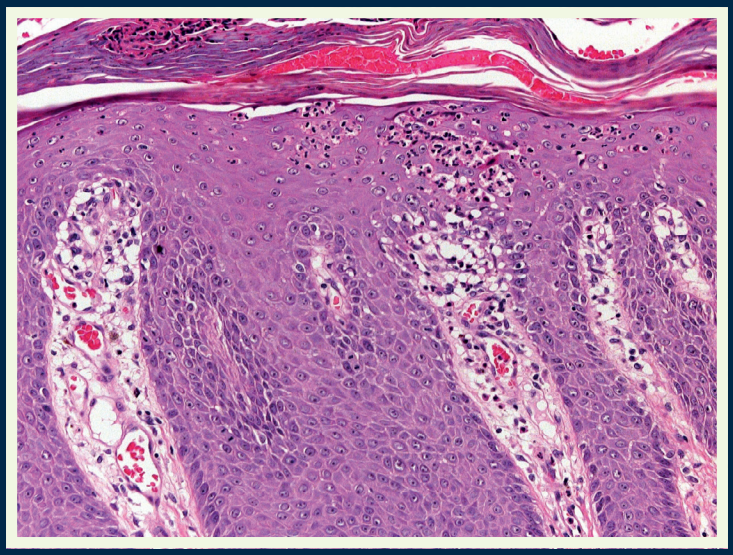
Jovan Miljković s sodelavci

MONOGRAFIJA O LUSKAVICI



Združenje slovenskih dermatovenerologov

J. Miljković
U. Potočnik
M. Deželak
A. Godić
M. Dolenc–Voljč
I. Holc
L. Mervic
V. Tlaker Žunter
B. Štrukelj
V. Dolžan
Ž. Rotar

MONOGRAFIJA O LUSKAVICI

Združenje slovenskih dermatovenerologov

Maribor 2015

Izdaja:
Združenje slovenskih dermatovenerologov

Urednik:
Jovan Miljković

Recenzenti:
Doc. dr. Marko Potočnik
Prof. dr. Igor Bartenjev

Sedež uredništva:
Zaloška 2
1000 Ljubljana

Oblikovanje in tisk:
Designstudio d.o.o.

Naklada:
1000 izvodov

Cena izvoda:
20,00 EUR

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

MONOGRAFIJA o luskavici / [avtorji] J. Miljković ... [et al.]. - Maribor : Združenje slovenskih dermatologov, 2015

1.000 izv.

ISBN 978-961-281-973-6
1. Miljković, Jovan, 1949-
COBISS.SI-ID 83746817

Spoštovanemu učitelju in mentorju prof. dr. Alekseju Kanskemu
v zahvalo za njegov prispevek k razvoju slovenske dermatovenerologije

Jovan Miljković

Kazalo:

Luskavica: pomemebnejši zgodovinski podatki **9**

Luskavica: genetika **15**

Luskavica: imunopatogeneza **29**

Luskavica: postavitev diagnoze **35**

Luskavica: klinična slika **39**

Luskavica: luskavični artritis **51**

Luskavica: pridružene bolezni **61**

Luskavica: zdravljenje **71**

Luskavica: biološka zdravila za zdravljenje luskavice **81**

Luskavica: farmakogenetika sistemskega zdravljenja **87**

Luskavica: zdravljenje bolnikov z luskavico in luskavičnim artritisom z biološkimi zdravili v Sloveniji **101**

Seznam avtorjev

Prof. dr. Jovan Miljković
Medicinska fakulteta
Univerza v Mariboru

Prof. dr. Uroš Potočnik
Center za humano molekularno genetiko in farmakogenomiko
Medicinska fakulteta
Laboratorij za biokemijo, molekularno biologijo in genomiko
Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Univerza v Mariboru

Dr. Matjaž Deželak
Center za humano molekularno genetiko in farmakogenomiko
Medicinska fakulteta,
Univerza v Mariboru

Doc. dr. Aleksandar Godić
University Hospital Lewisham
London, Velika Britanija

Prof. dr. Mateja Dolenc–Voljč
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Doc. dr. Iztok Holc
Klinika za interno medicino, Oddelek za revmatologijo
UKC Maribor

Doc. dr. Liljana Mervic
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani

Asist. Vesna Tlaker Žunter
Dermatovenerološka klinika
UKC Ljubljana

Prof. dr. Borut Štrukelj
Fakulteta za farmacijo
Univerza v Ljubljani

Prof. dr. Vita Dolžan
Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani

Žiga Rotar
Klinični oddelek za revmatologijo
UKC Ljubljana

Predgovor

Razvoj biomedicinskih znanosti v zadnjih desetletjih je omogočil razumevanje patofizioloških mehanizmov nastanka številnih bolezni in tudi razvoj novih načinov zdravljenja, ki so revolucionarno spremenila pristop k zdravljenju številnih, imunsko pogojenih bolezni. Sodobni načini zdravljenja luskavice so veliko prispevali k izboljšanju kvalitete življenja bolnikov, nam zdravnikom pa olajšali delo, še posebej pri zdravljenju bolnikov s težjimi oblikami luskavice.

Da bi zaokrožili in zaznamovali obdobje izjemnega znanstvenega napredka v razumevanju etiopatogeneze luskavice in še posebej njenega učinkovitega zdravljenja, smo skupaj s kolegi, eminentnimi strokovnjaki na tem področju, poskusili strniti relevantne podatke o luskavici in tako kolegom dermatologom, splošnim zdravnikom, študentom medicine in celotni strokovni javnosti, olajšati dostop do sodobnih podatkov o tej bolezni.

Monografija vsebuje zgodovinske in epidemiološke podatke o luskavici, najnovejša spoznanja o genetiki in imunopatogenezi, kliničnih oblikah, komorbidnih pojavih, najnovejših zdravilih ter farmakogenetiki zdravljenja luskavice in tudi nekaj podatkov o zdravljenju slovenskih bolnikov z luskavico in luskavičnim artritisom z biološkimi zdravili.

Skupno smo si prizadevali, da bi v monografiji, ki naj ne bi bila preobsežna, na dojemljiv način prikazali sodobne poglede na luskavico. Prizadevali smo si uporabljati uveljavljene slovenske izraze, prizadevanjem navkjub pa se nismo mogli izogniti nekaterim terminološkim nedoslednostim, za kar prosimo bralce za razumevanje.

Zahvalo dolgujem recenzentoma, profesorju Igorju Bartenjevu in docentu Marku Potočniku, ki sta predlagala tudi nekatere strokovne in jezikovne popravke, lektorici Mateji Hočevar Gregorič ter Mojci Petek, ki je postavila tekst in oblikovala monografijo. Zahvaljujem se tudi vsem, ki so kakor koli pomagali pri pripravi gradiva in izdaji monografije.

Posebna zahvala gre farmacevtskim podjetjem Pharmagan d.o.o., Merck Sharp&Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Abbvie d.o.o., Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Pfizer podružnica Ljubljana in Novartis Pharma Services AG, ki so s svojimi prispevki omogočila tiskanje monografije.

Upam, da bo monografija dosegla svoj namen, bralci naj presodijo, koliko smo uspeli v naših prizadevanjih.

Jovan Miljković

Jovan Miljković

Luskavica: pomemebnejši zgodovinski podatki

Luskavica je bolezen, ki je zagotovo stara kot človek, a kljub temu je prvi prepričljivi opis te bolezni zaslediti šele v 19. stoletju. Pred tem so bili opisi te bolezni nejasni in nepopolni z različnimi nazivi, ki so zaradi neprimernih prevodov iz jezikov v jezike ustvarjali zmedo in nejasnosti pri ločevanju luskavice od drugih kožnih bolezni.

Novejši podatki o luskavici so že opisani v učbenikih in so dobro znani vsem, za to je namen tega prispevka prikaz predvsem starejših in malo znanih podatkov.

V enem od najpomembnejših staroegipčanskih zapisov, Ebersovem papirusu, medicinskem besedilu o zeliščih, ki je bilo spisano okrog leta 1550 pr. n. št., so omenjene številne kožne bolezni, tudi nekatere z eritemom in luščenjem, a med njimi ni mogoče prepoznati luskavice.

V hebrejskih religijskih knjigah Stari zavezi in Talmudu je le nekaj skopih podatkov o medicini, v tretji Mojzesovi knjigi pa je krajši opis kožne bolezni, za katero nekateri raziskovalci menijo, da bi lahko šlo tudi za luskavico, vitiligo, glivično okužbo ali celo kakšno drugo kožno bolezen.

Oče sodobne medicine, grški antični zdravnik Hipokrat (460–377 pr. n. št.) je poskušal ločiti bolezen od religioznih vplivov. Za skupino različnih kožnih boleznih je uporabil naziv lopoi, kar pomeni krasta, prav tako je za nekatere kožne pojave uvedel naziva alphos in leukos, vendar ta nista bila v prepričljivi povezavi z luskavico. Po mnenju nekaterih zgodovinarjev je termin alphos morda bil uporabljen za luskavico. Hipokrat je prvi uporabil besedo psora, s katero je označil srbež pri vnetnih spremembah na vekah in genitalijah, kar očitno ni bila luskavica. Za zdravljenje takšnih sprememb so takrat priporočali katran in klimatsko zdravljenje.

Rimski enciklopedist Aulij Kornelij Celzij (25 pr. n. št.–50 n. š.) je v svoji knjigi De medicina prvič podal bolj prepoznaven opis luskavice kot bolezni, ki prizadene kožo okončin in nohte, a jo je poimenoval impetigo. Za zdravljenje so takrat uporabljali pripravke z žveplom in smolo. Celzij ni uporabil takrat že znanih izrazov, kot so psoriasis, psora ali lepra.

Drugi rimski enciklopedist Gaj Cecilij Sekund Plinij starejši (23.–79. n. št.) je v svojem delu Naturalis historia uporabil izraz psora, čeprav opis bolezni ni bil prepričljiv za luskavico. Za zdravljenje je priporočal korenino kumarice.

Rimski zdravnik Klavdij Galen (131.–201. n. š.) je sicer prvi uporabil termin psoriasis, a žal tudi za srbeče spremembe z luščenjem na koži vek in genitalij, kar bolj govori za ekcem ali atopijski dermatitis.

Po razpadu rimskega imperija je v Evropi nastopilo stoletja dolgo, temačno obdobje srednjeveške stagnacije znanosti in ignorance vsega naprednega. Še posebej na področju medicine so prevladovali vraževerje, religioznost in misticizem. Ni bilo nobenih resnejših poskusov razvoja znanosti, medicinsko znanje je večinoma temeljilo na prevodih starih grških in arabskih rokopisov z medicinsko vsebino v latinščino. O kožnih boleznih se je vedelo malo, zdravljenje bolnikov s kožnimi boleznimi pa je v glavnem bila domena brivcev in mazačev vseh vrst. Zaradi nevednosti so številni bolniki s težjimi oblikami luskavice bili obravnavani enako kot bolniki z lepro, pogosto so bili izločeni iz skupnosti, Cerkev jih je uradno razglaševala za umrle, francoski kralj Filip IV. Lepi pa je leta 1313 celo izdal ukaz, da takšne bolnike sežgejo na grmadi!

Nekateri podatki iz tega obdobja kažejo, da so arabski zdravniki v 8. stoletju že ločili luskavico od drugih kožnih bolezni in so celo bolnike z luskavico poskušali zdraviti s psihoterapijo. Perzijski zdravnik Avicenna (Ibn Sina) (980–1037) je v svojem obsežnem Medicinskem kanonu prvi naredil temeljiti opis takrat znanih kožnih bolezni.

