

# Psoriasis napjainkban

Szegedi Andrea, Kiss Flóra, Gaál János

A pikkelysömör az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép. Jelentős életminőség-romlást okozó, krónikus, a bőrt és az ízületeket érintő immunmediált gyulladásos megbetegedés. Prevalenciája a fejlett országokban átlagosan 2%. Napjainkban számos új közlemény jelenik meg a psoriasisal kapcsolatban. Elsősorban a patomechanizmus, a genetika és a társuló betegségek terén bővültek az ismeretek. Az elmúlt néhány évtizedben több hatékony terápiás lehetőség kifejlesztése és alkalmazása történt meg. A biológiai terápiák megjelenésével az eddigieknél szelektívebben tudunk beavatkozni a gyulladásos folyamatba. A szerzők a legfrissebb adatokat foglalják össze a patogenezissel, a kórkép immunológiai hátterével, illetve a pikkelysömörhöz társuló betegségekkel és az életminőség romlásával kapcsolatban, valamint áttekintik a psoriasis kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségeket, főként az újdonságokra koncentrálnak. Az ismeretek bővülésével hatékonyabban lehet kezelni és gondozni a psoriasisos betegeket, aminek következtében életminőségük is jelentősen javulhat.

**psoriasis, patomechanizmus,  
életminőség, társuló betegségek, terápia**

## PSORIASIS TODAY

Psoriasis is one of the most common dermatological disorders. It is an immune-mediated chronic inflammatory disease that primarily affects the skin and the joints, and substantially reduces the quality of life. It occurs worldwide, with a prevalence of about 2% in developed countries. Today numerous studies are continuously published on psoriasis. Important progress has been made especially on its genetics, pathomechanism and comorbidity. In the past few years, several efficient therapeutic approaches have been developed and applied. With the appearance of biological therapies, the inflammatory process can be targeted more selectively than before. The paper reviews most recent data on the pathogenesis, immunological background, comorbidity and reduced quality of life associated with psoriasis, and presents therapeutic approaches with special focus on recent advances. The increased knowledge allows of a more efficient treatment and care of patients with psoriasis, thus significantly increasing their quality of life.

**psoriasis, pathomechanism,  
quality of life, comorbidity, therapy**

dr. Szegedi Andrea (levelező szerző/correspondent), dr. Kiss Flóra: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőr- és Nemikórtani Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Dermatology; H-4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98. E-mail: aszegedi@dote.hu  
dr. Gaál János: Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai Osztály/  
Gyula Kenézy County Hospital, Department of Rheumatology; Debrecen

Érkezett: 2007. április 5. Elfogadva: 2007. július 3.

**A** psoriasis az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, a bőrbetegek 8%-ában fordul elő. Jelentős életminőség-romlást okoz. Krónikus, a bőrt és az ízületeket érintő immunmediált gyulladá-  
sos megbetegedés.

## Epidemiológia, genetika

Prevalenciája a fejlett országokban átlagosan 2% (1). A Faroe szigeteken közölték az egyik legmagasabb előfordulási arányt, a populáció 2,8%-a érintett. Bizonyos etnikai csoportokban, például Japánban igen alacsony a prevalencia, míg a dél-amerikai indiánok és az ausztrál bennszülöttek körében gyakorlatilag nem fordul elő a betegség. Habár kissé gyakoribb nőkben, mint férfiakban, a psoriasis mindkét nemben és bármely életkorban előfordulhat. Számos vizsgálat kimutatta azonban, hogy a psoriasis első manifestációja két életkorban a legjellemzőbb, 15–20 éves kor, valamint 55–60 éves kor között. Először *Henseler* és *Christophers* írták le egy 2147 betegen végzett vizsgálat eredményeként, hogy a psoriasisnak két altípusa különíthető el, az I. és II. típusú psoriasis (1. táblázat). Az I. típus a betegek 75%-ánál fordul elő, jellemző rá a 40 éves kor előtti kezdet, a gyakori családi halmozódás és a HLA-Cw6-pozitivitás. A II. típus később kezdődik, és sokkal ritkábban mutatható ki családi halmozódás.

A psoriasis poligénesen öröklődő betegség. Jelenlegi tudásunk szerint legalább kilenc olyan génszakaszt azonosítottak, amelyek psoriasisra hajlamosító géneket hordoznak (PSORS1-9) (1, 2). Mind ez idáig azonban az itt elhelyezkedő gének közül nem sikerült pontosan azonosítani a psoriasis kialakulásáért felelős géneket vagy géntermékeket. A kutatók egyetértenek abban, hogy a kilenc locus közül a 6-os kromoszóma rövid karjára (6p21.3) lokalizálódó PSORS1-régió, amelynek területén található a HLA-Cw6 gén, feltehetően a legfontosabb hajlamosító génszakaszt képviseli. Az említett locusok közül számos régiót azonosítottak egybe

## 1. TÁBLÁZAT

Az I. és II. típusú psoriasis jellemzői

	I. típus	II. típus
Betegség kezdete	15–20 év	55–60 év
HLA-asszociáció	Cw6, B13, Bw57, DR7	Cw2, B27
Családi anamnézis	pozitív	negatív
Gyakoriság	>75%	<25%
Prognózis	kedvezőtlen	kedvező

gyulladásos, illetve autoimmun betegségek (gyulladásos bélbetegségek, 1-es típusú diabetes mellitus, sclerosis multiplex) hátterében is, ami hasonló genetikai meghatározottságra utal (2).

