

Léčba psoriázy

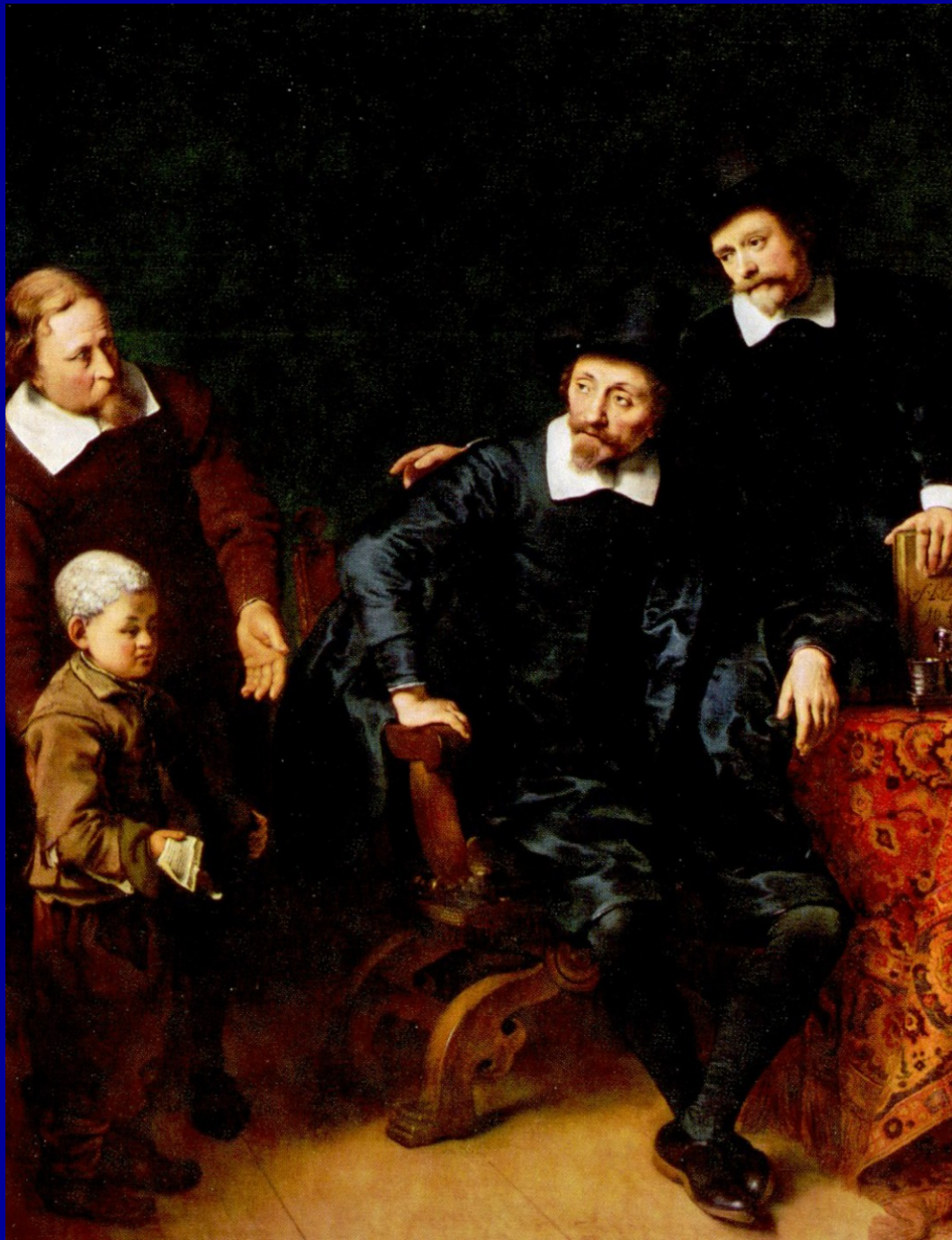
- současné možnosti a perspektivy

Vladimír Vašků

I. dermatovenerologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Česká republika



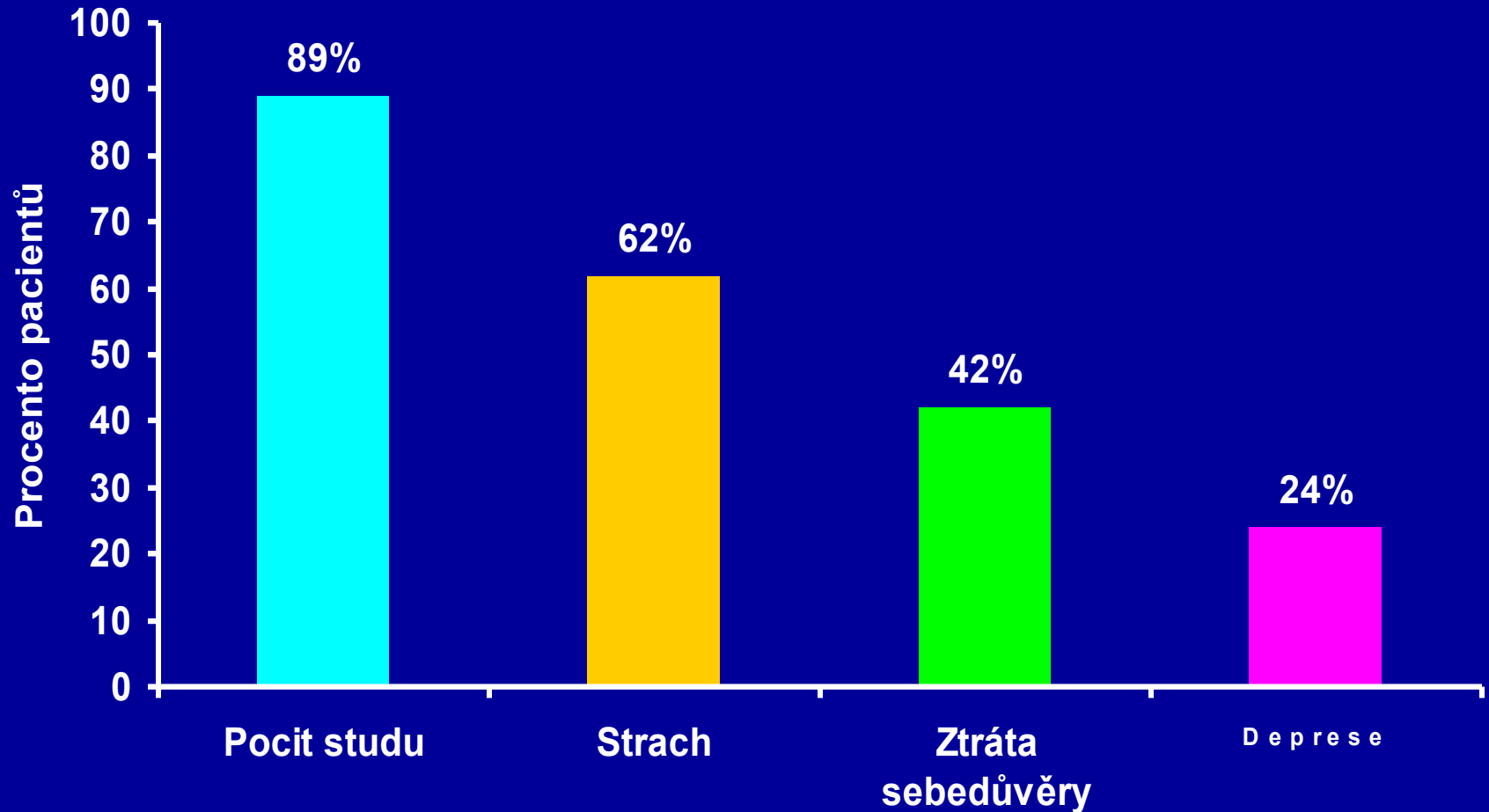
Psoriasis

- ◆ 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

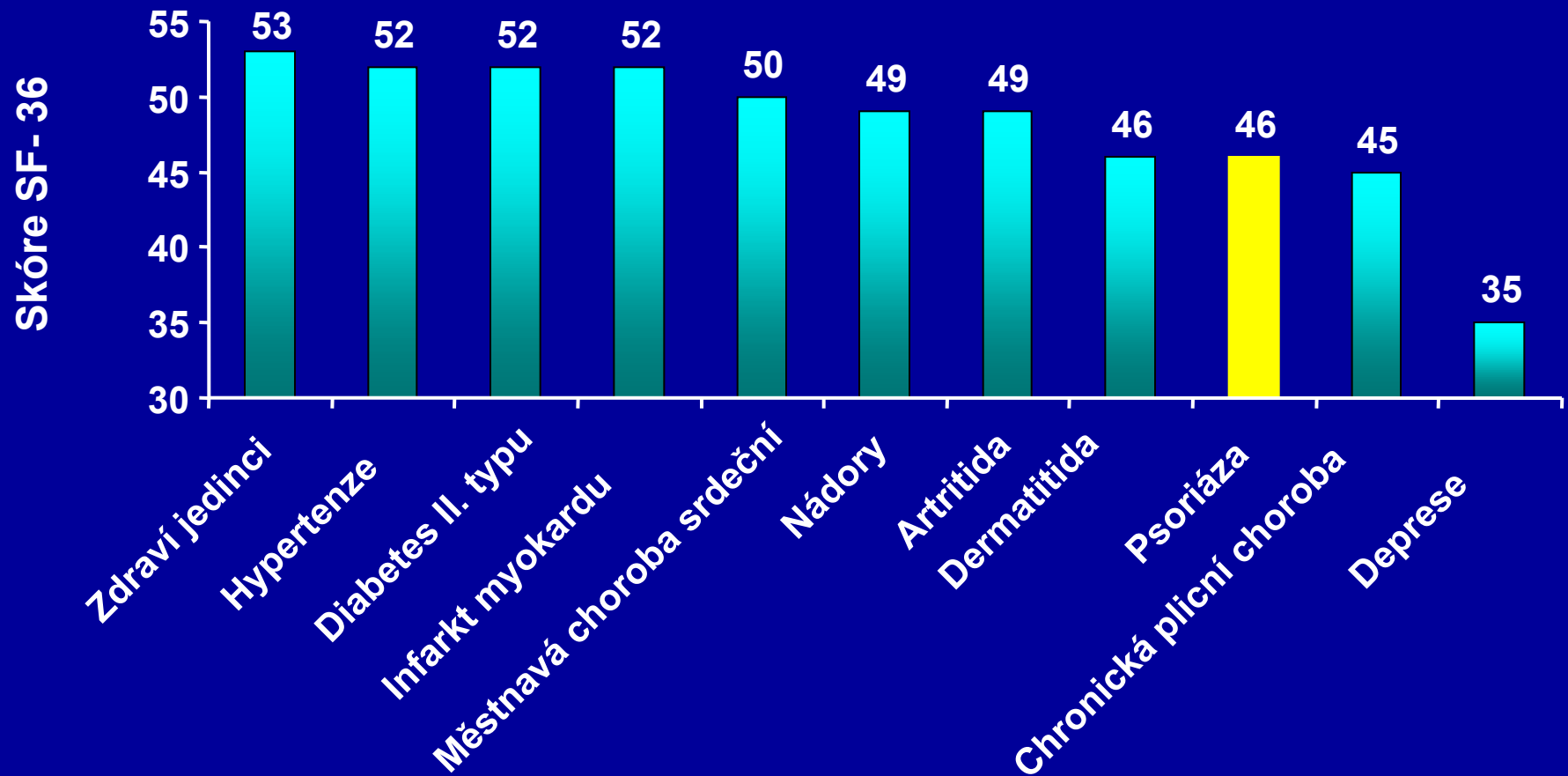


Russo P et al. *Australian Journal of Dermatology* 2004;45,3:155-161.