V 12. in 13. stoletju so že bile ustanovljene prve univerze in študij medicine je potekal v Salernu, Bologni, Parizu in Oxfordu, a je zelo malo pozornosti bilo posvečeno spremembam na koži. Kožo so dojemali kot organ za izločanje, spremembe na koži pa naj bi bile le posledica sprememb na notranjih organih. V številnih risbah iz tistega časa na koži ni zaslediti značilnih kožnih sprememb, bile so le nakazane v obliki neznačilnih pik in madežev.

Šele v 16. stoletju je Hieronimus Mercurialis (1530–1606), profesor na univerzi v Padovi in pozneje Bologni, izdal knjigo z naslovom De morbis cutaneis et omnibus corporis humani excrementis, v kateri je prvi poskusil narediti resnejšo sistemizacijo kožnih bolezni na podlagi oblike, velikosti, barve in razširjenosti kožnih sprememb. Luskavico je poimenoval grška lepra, za druge podobne dermatoze je uporabil termin psora.

V 18. stoletju so ponekod že bili ustanovljeni ”sanatoriji” in celo bolnišnice za zdravljenje bolnikov s kožnimi in spolnimi boleznimi, kar je dalo možnost številnim zdravnikom različnih specialnosti, da so se pričeli bolj poglobljeno ukvarjati s kožnimi boleznimi.

Daniel Turner (1667–1741), ki je kariero začel kot kirurg, je 1714. izdal knjigo z naslovom De morbis cutaneis, ki je doživela več izdaj in bila prevedena v več jezikov. V knjigi ni bil podan preciznejši opis luskavice, poimenoval jo je grška lepra, a samo lepro arabska lepra. Bolnike je zdravil večinoma sistemsko, ni bil pristaš lokalne terapije.

1776. leta je odlični dunajski kirurg in porodničar Joseph Jacob von Plenck (1735–1807) izdal knjigo z naslovom Doctrina de morbis cutaneis, v kateri je na podlagi morfologije kožnih sprememb 120 kožnih bolezni razvrstil v 14 skupin. Za luskavico je uporabil naziv impetigo in jo je bežno omenil v skupini bolezni, katerih glavna značilnost je luščenje.

Osebni zdravnik Louisa XVI. in prvi francoski dermatolog Charles Anne Lorry (1726–1783) je 1777. leta objavil Tractatus de morbis cutaneis, v katerem je poskusil razvrstiti kožne bolezni glede na etiologijo in eventualno povezavo z notranjimi organi. Po nekaterih podatkih je prvi opisal Auspitzov fenomen.

”Dermatolog tisočletja“, angleški zdravnik Robert Willan (1757–1812), je leta 1798 izdal knjigo z naslovom On cutaneous diseases. Naredil je zelo enostavno in uporabno sistemizacijo kožnih bolezni na podlagi osmih osnovnih eflorescenc. Izraz psoriasis je uporabil za skupino papuloskvamoznih bolezni, med katere je prištel tudi lepro, roseo in ihtiozo, a je vseeno ločil luskavico (psora leprosa) od lepre (psora Graecorum). Opisal je celo različne klinične oblike luskavice (guttata, diffusa, gyrata, inveterata, unguium, palmaris) in tudi tipične lokalizacije sprememb (kolena, komolci, lasišče, nohti).

Francoski zdravnik Jean–Louis Alibert (1768–1837) je nasprotoval Willanovi sistemizaciji kožnih bolezni in je leta 1829 poskusil ustvariti novo sistemizacijo kožnih bolezni v 12 skupinah po analogiji, ki so jo uporabljali botaniki. Ustvaril je nekakšno ”drevo dermatoz”, ki je vneslo še večjo zmedo v sistemizaciji kožnih bolezni. Zanimivo pa je, da je luskavico, skupaj z lepro, prištel k skupini bolezni z gensko predispozicijo, prav tako je prvi že 1822. leta opazil povezavo luskavice s sklepnimi težavami, ki jo je Besnier pozneje poimenoval luskavični artritis.

V 19. stoletju se je preučevanje kožnih bolezni in tudi luskavice okrepilo. Najbolj znani dermatologi so začeli preučevati histološke značilnosti luskavice in so s svojimi ugotovitvami veliko prispevali k novim spoznanjem o tej bolezni.

Predvsem je preučevanje luskavice postalo pospešeno, ko je veliki avstrijski dermatolog in prvi profesor dermatologije na nemško govorečem področju, Ferdinand von Hebra (1806–1880), 1841. leta definitivno ločil luskavico od lepre, kar je bilo zelo pomembno za pravilno dojemanje bolezni in uvajanje ustreznega zdravljenja. Za zdravljenje luskavice je priporočal preparate arzena (pilulae asiaticae). Terminološko in tudi vsebinsko je izpopolnil Willanovo klasifikacijo iz 1798. leta, kožne bolezni pa je na podlagi kliničnega videza in histoloških značilnosti razvrstil v 12 skupin.

Nova spoznanja o luskavici kot posebni entiteti so se hitro vrstila. Hebrov učenec Heinrich Auspitz (1835–1886) je temeljito opisal kapilarno krvavitev v luskavičnih spremembah po odstranitvi lusk (Auspitzov fenomen), čeprav so sam pojav krvavitve nekateri omenjali že prej. Ukvarjal se je intenzivno s histopatologijo in vpeljal nekaj novih pojmov, značilnih za luskavico, kot sta parakeratoza in akantoza.

Profesor dermatologije iz Wroclava Heinrich Köbner (1838–1904) je temeljito opisal izomorfni efekt pri nastanku sprememb na koži in poskusil pojasniti pojav luskavičnih torišč na mestih kroničnega draženja.

Paul Gerson Unna (1850–1929), eden od prvih dermatopatologov, je v svoji obsežni knjigi opisal osnovne histopatološke značilnosti luskavice: parakeratozo, proliferacijo epidermisa in spremembe na žilah!

1910. leta je avstrijski zdravnik Leo Ritter von Zumbusch (1874–1940) prvi opisal generalizirano obliko pustulozne luskavice, 1917. leta pa sta najprej nemški zdravnik Maximilian Königsback (1870–1950), pozneje pa še 1936. leta angleški zdravnik Harold Wordsworth Barber (1886–1955) ločeno opisala pustulozno obliko luskavice na dlaneh, podplatih in nohtih.

Avstralski zdravnik William Munro (1861–1908) je 1898. opisal za luskavico značilen histopatološki pojav kopičenja nevtrofilnih levkocitov v roženi plasti, ki jih je poimenoval mikroabsces, ki je še danes pomemben kriterij pri histopatološki potrditvi diagnoze luskavice.

Svetovno znani dermatolog slovenskega rodu Franjo Kogoj (1894–1981) je 1927. prvi opisal histološki pojem spongiformna pustula, ki je še danes temeljni histopatološki kriterij za potrditev diagnoze luskavice.

Histopatološke raziskave luskavice so privedle do nastanka prvih teorij o etiopatogenetskih mehanizmih nastanka te bolezni, a šele v drugi polovici 20. stoletja sta Van Scott in Ekel (1963) pokazala, da je pojav kožnih sprememb pri luskavici posledica patološko pospešenega cikla keratinizacije.

1985. je bila dokazana določena povezava pojava luskavice s HLA–antigeni (Henseler in Christophers), prav tako so številne epidemiološke raziskave pokazale določeno genetsko predispozicijo za pojav te bolezni. Bowcock in Barker sta 2003. leta ugotovila, da večje število genov na različnih kromosomih pogojuje dovzetnost bolnikov za luskavico (PSORS1–PSORS10).

Najnovejše raziskave so pokazale, da je dogajanje pri luskavici posledica določene pomanjkljivosti imunskega odgovora, kar je privedlo do boljšega razumevanja mehanizmov pojava bolezni in istočasno pospešilo razvoj novih zdravil, ki bolezen učinkovito zavirajo.

Istočasno z novimi spoznanji o etiopatogenezi luskavice so se postopoma začeli uvajati novi načini zdravljenja. Nepisano pravilo v medicini je, da čim manj vemo o naravi bolezni, daljši je seznam priporočanih načinov zdravljenja. To še posebej velja za luskavico, kajti še sam Hebra, ki je prvi ločil luskavico kot posebno entiteto, ni bil pristaš lokalnega zdravljenja, ker naj bi lahko prišlo do ”metastatskega širjenja bolezni v notranje organe”.

Glede na to, da je bila luskavica kot posebna entiteta definirana šele leta 1841, je zdravljenje pred tem bilo pavšalno in nesmiselno. Očiten dokaz je podatek iz Ebersovih papirusov, da so za zdravljenje kožnih bolezni priporočali ”iztrebke mačk in psov” ali pa ”kačji zvarek”, ki so ga še dolgo časa uporabljali v srednjem veku.

Zanimivo pa je, da je v Ebersovih papirusih prav tako opisano zdravljenje kožnih bolezni z lokalno ali s peroralno uporabo rastline ”velika peščenica” v kombinaciji s sončenjem, kar je nekako začetek lokalne oziroma sistemske fototerapije! Blagodejni učinek sončenja na kožne spremembe pri številnih kožnih boleznih in tudi pri luskavici so opažali bolniki sami in seveda zdravniki, zato so v začetku 20. stoletja začeli razvijati zdravljenje z UV–žarki, ki se danes zelo uspešno uporablja v različnih oblikah za zdravljenje vseh oblik luskavice in tudi drugih kožnih bolezni.

V Stari zavezi se prvič omenja balneološko zdravljenje kožnih bolezni. Ljudje s kožnimi boleznimi (verjetno tudi z luskavico), ki so se namakali v reki Jordan in se ob tem normalno sončili, so opažali izboljšanje kožnih sprememb. Številni načini takšnega zdravljenja so se sčasoma izpopolnjevali in posodobljeni se veliko uporabljajo še danes, kajti psihična sprostitev, sprememba okolja, različni dietni načini prehranjevanja ter blagodejni vpliv kli-

matskih dejavnikov pri večini bolnikov z luskavico privedejo do izboljšanja kožnega stanja in kvalitete življenja.

Hipokrat in drugi antični zdravniki so za zdravljenje kožnih bolezni uporabljali premogov katran, ki so ga za zdravljenje luskavice še v prvi polovici 20. stoletja dokaj uspešno uporabljali v obliki antralina oziroma ditranola v kombinaciji s sončenjem (Goeckermann, 1925). Način delovanje omenjenih preparatov ni pojasnjen, predvideva se, da delujejo kot reducenti, oziroma naj bi zavirali pospešeni cikel dozorevanja keratinocitov.

Pripravki z žveplom in salicilno kislino so se uporabljali dolgo časa za zdravljenje številnih kožnih bolezni kot reducenti, pri luskavici pa predvsem za odstranjevanje lusk.

Pripravki iz živega srebra so se stoletja uporabljala za zdravljenje različnih kožnih bolezni. Konec 19. stoletja so z injekcijami zdravili psoriatični artritis, a pripravki v obliki mazil so bili v uporabi še v 70. letih prejšnjega stoletja.

Za zdravljenje luskavice so se v 19. in prvi polovici 20. stoletja veliko uporabljali pripravki arzena v obliki Fowlerjeve raztopine ali azijskih pilul, s katerimi so zdravili še nekatere druge kožne bolezni. Pripravki arzena so se hitro resorbirali in kopičili ne samo v koži in laseh, ampak tudi v notranjih organih. Njihov zdravilni učinek naj bi bil posledica zaviranja delovanja nekaterih encimov, zelo učinkoviti so bili pri luskavici, predvsem pri akutnih oblikah. V drugi polovici 19. stoletja so aplicirali subkutano injekcije arzenove kisline. Dolgotrajna uporaba arzenskih pripravkov je imela številne stranske učinke, pojav tumorjev na koži, okvare jeter, ledvic in tudi nevrotoksičnost. Kljub temu se je arzen uporabljal za zdravljene luskavice vse do pojava kortikosteroidov sredi 20. stoletja.