## Patogenezis

Az elmúlt 25 évben a psoriasis patogenezisééről alkotott elképzelésünk jelentősen megváltozott. Az 1980-as évek elejéig a keratinocytáknak tulajdonítottak döntő szerepet a kórszövettani kép alapján. Az 1980-as évek közepén először *Valdimarsson* és munkacsoportja vette fel, hogy a keratinocytaproliferáció a T-lymphocyták bevándorlásának, aktiválódásának és citokintermelésének következtében alakul ki (3) (1. ábra). A T-sejtek kiemelten fontos, központi szerepét a psoriasis patogenezisében hamarosan több megfigyelés támasztotta alá. Számos lymphocytaműködést gátló, illetve a sejteket szelektíven pusztító készítmény (cyclosporin A, CD3- és CD4-ellenes antitestek, lymphocytaszелеktív toxin-DAB <sup>389</sup>IL-2) hatékonyak bizonyult psoriasisban. Az első direkt bizonyítékot *Wrone-Smith* és *Nickoloff* kísérlete adta, amelynek során súlyos kombinált immundeficienciában (SCID) szenvedő egerek bőrébe tünetmentes psoriasisos bőrt ültettek, majd az egerekbe egy beteg T-lymphocytáit juttatva a tünetmentes bőr plakkosodását váltották ki (4). Ugyancsak ezt támasztják alá azok a megfigyelések, amelyek szerint csontvelő-transzplantáció után a donor psoriasisos tünete megjelenhetnek a recipiensben, illetve egészséges donor esetén a korábban psoriasisos recipiens tünetmentessé válhat. Az azóta világszerte végzett intenzív kutatások eredményei szerint az epidermisben dominálón CD8+ citotoxikus T- (Tc-) sejtek, a dermisben pedig CD4+ helper T- (Th-) sejtek mutathatók ki. A lymphocyták aktivált állapotú (HLA DR+), bőrbe történő vándorlást mutató CLA+ (cutan lymphocyt-antigén), memóriatípusú (CD45RO+) sejtek. A Th- és Tc-sejtek citokinmintázatának elemzése alapján több munkacsoport

## 1. ÁBRA

A psoriasis patogenezise

keratinocytá-hyperproliferatio, differenciálódási zavar, parakeratosis



granulocyták és lymphocyták epidermisbe áramlása

tágult erek

genetikai eltérés a bazális keratinocytákban

Bcl-x antiapoptotikus fehérje

aktivált CD4+ T-sejtek a dermisben, CD8+ T-sejtek az epidermisben, fokozott szerzett immunválasz, APS/T-sejt/keratinocytá kapcsolat, fokozott veleszületett immunválasz

genetikai eltérés a vasculatúrában

APS: antigénprezentáló sejt

mentes bőr plakkosodását váltották ki (4). Ugyancsak ezt támasztják alá azok a megfigyelések, amelyek szerint csontvelő-transzplantáció után a donor psoriasisos tünete megjelenhetnek a recipiensben, illetve egészséges donor esetén a korábban psoriasisos recipiens tünetmentessé válhat. Az azóta világszerte végzett intenzív kutatások eredményei szerint az epidermisben dominálón CD8+ citotoxikus T- (Tc-) sejtek, a dermisben pedig CD4+ helper T- (Th-) sejtek mutathatók ki. A lymphocyták aktivált állapotú (HLA DR+), bőrbe történő vándorlást mutató CLA+ (cutan lymphocyt-antigén), memóriatípusú (CD45RO+) sejtek. A Th- és Tc-sejtek citokinmintázatának elemzése alapján több munkacsoport

is alátámasztotta, hogy a psoriasisos bőrben elsősorban a Th1- és a Tc1-sejtek és az általuk termelt IFN- $\gamma$  játszik szerepet a keratinocyták aktiválásában, a perifériás vérben azonban nem sikerült a Tc1-sejtek dominanciáját is kimutatni a Th1-sejtek dominanciája mellett (5). A lymphocyták aktiválásának pontos mechanizmusa, helye és a kiváltó antigén jelenleg nem ismert. Vannak eredmények, amelyek bakteriális szuperantigének által elindított poliklonális T-sejt-aktiválódásra, míg mások specifikus T-sejt-receptoron keresztül történő monoklonális T-lymphocytá-aktiválódásra utalnak. Az utóbbi esetben felmerült a humán papillomavírus (HPV), egy stratum corneum autoantigén, valamint a keratin-17 és a corneodesmosin antigén szerepének lehetősége is. A T-sejtek aktiválásában elsőrendű feladata van az antigén-prezentáló sejteknek, amelyek közül psoriasisban a Langerhans-sejtek és a dermalis dendritikus sejtek számáról eltérő adatok láttak napvilágot, ugyanakkor megfigyelték a plazmocitoid dendritikus sejtek felszaporodását (6, 7).