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

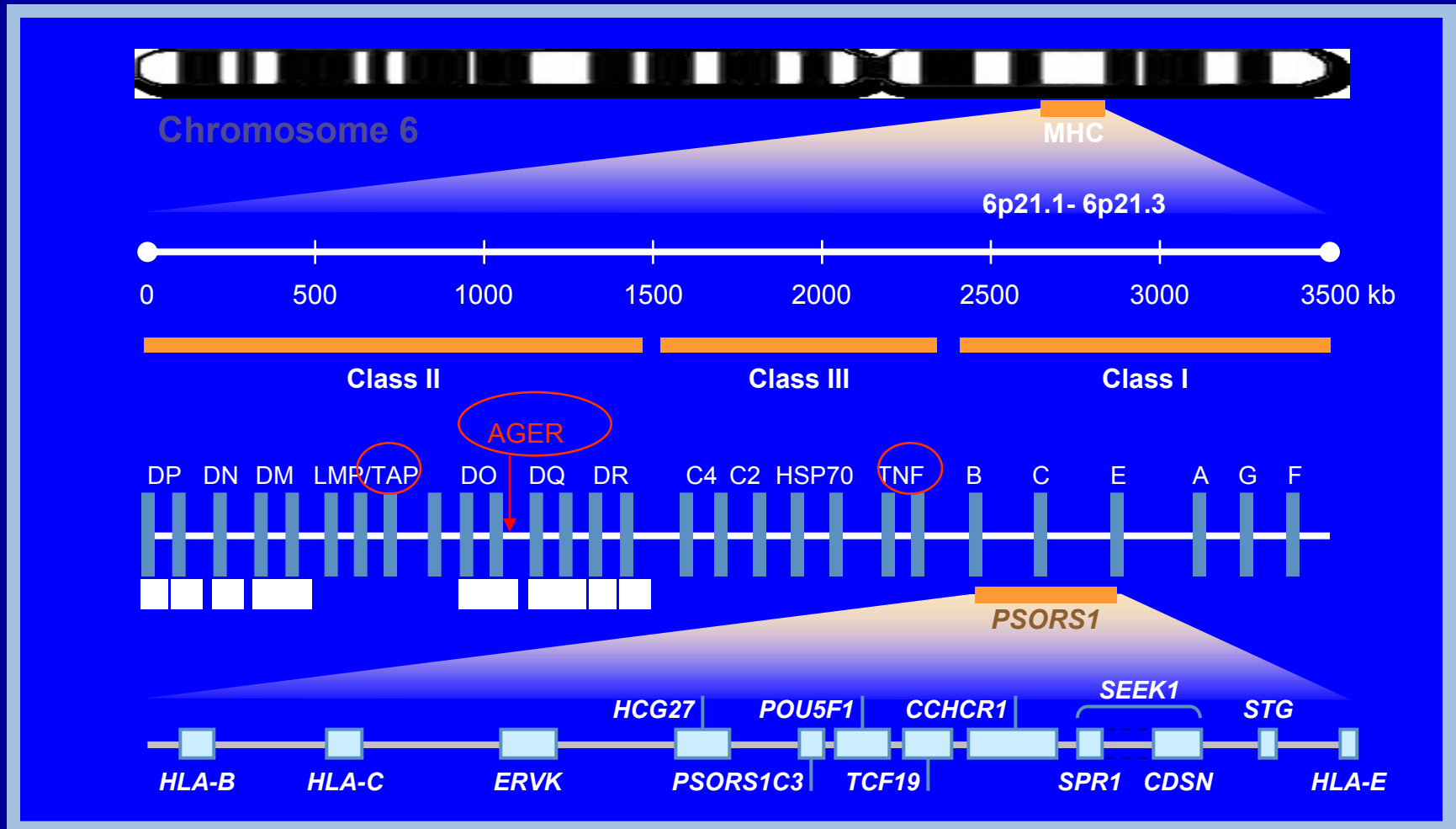
Geny závažnosti choroby

- 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 PSORS1¹

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



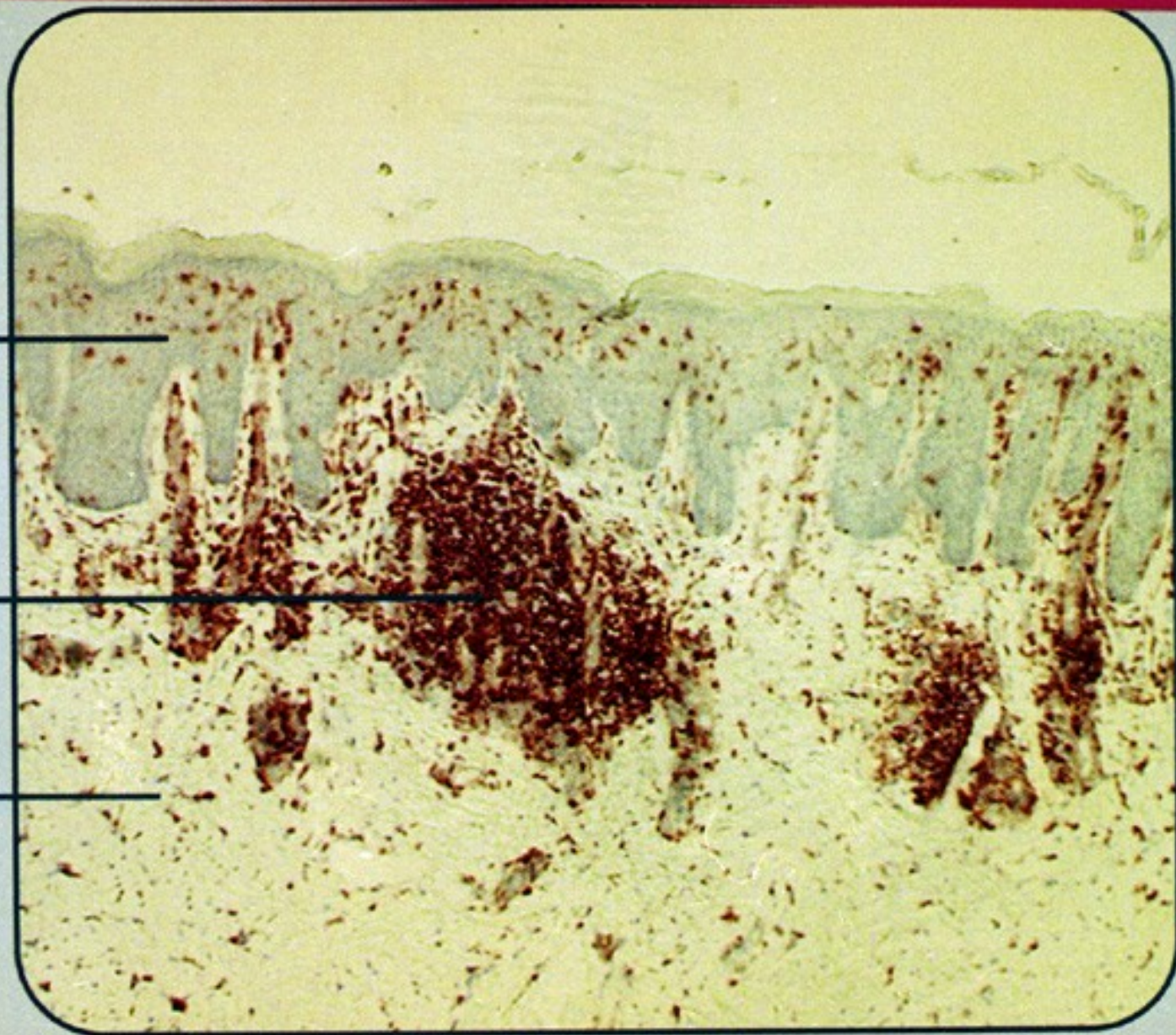
Epidermis



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

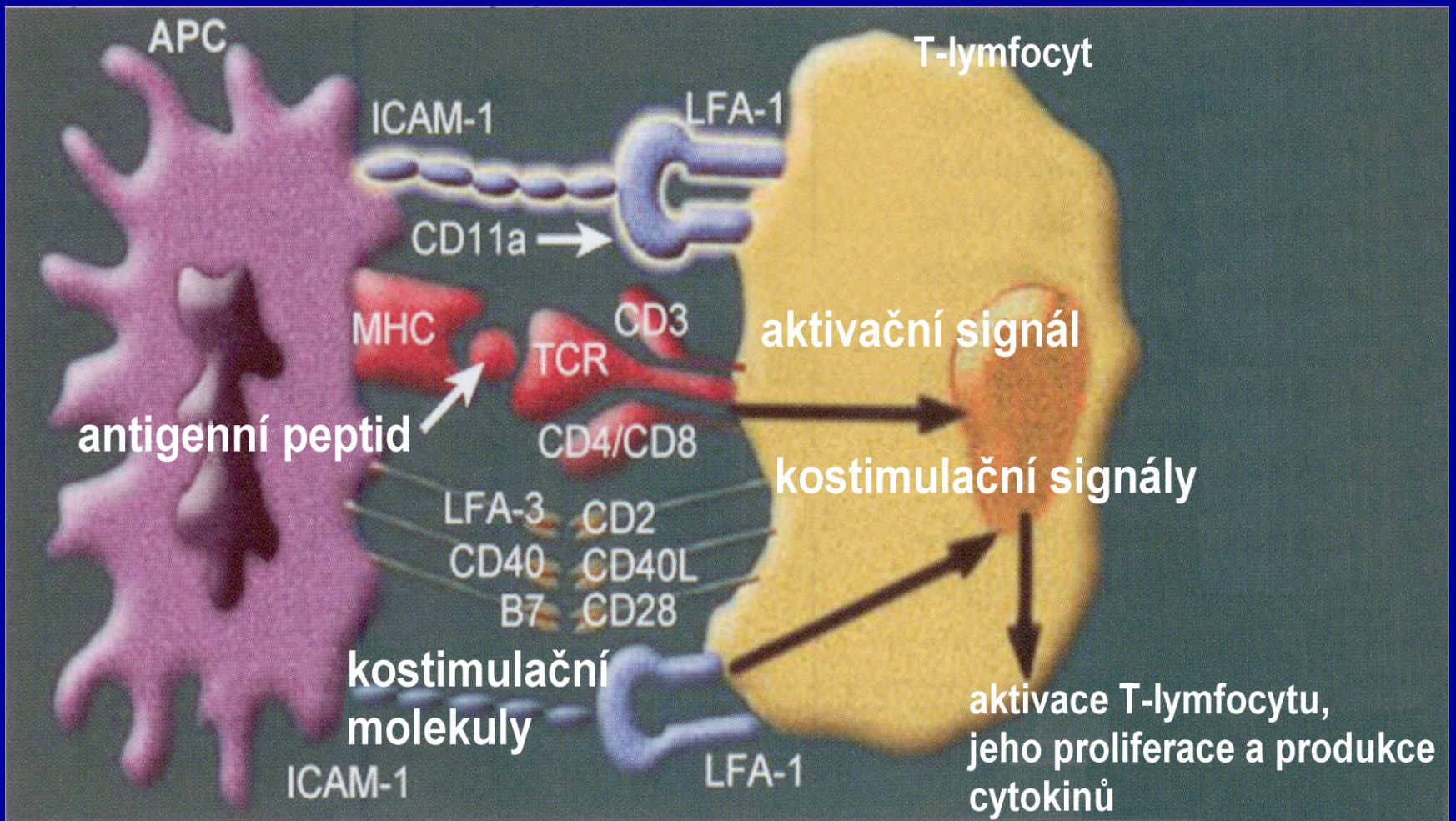
naivním T-lymfocytům

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

2. **Kostimulační signál**

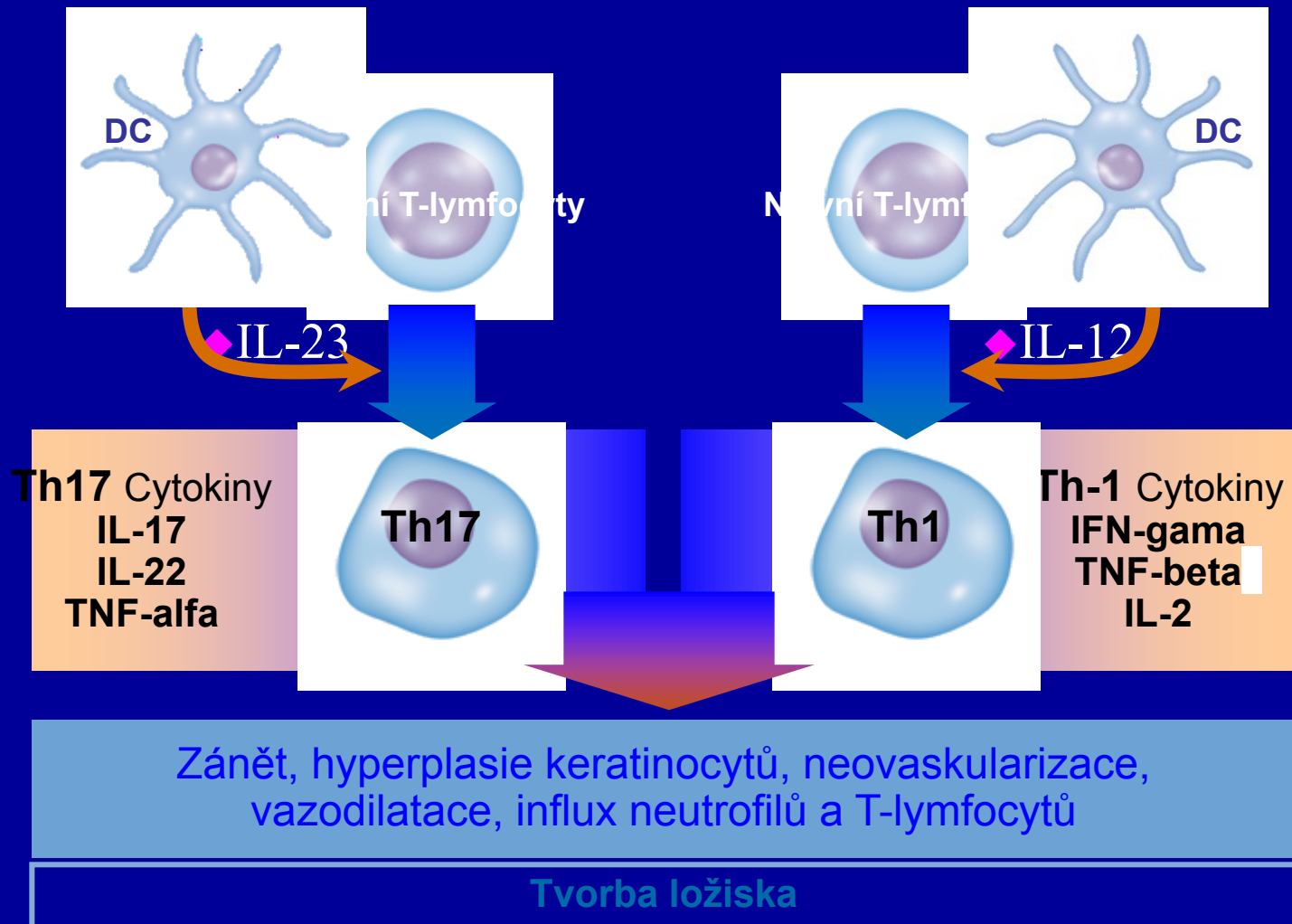
- zajišťován vazbou mezi molekulami buněčných povrchů zúčastněných buněk
- např. LFA-3/CD2, CD80/CD28, LFA-1/ICAM-1

Bez 2. signálu nedojde k aktivaci.