Odkritje kortikosteroidov leta 1952 (M. B. Sulzberger in V. Witten) je naredilo revolucijo v medicini nasploh, a prvi učinki pri zdravljenju luskavice s kortizonom in hidrokortizonom niso bili spodbudni. Šele fluorirani kortikosteroidni pripravki za lokalno zdravljenje so pokazali veliko učinkovitost pri zdravljenju luskavice in so kljub nekaterim stranskim učinkom še vedno zdravilo izbire za zdravljenje največjega števila bolnikov z luskavico.

Približno istočasno (Gubner, 1951) so začeli poskusno zdraviti posamične bolnike z luskavico in luskavičnim artritisom z metotreksatom, ki se je šele v zadnjih letih uveljavil kot uspešno zdravilo pri zdravljenju luskavice.

Imunosupresiv ciklosporin so začeli previdno uporabljati pri posamičnih bolnikih z luskavico leta 1979 (Mueller in Herrmann), a je njegova uporaba še danes omejena zaradi številnih stranskih učinkov.

Analogi vitamina A so se začeli uporabljati za zdravljenje luskavice že leta 1970, a je bila pričakovana učinkovitost dosežena šele z drugo generacijo redinoidov 1990. leta. Zaradi stranskih učinkov je uporaba retinoidov časovno omejena in se priporoča predvsem za pustulozno in eritrodermično luskavico, včasih tudi v kombinaciji s PUVA–terapijo.

Kalcipotriol, analog vitamina D3, se je pokazal kot zelo primerno zdravilo za zdravljenje lažjih oblik luskavice in še posebej za zdravljenje torišč na občutljivih lokalizacijah (Smith,

1986). Učinek naj bi bil posledica zaviranja pospešenega cikla dozorevanja keratinocitov.

Novejša odkritja o imunskih mehanizmih v nastanku luskavice so privedla do razvoja bioloških zdravil, ki so revolucionarno spremenila pristop k zdravljenju težjih oblik luskavice (FDA 2003). Vsi prej omenjeni konvencionalni načini zdravljenja so privedli le do delne in začasne regresije kožnih ali sklepnih sprememb in so poleg tega imeli še številne stranske učinke. Biološka zdravila so predvidena za zdravljenje hujših oblik luskavice pri bolnikih, pri katerih so konvencionalni načini zdravljenja neučinkoviti. Njihovo delovanje je specifično, usmerjeno proti imunskim mehanizmom, ki povzročajo pojav in vzdrževanje kožnih sprememb pri luskavici. Biološka zdravila so monoklonska protitelesa, pridobljena z rekombinantno DNA–tehnologijo, ki delujejo tako, da blokirajo aktivna mesta na tarčnem antigenu in zavrejo njegovo biološko delovanje. Dosedanje izkušnje kažejo, da gre za varna in učinkovita zdravila v primerjavi s konvencionalnimi zdravili, aplikacija je enostavna in se lahko uporabljajo dalj časa brez posebnih težav.

Kljub vsem omenjenim sodobnim možnostim zdravljenja se moramo zavedati, da je luskavica še vedno velik zdravstveni problem, ker je neozdravljiva bolezen in je potrebno dosmrtno zdravljenje.

Zgodovinski pregled podatkov o luskavici od antičnega časa do danes kaže, da je bila osnovna težava pri prepoznavanju, označevanju in sistematizaciji kožnih bolezni pomanjkanje poznavanja narave bolezni. Verjamem, da bo ta prispevek vsaj delno pojasnil zmedo in nadomestil pomanjkanje znanja o luskavici in njenem zdravljenju, ki je prevladovalo še ne tako daleč nazaj.

Literatura

Holubar K. Psoriasis–100 years ago. Dermatologica 1990; 180: 1–4.

Brajac I and Gruber F. History of Psoriasis. In: Psoriasis–A Systemic Disease, O'Daly J, Editor. 2012, IN– TECH. 57–68.

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361: 496–509.

Cowden A, Van Voorhees A. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy, in Treatment of Psoriasis, Weinberg J, Editor, 2008, Birckhäuser: Switzerland. 1–9.

Burg G, Geiges M. Lepra vulgaris. History of Psoriasis. J Turk Acad Dermatol 2014;8 (3): 1483r1.

Farber EM. History of the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1992;27:640–5.

Uroš Potočnik

Matjaž Deželak

Luskavica: genetika

Povzetek

Luskavica je kronična bolezen, ki prizadene približno 2% populacije. Nastane zaradi napačne aktivacije in migracije T–celic v kožo pri genetsko dovzetnem posamezniku. Najpomembnejši gen za luskavico *HLA–C* lahko pojasni manj kot polovico dednega dejavnika, kar pomeni, da je luskavica kompleksna in genetsko heterogena bolezen, za nastanek katere so pomembni majhni prispevki številnih genov in dejavniki okolja. V zadnjem času so asociacijske študije v celotnem genomu z uporabo mikromrež za sočasno analizo več kot milijon polimorfizmov posameznega nukleotida potrdile več kot 40 lokusov izven kompleksa HLA, povezanih z nastankom luskavice. Z luskavico povezani lokusi vključujejo gene primarnega imunskega sistema, povezane s signalno potjo NFκB (*TNFAIP3*, *NFKBIA, TNIP1, CARD14*), gene, povezane z adaptivnim imunskim sistemom, še posebej s signaliziranjem CD8 T–limfocitov in limfocitov, reguliranih preko signalnih poti *IL23/IL17* (*IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2*), ter gene, vključene v zagotavljanje pravilnega delovanja kožne bariere (*LCE3, DEFB4, GJB2*). Najnovejše raziskave dokazujejo, da poleg dednega dejavnika k nastanku luskavice pomembno prispevajo tudi epigenetski dejavniki, kot so spremenjeni vzorci metilacije DNA, spremembe v strukturi heterokromatina in spremembe v regulaciji miRNA. Rezultati genetskih študij pomembno prispevajo k razumevanju patogeneze luskavice, k odkritju molekularnih tarč za razvoj novih bioloških zdravil in k odkritju biooznačevalcev za spremljanje poteka bolezni.

Uvod

Luskavica je relativno pogosta kronična bolezen, ki nastane zaradi delovanja številnih genov in dejavnikov okolja, kot tudi imunskega sistema. Dedni dejavnik pri nastanku luskavice dokazujejo študije dvojčkov, kjer znaša konkordanca pri enojajčnih dvojčkih 65–80 %, pri dvojajčnih pa zgolj 15–30 %. Luskavica spada med kompleksne (multifaktorske) bolezni, kar pomeni, da na nastanek bolezni vplivajo številni geni (poligenska bolezen) in dejavniki okolja. Pri kompleksnih boleznih ne moremo določiti vzorca dedovanja, kot to lahko predvidimo pri monogenskih boleznih, ki se dedujejo po Mendlovih zakonih dedovanja. Kronične imunske bolezni, še posebej avtoimunske, imajo mnoge skupne molekularno– biološke poti, kar dokazujejo tudi najnovejše genetske študije. Mnogo genov, povezanih z nastankom luskavice, je povezanih tudi z nastankom drugih kroničnih imunskih bolezni, še posebej tistih, ki so sestavni del pridruženih bolezni, kot so luskavični artritis, Crohnova bolezen, metabolni sindrom, kardiovaskularne bolezni, rakava obolenja in depresija. Dosedanja genetska odkritja, predvsem pristopi asociacijske analize na celem genomu, so bistveno pripomogla k razjasnitvi patofizioloških mehanizmov na molekularnem nivoju, k razvoju novih zdravil in pri postavitvi napovednih modelov.

Raziskovanje genetskih osnov luskavice

Analize genetske vezave

Analize genetske vezave luskavice v družinah so odkrile številna kandidatna področja genoma, povezana s pojavom različnih oblik luskavice. Najmočnejša povezava je bila odkrita na kromosomskem lokusu 6p21.3, poimenovanem PSORS1. Tu se nahaja skupina genov, ki nosijo zapis za proteine poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda 1 (ang. Major Histocompatibility Complex I, MHC I). Skupino genov MHC I pri človeku imenujemo tudi človeški levkocitni antigeni (ang. Human Leukocyte Antigene, HLA). Proteine MHC I izraža večina somatskih celic in imajo ključno vlogo pri vezavi citosolnih antigenov, ki jih nato celica na svoji površini predstavi imunskim T–celicam. Podrobnejše raziskave lokusa PSORS1 so kot najverjetnejši gen, povezan z luskavico, označile gen *HLA–C*, izmed njegovih različic pa je z luskavico najmočneje povezan alel *HLA–Cw*0602*. Frekvenca tega alela je pri bolnikih z luskavico med 30 in 65 %, v primerjavi s splošno populacijo, kjer se pojavlja pri 10 do 15 % posameznikov. Pri homozigotnih posameznikih je verjetnost za pojav luskavice 2,5–krat večja kot pri heterozigotih. Ta alel omogoča antigen predstavljajočim celicam, da na svoji površini imunskim celicam predstavljajo peptid, ki domnevno izvira iz molekul keratina tipa I in je navzkrižno reaktiven s streptokoknim proteinom M. Poleg gena *HLA–C* sta na lokusu PSORS1 z luskavico povezana tudi gena *CCHCR1* in *CDSN*. *CCHCR1* se dokazano povečano izraža v luskavičnem epidermisu in povzroča nenormalno proliferacijo keratinocitov. *CDSN* kodira protein korneodesmosin, ki se povečano izraža v granularni in roževinasti plasti epidermisa. Variante v lokusu PSORS1 pojasnjujejo 35–50 % dednega dejavnika za luskavico.

Analize genetske vezave pri luskavici so bile zanesljive predvsem pri potrditvi gena *HLA–C*, konkretno alela *HLA–Cw*0602*, na lokusu PSORS1, za potrditev ostalih kandidatnih lokusov (PSORS2–PSORS13) pa so bili potrebni drugačni pristopi. Glavni razlog je v tem, da je analiza genetske vezave izjemno uspešna v primerih, ko je za določen fenotip odgovornih nekaj lokusov, vsak z več aleli, bistveno manj pa, kjer na fenotip vpliva veliko lokusov, vsak z nekaj aleli, kot to velja za luskavico.

Asociacijske študije kandidatnih genov oz. v celotnem genomu (GWA)

Analiza genetske vezave v družinah je bila uspešna pri odkrivanju genov za monogenske bolezni, kjer mutacija v enem genu povzroči nastanek bolezni običajno z več kot 90 % verjetnostjo (t. i. penetranca gena je >90 %). Pri kompleksnih boleznih, kjer je dedni dejavnik sestavljen iz večjega števila genov, od katerih vsak relativno malo prispeva k bolezni (dejavnik tveganja med 1 in 2, za večino genov do 1,5), pa je analiza genetske vezave uspešna samo pri najbolj penetrantnih genih. Za ostale manj penetrantne gene lahko analiza genetske vezave le približno pokaže na kromosomsko lokacijo oz. z boleznijo povezan lokus, nato pa je treba z dodatnimi študijami določiti vzročni gen, ki je dejansko vpleten v patogenezo bolezni. Pri raziskovanju kompleksnih bolezni so se kot uspešnejše izkazale asociacijske študije, predvsem zaradi večje moči tega pristopa v primeru obstoja več lokusov z manj aleli, kar za te bolezni dejansko velja. V študijah tega tipa praviloma primerjamo frekvence alelov za polimorfizme

posameznega nukleotida (ang. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) pri skupini bolnikov in kontrolni skupini zdravih posameznikov. Prvotne asociacijske študije luskavice so bile osredotočene na posamezne kandidatne gene, ki so bili izbrani glede na svojo predhodno povezanost z luskavico s pomočjo analiz genetske vezave ter glede na njihovo poznano molekularno funkcijo v patogenezi bolezni. Prvi primer je prej omenjena identifikacija gena HLA–C (lokus PSORS1) iz sprva 9 kandidatnih genov v tem lokusu (HLA–B, HLA–C, *PSORS1C3*, *OTF3*, *HCR*, *SPR1*, *SEEK1*, *CDSN* in *TNFA*).