Az 1990-es évek végén az antigén-prezentáló sejteken túl a veleszületett immunrendszer egyéb elemeinek jelentős szerepét is felismerték. Kezdetben itt is a klinikum megfigyelése irányította a figyelmet a veleszületett immunválasz szereplőire, ugyanis egy Crohn-betegségben szenvedő beteg psoriasisos bőre tünetmentessé vált a Crohn-betegség kezelésére alkalmazott TNF- $\alpha$ -gátló szer adását követően (8). Azóta felismerték a TNF- $\alpha$ , a veleszületett immunválasz központi citokinjének kiemelkedő fontosságát a psoriasis patogenezisében. Szintje emelkedett mind a bőrlaesiókban, mind a psoriasisos ízületek synovialis folyadékában, szérumkoncentrációja csökken a hatékony kezelése után, és jól korrelál a klinikai javulással. A TNF- $\alpha$  fokozza az adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM) megjelenését, és számos citokin (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12, IL-18) képződését indukálja (9–12). A keratinocyták, a hízósejtek, a monocyták, a macrophagok, a granulocyták, a természetes ölüsejtek, az endothelsejtek és a Langerhans-sejtek, vagyis a veleszületett immunrendszer szinte valamennyi sejtje eleme, amelyek száma psoriasisban jelentősen megszorodott, képes termelni.

Az utóbbi évek immunológiai és bőrgyógyászati kutatásai és közleményei alapján az irodalom a psoriasist jelenleg az immunmediált gyulladásos kórképek közé sorolja, amelyben mind az adaptív, mind a veleszületett immunválasz működése kórosan fokozott a nem megfelelően hatékony regulációs mechanizmusok következtében (13). *Sugiyama, Gyulai* és munkatársai vizsgálatai szerint úgynevezett „természetes” regulatorikus sejtek (CD4+/CD25+/Foxp3+ Treg sejtek) működése károsodott psoriasisban, annak ellenére, hogy nem csökkent a Treg sejtek száma sem a bőrben, sem a perifériás vérben (14).

A károsodott immunreguláció és krónikus gyulladás ellenére a psoriasisra jellemző klinikai kép csak azokban alakul ki, akiknél ezt a keratinocytakörnyezet megengedi. Bizonyított, hogy a psoriasisos bőr keratinocytái a normálistól eltérően viselkednek, többek között erősen kifejezik az  $\alpha$ -5-integrint, a fibronectin extra-

celluláris mátrix ligandját, amely feltehetően szerepet játszik a sejtek citokinekre és fibronectinre adott fokozott proliferatív reakciójában (15). Ugyancsak kimutatt bizonyos Toll-szerű receptorok (TLR1, TLR2) fokozott expressziója a psoriasisos plakkokban, amely a TLR-ek patogenezisben betöltött szerepére utal (16).

A psoriasisos arthropathia patogenezisében az irodalom kiemeli a synovialis membránban zajló fokozott angiogenezist, a TNF- $\alpha$  centrális szerepét, valamint a synovialis folyadékban, illetve az ín- és szalagtapadási helyeken CD8+, a synovialis membránban pedig CD4+ T-sejtek jelenlétét (17, 18). Több bizonyíték szól amellett, hogy elsőként a CD8+ T-sejtek telepsznek meg az ízületi struktúrákban és ezek indítják el a gyulladásos immunválaszt (19). Emellett szól az is, hogy HIV-fertőzött betegekben – CD4+ sejtdepléción mellett – gyakori a psoriasisos arthropathia kifejlődése (20). A psoriasisos arthropathia destruktív formájában központi szerepet játszik a csont átépülése. Ezen folyamatban igen fontos a RANK (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B) –RANK-ligand (RANKL) út vonal (21). Az osteoblastok, a synovialis membránt infiltráló T-sejtek és csontvelői stromasejtek felszínén kifejeződő RANKL az osteoclastok és az osteoclast-prekursorok RANK-jához kötődve osteoclast-aktivációt és fokozott csontreszorpciót indít el, amelyet másodlagosan követ a reaktív csontújdonképződés (22). Egy jelenleg formálódó elképzelés szerint a bőrben lejátszódó folyamatok következményeként megemelkedett TNF- $\alpha$ -szint a keringő osteoclast-prekursorok számát növeli. A prekursorok a psoriasisos ízületbe jutva RANKL-t expresszáló sejtekkel kerülnek kapcsolatba, ami osteoclast-irányú differenciálódást és aktiválódást eredményez. Ez klinikailag a csontlebontás fokozódásához és csontújdonképződéshez vezet az ízület melletti csontállományban (23). Egy másik vélemény, miszerint az antigénspecifikus CD8+ T-sejtek aktiválódása, ízületbe történő vándorlása vezet a lokális TNF- $\alpha$ -képződéshez, inkább a szerzett immunválasz fontosságát hangsúlyozza. A fentiek kiemelt kapcsolatot jelentenek a bőrben zajló gyulladás és a psoriasisos arthropathia kialakulása között.