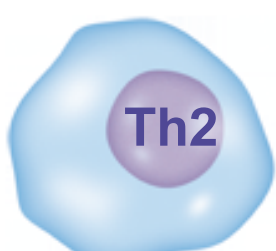






Podle Gottliebové, 2004

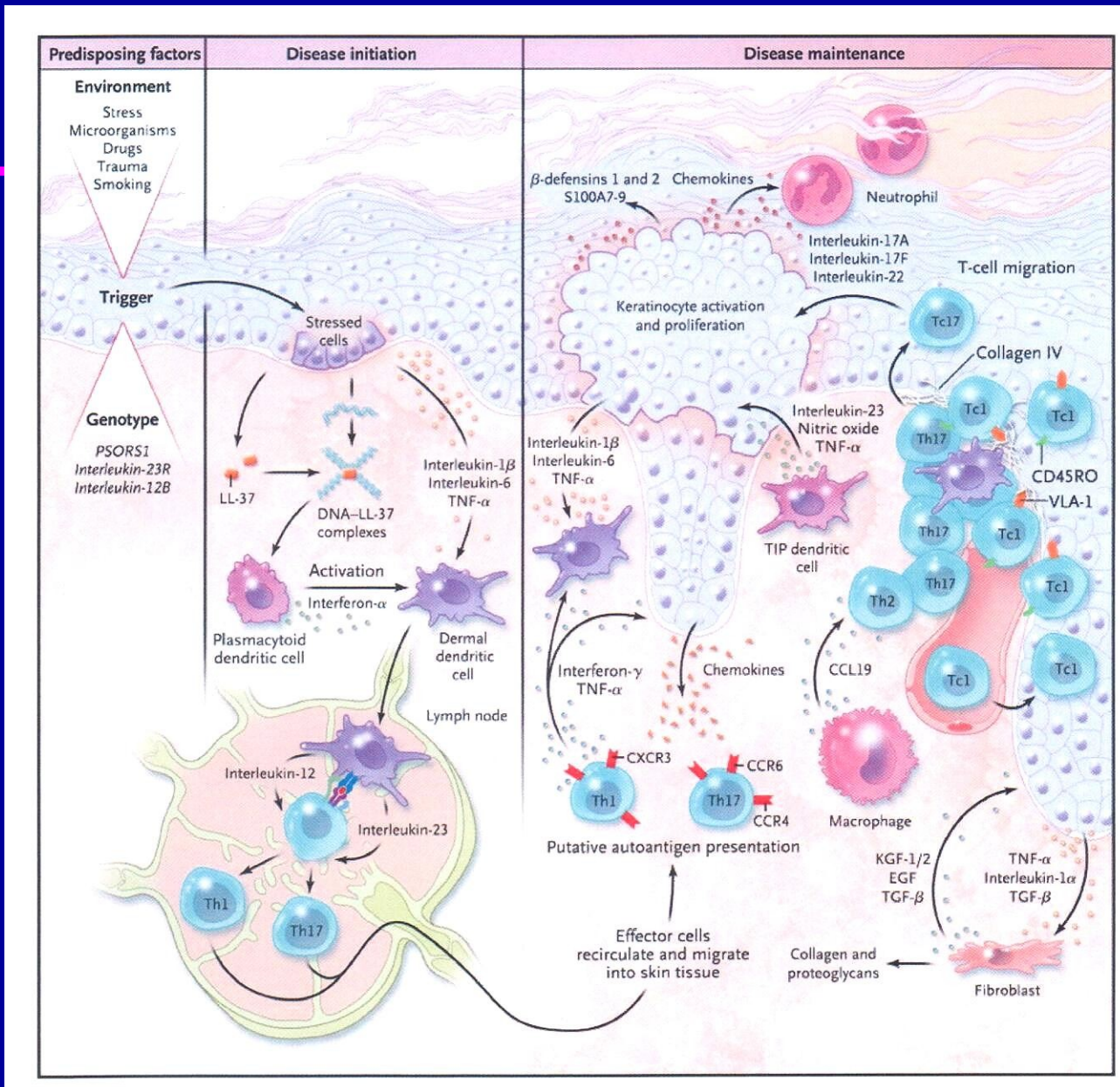
IL-12 a IL-23 určují prostředí pro T-helpery u psoriázy^{1,2}



T –lymfocyty v psoriatických plakách: Th1 a Th17^{1,2}

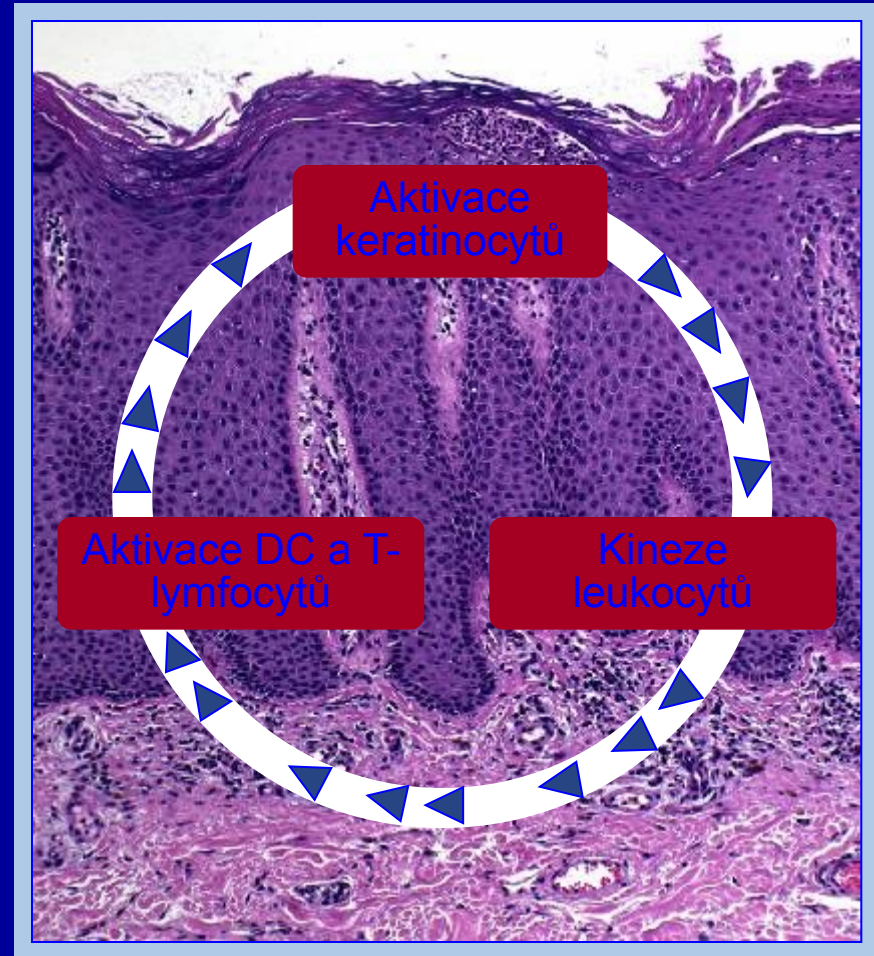
◆ Subset				
◆ Určující cytokiny ³⁻⁵	◆ IFN- 	◆ IL-4	◆ IL-17 ◆ IL-22	◆ IL-10 ◆ TGF- 
◆ Prokázané v psoriatických ložiscích ⁶	◆ Ano	◆ Ne	◆ Ano	◆ Nízká hladina

– 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**



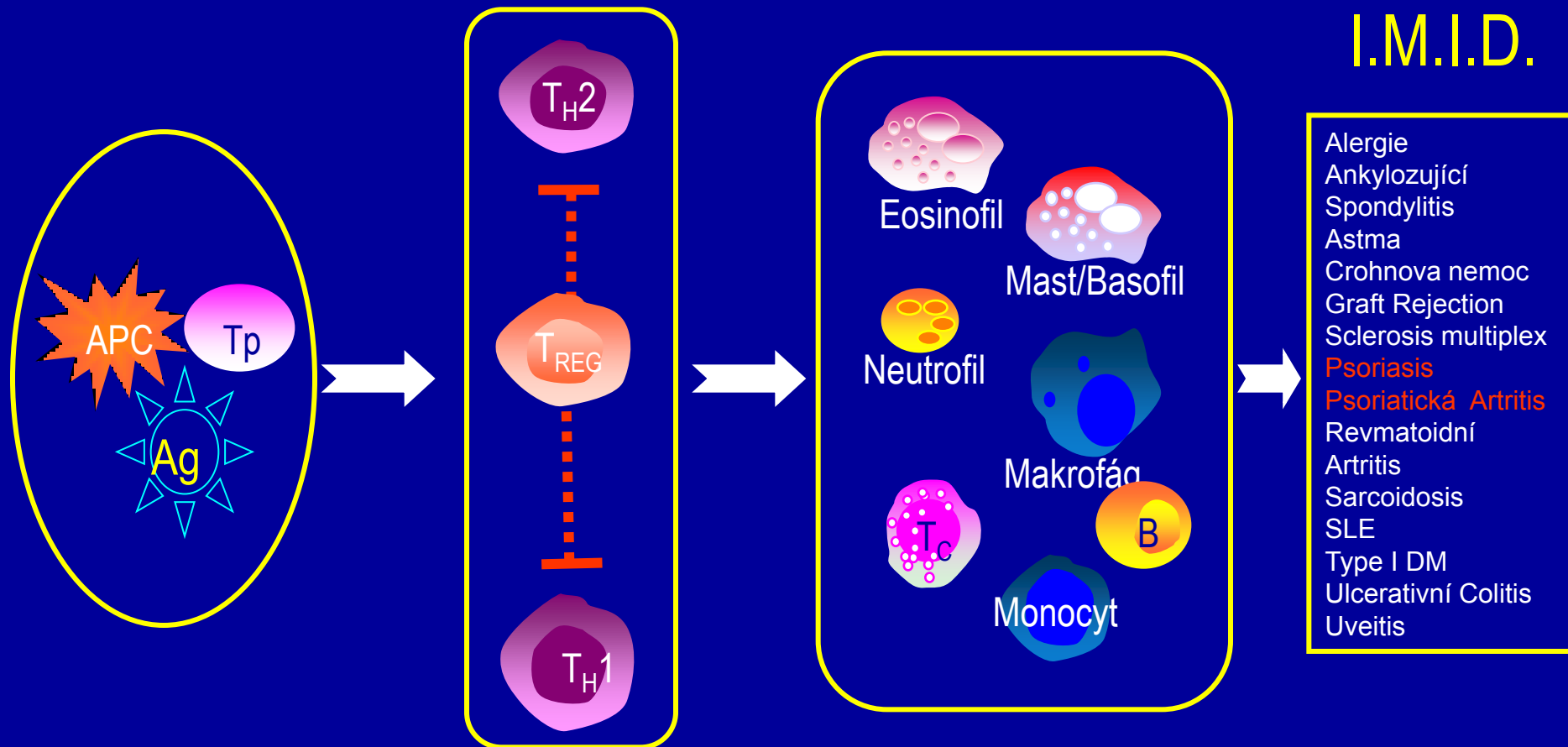
Imunobiologie IMID („immune mediated inflammatory diseases“)