V zadnjem desetletju pa je tehnologija mikromrež za sočasno analizo več sto tisoč polimorfizmov SNP omogočila asociacijske študije na celotnem genomu (ang. Genome–Wide Association (GWA), in to za več deset tisoč bolnikov hkrati. GWA–študije so tako povzročile preboj v raziskovanju genetike kompleksnih bolezni z odkritjem novih vzročnih genov za mnogo kompleksnih bolezni, vključno z luskavico, za katero je bilo do sedaj narejenih 10 GWA–študij, ki so skupno ugotovile več kot 40 lokusov (Tabela 1), povezanih z luskavico. Prva študija večjega predela genoma, ki je uporabila princip GWA, je bila narejena leta 2007. S luskavico so statistično značilno povezali gene *IL23R*, *HCP5*, *LHFP*, *COG6*, *LCE*, *SPPL2A*, *IL2* in *IL21*. Prva prava GWA–študija v evropski populaciji je opisala 8 genov (*HLA*–C, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *IL4* in *IL13*), povezanih z luskavico, ki so vpleteni v IL–23, NF–κB in Th2 molekularne poti uravnavanja imunskega odziva. Istočasno je bila narejena tretja GWA–študija na kitajski populaciji, ki je potrdila tri lokuse, tj. MHC, *IL12B* in LCE. Četrta GWA–študija je prav tako bila narejena na kitajski populaciji. Z luskavico je potrdila asociacijo HLA–C in našla dve novi povezavi: eno znotraj c6orf10 in drugo 30 kb centromerno od HLA–B in 16 kb telomerno od *MICA*. Naslednja GWA–študija je bila prelomna, saj je poleg potrditve že znanih genov (HLA–C, *IL23R*, *LCE3D*, *IL13*, *TNIP1*, *IL12B*, *TNFAIP3*, *IL23A* in *ZNF313*) identificirala kar 8 novih ne–MHC–lokusov, od tega jih je 7 vsebovalo gene imunskega sistema (*IL28RA*, *REL*, *IFIH1*, *ERAP1*, *TRAF3IP2*, *NFKBIA* in *TYK2*). Šesta GWA evropske populacije je zgolj potrdila asociacijo s *TRAF3IP2*, medtem ko je sedma vključevala evropsko, kitajsko in severnoameriško populacijo in identificirala šest novih lokusov, povezanih z dovzetnostjo za luskavico pri kitajski populaciji. Najverjetnejši kandidatni geni so bili *ERAP1*, *PTTG1*, *CSMD1*, *GJB2*, *SERPINB8* in *ZNF816A*, od katerih pa sta le *GJB2* in *ZNF816A* pokazala asociacijo z luskavico tudi pri nemški populaciji. Osma po vrsti je bila meta-analiza druge in šeste zgoraj omenjene GWA, ki je uspešno potrdila en lokus v bližini *RNF114* in odkrila 3 nove (*NOS2*, *FBXL19* in *PSMA6–NFKBIA*). Deveta in deseta GWA–študija sta bili nedavno objavljeni v isti izdaji revije Nature Communications. Prva je s pomočjo mikromreže eksomskih polimorfizmov SNP identificirala 14 novih genov, povezanih z luskavico (*C1orf141*, *ZNF683*, *TMC6*, *AIM2*, *IL1RL1*, *CASR*, *SON*, *ZFYVE16*, *MTHFR*, *CCDC129*, *ZNF143*, *AP5B1*, *SYNE2* in *IFNGR2*), ter en lokus brez znanega gena (3q26.2–27). Druga študija je bila medetična metaanaliza, kjer so ugotovili 4 nove gene, povezane z luskavico (*LOC144817*, *COG6*, *RUNX1* in *TP63*) ter dve novi sekundarni povezavi (*IFIH1* in *IL12B*).

Tabela 1. Kromosomski lokusi in kandidatni geni, povezani z nastankom luskavice, identificirani s pomočjo asociacijskih študij (1)(1)(1) (Chandra et al., 2015).

LOKUS OZ. PODROČJE KROMOSOMA	*KANDIDATNI GEN*	ASOCIACIJA PRI EVROPSKI POPULACIJI?
6p21.33 (PSORS1)	*HLA–Cw*0602, HCP5*	DA
17q25.3–qter (PSORS2)	*CARD14 , TMC6*	DA
4q27 (PSORS3)	*IL2, IL21*	DA
1q21 (PSORS4)	*LCE3D/LCE3,LCE3C_LCE3B_del*	DA
3q21 (PSORS5)	*CSTA, SLC12A8*	DA
19p13.2 (PSORS6)	*TYK2*	DA
1p31.3 (PSORS7)	*IL23R*	DA
1p13.2 (PSORS7)	*PTPN22*	DA
16q (PSORS8)	*NOD2, CARD15, CYLD*	DA
4q31.2–q32.1 (PSORS9)	*IL15*	DA
18p11.23 (PSORS10)	/	DA
5q31.1 (PSORS11)	*IL13, IL4*	DA
20q13 (PSORS12)	*ZNF313/RNF114*	DA
6q21 (PSORS13)	*TRAF3IP2*	DA
5q33.3	*IL12B, IL13, PTTG1*	DA
12q13.3	*IL23A, STAT2*	DA
6q23.3	*TNFAIP3*	DA
5q33.1	*TNIP1*	DA
20p13	*ADAM33*	?
6p22	*CDKAL1*	?
19q13.4	*KIR2DS1, KIR2DL1*	?
8p23.1	*DEFB4*	?
1p36.11	*IL28RA, ZNF683*	DA
2p16.1	*REL*	DA
2q24.2	*IFIH1*	?
5q15	*ERAP1*	DA
14q13.2	*NFKBIA, PSMA6*	DA
8p23.2	*CSMD1*	DA
13q12.11	*GJB2, LHFP, COG6*	?
18q22.1	*SERPINB8*	?
19q13.41	*ZNF816A*	?
17q11.2	*NOS2*	?
16p11.2	*FBXL19*	DA
1q22	*AIM2*	?
2q12.1	*IL1RL1*	DA
3q13	*CASR*	?
21q22.11	*SON, IFNGR2*	?

LOKUS OZ. PODROČJE KROMOSOMA	*KANDIDATNI GEN*	ASOCIACIJA PRI EVROPSKI POPULACIJI?
5q14	*ZFYVE16*	?
1p36.3	*MTHFR*	?
7p14.3	*CCDC129*	?
11p15.4	*ZNF143*	?
11q13.1	*AP5B1*	?
14q23.2	*SYNE2*	?
15q21.2	*SPPL2A*	?
13q14.11	*LOC144817*	DA
21q22.3	*RUNX1*	?
3q28	*TP63*	?

? – ni podatka ali pa ugotovitve niso bile potrjene v neodvisnih študijah

Vse omenjene GWA so temeljile na asociaciji polimorfizmov SNP med populacijama obolelih in zdravih posameznikov. Vendar so funkcionalno pomembni tudi drugi polimorfizmi, kot so insercije in delecije različno velikih področij genoma ter njihove pomnožitve. Skupno jih imenujemo variacije v številu kopij (ang. Copy Number Variation, CNV) in nekatere so že bile povezane z luskavico. Gre za pomnožitve področja na kromosomu 8 z genom za β–defenzin in za delecijo 32 kb velikega predela genoma na lokusu 1q21, vključno z *LCE3B* in *LCE3C*.

„Post–GWA"–raziskave

Če povzamemo, so GWA–študije luskavice, podobno kot pri večini ostalih kompleksnih bolezni, ugotovile, da se več kot 80 % polimorfizmov SNP, statistično značilno povezanih z boleznijo, nahaja v nekodirajočih področjih genoma, tj. v intronih oz. v t. i. genskih puščavah. Zaradi medsebojne dedne povezanosti polimorfizmov SNP t. i. genetskega neravnovesja oz. vezavnega neravnotežja bo ugotovitev vzročnih polimorfizmov in genov, ki so dejansko vpleteni v nastanek bolezni, glavni izziv raziskav genetike kompleksnih bolezni, ki bodo nasledile GWA–študije. Za nov preboj pri funkcionalnem razumevanju genetike kompleksnih bolezni bo tako pomembno predvsem najprej povezati nekodirajoče polimorfizme z vzročnimi ter razložiti potranskripcijske in potranslacijske molekularne mehanizme, odgovorne za nastanek in razvoj bolezni, konkretno luskavice. Raziskave na osnovi podrobnejšega mapiranja in sekvenciranja bolezenskih področij s tehnologijo sekvenciranja naslednje generacije (ang. Next–Generation Sequencing, NGS) so potrdile hipotezo, da so nekodirajoči polimorfizmi najverjetneje povezani z redkimi mutacijami v kodirajočih področjih genov, hkrati pa smo prišli do spoznanja, da bo s tem mehanizmom moč razložiti le manjši delež kandidatnih področij, povezanih z boleznijo. Pri luskavici je tipičen primer redke mutacije z visoko penetranco gen *CARD14* (lokus PSORS2). Ugotovljene redke mutacije so povzročile napake pri izrezovanju intronov ter zamenjavo ene aminokisline z drugo, česar fiziološka posledica je bila povečana aktivnost NF–κβ. Kasnejše študije so še podrobneje preučile vpliv redkih mutacij gena *CARD14* in za 15 od njih je bilo ugotovljeno, da se pri bolnikih pojavljajo z višjo frekvenco kot pa med zdravimi kontrolami.

Preliminarne študije so nakazale tudi alternativno hipotezo, da so z GWA–študijami ugotovljeni statistično značilni polimorfizmi SNP v nekodirajočih področjih genoma lahko posredno vzročni, v smislu, da se nahajajo v *cis*– ali celo v *trans*-regulatornih področjih, s čimer vplivajo na gensko izražanje bolezenskih genov. Z ugotavljanjem povezav med polimorfizmi in gensko ekspresijo kot kvantitativno lastnostjo (t. i. eQTL–analiza) so statistično najbolj značilni polimorfizmi SNP v nekodirajočih področjih bili povezani z geni, na ekspresijo katerih le–ti vplivajo.

Epigenetika luskavice

Zanimivo je, da navkljub vpletenosti različnih genomskih lokusov v patogenezi luskavice v različnih populacijah splošen fenotip pravzaprav ostaja enak. Vzrok temu bi poleg napak pri vzorčenju lahko bili različni okoljski pogoji posameznih socio–geografskih področij, ki bi vplivali na diferencialno izražanje posameznih skupin genov v teh populacijah in s tem na njihovo dovzetnost za razvoj bolezni. Možno je tudi, da na patogenezo luskavice znatno vplivajo tudi epigenetski mehanizmi, kot so metilacija CpG–področij genomske DNA, kovalentne modifikacije histonov in potranskripcijsko utišanje izražanja genov z miRNA (ang. microRNA). Raziskave epigenetskih mehanizmov dedovanja in izražanja fenotipskih lastnosti so relativne nove, vendar z vedno več eksperimentalnimi podatki vse bolj pridobivajo na veljavi. Pretekle raziskave človeških bolezni so se, poleg okoljskega, primarno osredotočale na genetski prispevek v patogenezi bolezni, vendar predvsem pri tistih kompleksnih (tj. tiste, ki se ne dedujejo strogo po Mendlovih zakonih dedovanja) prepogosto ni bilo mogoče identificirati vseh genetskih dejavnikov. Pri iskanju t. i. manjkajoče dednosti (ang. missing heritability) se je epigenetika pokazala kot zelo obetajoča razlaga.