## Klinikum

A psoriasis a papulosquamosus bőrgyógyászati kórkép közé tartozik. Típusos formájára a szimmetrikusan elhelyezkedő, elsősorban a feszítő felszíneken megjelenő, éles szélű, hyperaemiás, ezüstfehér parakeratoticus hámlással fedett plakkok jellemzőek. A betegség leggyakoribb lokalizációja a hajas fejbőr, a könyök és térd területe, a végtagok feszítő felszíne, a gerinc és a szakrális, glutealis régiók. Legismertebb klinikai for-

A psoriasis immunmediált gyulladásos kórkép, amelyben mind az adaptív, mind a veleszületett immunválasz működése kórosan fokozott.

## 2. ÁBRA

A psoriasis klinikai formái: a) krónikus plakkos psoriasis, b) guttált psoriasis, c) inverz psoriasis, d) erythrodermia, e) pustulosus psoriasis



mája a krónikus plakkos psoriasis (2. a ábra), amely a betegek 80-90%-ában figyelhető meg. Ritkábban találkozunk a psoriasis guttált formájával (2. b ábra), amely rendszerint  $\beta$ -hemolizáló *Streptococcus* okozta tonsillita vagy garatgyulladás után gyermek- és fiatal felnőttkorban akután kezdődő psoriasisra jellemző. Ez esetben 2-10 mm átmérőjű kis papulák helyezkednek el testszerte, elsősorban a törzsre és a végtagok proximális területeire lokalizáltan. A psoriasis inverz formájára (2. c ábra) az axillákban, a mellék alatt és az inguinális hajlatban megjelenő, nem hámló, vörös, fénylő felszínű plakkok jellemzőek, amelyeket gyakran provokál superficialis gomba- és baktériumfertőzés. A betegek körülbelül 3-5%-ában jelentkezik a psoriasis erythrodermiás formája (2. d ábra), amikor a teljes vagy csaknem teljes bőrfelület érintett. A bőr ilyenkor testszerte hyperaemiás, beszűrt, hámló. A betegek gyakran hőemelkedésről, lázról panaszkodnak, a nagyfokú hámlás, vas- és folsavvesztés hypoproteinaemiához és anaemiához vezethet. A psoriasis ötödik klinikai formája a pustulosus psoriasis forma (2. e ábra), amelynek generalizált típusát és tenyéri-talpi formáját kül-

nítjük el. A generalizált pustulosus psoriasis súlyos, ritka bőrbetegség, általában fertőzés vagy terápiaváltás provokálja. A tenyéri-talpi pustulosisban szenvedő betegek csupán 25%-a mutat klasszikus psoriasisos plakkokat egyéb bőrterületeken; kimagasló a női dominancia (9:1), valamint jellemző a dohányzással mutatótt szoros összefüggés (24). Ezek, valamint genetikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a tenyéri-talpi pustulosis nem minden esetben képezi a psoriasis-csoport részét. A psoriasis a bőrtüneteken túl gyakran okoz körömtüneteket: pontozottságot, a körömlemez alatti sárga színű foltok megjelenését (olajfolttünet) vagy a köröm teljes destrukcióját.

## Társuló betegségek

Átlagosan a pikkelysömörös betegek 30%-ának van társuló psoriasisos arthritise (25). Moll és Wright 1973-ban írta le klasszikus kritériumrendszerét, amelyet ma is használunk a mindennapi gyakorlatban. Eszerint akkor mondható ki a psoriasisos arthritise diagnózisa, ha a

betegnek psoriasis van, a reumafaktor (RF) negatív és legalább egy klinikai tünetegyüttesel jellemezhető az alábbi öt közül: 1. oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) aszimmetrikus megjelenéssel, 2. szimmetrikus polyarthritis, 3. distalis interphalangealis ízületi érintettség, 4. spondylarthritis és 5. mutiláló arthritis (26). Azóta számos új kritériumrendszer is született. Ezek közül a leginkább elfogadott napjainkban a CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) -féle besorolás (27, 28) (2. táblázat).