Senzitizace

Vývoj patogenních T-buněk
Nerovnováha efektor/ supresor

Místní zánět

Tkáňové poškození
Fibróza



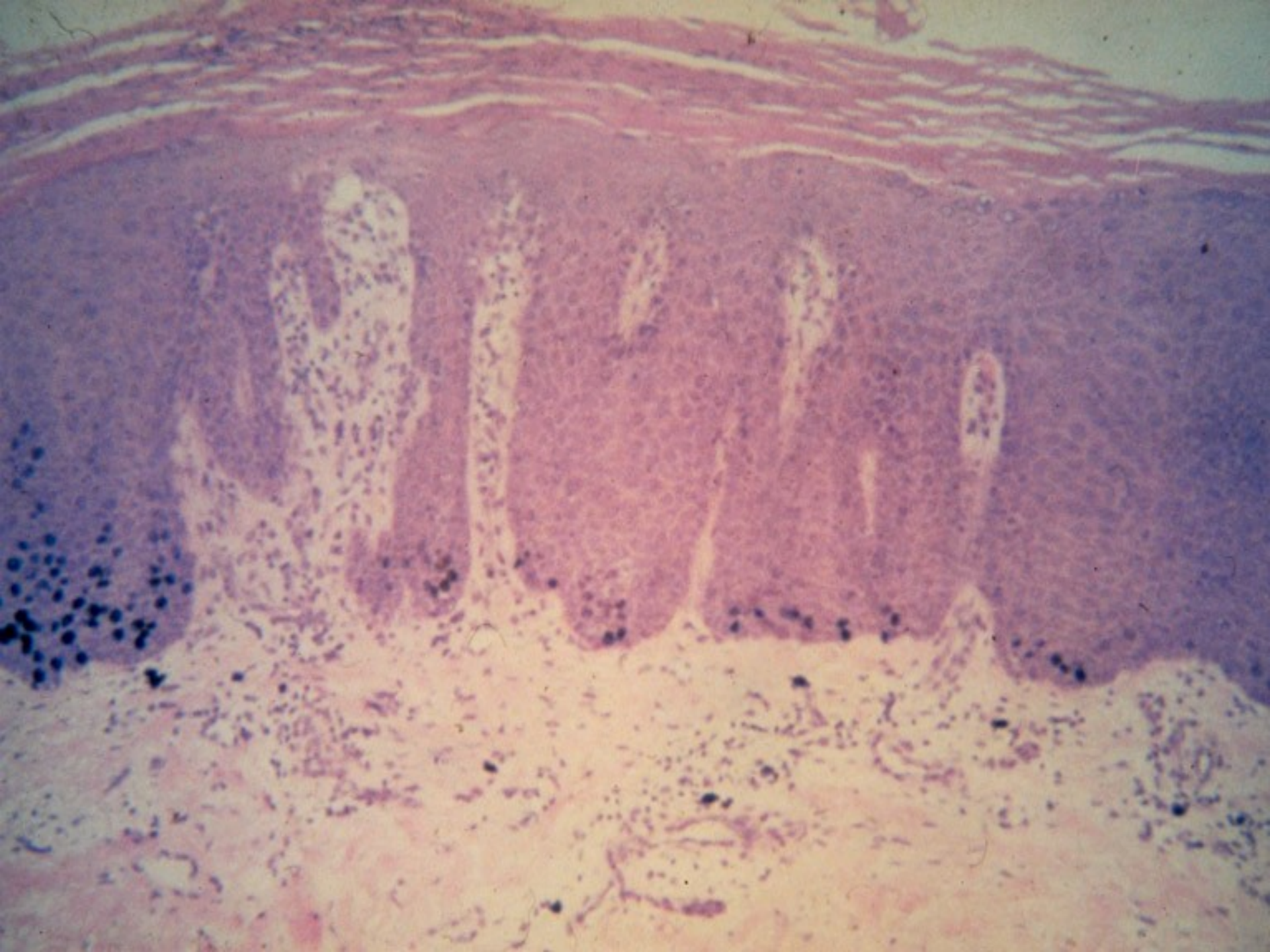
Histopatologické rysy

◆ Psoriasis vulgaris

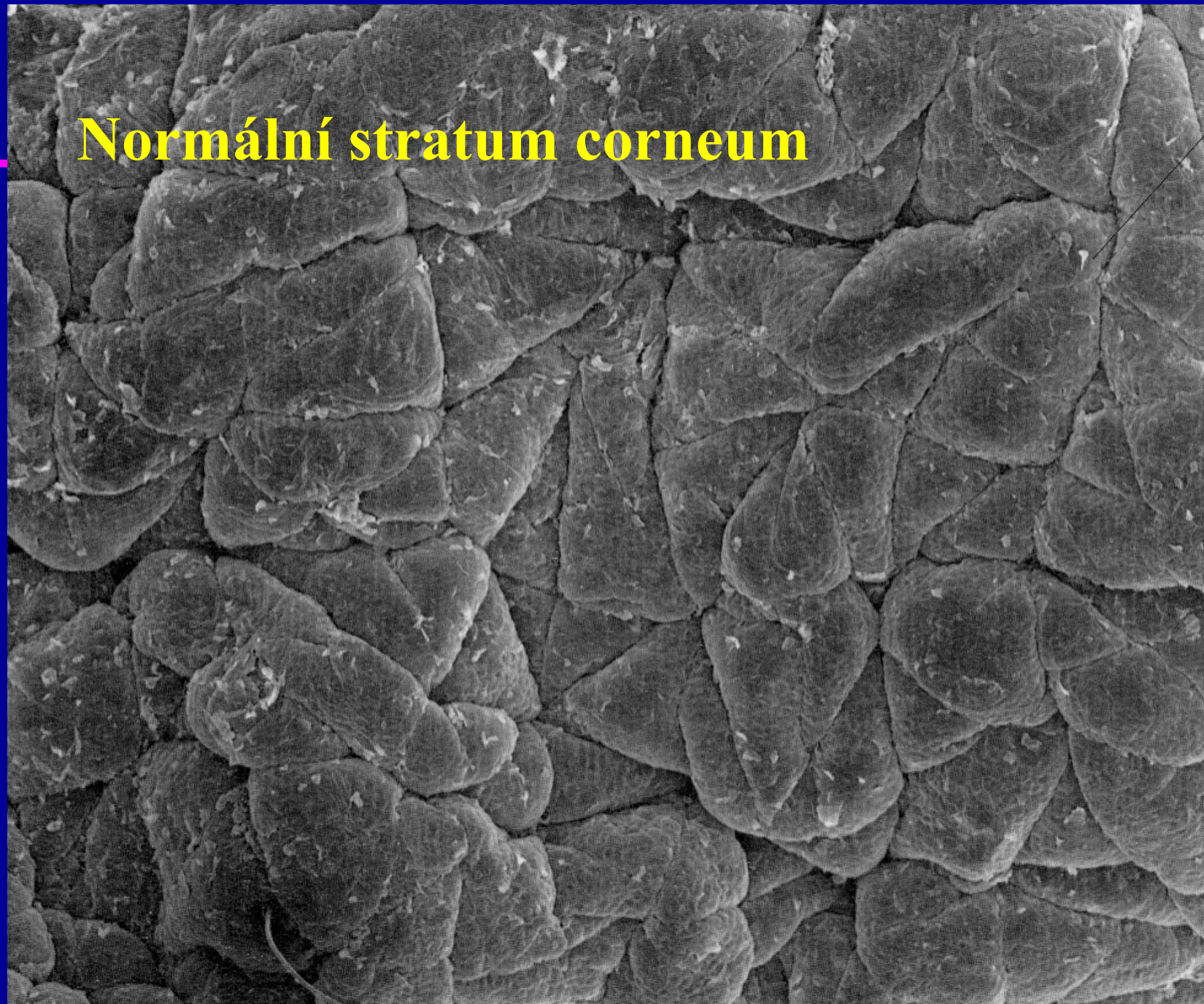
- hyperproliferace epidermis s parakeratózou a akantózou
- papilomatoza
- dermální edém
- vasodilatace v papilární dermis s neutrofily a mastocyty perivaskulárně
- průnik polymorfonukleárů do epidermis za tvorby Munroových mikroabscesů