Da epigenetska omrežja aktivno sooblikujejo fiziološki in klinični fenotip luskavice, je bilo v zadnjih letih že večkrat pokazano. Ključna patogena momenta luskavice sta povečana proliferacija bazalnih keratinocitov ter njihova nenormalna diferenciacija, oba pa sta že bila povezana z epigenetskim stanjem bazalnih keratinocitov. Tudi diskordanca v pojavu luskavice pri enojajčnih dvojčkih jasno kaže na vpletenost epigenetike. Enako velja za lokalizirano pojavnost luskavičnih lezij, kjer so lahko fizično ne tako oddaljena področja kože enakih značilnosti različno prizadeta ali pa sploh ne. Preko epigenetike se lahko posredno odražajo tudi vplivi okolja. Znano je namreč, da na razvoj in resnost simptomov luskavice vplivajo tudi okoljski dejavniki, kot so okužbe s streptokoki skupine A, psihološki stres, kajenje tobaka, debelost, prekomerno uživanje alkohola ter uporaba nekaterih zdravil (inhibitorji β–receptorjev, nesteroidna protivnetna zdravila, klorokin, tetraciklini, interferoni) in za večino od njih je že bil dokazan vpliv na epigenetsko strukturo genoma.

Vpletenost metilacije DNA v patogenezi luskavice

Izmed vseh epigenetskih mehanizmov v patogenezi različnih boleznih velja metilacija DNA kot ključna in najpomembnejša. S splošnega funkcionalnega vidika je to način predtranslacijskega utišanja izražanja genov preko metilacije 5'–ogljikovega atoma citozinskega ostanka znotraj CpG–dinukleotidov sesalske genomske DNA. Gre za encimsko kataliziran proces, za katerega so odgovorne DNA–metiltransferaze (DNMT), obstaja pa tudi protein

metil–CpG vezavni protein 2 (MeCP2), zapis za katerega pri človeku nosi gen *MBD2*, ki je sposoben vezave na metilirana področja DNA. Pri luskavici je bilo v mononuklearnih celicah periferne krvi dokazano povečano izražanje *DNMT1* ter zmanjšano transkripcijsko in translacijsko izražanje *MBD2*.

Prve študije so proučevale metilacijo DNA tarčnih genov. Promoter–2 gena *SHP–1* (*PTPN6*) je bil pri luskavični koži demetiliran. Shp–1p je tirozinska fosfataza s ključno vlogo pri rasti in proliferaciji celic in v primeru luskavičnih lezij je bila pokazana večja ekspresija njene izoforme II kot pri zdravi koži istih bolnikov. Povezava med demetilacijo promotorja in transkripcijsko aktivacijo je bila pokazana tudi v primeru gena *CDKN2A*, ki nosi zapis za tumor supresorski protein p16. Konkretno, v mononuklearnih celicah kostnega mozga je bil promotor tega gena metiliran le pri 37,5 % bolnikov z luskavico in kar pri 66,7 % zdravih posameznikov. Podobno zmanjšanje metilacije promotorja je bilo v istih celicah ugotovljeno še za gena regulatornih proteinov celičnega cikla p15 in p21, medtem ko je bilo v mononuklearnih celicah periferne krvi opaziti povečano metilacijo promotorja gena za tumor supresorski protein p14ARF. Zanimiv primer je povečana metilacija promotorja gena *ID4*, kjer lahko govorimo o t. i. „metilacijski pleiotropiji“, saj je podoben metilacijski vzorec kot pri luskavici bil opažen tudi pri kroničnem ekcemu in raku skvamoznih celic. To kaže, da je zmanjšano izražanje Id4p bolj povezano s splošnim pojavom parakeratoze kot pa s specifičnimi bolezenskimi znaki.

Napredek v tehnologiji je omogočil profiliranje metilacijskega vzorca DNA na celotnem genomu (ang. Genome–Wide Methylation (GWM) studies) s pomočjo imunoprecipitacije metilirane DNA (MeDIP). Takšna študija je v CD4+ T–celicah bolnikov z luskavico v primerjavi s kontrolami pokazala 26 hipometiliranih (področja vezave histonov in transkripcijskih dejavnikov) ter 124 hipermetiliranih področij (promotorji genov imunskega odziva in genov kromosoma X). Druga GWM–študija luskavične in normalne kože je identificirala 1108 diferencialno metiliranih CpG–področij in 12 od teh je bilo mapiranih na področja z geni, udeleženimi pri diferenciaciji in funkciji epidermisa. Večina hipometiliranih področij je sovpadala z geni, za katere so druge študije ugotovile njihovo povečano izražanje. Poleg tega so ugotovili tudi, da se po enomesečni anti–TNF–terapiji metilacijski vzorec vrne v normalno stanje. Tudi mezenhimske zarodne celice kože (z že znano imunomodulatorno vlogo) bolnikov z luskavico so imele v primerjavi s kontrolami spremenjeno metilacijo promotorjev različnih genov.

Najnovejše tehnike raziskovanja metilacije DNA (t. i. MeDIP–Seq) poleg imunoprecipitacije vključujejo še sledečo uporabo NGS. Te študije so ugotovile bistveno povečano metilacijo področij z geni imunskega odziva, regulacije celičnega cikla in apoptozne poti pri koži z aktivno luskavico v primerjavi s kožo neprizadetih področij. Bistvena ugotovitev je tudi, da se tako v normalni kot v oboleli koži večina metiliranih področij nahaja znotraj intronov, kar neposredno nakazuje na njihovo pomembno regulatorno vlogo. V študiji tipa oboleli–zdravi je za CD4+ T–celice bila pokazana globalna hipermetilacija, in to večinoma promotorjev genov, že prej povezanih z luskavico. V drugi študiji so proučevali metilacijo celotnega genoma CD4+ in CD8+ T–celic enojajčnih dvojčkov, ki so bili značilno diskordantni v genetiki luskavice. Zanimivo je bilo, da so statistično značilne razlike v metilaciji CpG–predelov med obolelimi in zdravimi dobili le, če so združeno upoštevali metilacijo DNA in gensko ekspresijo. Najpomembnejše do sedaj poznane metilacije DNA, povezane

z luskavico, so prikazane v tabeli 2.

Vpletenost histonskih modifikacij v patogenezi luskavice

Tudi modifikacije histonov so bile povezane s pojavom luskavice. Analiza mononuklearnih celic periferne krvi je pri bolnikih z luskavico v primerjavi s kontrolami pokazala globalno hipoacetilacijo histonov H4. Stopnja njihove acetilacije je negativno korelirala z jakostjo simptomov in s klinično obliko bolezni, tj. s točkovanjem po metodi PASI (ang. Psoriatic Area Severity Index). Poleg tega so raziskave pokazale prekomerno transkripcijsko izražanje *HDAC1* (gen z zapisom za histon deacetilazo) ter zmanjšano transkripcijsko izražanje HAT1, EP300, CREBBP (geni z zapisom za histon acetiltransferazo) in SIRT1 (gen za od NAD^+–odvisno deacetilazo). Najpomembnejše do sedaj poznane modifikacije histonov, povezane z luskavico, so prikazane v tabeli 2.

Tabela 2. DNA–metilacije in modifikacije histonov, povezane z luskavico (prirejeno po Chandra et al., 2015).

TIP ŠTUDIJE	TKIVO OZ. CELICE	EPIGENETSKA SPREMEMBA	FUNKCIONALNA POSLEDICA
metilacija	celične linije, tkiva kože	demetilacija promotorja–2 gena SHP–1 (PTPN6)	povečana celična rast in proliferacija
metilacija	hematopoetske celice	demetilacija promotorja gena za protein p16	zmanjšana HPP–CFC aktivnost
metilacija	epidermis	hipermetilacija promotorja gena za protein p16INK4a	povečana proliferacija keratinocitov zaradi zmanjšanja p53
metilacija	kostni mozeg	zmanjšana metilacija promotorja gena za proteina p15 in p21	zmanjšana HPP–CFC aktivnost
globalna DNA–hipermetilacija	kožne lezije, mononuklearne celice periferne krvi	hipermetilacija promotorja gena za protein p14ARF	zaviranje MDM2 in posledična degradacija p53
modifikacija histonov	mononuklearne celice periferne krvi	globalna hipoacetilacija histona H4	
metilacija	tkiva kože	hipermetilacija promotorja gena ID4	zaviranje diferenciacije celic in posledična parakeratoza
študija metilacije celotnega genoma	naivne CD4+ T–celice	hipermetilacija promotorjev z imunostjo povezanih genov na kromosomu X (SLITRK4, EMD, ZIC3, CXorf40A, HDAC6, IKBKG)	
metilacija	krvni limfociti enojajčnih dvojčkov	hipermetilacija promotorjev genov IL13, IL23R, CCL1, CCL5, CSF2, LTB, SF9 in TNFSF11	spremenjene interakcije med citokini
metilacija	tkiva kože	hipermetilacija promotorjev genov PCD5 in TIMP2	
metilacija	mezenhimatske zarodne celice kože	spremenjen globalni metilacijski vzorec	imunoregulatorni in proangiogeni učinki
metilacija	CD4+ T–celice	globalna hipermetilacija	

HPP–CFC – angl. High Proliferative Potential Colony–Forming Cells

Vpletenost miRNA v patogenezi luskavice

Majhne regulatorne molekule RNA, konkretno miRNA, so bile odkrite pred komaj dobrimi 20 leti, vendar zavedanje o njihovem regulatornem pomenu narašča z vsako novo študijo. To so 17–25 bp velike nekodirajoče molekule RNA, ki za razliko od metilacije DNA in modifikacij histonov vplivajo na potranskripcijsko uravnavanje izražanja genov, tj. na nivoju obveščevalne RNA (angl. messenger RNA, mRNA). Mehanizem njihovega delovanja temelji na hibridizaciji z mRNA, saj so komplementarne z neprevedljivim zaporedjem na 3'–koncu mRNA (angl. 3' Untranslated Region, 3'UTR). Nastanek dvoverižne RNA vodi v enega od treh scenarijev: (i) v razgradnjo dvoverižnega kompleksa RNA, (ii) v destabilizacijo mRNA preko skrajšanja poli–A–repa ali (iii) v manj učinkovito translacijo mRNA v protein na ribosomih. Rezultat katerekoli od teh poti je značilno translacijsko zmanjšanje izražanja genov, kar je bilo opaženo tudi v primeru patogeneze luskavice. Vloga miRNA pri diferenciaciji kožnih tkiv je bila ugotovljena z izbitjem gena DICER1, kar je povzročilo nenormalno diferenciacijo dermisa. Prva miRNA, katere izražanje je bilo pri bolnikih z luskavico znatno povečano v primerjavi s kontrolami, je bila miR–203. Njen tarčni gen je *SOCS3*, katerega proteinski produkt je negativni regulator STAT–3–signalne poti, odgovorne za celično rast in diferenciacijo. Druga študija je potrdila vpletenost miR–203 pri stimulaciji diferenciacije epidermisa, vendar preko inhibicije ekspresije proteina p63. Tudi *TNF* in *IL24* sta bila pokazana kot neposredni tarči miR–203.