Az arthritis az esetek 75%-ában a bőrtünetek megjelenése után alakul ki, 15%-ban velük egy időben lép fel és 10%-ban megelőzi azokat. Leggyakoribb a kéz és láb kisízületeinek, a csuklóknak és a distalis interphalangealis ízületeknek a fájdalma, duzzanata, ritkább a térdek, könyökök, bokák, illetve a csípők arthritise. A betegségre egyedülállóan jellegzetes az ízületek sugárirányú érintettsége, ami azt jelenti, hogy egy kéz- vagy lábujj minden ízületén egy időben alakul ki arthritis. A gerinc és a sacroiliacalis ízületi érintettség a betegek 30-40%-ában mutatható ki, de előfordul kizárólagos gerincérintettség perifériás gyulladással jelek nélkül is. A sacroileitisre leginkább az éjszakai derékfájdalom utal. Ilyenkor a klinikai kép mindenben megfelelhet a spondylarthritis ankylopoeticában észleltnek. A két betegség elkülönítésében segíthet a bőrtünetek jelenléte és a radiológiai képen megfigyelhető parasyndesmophyta-képződés psoriasisos arthritisben. Nagyon fontos a nyaki gerinc érintettségének időben történő kimutatása, tekintve, hogy az atlantoaxialis sublaxatio potenciálisan életet veszélyeztető szövödmény lehet. Két igen fontos, differenciáldiagnosztikai jelentőséggel is bíró megjelenési forma a dactylitis (kolbászujj) és az enthesitisek (az inak tapadási helyeinek gyulladása), amelyek a betegek egy részénél éveken át fennállhatnak egyéb klinikai tünetek nélkül is.

A súlyos psoriasisban szenvedő betegek két-háromszor gyakrabban szenvednek cardiovascularis betegségben (29). Ennek számos oka van, részben a betegeknél sokszor megfigyelt, társuló metabolikus szindróma (magas vércukor- és lipidszintek, elhízás), részben a psoriasisos betegeknél rendszerint kimutatható stressz, alkoholfogyasztás, krónikus gyulladás és dohányzás. Több vizsgálat kimutatta bizonyos malignus betegségek gyakoribb előfordulását is psoriasisban (30–32). Elsősorban lymphomák és nem melanomeredetű bőrrákok, amelyek összefüggésben állnak a súlyos psoriasisban alkalmazott immunszuppresszív készítmények, illetve a fototerápia késői hatásaival. Egyes vizsgálatok a psoriasis és a Crohn-betegség gyakori együttes előfordulásáról számolnak be (33).

## Súlyossági indexek

A *psoriasisos bőrtünetek* súlyosságának megítélésére több módszer is alkalmazható. A BSA (body surface area) az érintett testfelszín százalékot adja meg; 3% alatt enyhe, 10% felett súlyos psoriasisról beszélhetünk (34). Az Amerikai Nemzeti Psoriasis Alapítvány

## 2. TÁBLÁZAT

### A CASPAR kritériumrendszer

Egyértelmű gyulladással érintettség jelei valamely ízületben, a gerincen vagy az íntapadási helyeken plusz három vagy több az alábbiakból:

1. Psoriasis bőrtüneteinek jelenléte (a vagy b, vagy c)
  - a) jelenleg is észlelhető psoriasis,
  - b) anamnesztikusan psoriasis,
  - c) psoriasis a családban (első- vagy másodfokú rokonban).
2. Típusos körömelváltozások.
3. Reumafaktor-negativitás.
4. Dactylitis (a vagy b):
  - a) dactylitis jelenleg,
  - b) anamnesztikusan (szakember által megállapítva).
5. Juxtaarticularis csontújdonképződés röntgenjelei a kéz- és lábfeleleteken.

adatai szerint az Egyesült Államokban a betegek 65%-ának psoriasis enyhe, 35%-ának közepes vagy súlyos. Ugyancsak használhatjuk a PASI (psoriasis area and severity index) pontrendszert, ami nem csupán a bőrtünetek kiterjedtségét, de az erythema, a gyulladással infiltráció és a hámlás mértékét is számításba veszi. Maximális értéke 72, 15 pont felett tekintik a psoriasis súlyosnak.

A *psoriasisos arthritis* klinikai aktivitásának megítélésére jelenleg is a reumatoid arthritisben alkalmazott módszerek módosított formáit használjuk (PsARC javulási kritériumok, DAS) (35, 36). Ezek főleg a perifériás ízületi aktivitás megítélésére alkalmasak. A gerincérintettség aktivitásának meghatározására a spondylarthritis ankylopoeticában használt BASDAI (bath ankylosing spondylitis disease activity index) a legszélesebb körben elfogadott módszer (37, 38).