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 9.8



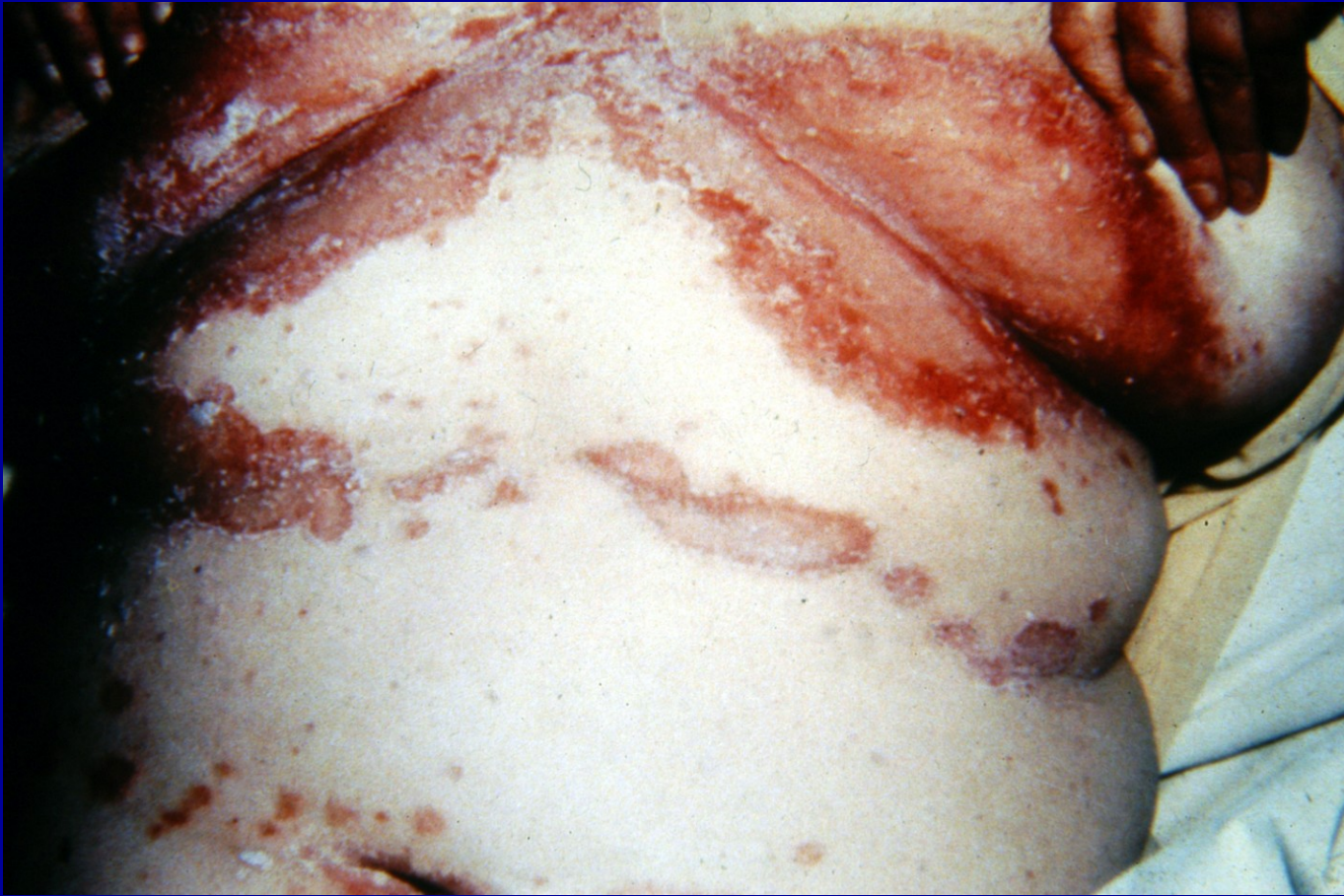
Typy psoriázy

- ◆ *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

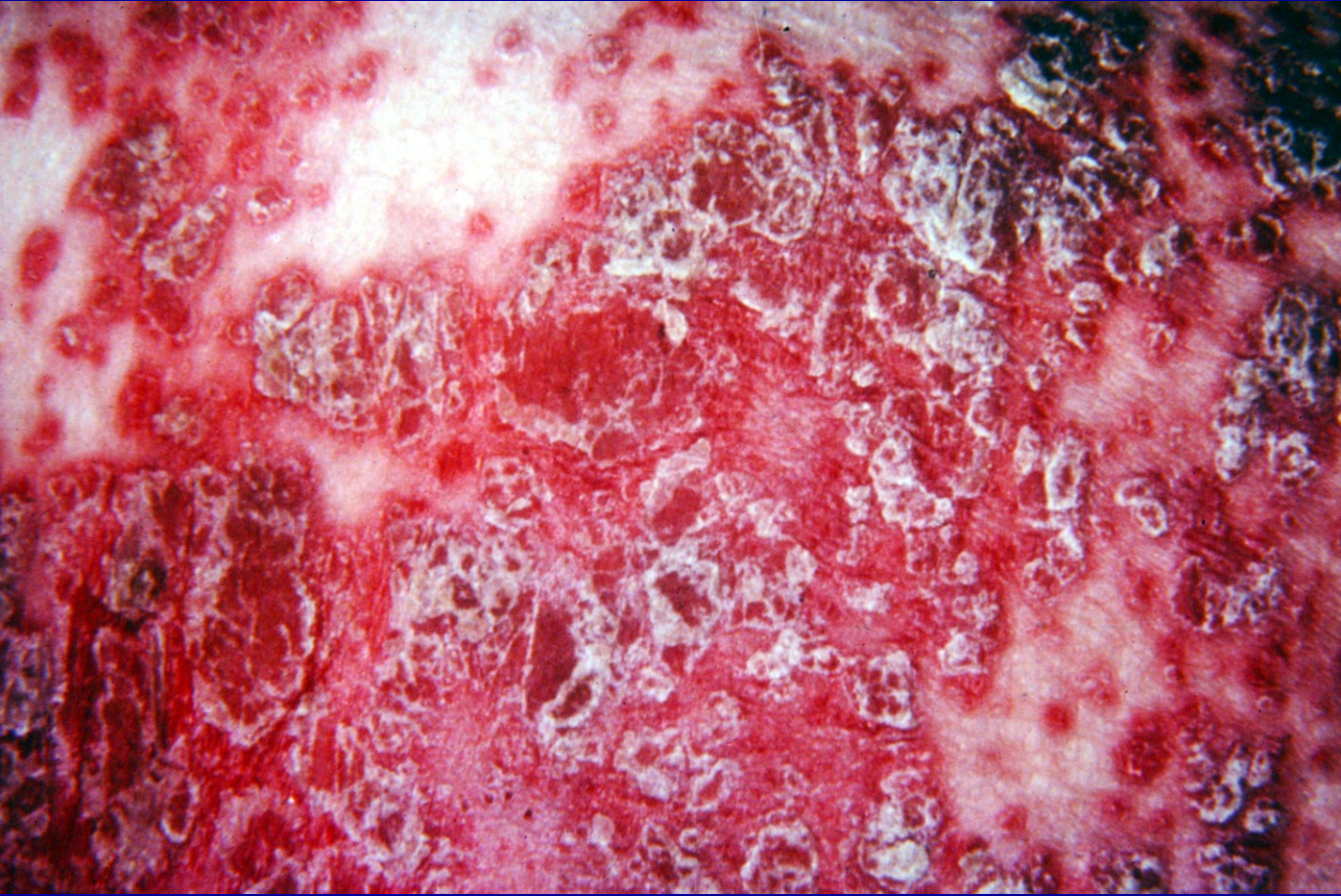
◆ Pustulózní psoriáza

- *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

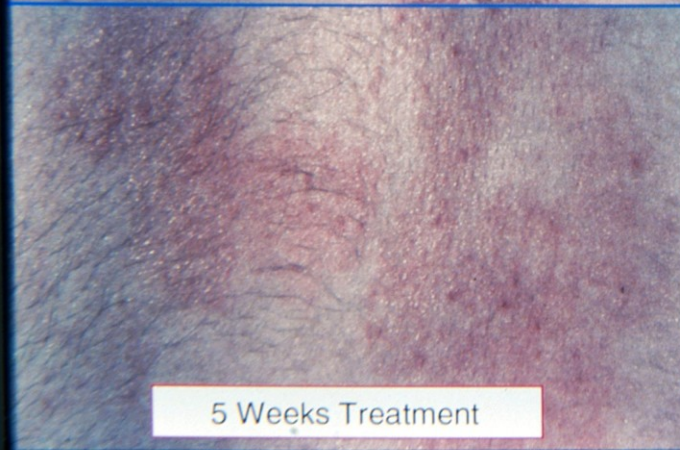
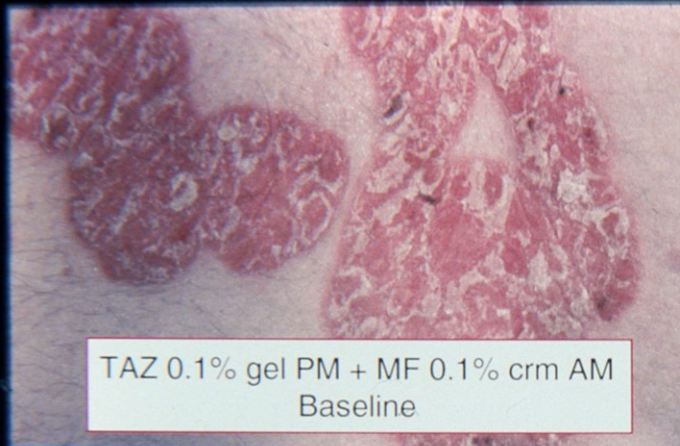
Neizomerizovatelný acetylovaný retinoid pro místní aplikaci

Agonista RAR

Účinky na úrovni zásahu do genové transkripce

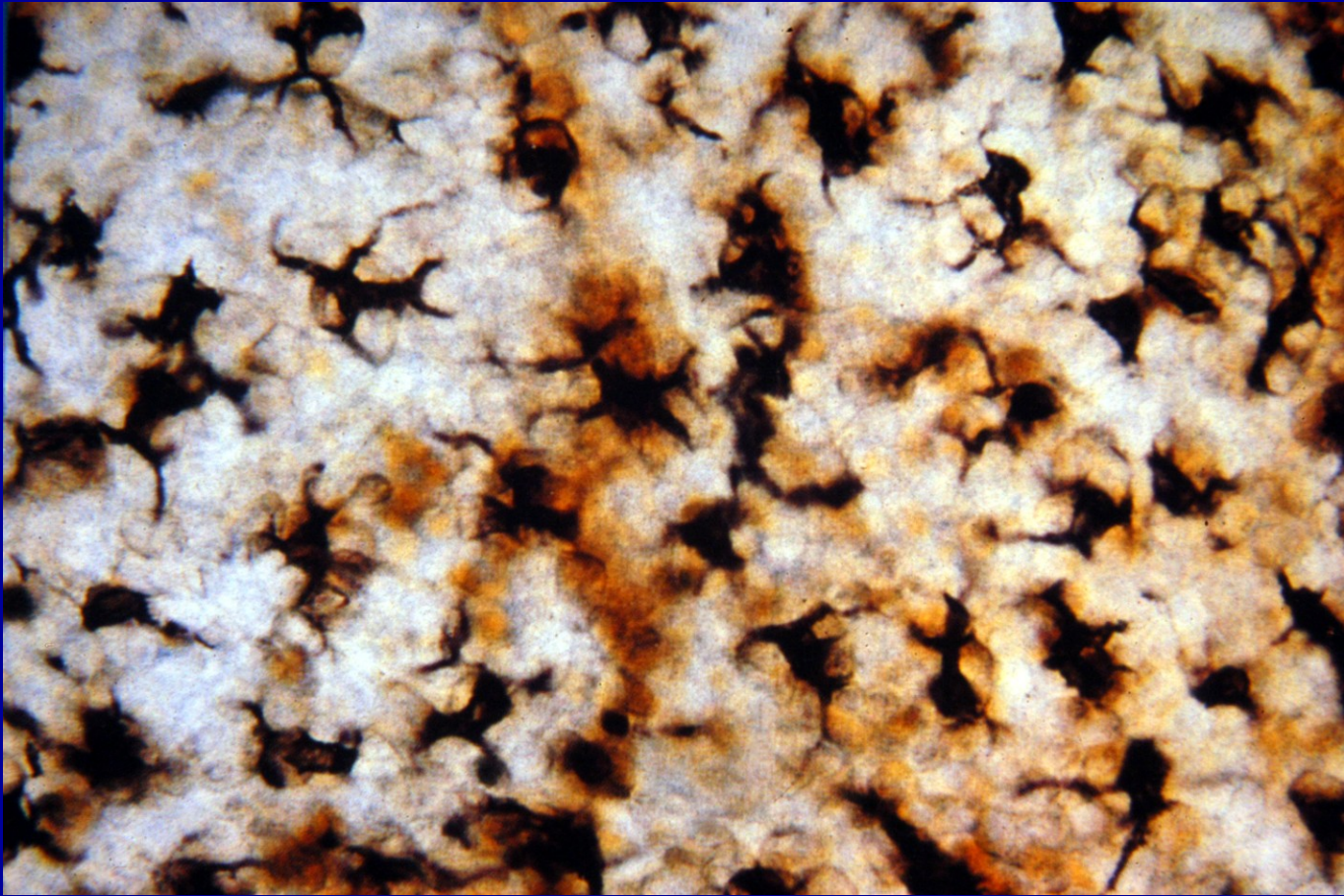
Pro lehké až středně těžké formy psoriázy v typické predilekci

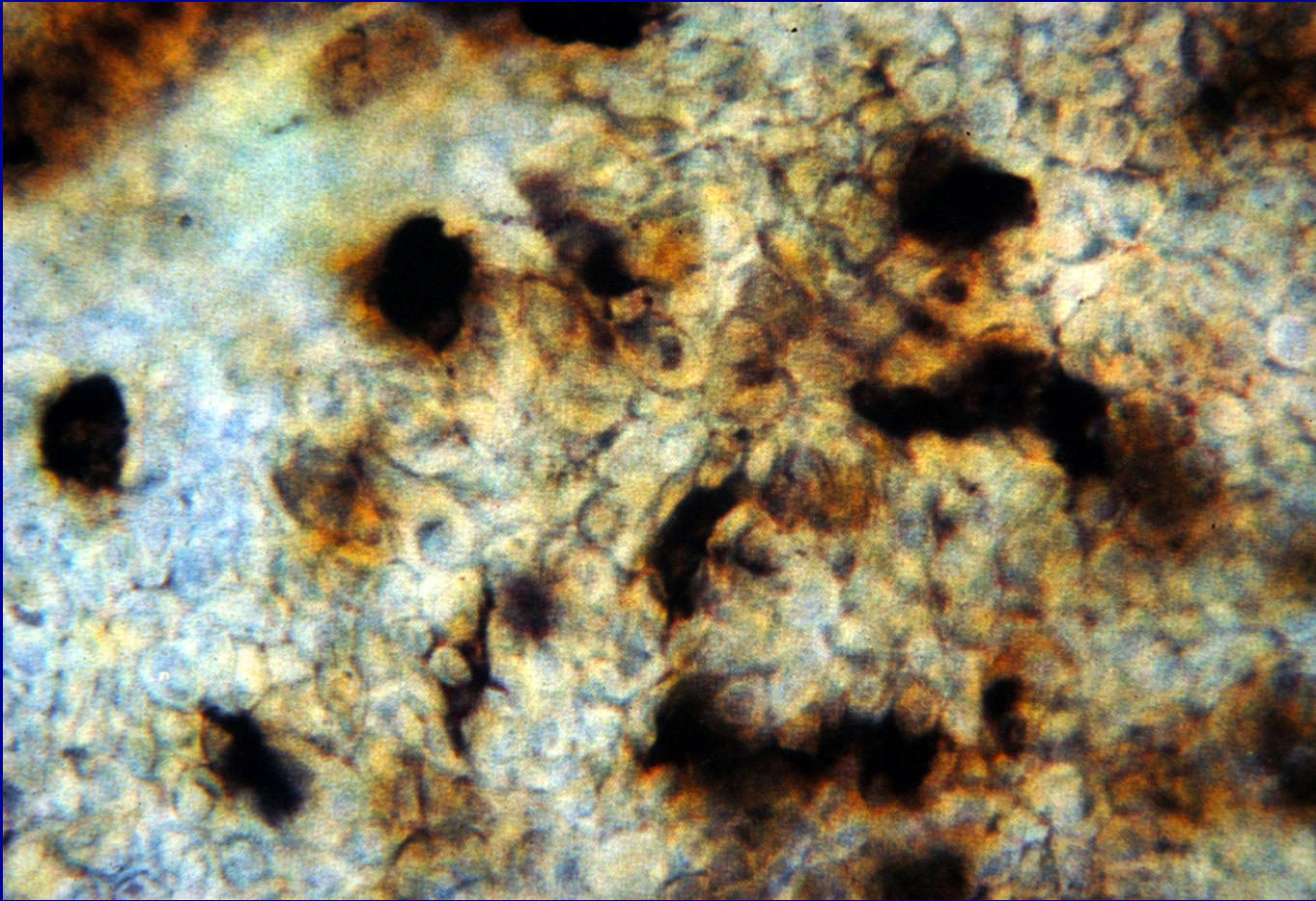
Vhodná kombinace s KS, nejlépe mometazonem furoátem