Obsežnejša študija miRNA–mRNA interakcij je identificirala 42 miRNA s povečano in 5 z zmanjšano ekspresijo pri luskavični koži v primerjavi z zdravimi kontrolami, a le 9 miRNA s povečano in 1 z zmanjšano ekspresijo pri neprizadeti koži v primerjavi z zdravimi kontrolami. Najpomembnejše od njih so: (i) miR–221/2, ki tarči *TIMP3* (tkivni inhibitor metaloproteaze 3), (ii) miR–146a, ki tarči *IRAK1* in *TRAF6* (regulatorja TNF–α), ter (iii) miR–125b, ki tarči *FGFR2* (receptor–2 za fibroblastni rastni dejavnik). Še posebej povezava slednje, miR–125b, z luskavico je nedvoumna, saj njena inhibicija v človeških keratinocitih pospeši njihovo proliferacijo in zakasni njihovo diferenciacijo.

Novejše tehnologije sekvenciranja so omogočile obsežnejše študije miRNA–izražanja na celotnem genomu. Ena takšna NGS–analiza prizadete in neprizadete kože bolnikov z luskavico ter kože zdravih kontrol je pokazala 80 že znanih in 18 novih diferencialno izraženih miRNA. Izmed slednjih je bilo zanimivo skoraj 3–krat večje izražanje protismiselne verige prej omenjenega lokusa miR–203. Ostale na novo odkrite miRNA vključujejo tiste, udeležene pri procesih: (i) hematopoeze (miR–142–3p), (ii) angiogeneze (miR–223/223, miR–21, miR–31, miR–100 in miR–378) ter (iii) diferenciacije epidermisa (miR–135b in miR–205). Povečano izražanje miR–21, ki je inhibitor apoptoze T–celic, sodeluje pri s T–celicami posredovanim vnetnim odzivom. Tudi izražanje miR–31 je pri luskavici bistveno povečano, njena tarča je *STK40*. Zmanjšano izražanje te serin/treonin kinaze poveča z NF–κβ posredovano signaliziranje in s tem povečan vnetni odziv. Tarča miR–135b je gen za kolagen IV, njeno zmanjšano izražanje posledično povzroči povečano proliferacijo epidermalnih keratinocitov. Druga NGS–študija je v prizadeti in neprizadeti koži bolnikov z luskavico v primerjavi s kožo zdravih kontrol pokazala 14 diferencialno izraženih miRNA, vključno s hsa–miR–99a, hsa–miR–150, hsa–miR–423 in hsa–miR–197. Za hsa–miR–99a so predlagali, da njena prekomerna ekspresija inhibira proliferacijo keratinocitov in preko inhibicije IGF–R1 keratinocite vodi v diferenciacijo. Naslednja študija seruma bolnikov z

luskavico in zdravih kontrol je ugotovila zmanjšano izražanje miR–424, zaradi česar pride do povečane ekspresije *MAP2K1* (*MEK1*) (mitogeno–aktivirana protein kinaza–1) in *CCNE1* (ciklin E1) in posledično do povečane rasti in proliferacije keratinocitov. Nasprotno je izražanje miR–1266, neposrednega regulatorja *IL17*, bilo povečano. Narejena je bila tudi farmakogenetska študija miRNA v serumu bolnikov z luskavico pred anti–TNF–terapijo in po njej. Pri devetih, katerih tarče so geni imunskega in vnetnega odziva, je bilo opaženo diferencialno izražanje. Analiza miRNA v serumu naj bi imela tudi diagnostični potencial. V tem smislu sta bili miR–146a in miR–203 skupaj predlagani kot diagnostični biooznačevalec. Zadnja študija se je posvetila analizi miRNA v CD4+ T–celicah, kjer je bilo ugotovljeno znatno povečano izražanje miR–210. Njena neposredna tarča je gen *FOXP3*, katerega inhibicija okvari imunosupresivno funkcijo regulatornih T–celic. Najpomembnejše do sedaj poznane miRNA–molekule, povezane z luskavico, so prikazane v tabeli 3.

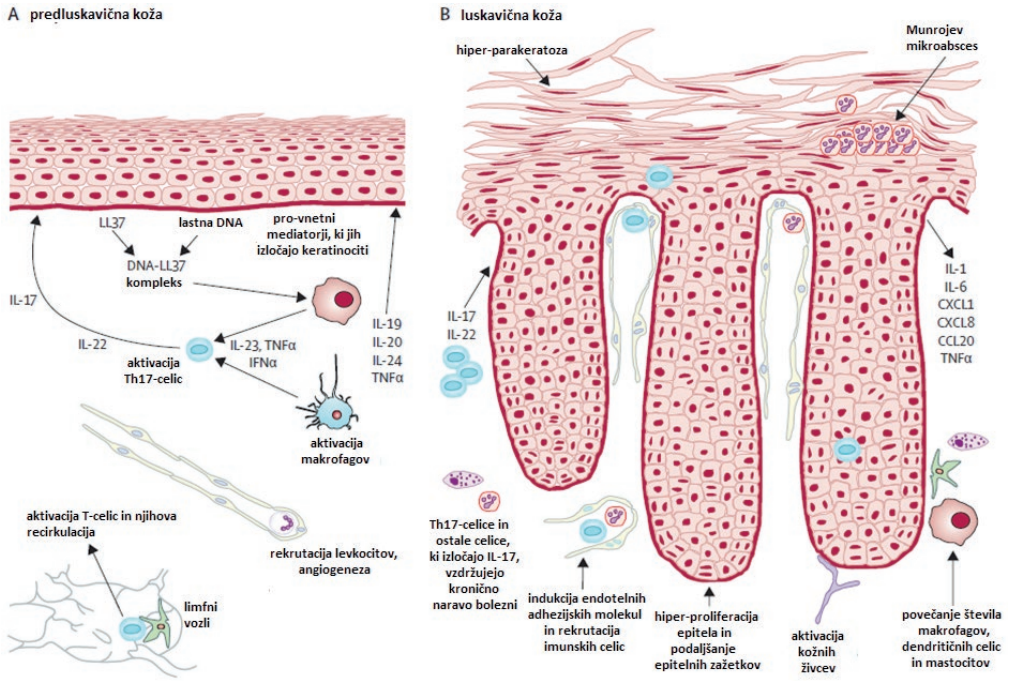
Tabela 3. miRNA–molekule, povezane z luskavico (prirejeno po Chandra et al., 2015).

TKIVO OZ. TELESNA TEKOČINA	MIRNA	TARČNI GEN OZ. FIZIOLOŠKI PROCES
koža	miR–203 miR–146a	SOC–3, p63 TRAF6, IRAK1
koža	miR–221, miR–222 miR–21, miR–205	TIMP3
koža	miR–125b	zaviranje proliferacije keratinocitov, FGFR2
koža	miR–203–AS, miR–135b, miR–205 miR–142–3p, miR–223/223 miR–21, miR–31, miR–100, miR–378	diferenciacija epidermisa hematopoeza angiogeneza
koža	hsa– miR–99a hsa– miR–150 hsa– miR–423 hsa– miR–197	zaviranje proliferacije keratinocitov
koža in serum	miR–424	MEK1, ciklin E1
serum	miR–1266	
koža (keratinociti)	miR–21	inhibicija apoptoze T–celic
koža (keratinociti)	miR–31	STK40
serum	miR–128a let–7d miR–142–3p miR–181a	
serum	miR–146a miR–203	

Pomen genetskih odkritij za razumevanje patogeneze luskavice

Ključna vloga imunskega sistema v patogenezi luskavice je splošno sprejeta. GWA–študije z luskavico povezanih genov so identificirale predvsem tiste, povezane z imunskim odzivom, kar je nakazalo na povsem mehanicistično vez med genetiko luskavice in imunostjo organizma. Čim natančnejše informacije o patofizioloških mehanizmih luskavice, in to na molekularni ravni, so seveda ključnega pomena za razvoj učinkovitejših zdravil in postop-

kov zdravljenja. Splošen, trenutno veljaven model kroničnega pojava luskavičnih lezij je deregulacija interakcij med komponentami prirojenega in pridobljenega imunskega odziva ter celicami različnih kožnih tkiv. Centralni model razvoja luskavice sestoji iz treh biološko ločenih, a funkcionalno povezanih fizioloških aktivnosti: (i) medsebojnega signaliziranja med prirojenim in pridobljenim imunskim odzivom (z osrednjo vlogo TNF–α), (ii) IL–23/T–celic pomagalk–17 (Th17) signalne osi ter (iii) patološkega učinka imunskega odziva na rezidentne kožne celice. Trenutno veljavni model patofiziologije luskavice je prikazan na Slika 1.



Slika 1. Imunopatogeneza luskavice. (Prirejeno po Boehncke et al., 2015.)

Medsebojno signaliziranje med prirojenim in pridobljenim imunskim odzivom

Luskavica je predvsem z dendritičnimi in s T–celicami povzročena bolezen s kompleksnimi povratnimi signalnimi zankami s strani antigen predstavljajočih celic (ang. Antigen–Presenting Cell, APC), nevtrofilnih granulocitov, keratinocitov, žilnih endotelnih celic in celic kožnega živčnega sistema. Medsebojno komuniciranje med obema skupinama imunskega odziva poteka s citokini, kot so TNF–α, IFN–γ in IL–1. Kaskada razvoja oz. epizod poslabšanja luskavice naj bi se začela v epidermisu s tvorbo molekularnega kompleksa lastne DNA in protimikrobnega peptida LL–37 (kathelicidin), ki stimulira kožne plazmacitoidne dendritične celice, da proizvajajo IFN–α. Aktivirane dendritične celice začnejo posledično proizvajati množico vnetnih in imunskih mediatorjev, od katerih sta najpomembnejša TNF–α in IL–23. TNF–α je provnetni in po spektru delovanja pleiotropen citokin, ki poveča vnetje preko več različnih signalnih mehanizmov. Z vplivanjem na različne tipe celic inducira sekundarne vnetne mediatorje in adhezijske molekule, ki so kot taki vsi značilni za luskavico. Relativno dobra učinkovitost terapij anti–TNF–α torej ni presenetljiva.

IL–23/Th17–signalna os

Ta signalna pot je zadnje čase še posebej zanimiva, saj ponuja mnogo novih obetavnih tarč za razvoj zdravil. Th17 so vrsta T–celic pomagalk, ki izražajo IL–17. Njihova diferenciacija, ekspanzija in preživetje so odvisni od IL–23, ki ga izločajo mieloidne celice. Vendar IL–23 učinkuje samo na spominske T–celice, saj naivne ne izražajo receptorja za IL–23. Nekatere raziskave kažejo, da bi lahko tudi IL–9 stimuliral s Th17 povzročeno vnetje. Ko se Th17 aktivirajo, začnejo same izločati različne citokine, kot so IL–17A, IL–17F in IL–22, ki inducirajo proliferacijo keratinocitov in ostale fiziološke spremembe, specifične za luskavico. V kasnejših patogenih fazah je izvorov IL–17 več, proizvajajo ga različne imunske celice, kot so CD4+ in epidermalne CD8+ T–celice, nevtrofilci, mastociti, in makrofagi, kar nekako sovpada z relativno visoko učinkovitostjo anti–IL–17–zdravil.

