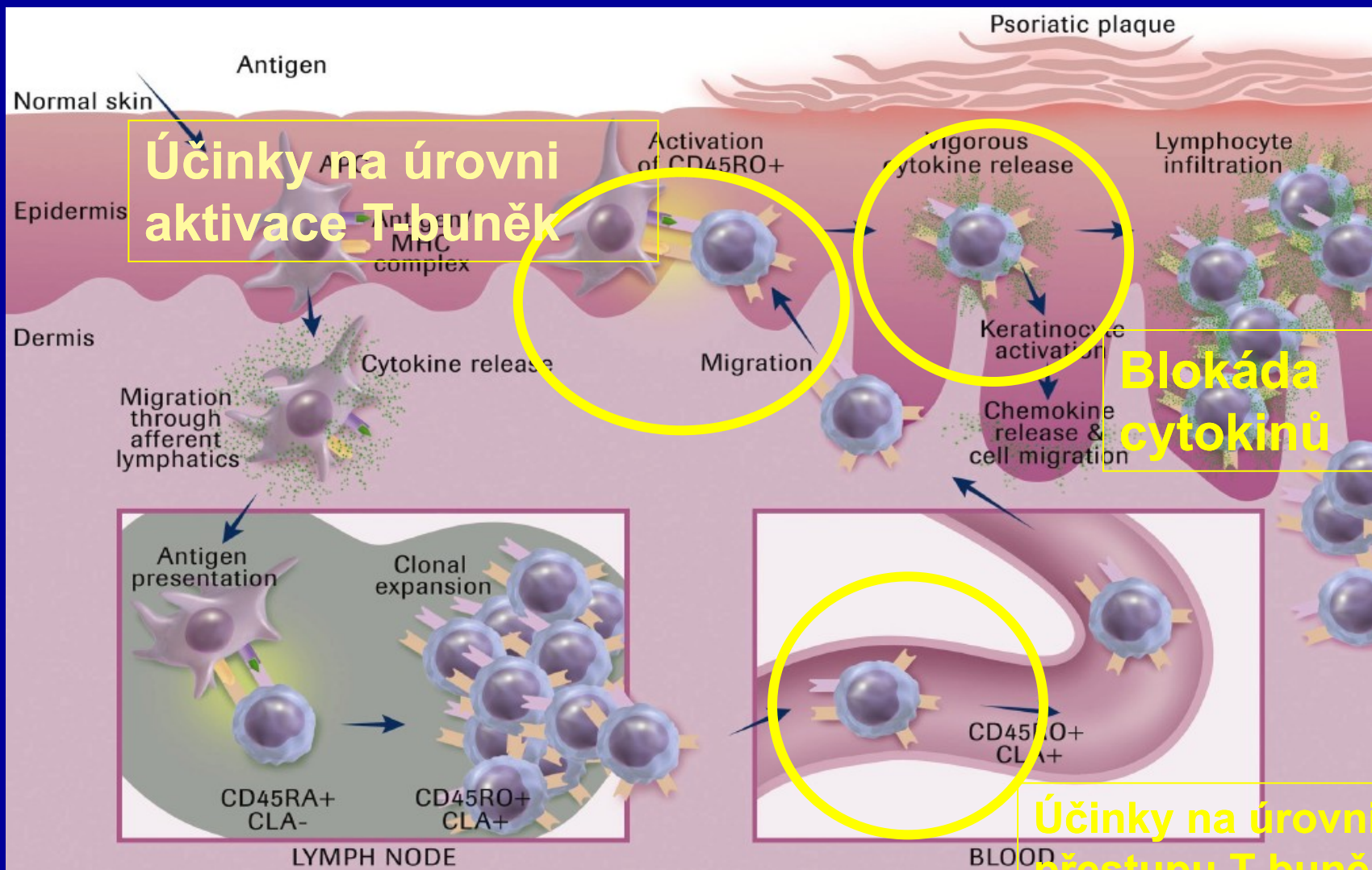
## Fototerapie

Přímé slunce  
UVB širokopásmé  
UVB úzkopásmé  
UVB v kombinaci  
PUVA  
PUVA v kombinaci