Fototerapie a fotochemoterapie

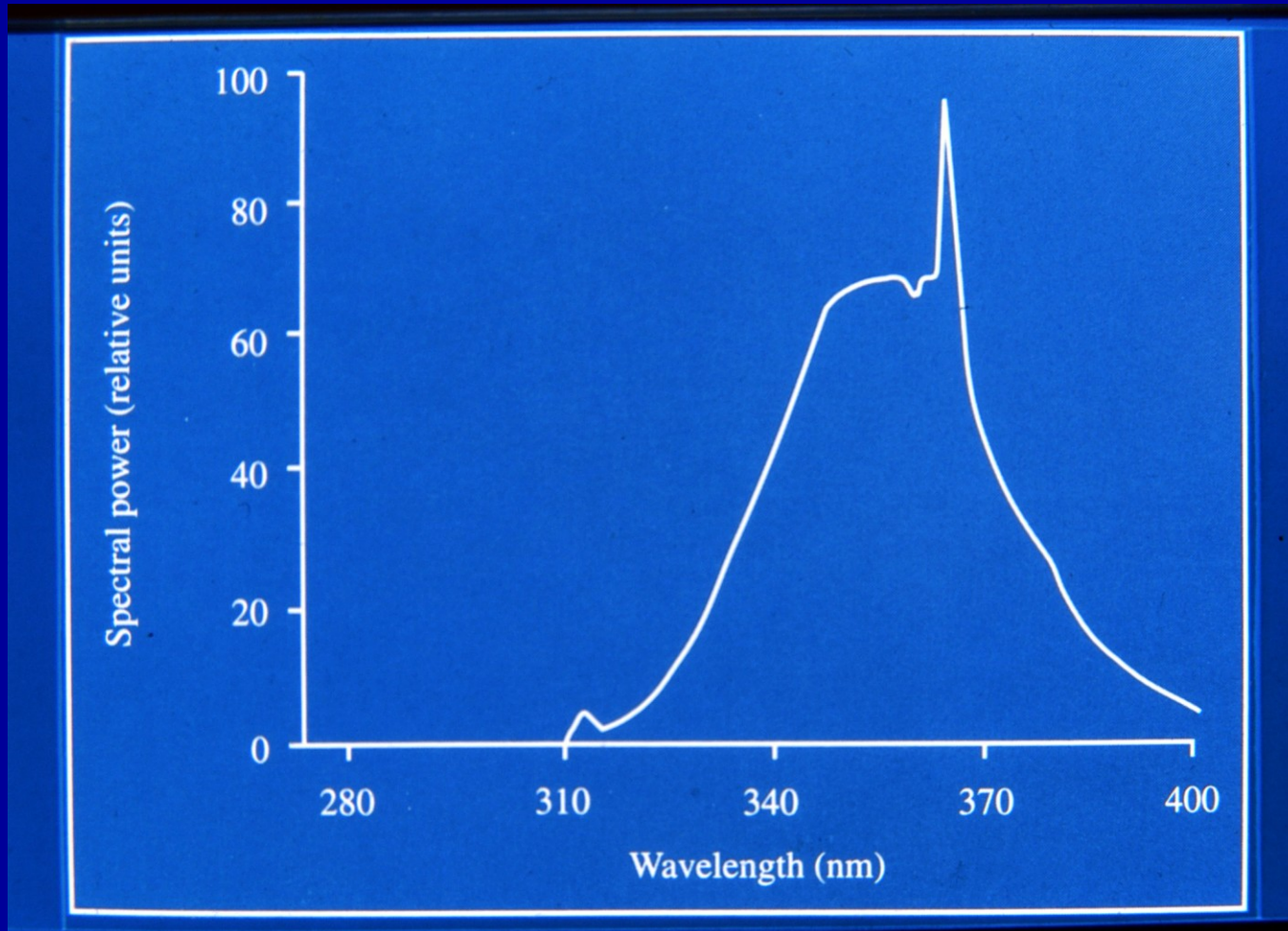
- ◆ Lamy emitující UVB - převážně vysokotlakové rtuťové výbojky, širokopásmé a úzkopásmé (úzký pruh UVB)
- ◆ SUP - selective ultraviolet phototherapy
- ◆ Fotochemoterapie - psoraleny + UVA (PUVA)
- ◆ Fotodynamická fototerapie?