## Életminőség

A psoriasis általában nem befolyásolja az élet hosszát, azonban jelentősen rontja az élet minőségét. Az utóbbi években számos tanulmány bizonyította, hogy az életminőség-csökkenés mértéke eléri a súlyos szívbetegségben, cukorbetegségben vagy egyéb krónikus betegségben szenvedők életminőség-romlását (39–42). Az életminőség romlásának oka a betegek fizikai és lelki állapotában, valamint szociális helyzetében bekövetkező változások. A bőrlaesiók gyakran viszketnek, a vakarás következtében vérezhetnek, a köröm- és ízületi panaszok jelentős fájdalommal járnak. Problémát jelenthet a lokális kezelés szaga, színe és alkalmazásának időigényessége. A betegek a társadalmi és sokszor családi kirekesztettség miatt gyakran depressziósak, és öngyilkossági gondolatokkal küszködnek (24). A látható

A pikkelysömörös betegek mintegy harmadának van társuló psoriasisos arthritise.

### 3. TÁBLÁZAT

Kezelési lehetőségek psoriasisban

Lokális kezelés	Fényterápia	Szisztémás terápia
Ditranol	Széles spektrumú UVB	Retinoid
Kortikoszteroidok	Keskeny hullámsávú UVB	Methotrexat
Kátrány	Goeckerman (kátrány + UVB)	Cyclosporin A
D <sub>3</sub> -vitamin-analógok	PUVA (psoralen + UVA)	Biológiai ágensek:
Lokális retinoidok	XeCl excimer lézer	Alefcept (Amevive),
Szalicil		Efalizumab (Raptiva),
Kén		Etanercept (Enbrel),
		Infliximab (Remicade),
		Adalimumab (Humira)

UVA: ultraibolya-A, UVB: ultraibolya-B

tünetek miatt nehezebben jutnak álláshoz, félnek munkahelyük elvesztésétől, s ez fokozza a betegek feszültségét. Az életminőség-romlás megfigyelt mértéke nem mindig egyenesen arányos a psoriasis kiterjedtségével. Mértékének megítélésére a DLQI (dermatology life quality index) alkalmazható, maximális értéke 30, 10 felett súlyos életminőség-romlásról beszélhetünk. A psoriasis terápiájának megválasztásánál az orvosnak nem csupán azt kell figyelembe vennie, hogy milyen típusú és milyen kiterjedtségű a psoriasis, hanem azt is, hogy milyen életminőség-romlást okoz az adott betegnél.

## Terápia

A psoriasis bőrtüneteinek kezelésénél alkalmazott terápiák három fő csoportra oszthatók: *lokálisan* alkalmazható készítmények, *fototerápiás* és *szisztémás kezelések* (43) (3. táblázat). A következőkben az egyes csoportokon belül elsősorban az újdonságokra hívjuk fel a figyelmet.

### Lokális kezelés

A lokális készítmények között kiemelkedő fontosságú új terápiás lehetőségek a *D<sub>3</sub>-vitamin-analógok* (tacalcitol, calcipotriol – Daivonex) (44). Elsősorban a keratinocyták proliferációját csökkentő és differenciálódásukat elősegítő hatásúak, de mérsékelt immunmoduláló effektusuk is van. Jól kombinálhatók fényterápiával és lokális kortikoszteroidokkal (betamethason és calcipotriol – Daivobet), kevés mellékhatásuk és kiváló kozmetikai tulajdonságuk miatt közkedveltek (45). Retinoidtartalmú, psoriasisban lokálisan alkalmazható készítmény hazánkban jelenleg nem kapható.

### Fototerápia

Az elmúlt évtizedet a keskeny hullámsávú, 311 nm-es UVB (ultraibolya-B) fényterápia széles körű elterjedé-

se jellemezte, amelynek toxicitása kisebb, mint a PUVA (psoralen és UVA) -kezeléseké. Ha a beteg nem fényérzékeny psoriasisban szenved és egyéb kontraindikáció nem áll fenn, a kiterjedt psoriasis kezelésére elsőként választandó. Ugyancsak a PUVA-kezelések fototoxicitásának csökkentése a célja a fürdő-PUVA-terápiának. Ennek során nem szükséges per os bevenni a fotoszenzitivizáló anyagot, elegendő megfürödni benne (46). Kevesebb mellékhatása mellett hatékonyabb is, mint a konvencionális PUVA-terápia, így kisebb összdózist szükséges alkalmazni. Lokalizált plakkos psoriasis kezelésére a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján használtak

először 308 nm-es XeCl excimer lézert (47). Mivel ilyenkor az egészséges bőrfelület nem kap fényterhelést, egyéb fényterápiákkal összehasonlítva feltehetően kisebb a késői daganatkeltő hatása.

### Szisztémás kezelés

A *szisztémásan alkalmazott készítmények* közül régóta rendelkezésünkre áll az acitretin (Neotigason), a methotrexat (Methotrexat) és a cyclosporin A (Sandimmun Neoral). Az *acitretin* a korábban alkalmazott etretinat (Tigason) aktív metabolitja, monoterápiában elsősorban generalizált pustulosus psoriasisban hatékony, plakkos és guttált formák esetén kombinált terápia részeként vagy fenntartó terápiként javasolt.