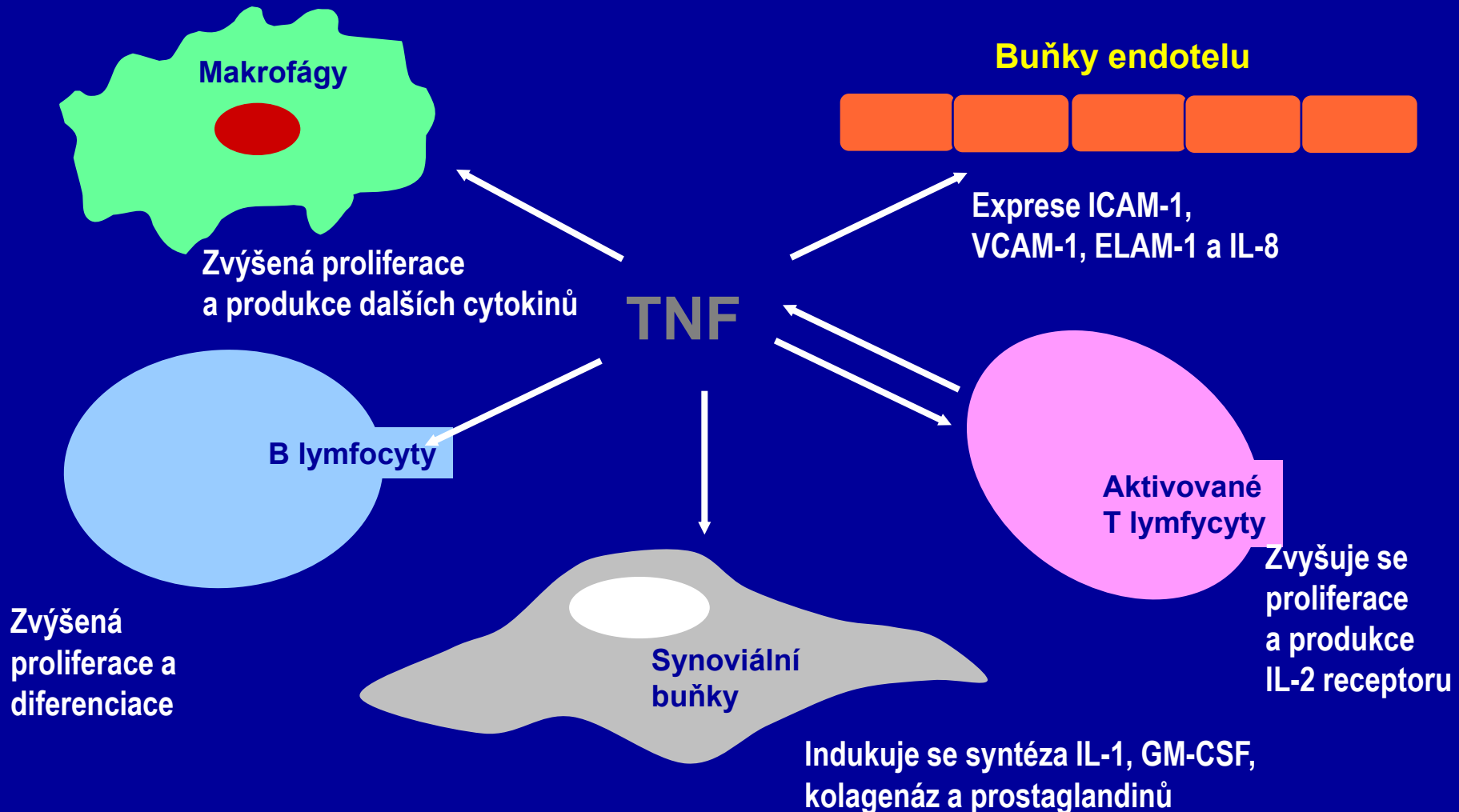
## Systemová léčba

Acitretin  
Methotrexát  
Cyklosporin  
Sulfasalazin  
Hydroxyurea  
Takrolimus  
Azathioprin