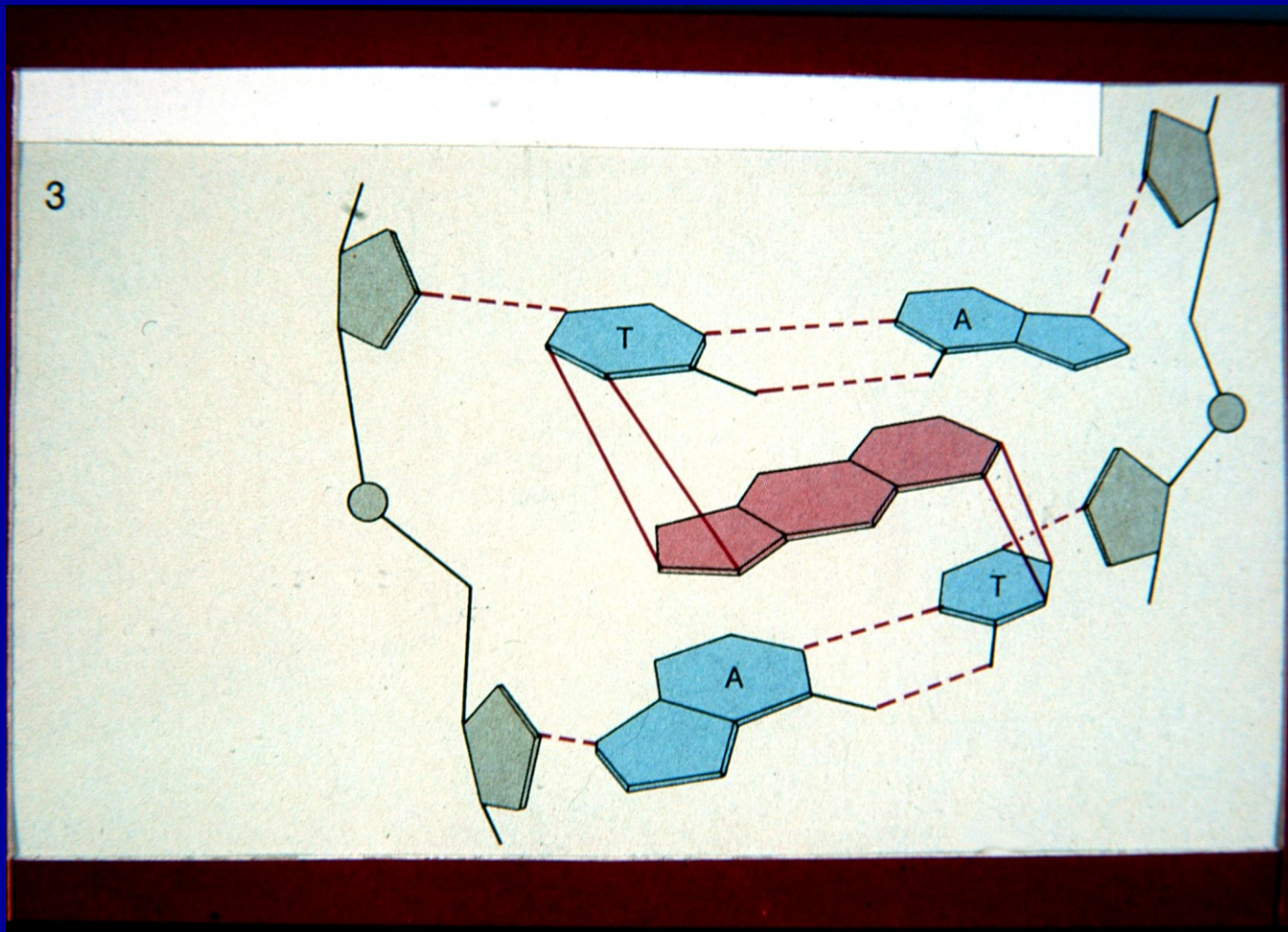




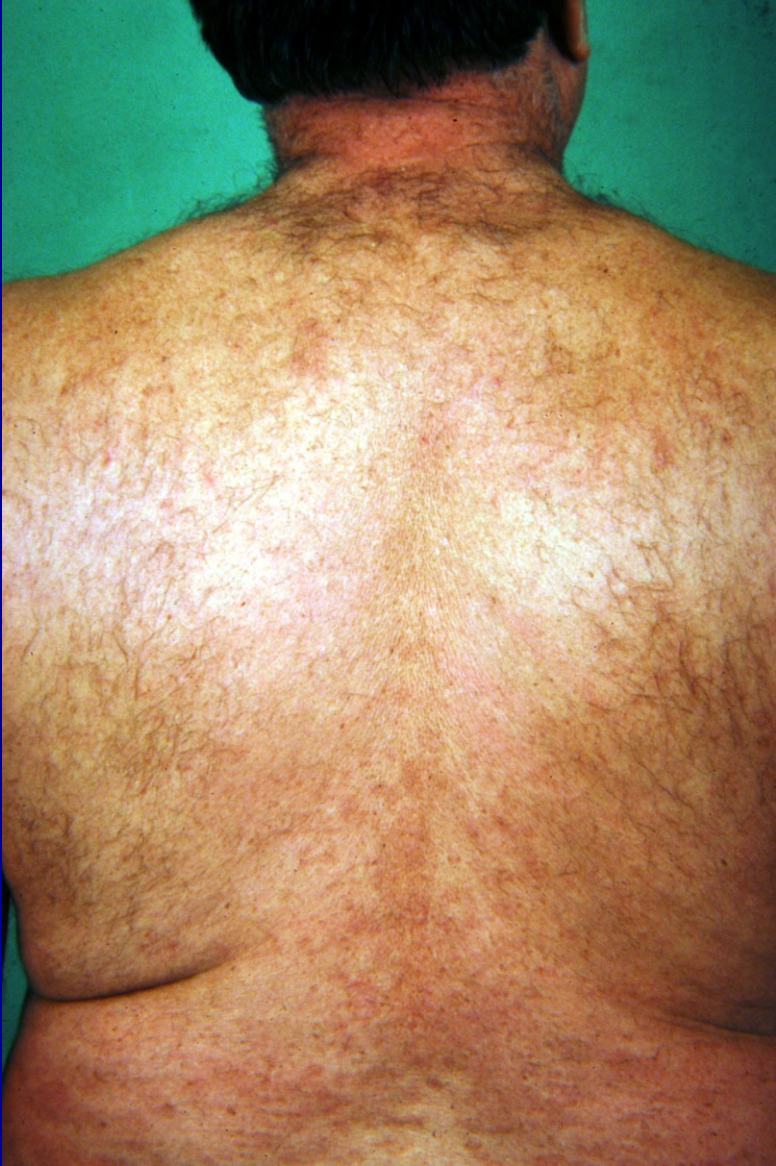
Fotochemoterapie - PUVA



Fotochemoterapie - PUVA



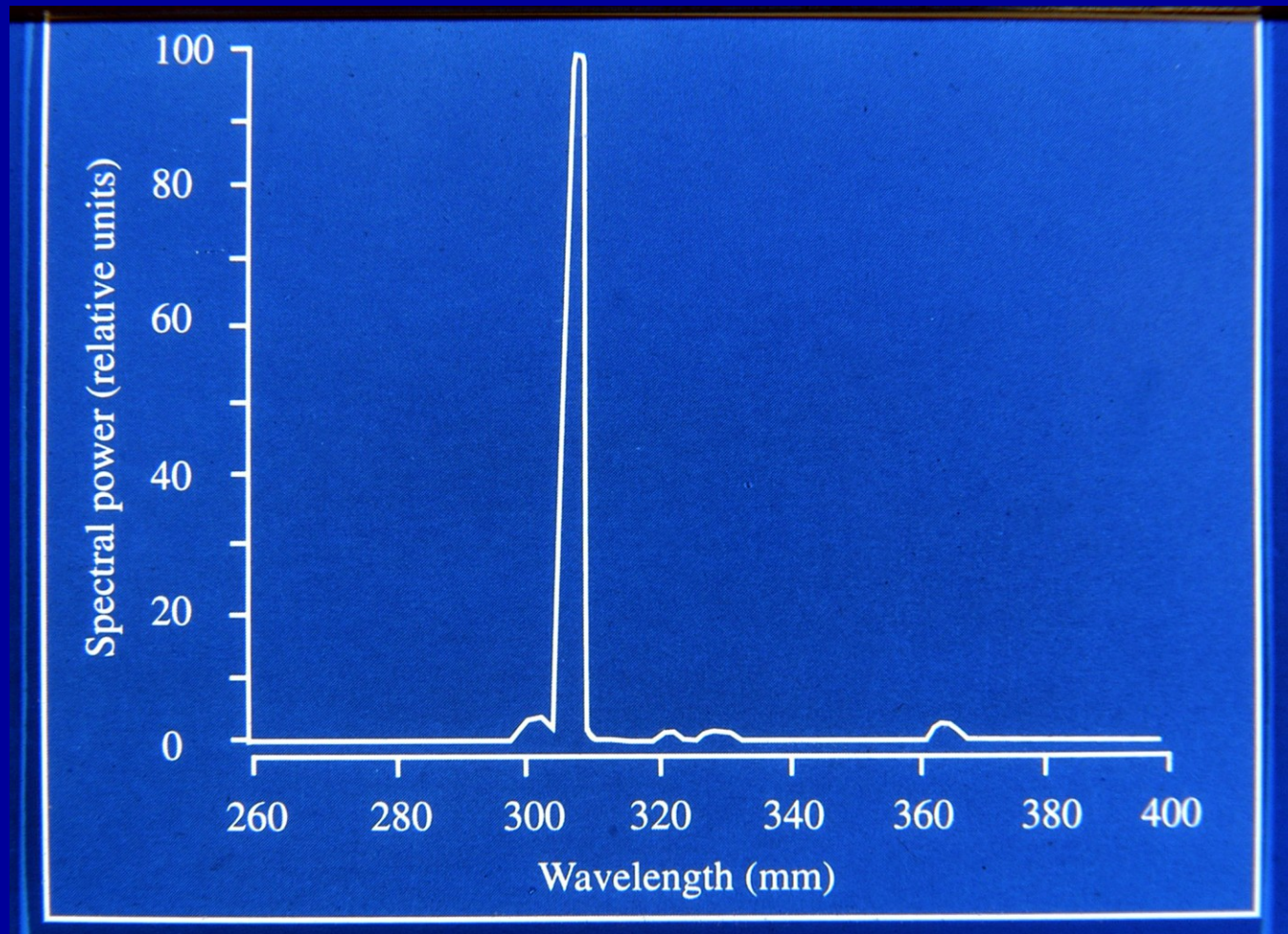








UVB – „Narrow band lamp“







Celková terapie

◆ Kortikosteroidy

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

◆ Antibiotika

- k eliminaci fokálních ložisek infekce

Celková terapie - antimetabolity

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

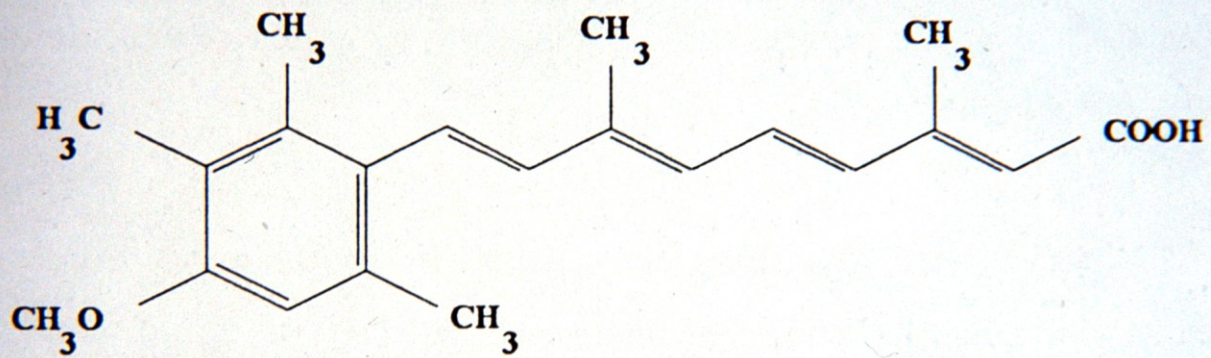
Celková terapie

- ◆ **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

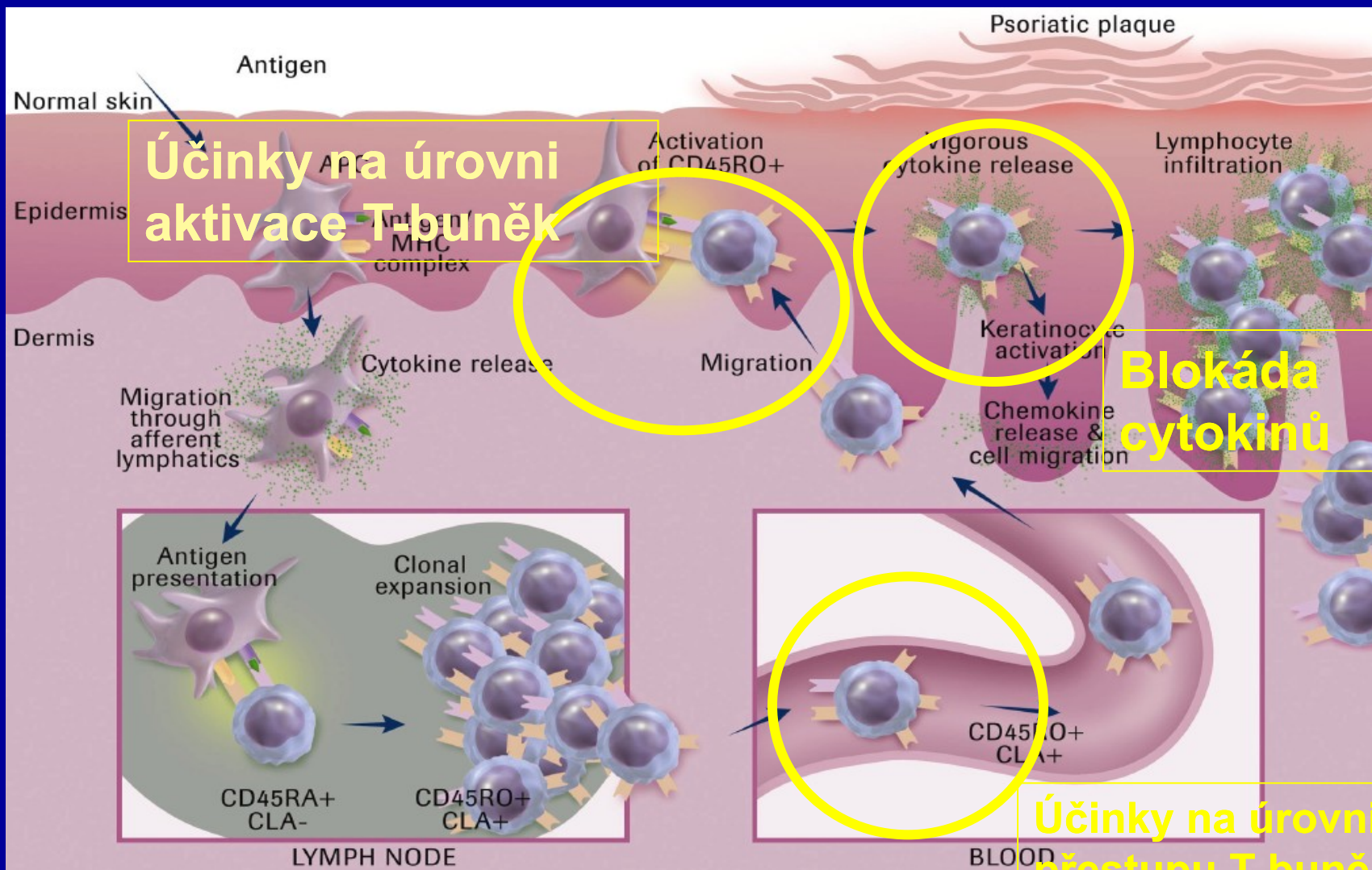
Fototerapie

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

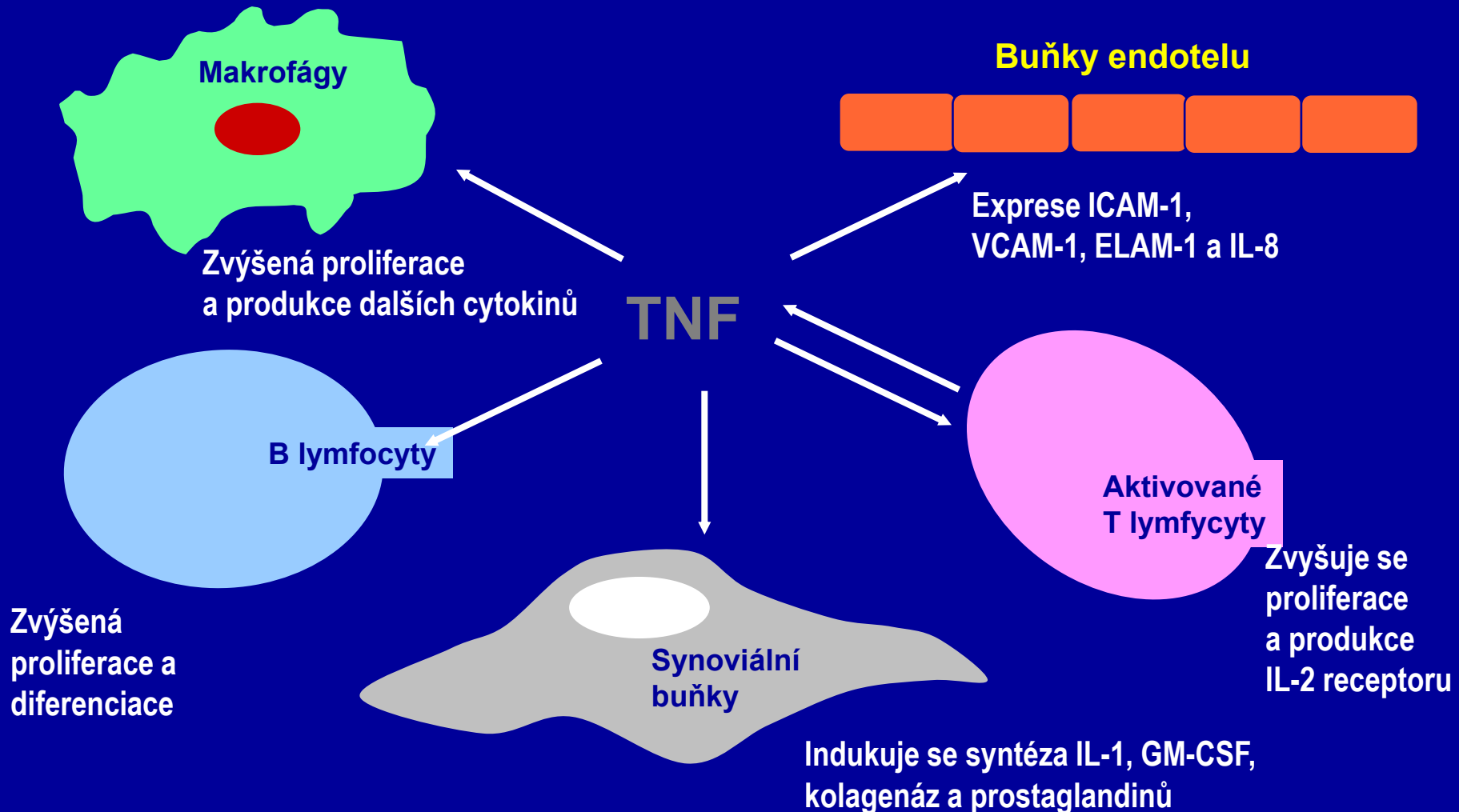
Systemová léčba

Acitretin
Methotrexát
Cyklosporin
Sulfasalazin
Hydroxyurea
Takrolimus
Azathioprin

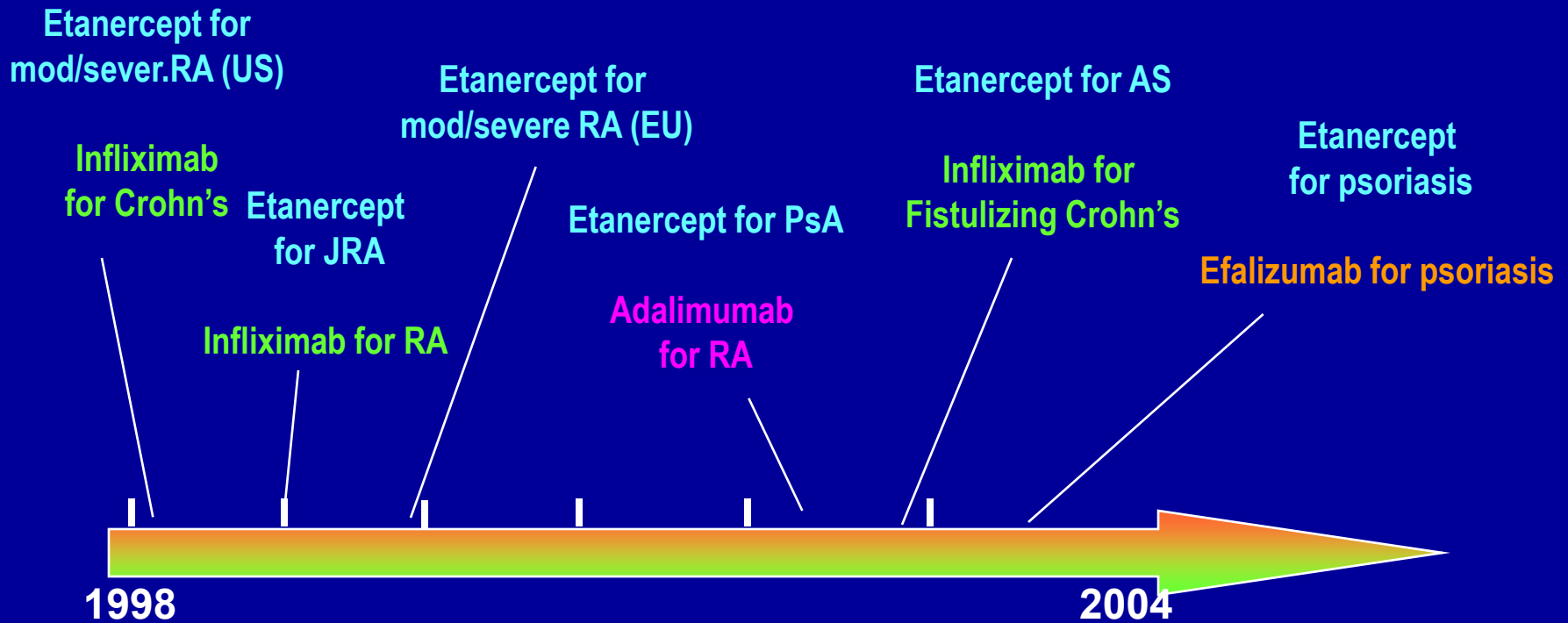
Můžeme najít specifický cíl v rámci imunitní odpovědi u psoriázy?