Patološki učinek imunskega odziva na rezidentne kožne celice

Kompleksna deregulacija praktično vseh celičnih tipov kože (vključujoč nenormalno diferenciacijo in proliferacijo) je posledica signaliziranja preko TNF–α in IL–23/Th17–signalne poti. K patogenezi še dodatno pripomorejo protimikrobni peptidi, citokini in kemokini, ki jih aktivno izločajo keratinociti, saj delujejo kot močni imunoatraktanti. Takšna pozitivna povratna zanka v signalizaciji med imunskimi in rezidentnimi kožnimi celicami je glavni vzrok za kronično naravo luskavice. Poleg tega so v patogenezi luskavice udeležene tudi žilne endotelijske celice, saj vnetne reakcije že same po sebi inducirajo in aktivirajo različne proangiogene dejavnike. Konkretno, regulatorne T–celice vplivajo na rastni dejavnik žilnega endotelija (VEGF) in s tem na hiperplazijo in ožiljenost epidermisa. Poleg tega TNF–α aktivira endotelijske adhezivne molekule, vse to pa povzroči še dodatno rekrutacijo levkocitov iz periferne krvi. Skladno s tem imajo tudi agensi, ki tarčijo angiogenetske dejavnike, terapevtski potencial. Najnovejše študije nakazujejo tudi na vpletenost celic živčnih končičev pri patogenezi luskavice, vendar so podatki za zdaj še preskopi, da bi jih z dovolj veliko zanesljivostjo vključili v model.

Prenos odkritij genetskih študij v klinično prakso

Odkrivanje genetskih dejavnikov za nastanek luskavice je že dalo povsem uporabne rezultate, saj so na njihovi osnovi že bila razvita mnoga zdravila, tako nizkomolekularne učinkovine kot biofarmacevtiki. Poleg splošno uporabljanih monoklonskih protiteles, ki delujejo kot inhibitorji TNF–α (npr. infliksimab, adalimumab), so v uporabi že takšna, ki delujejo na IL–12 in IL–23 (npr. ustekinumab), in takšna, ki so usmerjena na IL–17A (npr. secukinumab). Vsako izmed trenutno uporabljanih zdravil ima svoje prednosti in slabosti, glavni problem večine pa je relativno velika razlika v terapevtskih in stranskih učinkih med posamezniki, ki pa jih je pred začetkom zdravljenja (še) nemogoče z dovolj veliko verjetnostjo napovedati. Na podlagi dosedanjih genetskih raziskav je tudi že mogoče postaviti nekatere napovedne modele kliničnih karakteristik luskavice, pri čemer je najbolj uporaben gen *HLA–C*. Na primer, prisotnost alela Cw*0602 napoveduje zgodnji pojav bolezni, večjo dovzetnost za dva izmed podtipov luskavice (kapljična oziroma eruptivna oblika), pogostejša obdobja poslabšanj simptomov z okužbami grla, večjo pojavnost Koebnerjevega fenomena ter pogostejše

remisije pri nosečnicah. Na drugi strani pa imajo HLA–Cw*0602–negativni bolniki več bolezenskih težav na področju nohtov in večjo verjetnost za pojav luskavičnega artritisa. V prihodnosti si od rezultatov genetskih študij, poleg razvoja novih zdravil in postopkov zdravljenja obetamo predvsem razvoj napovednih modelov tveganja za pojav bolezni (diagnostika) ter odkritje molekularno bioloških označevalcev za spremljanje poteka bolezni (prognostika) in napovedi odziva na zdravljenje (farmakogenetika in farmakogenomika). Vse to bo omogočilo učinkovito uvedbo vse bolj aktualnega zdravstvenega modela, t. i. personalizirane medicine, ki omogoča zdravljenje, prilagojeno genetskemu zapisu in splošnemu fiziološkemu stanju posameznika.

Literatura

Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Mol Immunol. 2015; 64(2): 313–23.

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol. 2003; 120(4): 627–32.

Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA–Cw*0602 allele have a 2.5–fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. Br J Dermatol. 2003; 148(2): 233–5.

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015.

Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015.

Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105(6): 535–45.

Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome–wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA–C and ERAP1. Nat Genet. 2010; 42(11): 985–90.

Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. Nat Genet. 2012; 44(12): 1341–8.

Yin X, Low HQ, Wang L, Li Y, Ellinghaus E, Han J, et al. Genome–wide meta–analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. Nat Commun. 2015; 6: 6916.

Zuo X, Sun L, Yin X, Gao J, Sheng Y, Xu J, et al. Whole–exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis. Nat Commun. 2015; 6: 6793.

Aleksandar Godić

Jovan Miljković

Luskavica: imunopatogeneza

Uvod

Luskavica je kronična vnetna bolezen, pri kateri sta v etiopatogenezi udeležena prirojeni in tudi pridobljeni imunski sistem. Keratinociti so ključni dejavnik pri selitvi T–limfocitov v kožo, slednji pa so pomembni za vzdrževanje vnetnega procesa in aktivnosti bolezni. Vnetne mieloidne dendritične celice (DC) izločajo interlevkina 23 (IL–23) in 12 (IL–12), ki aktivirata T–limfocite, ti pa izločajo interlevkin 17 (IL–17), ki aktivira celice pomagalke T 1 (Th 1) in Th 22, slednji pa izločajo interlevkin 17 (IL–17), interferon gama (IFN γ), dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF α) in interlevkin 22 (IL–22). Ti citokini vplivajo na keratinocite, ki so posredno udeleženi pri vzdrževanju vnetnega procesa pri luskavici.

Vloga imunskega sistema pri luskavici

Mnoga leta je potekala razprava, ali imunski sistem vpliva na hiperplazijo epidermisa pri luskavici ali obratno. Klinične raziskave in tudi raziskave translacije genov pri bolnikih z luskavico so pokazale, da ima imunski sistem integralno vlogo v etiopatogenezi luskavice. Pri raziskavi, ki je pokazala, da ima imunski sistem pomembno vlogo pri etiopatogenezi luskavice, so uporabili DAB398IL–2 monoklonalna protitelesa (denilevkin), ki blokirajo IL–2 receptorje na T–limfocitih, pri čemer je prišlo do izboljšanja luskavice. Omenjena raziskava je postala mejnik, po katerem so pričeli s testiranjem in proizvodnjo bioloških zdravil za zdravljenje luskavice. V drugi raziskavi, pri kateri so s CTLA–4–Ig (abatacept) blokirali B7–kostimulatorni signal aktivacije T–limfocitov, je prišlo do izboljšanja luskavice ob uporabi visokih odmerkov (>10 mg/kg). Izboljšanje luskavice je koreliralo z zmanjšanjem števila DC in T–limfocitov v luskavičnih plakih. Ta raziskava je pokazala, da uporaba specifičnih antagonistov proti T–limfocitom zmanjša aktivnost bolezni brez vpliva na njihov primarni mehanizem delovanja. Posledično je omenjena raziskava omogočila razvoj novih bioloških zdravil, ki blokirajo različne podtipe T–limfocitov: Th1 (IFN γ), Th 17 (IL–17) in Th 22 (IL–22).

Dejavniki celične imunosti pri luskavici

Keratinociti kot sprožilci naravnega in pridobljenega imunskega odgovora

Keratinociti se odzivajo na različne škodljive dejavnike in uravnavajo naravni in pridobljeni imunski odziv. Prav tako izločajo antimikrobne peptide, kot so katelicidin LL–37, defenzine

in protein S 100. Keratinociti sintetizirajo efektorske molekule celic prirojenega imunskega sistema in citokine, ki vplivajo na migracijo različnih podvrst T–limfocitov v luskavične plake.

Poškodbe epidermisa lahko spodbudijo keratinocite, da aktivirajo imunski odgovor. Poškodovani keratinociti sintetizirajo kemokina CCL 20, ki povzroči selitev DC in Th 17 v psoriatične plake. Okužba kože lahko prav tako aktivira imunski odgovor, ki privede do izločanja TNF in IFN γ v koži. TNF aktivira CCL 20 in vpliva na selitev nevtrofilnih granulocitov, slednje s kemokini CXCL (npr. CXCL 8), ki jih izločajo keratinociti. IFN γ spodbuja izločanje CXCL 10 in 11 iz keratinocitov, ki aktivirajo TH1–limfocite, prav tako pa povečajo sintezo Mx–1 in drugih protivirusnih genskih produktov v keratinocitih. Limfoprotein strome timusa, ki je iniciator imunskega odgovora v koži, povzročenega z limfociti Th 2, se lahko sintetizira v aktiviranih keratinocitih.

Interlevkina 17 (IL–17) in 22 (IL–22) vplivata na keratinocite. IL–17 vpliva na tvorbo antimikrobnih peptidov, IL–22, ki jih izločajo celice Th 22, pa na hiperplazijo keratinocitov.

T–limfociti v plakih luskavice in selitev krožečih T–limfocitov

Limfociti v koži se vežejo na E–selektine na endotelijskih celicah venul v dermisu s kožnim limfocitnim antigenom (*cutaneous lymphocyte antigen,* CLA) na njihovi površini. Približno 10 % krožečih T–limfocitov pri odraslih v procesu diferenciacije izrazi CLA na svoji površini in tako postanejo zmožni imunskega odgovora v plakih luskavice. Poleg teh se v zdravi koži nahajajo še spominski T–limfociti z izraženim CLA na svoji površini, ki sodelujejo pri siceršnjem imunskem odgovoru v koži.

T–limfociti v plakih luskavice izločajo interferon gama, interlevkin 17 in interlevkin 22

V plakih luskavice se nahaja več CD3+, CD2+, CD45RO+, CLA+ T–limfocitov in subpopulacija aktiviranih limfocitov (z izraženimi označevalci CD25, HLA–DR in CD27). Th1–limfociti izločajo interferon gama (IFN γ), Th 17 interlevkin 17 (IL–17) in Th 22 interlevkin 22 (IL–22). Prav tako so prisotni tudi citotoksični limfociti (CD8+), ki izločajo iste citokine (Tc1, Tc17 in Tc22). Interlevkin 17 izločajo tako αβ–limfociti kot tudi γδ–limfociti ter tudi nespecifične celice prirojenega imunskega odziva. Vse omenjene celice imenujemo T17.

Gama, delta limfociti (γδ T–limfociti) v plakih luskavice

Večina limfocitov, ki v plakih luskavice izloča IL–17, je γδ T–limfocitov. V plakih luskavice je v primerjavi z zdravo kožo pomembno več limfocitov CD3+ z izraženimi γδ T–celičnimi receptorji. Prav tako so γδ T–limfociti v periferni krvi zmožni sinteze in izločanja IL–17A in aktivacije keratinocitov s TNF in IFN γ. Limfociti, ki izločajo interlevkin 17 (T17), so prisotni v plakih luskavice, ne pa v periferni cirkulaciji.

Regulatorni T–limfociti v luskavici

Regulatorni T–limfociti (Treg) pripadajo heterogeni skupini celic, ki preprečujejo poškodbo tkiva pri vnetjih in so sposobni lastne imunske tolerance pri specifičnem imunskem odzivu s tvorbo inhibitornih citokinov, sprožitvijo apoptoze in z zaviranjem izločanja IL–2. Nekateri krožeči Treg so CD4+, CD25 (IL–2R)hi, Foxp3 in CD127 (IL–7R9). Ko efektorski limfociti niso inhibirani z regulatornimi limfociti, pride do avtoimunskega odziva. Nekatere raziskave so pokazale, da so Treg pri luskavici nefunkcionalni, kar privede do nezmožnosti zaviranja vnetja.