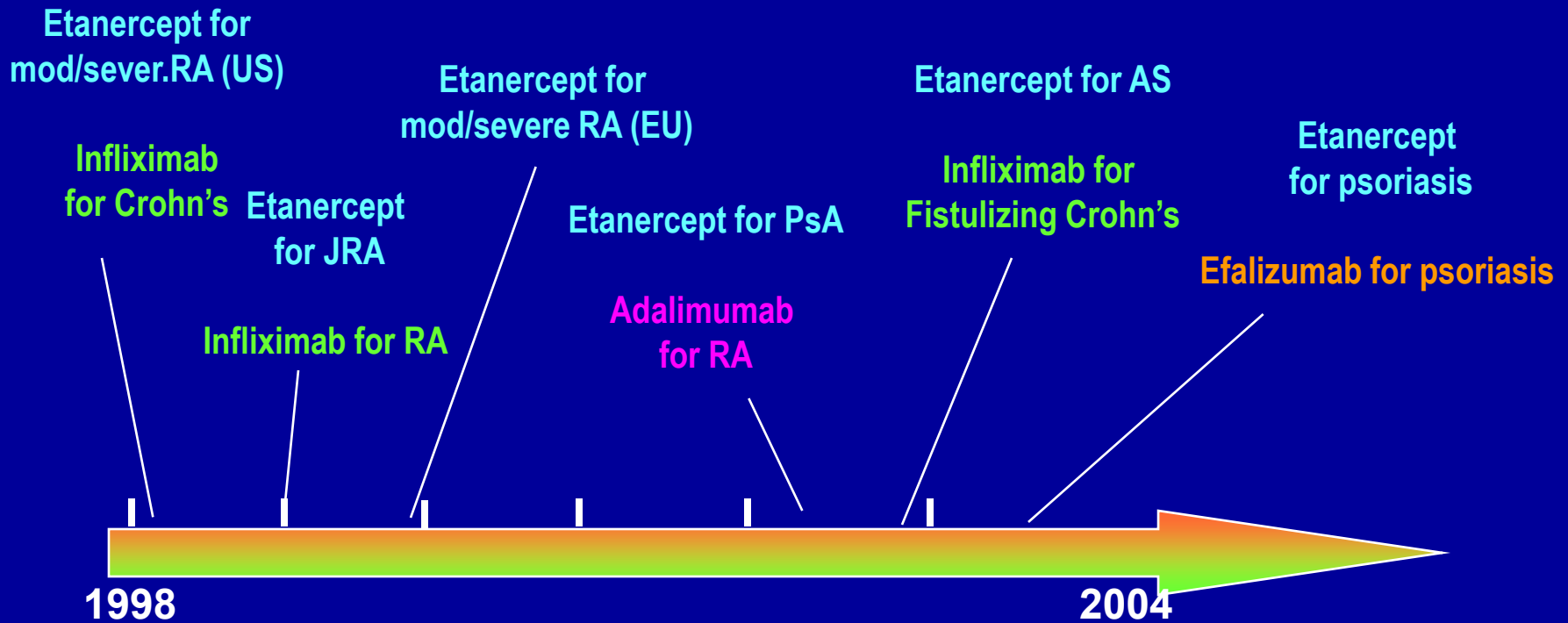
# Můžeme najít specifický cíl v rámci imunitní odpovědi u psoriázy?