TNF jako klíčový cytokin u psoriázy



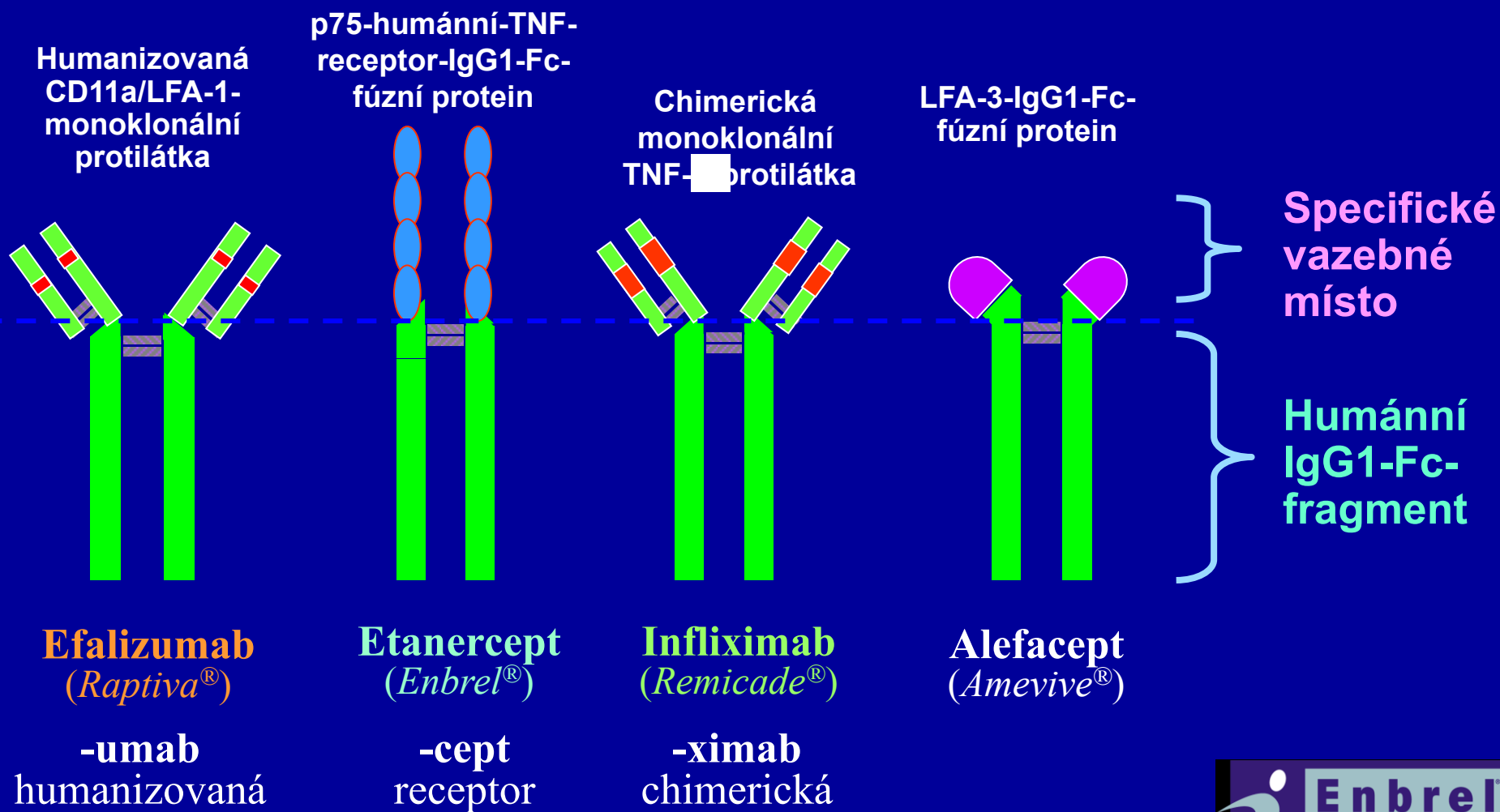
Zavedení biologických léků



<u>Počet léčených pacientů</u>	
Infiximab	>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



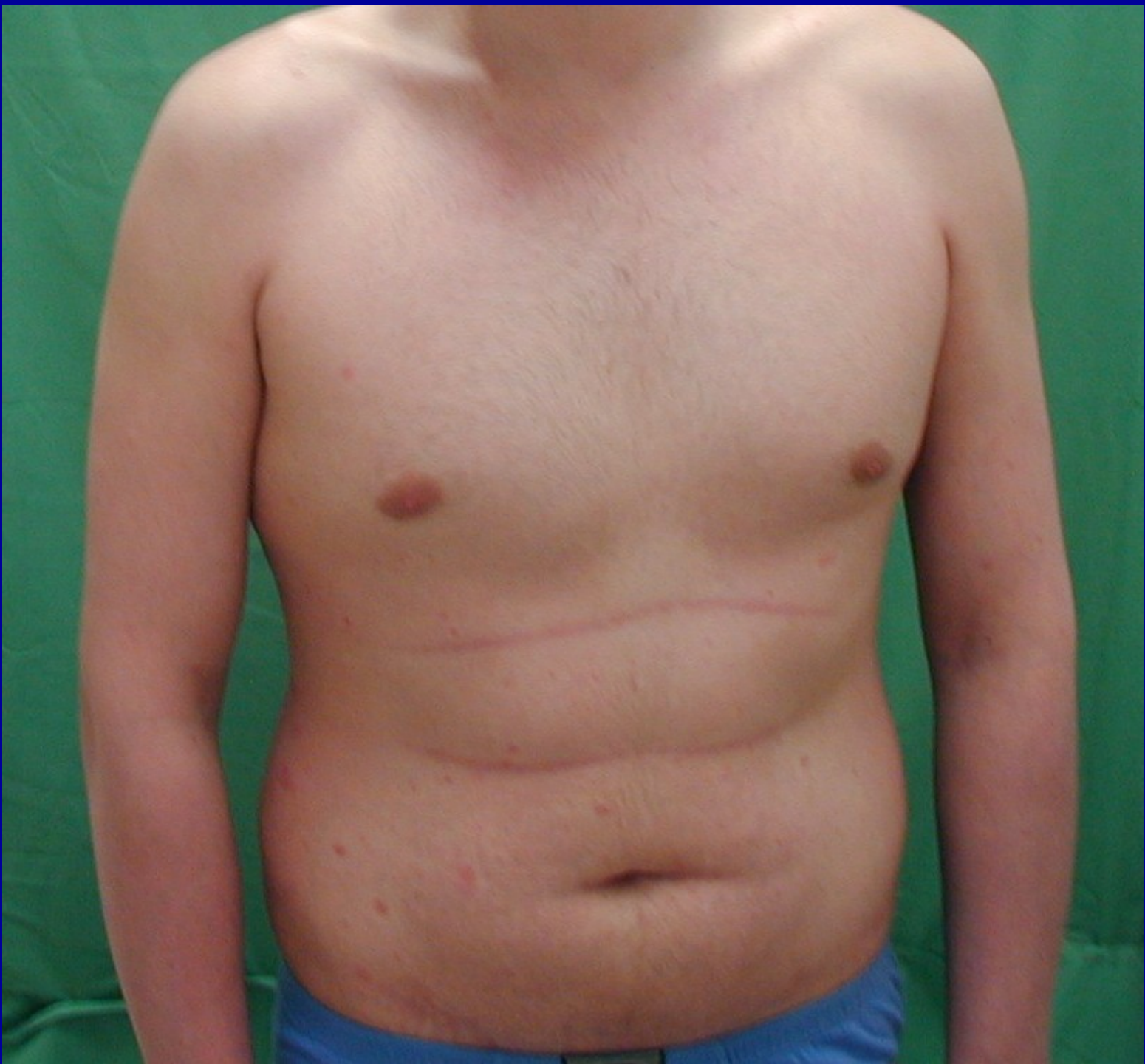


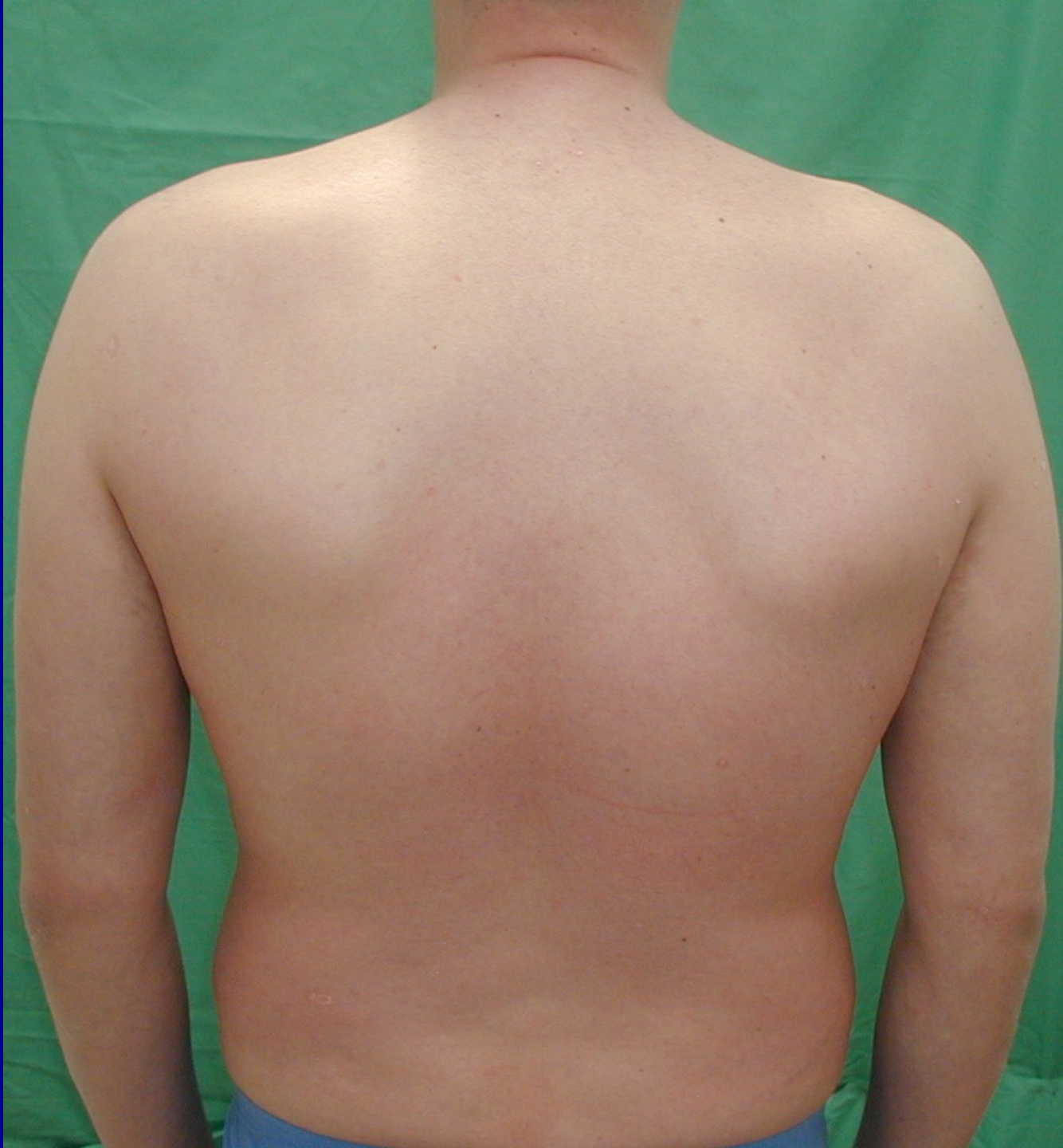
















Před léčbou 2.5.2007









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