Súlyos bőr- és ízületi tünetek együttes fennállása esetén ma is a *methotrexat* alkalmazása javasolt, intermittáló jelleggel, heti egy alkalommal. Újdonság, hogy a mellékhatásként esetlegesen jelentkező májfibrosis kimutatására egy új laboratóriumi módszert, a szérum III-as típusú prokollagén N-terminális propeptid szintjének mérését javasolják. A cyclosporinkezeléssel kapcsolatban megjegyzendő, hogy kétféle dozírozást is javasol az irodalom. Magas 5 mg/ttkg kezdő dózis után fokozatosan csökkenthetjük az alkalmazott adagot vagy indíthatunk egy alacsony 2,5 mg/ttkg dózissal, amelyet lépcsőzetesen emelhetünk a kívánt hatás eléréséig. Valamennyi szisztémás terápia esetén rendszeres laboratóriumi ellenőrzés szükséges, a gyógyszer mellékhatásprofiljának megfelelően.

### Biológiai terápiák

A psoriasis kezelésére alkalmazott készítmények két csoportra oszthatók. Az első csoportba a TNF- $\alpha$ -gátlók tartoznak (etanercept – Enbrel, infliximab – Remicade, adalimumab – Humira), amelyek igen hatékonynak bizonyultak a krónikus plakkos psoriasis és a psoriasisos arthritis kezelésében (48–50). A második csoportot a T-sejteket befolyásoló szerek alkotják

## 4. TÁBLÁZAT

A psoriasis arthritise kezelésére jelenleg alkalmazott szerek

Gyógyszer (csoport) neve	Megjegyzés
Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) Intraarticularis kortikoszteroidok Szisztémás kortikoszteroidok	korlátozott hatékonyság, a betegség progresszióját nem gátolják az oligoarticularis forma és az enthesitisek helyi kezelésére ha NSAID nem adható; jelentős betegségaktivitás esetén; elhagyása a bőrtüneteket rontja
Sulfasalazin Methotrexat (MTX)	főleg az arthritises tünetekre hat, a bőrt nem befolyásolja „gold standard”, leghatékonyabb bázisterápiás szer, mind a bőr, mind az ízületi tünetekre hatékony
Parenteralis arany	aktív ízületi tünetekre hat, bőrt nem befolyásolja, hazánkban már nem kapható
Leflunomid Azathioprin	MTX-alternatíva, hasonló hatékonysággal az ízületi és bőrtünetekre MTX-ét el nem érő, de egyértelmű hatékonyság az ízületi és bőrtünetekre, magas toxicitási arány
Cyclosporin A	elsősorban a bőrtüneteket javítja, mérsékelten hatékony az arthritises tünetekre
Hydroxychloroquin	csak mérsékelt effektivitás, bőrtüneteket ronthatja, exfoliatív dermatitis veszélye
Etretinat Psoralen-UVA	főleg a bőrtüneteket javíthatja, minimális hatás az arthritise bőrtünetek javulásával párhuzamosan az arthritises aktivitás is csökken
Biológiai terápia (TNF- $\alpha$ gátlók)	influximab, adalimumab, etanercept, onercept (hatékony szerek mind az ízületi, mind a bőrtünetekre, az eróziók kialakulását gátolják, egyes esetekben azok visszafejlődését okozták)
Biológiai terápia (egyéb)	alefacept, efalizumab: bőrtünetekben kifejezett, ízületi tünetekre alig kifejtett hatás; abatacept: II. fázisú vizsgálatok folynak

(efalizumab – Raptiva, alefacept – Amevive), amelyek a T-sejtek bőrbe történő migrációját és aktivációját gátolva fejtik ki hatásukat, alkalmazásuk psoriasis arthritise esetén nem javasolt.

A TNF- $\alpha$ -gátlók közé tartozó *influximab* kiméra IgG1 típusú monoklonális antitest, amely nagy affinitással, aviditással és specificitással kötődik a TNF- $\alpha$ -hoz, stabil komplexet képez a szolubilis trimer, monomer és transzmembrán formákkal is. 25% egér és 75% humán egységet tartalmaz. Az *adalimumab* 100%-ban humán, IgG1 típusú monoklonális TNF- $\alpha$ -antitest, amely a TNF- $\alpha$  inaktiválódásához vezet. Az *etanercept* humán, szolubilis, fúziós protein, amely a humán TNF- $\alpha$ -receptor extracelluláris ligandkötő p75 monomerjének két láncából és az ehhez kötött humán IgG1 molekula Fc doménjéből áll. Szintén képes a TNF- $\alpha$  szolubilis és membránhoz kötött formáit nagy specificitással és affinitással kötni, de az *influximab*-al szemben a membránhoz kötött és monomer TNF- $\alpha$ -val kevésbé stabil komplexet képez (51).