# TNF jako klíčový cytokin u psoriázy



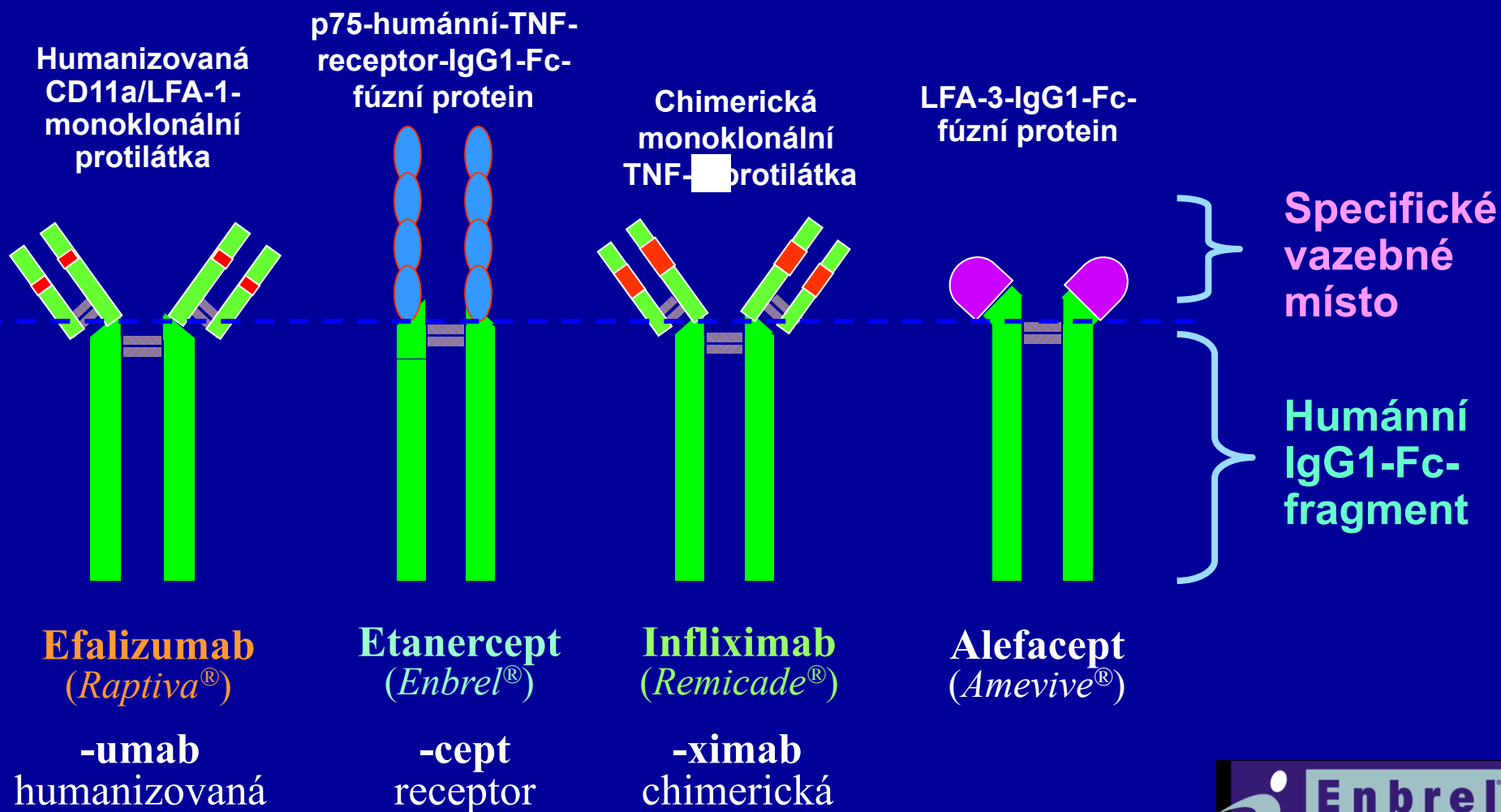
# Zavedení biologických léků



<u>Počet léčených pacientů</u>	
Infliximab	>500,000
Etanercept	>280,000
Adalimumab	>75,000



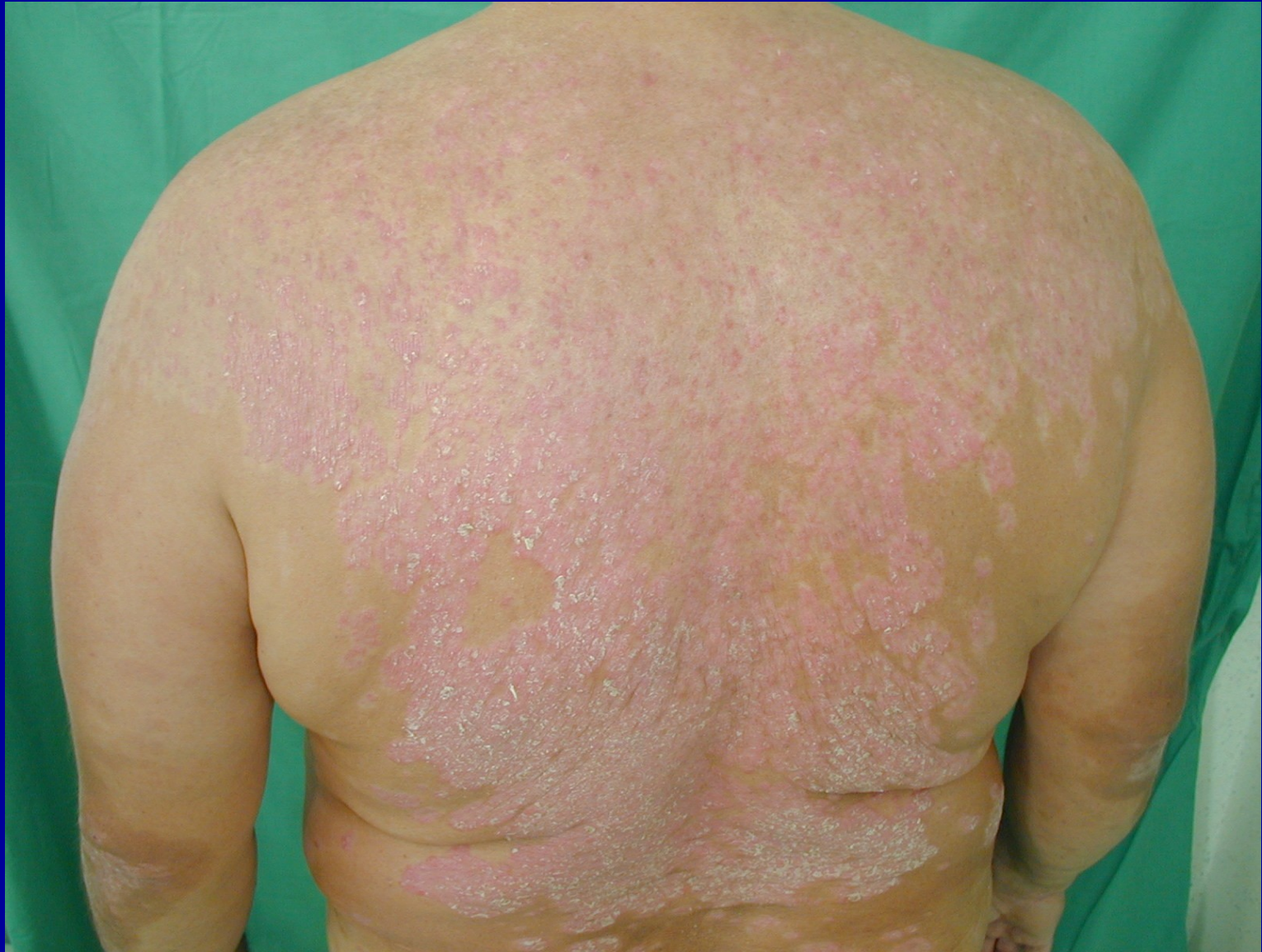
# Biologická léčba, specificky zacílená na imunitní děje u psoriázy