A psoriasisban szerepet játszó T-sejtek adhézióját, migrációját és aktivációját befolyásoló *efalizumab* humanizált monoklonális IgG1 típusú antitest, amely a T-sejt felszínén található leukocytafunkció-asszociált antigén-1 (LFA-1) CD11a alegységéhez kötődik. Az LFA-1 és az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) kapcsolódásának blokkolásával az *efalizumab* a psoriasis patogenezisének több lépcsőjét gátolja:

a T-sejt endothelen keresztüli, bőrbe történő migrációját, a keratinocytákhoz való adhézióját, valamint a T-sejt és az APS közötti immunológiai szinapszis kialakulását és ezáltal aktivációját. Az *alefacept* rekombináns protein, amely az LFA-3 protein és humán IgG1 Fc doménjéből áll. Az aktivált lymphocyták CD2 molekulájához kapcsolódva blokkolja a sejtek aktivitását és apoptózis révén eliminálja a memóriaeffektor T-sejteket.

A psoriasis arthritise kezelésében ugyanazok az alapelvek, mint a rheumatoid arthritise terépiájában. Tekintve, hogy az erozív formák életminőség-romlást okozó hatása összevethető a rheumatoid arthritisevel (52), a gyors és erélyes szimptomatikus terépiá mellett a betegség előrehaladását fékező, úgynevezett bázisterápiás szerek bevezetését igen korán el kell kezdeni. A betegség kezelésére jelenleg alkalmazott szereket tünteti fel a 4. táblázat.

## Összegzés

A psoriasis nem csupán a bőrt, de a körmöket és az ízületeket is érintő, nagyon gyakori bőrgyógyászati kórkép, amely jelentős életminőség-romlást eredményez. A patomechanizmus jobb megismerése ma már új, szelektív és hatékony terépiás módszerek kifejlesztéséhez vezetett, amelyek az utóbbi években elérhetővé váltak hazánkban is.

## IRODALOM

- Gyulai R, Kemény L. A pikkelysömör immunológiája: az alapoktól a betegéig. *Orvosi Hetilap* 2006;147(46):2213-20.
- Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006;380-4.
- Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol Today* 1986;7:257-9.
- Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996;98:1878-87.
- Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, et al. Elevated rate of Thelper1 (T<sub>H</sub>1) lymphocytes and serum IFN- $\gamma$  levels in psoriatic patients. *Immunology Letters* 2003;86:277-80.
- Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, Young HS, Kimber I, Griffiths CE. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med* 2006;197:953-60.
- Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 2005;153:945-53.
- Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:829-30.
- Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1988;57:505-18.
- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-52.
- Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CE. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol* 2000;142:401-12.
- Moss ML, Jin SL, Becherer JD, Bickett DM, Burkhart W, Chen WJ, et al. Structural features and biochemical properties of TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Neuroimmunol* 1997;72:127-9.
- Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3):S67-S80.
- Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
- Bata-Csorgo Z, Cooper KD, Ting KM, Voorhees JJ, Hammerberg C. Fibronectin and alpha 5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. *J Clin Invest* 1998;101:1509-18.
- Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:670-9.
- Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;65(Suppl 2):ii26-ii29.
- Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117-24.
- Paukkonen R, Naukarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and CD11c+ macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992;284:375-9.
- Winchester R, Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Solomon G. Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;74:89-93.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:821-31.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481-8.
- Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii18-ii23.
- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573.
- Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
- Taylor W, Helliwell P, Gladman D. A validation of current classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis – preliminary results of the CASPAR Study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl3):107.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
- Boffetta P. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalised for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-7.
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-90.
- Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-9.
- Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998;7:1537-45.
- Feldman SR, Koo JYM, Lebwohl MG, Menter A, Van Voorhees A. The psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide. In: National Psoriasis Foundation (editor). Assessing a psoriasis patient. *Portland* 2005. p. 15-6.
- Prevoe MLL, van't Hof HH, Kuper MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baill Clin Rheumatol* 1999;13:629-44.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66-71.
- Fortune DG, Richards HL, Griffiths CEM. Psychologic factors in psoriasis: consequences mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681-94.
- DeKorte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systemic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;9:140.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML. Psoriasis causes as much distress as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
- Lowe MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
- Kragballe K. Calcipotriol for psoriasis. *Lancet* 1991;18:1229-30.
- Long CC, Marks R. Calcipotriol and betamethason valerate for psoriasis. *Lancet* 1991;13:921-2.
- Szegedi A, Hunyadi J. Teljes test fóliás fűő-PUVA kezelés psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy Ven Szle* 1998;74(2):73-6.
- Bonis B, Kemény L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997;22:1522.
- Cassano N, Loconsole F, Amoroso A, Coviello C, Filieri M, Filotico R, et al. Infliximab monotherapy for refractory psoriasis: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:373-80.
- Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17:427-31.
- Chew AL, Bennett A, Smith CH, Barker J, Kirkham B. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* 2004;151:492-6.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British association of dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
- Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45:151-8.