# Před léčbou



# Před léčbou





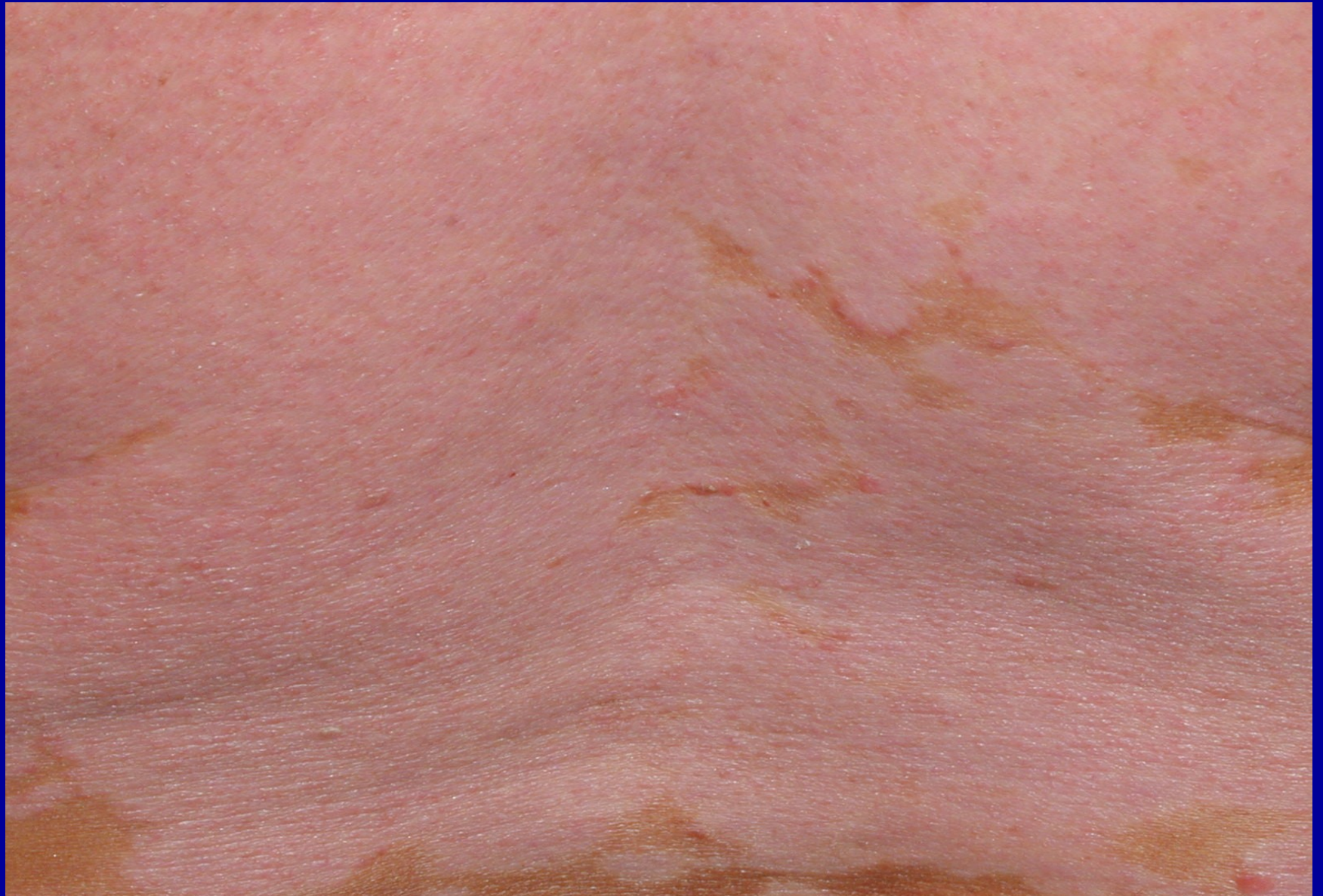
# Před léčbou



**Po 4 týdnech léčby**



**Po 4 týdnech léčby**



# Po 24 týdnech léčby



**Po 24 týdnech léčby**





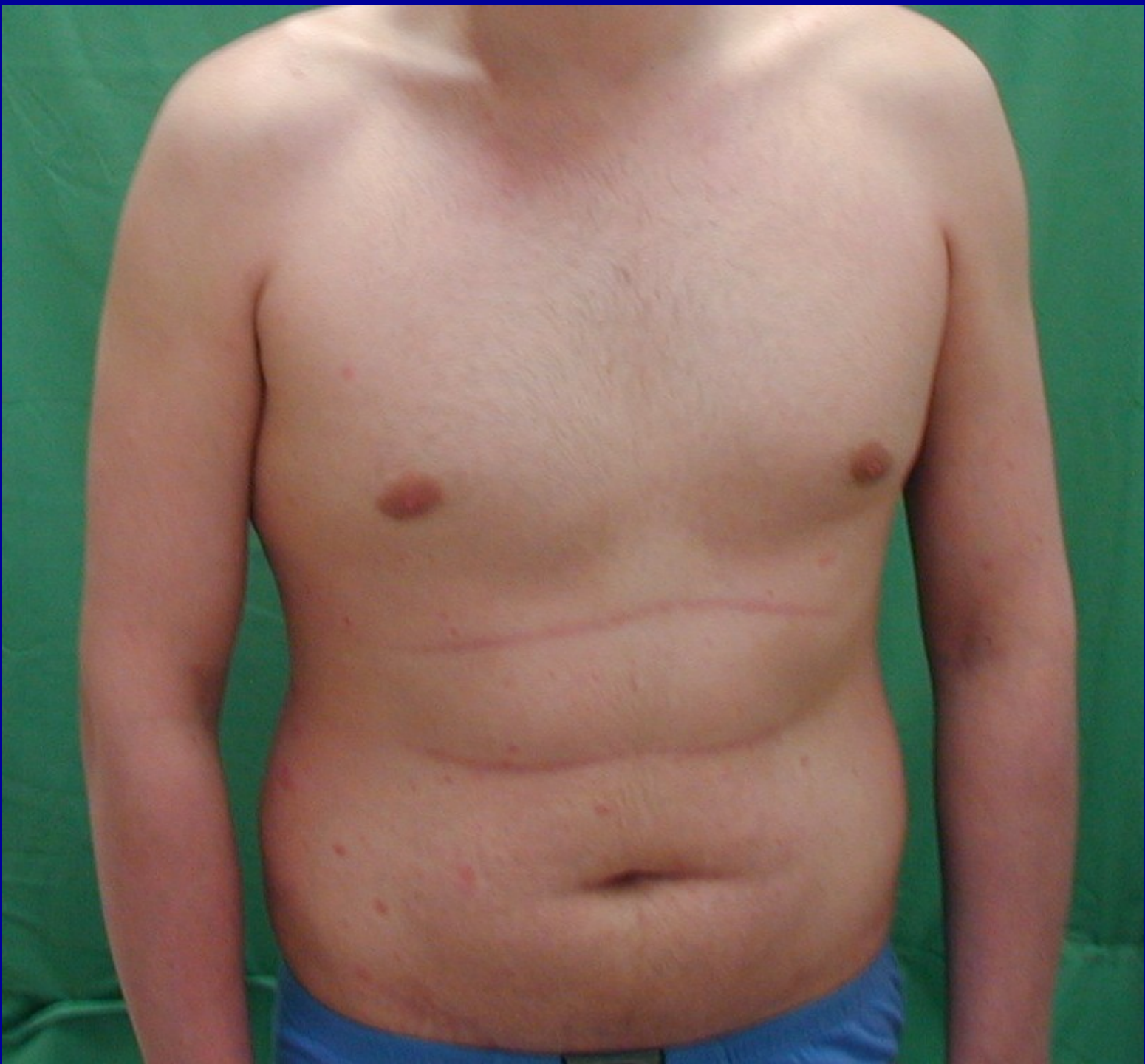


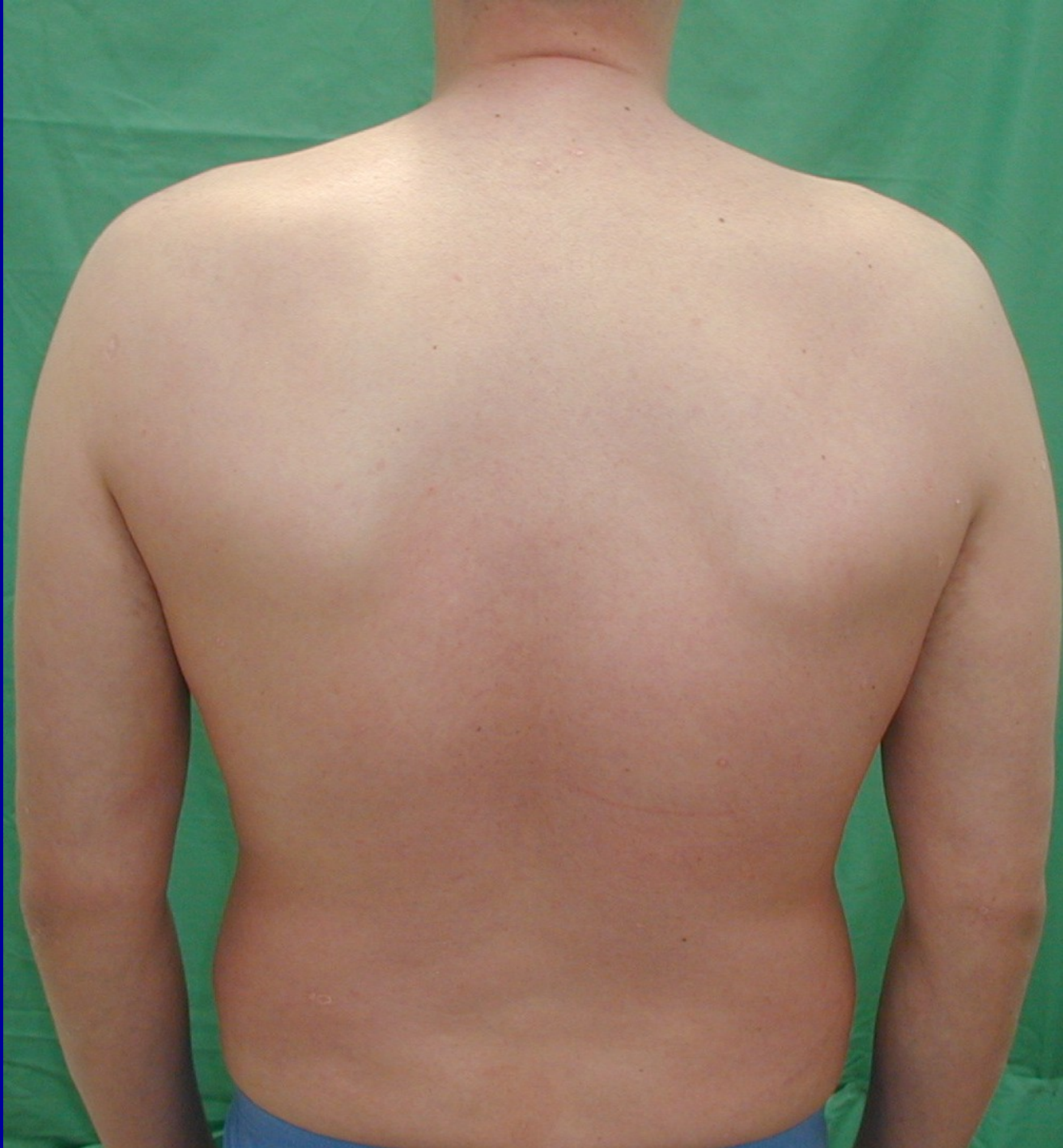
















Před léčbou 2.5.2007











V rámci terapie Etanercept 2x týdně  
50 mg s.c. 18.8.2007







26.2.2008

před léčbou infliximabem











15.4.2008





27.11.2008



# Závěr

---

- ◆ Klasické i současné terapeutické přístupy, včetně nových kreativních kombinací zasahují na třech známých úrovních do patogenezy psoriázy.
  - ◆ I. Normalizují epidermální proliferaci
  - ◆ II. Normalizují abnormální keratinizaci ve smyslu adekvátní diferenciaci keratinocytů
  - ◆ III. Likvidují zánět

# Závěr

---

- ◆ Dermatology často používané terapeutické kombinace s individualizovaným přístupem k pacientovi tedy odrážejí složitost této patogenezy.



Buchdruckerei  
MAHKUS KRAL