Interakcija dermalnih mielodnih celic s T–limfociti

Dermalne mieloidne celice (DC) imajo pomembno vlogo pri patogenezi luskavice, ker aktivirajo T–limfocite in izločajo vnetne citokine in kemokine in tako vzdržujejo imunski odziv. Glavne DC v koži so epidermalne DC (Langerhansove celice) in dermalne DC (mieloidne DC in plazmocitoidne DC (pDC)). Dermalni dendrociti (antigen predstavitvene celice) vsebujejo intramembranske integrine (DC11c), ki se uporabljajo kot označevalci zanje. Subpopulacija humanih dendrocitov (CD11c+) je udeležena pri akutnem odgovoru poškodbe zdrave kože, saj se njihovo število podvoji pri obsevanju kože z UV–žarki. Večina DC sestoji iz dveh subpopulacij, ki se razlikujeta glede na prisotnost/odsotnost označevalcev BDCA–1. Celice BDCA–1+ se nahajajo v zdravi koži, celice BDCA–1– pa v vneti koži. Dendritične celice pri luskavici (BDCA–1+) vsebujejo membranske proteine, ki se nahajajo pri lizosomih (*lysosome–associated membrane protein,* LAMP) (DC–LAMP/CD208) in CD205 (DEC–205), v nasprotju z vnetnimi dendritičnimi celicami (BDCA–1–), pri katerih je prisoten protein CD209 (DC–SIGN). Obe subpopulaciji dendritičnih celic (BDCA–1+ in BDCA–1–) sta zmožni aktivirati T–limfocite in njihovo produkcijo IFN γ in IL–17. V plakih luskavice je do 30–krat več CD11c+ mieloidnih DC v dermisu v primerjavi z neprizadeto kožo bolnikov z luskavico, predvsem na račun "inflamatornih/vnetnih" dendritičnih celicah (BDC–1–).

Vloga Langerhansovih celic pri luskavici

Langerhansove celice so nezrele dendritične celice, ki se nahajajo v epidermisu. Imajo sposobnost fagocitoze in vsebujejo Birbeckove granule. Specifična označevalca sta langerin (CD207) in CD1a, po katerih jih ločimo od ostalih DC. Glavna naloga Langerhansovih celic je selitev v kožo, fagocitoza antigenov, njihovo procesiranje in predstavitev antigen predstavitvenim T–limfocitom v bezgavkah, ki drenirajo kožo. Nedavno je bilo dokazano, da je selitev Langerhansovih celic v neprizadeto kožo bolnikov z luskavico okvarjena. Zdravljenje z inhibitorji TNF α (adalimumab, etaercept) in s protitelesi anti–p40 (ustekinumab) pomembno prispeva k ponovni nemoteni selitvi Langerhansovih celic v zdravi koži bolnikov z luskavico. Čeprav vloga Langerhansovih celic v patogenezi luskavice ni natančno pojasnjena, njihova motena selitev v zdravi koži bolnikov z luskavico prispeva k nezaznavanju antigenov v koži in okrnjenemu imunskemu odzivu nanje.

Vloga makrofagov pri luskavici

Makrofagi so tkivni fagociti, ki odstranjujejo odmrle eritrocite in celični debris pri remodelaciji tkiv. Njihov pomemben in najbolj specifični označevalec je CD163, ki je prisoten pri večini tkivnih makrofagov. Makrofagi so dolgo veljali za antigen predstavitvene celice, ki so sposobni aktivirati spominske T–limfocite med pridobljenim imunskim odzivom, čeprav niso sposobni sprožiti njihove sinteze IL–17 pri luskavici. Število makrofagov se v plakih luskavice poveča za trikrat, njihovo število pa se normalizira po učinkovitem zdravljenju. Čeprav njihova vloga v patogenezi luskavice ni natančno pojasnjena, verjetno prispevajo k izločanju ključnih vnetnih citokinov pri luskavici.

Nevtrofilci in luskavica

Nevrofilci vsebujejo znotrajcelične antimikrobne peptide in so zato prvi udeleženi pri obrambi pred mikrobi. Nevtrofilne izvencelične strukture, ki jih sestavljajo DNA nevtrofilnih granulocitov, so verjetno udeležene pri poškodbi organov zaradi avtoimunskega odziva. Pri luskavici so nevtrofilni granulociti prisotni v epidermisu in izločajo kemokine CXCL1, CXCL2 in CXCL8/IL–8, čeprav jih pri kronični luskavici ne najdemo vedno. Poleg tega izločajo tudi IL–17.

Naravne ubijalke in luskavica

Naravne ubijalke (NK) celice so subpopulacija celic CD56+CD16+, ki so sposobne uničiti rakaste in z virusi okužene celice. Domneva se, da so udeležene pri patogenezi luskavice, ker naj bi izločale IFN γ, TNF in IL–22. NKT–celice so heterogene celice prirojenega imunskega odziva, ki imajo značilnosti tako NK–celic, kot T–limfocitov. Obstajajo tri subpopulacije, ki imajo prav tako vlogo pri patogenezi luskavice, saj izločajo citokine, kot npr. IFN γ. CD1d–celice so prisotne v velikem številu v povrhnjici kože bolnikov z luskavico in aktivirajo NKT–celice.

Modeli imunopatogeneze luskavice

Model iniciacijske faze

Luskavico lahko sprožijo številni dejavniki (travma, okužba, zdravila), vendar je specifični sprožilni dejavnik pri posameznih bolnikih težko ugotoviti. Lokalna aplikacija imikvimoda (agonist receptorjev Toll–like, TLR) sproži psoriaziformno vnetje kože, ki ga povzročijo limfociti IL–23/T17 in aktivirane dendritične celice. TLR sprožijo aktivacijo signalne transdukcije, ki aktivira za luskavico pomembne gene. V enem izmed modelov je bila postavljena hipoteza, da keratinociti poškodovane kože izločajo antimikrobni peptid LL37. Kompleksi LL37/DNA se potem vežejo na znotrajcelične TLR9 in tako aktivirajo pDC, kompleksi LL37/RNA pa aktivirajo slednje preko TLR7. Aktivirani pDC nato izločajo IFN α in β, ki potem aktivirata mieloidne DC. Kompleksi LL37/RNA lahko tudi aktivirajo DC preko TLR8.

Model imunskih zank

Aktivirane mieloidne dendritične celice aktivirajo T–limfocite, slednji pa izločajo IL–23 in IL–12. T–limfociti izločajo tudi IL–20 v plakih luskavice, ki povzročijo hiperplazijo epidermisa. Število dendritičnih celic (CD11c+) je povečano v plakih luskavice, njihovo število pa se zmanjša po uspešnem zdravljenju (alefacept, efalizumab, etanercept, infliksimab, UV–fototerapija). Interlevkin 23 (IL–23) je potreben za pomnožitev in preživetje celic T17, ki izločajo IL–17. Interlevkin 23 je sestavljen iz dveh proteinskih verig, iz p19 in p40; slednja je tudi v IL–12. V plakih luskavice se nahaja veliko število "vnetnih" DC (BDCA–1–), BDCA–1+ in makrofagov, ki izločajo IL–23. Imunski odziv se dodatno še poveča zaradi kertinocitov in mieloidnih DC. Zaradi citokinov, ki jih izločajo T–limfociti, pride do povečane transkripcije DNA v mRNA, translacija slednje pa posledično privede do povečane sinteze vnetnih citokinov, ki vplivajo na aktivacijo T–limfocitov v plakih luskavice in tako prispevajo k vzdrževanju vnetja. Pri luskavici so izrazito pomnoženi TH1–limfociti, ki se zaradi kemotakse kemokinov (CXCL9, 10 in 11), ki jih izločajo mieloidne celice in keratinociti, selijo v plake.

Ključni citokin pri luskavici je interlevkin 17

Aktivirani T–limfociti v plakih luskavice sintetizirajo in izločajo interlevkin 17 (IL–17), medtem ko sinteza in izločanje nista prisotna v neprizadeti koži navkljub aktivaciji T–limfocitov. Prav tako je bilo dokazano, da se luskavica izboljša v več kot 80 % primerih (iz kliničnega, histološkega in molekularnega vidika), če so zablokirani receptorji za IL–17 (IL–17R). Keratinociti so najpomembnejše celice pri luskavici, ki imajo na svoji površini receptorje za IL–17 (IL–17R). Interlevkin 17 lahko aktivira 419 in zavre 216 genov pri luskavici, ki se nahajajo v keratinocitih povrhnjice kože pri luskavici. Poleg tega IL–17 stabilizira mRNA kemokinov, kot so CXCL1, in deluje sinergistično s TNF pri genski ekspresiji. TNFα regulira gensko ekspresijo preko prepisovalnega dejavnika NF–κB, čeprav večina signalnih poti IL–17 poteka preko vezave CCAT–ojačevalca na prepisovalni dejavnik. Interlevkin 17 vsebuje IL–19 in IL–36γ v plakih luskavice, ki privedejo do proliferacije keratinocitov v plakih luskavice.

Dejavnik tumorske nekroze alfa

Dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF–α) izločajo keratinociti, T–limfociti in "vnetne" dendritične celice (BDCA–1–). Vloga TNF–α je bila raziskana v mnogih kliničnih poskusih, v katerih so bolnike z luskavico zdravili z zaviralci TNF–α. Ugotovljeno je bilo, da se je število dendritičnih celic v plakih luskavice pri slednjih zmanjšalo, prav tako se je zmanjšalo število označevalcev za dendritične celice in kostimulatorni proteini na njihovi površini (CD86, HLA–DR in CD11c). Dendritične celice so bile tudi manj učinkovite pri spodbujanju proliferacije T–limfocitov. Ključna vloga TNF–α je torej uravnavanje antigen predstavitvenih celic, njegovi zaviralci pa vplivajo na interakcijo med DC in T–limfociti, kar privede do zmanjšane aktivacije epidermalnih T–limfocitov s citokini. TNF–α spodbuja sintezo IL–23 v DC, njegovi zaviralci pa inhibirajo os IL–23/T17, kar se klinično odraža v izboljšanju luskavice.

Interferon gama

Prevladujoči limfociti v luskavici so Th1. Slednji so prisotni tako v plakih luskavice kot v krvnem obtoku in izločajo interferon gama (IF–γ), vendar pa je njegova vloga po odkritju pomembnega citokina IL–17 sedaj manj jasna. Verjetno je, da citokini na osi IL–12/TNF-–α niso neposredno udeleženi pri vzdrževanju kroničnega vnetja pri luskavici. V kliničnih poskusih, pri katerih so bolnike z luskavico zdravili z zaviralci IL–23, je bila ugotovljena visoka koncentracija IL–12 in mRNA za IF–γ, medtem ko se je koncentracija IL–17 zelo znižala. V poskusih, v katerih so bolnike z luskavico zdravili z zaviralci IF–γ, ni prišlo do izboljšanja bolezni, kar dokazuje, da IF–γ nima pomembnega vpliva na patogenezo luskavice. Domneva se, da je vloga IF–γ najverjetneje zgodnja aktivacija antigen predstavitvenih celic v plakih luskavice. Dokazano je bilo, da citokini na osi IL–12/ IF–γ najverjetneje zavirajo okvaro tkiva, povzročeno s IL–17, zaradi česar se domneva, da bi bilo zdravljenje bolnikov z luskavico učinkovitejše pri sočasnem izločanju IL–12/IF–γ in posredno blokiranem vplivu Th17 (preko blokiranih IL–23 in IL–17) kot pa pri blokiranih IL–12 in IL–23.

Histološke značilnosti luskavice

Citokini, ki povzročijo hiperplazijo epidermisa (proliferacijo keratinocitov) in sintezo citokinov, kemokinov in antimikrobnih peptidov, so IL–17, IF–γ, IL–22 in TNF. Vsi ti citokini delujejo preko pozitivne povratne zanke na DC, T–limfocite in nevtrofilne granulocite, da izločajo citokine in tako prispevajo k vzdrževanju kroničnega vnetja pri luskavici. Klinično se slednje kaže kot dobro omejen, eritematoskvamozni plak. Akantoza je posledica hitrejše proliferacije bazalnih keratinocitov povrhnjice, njihov označevalec pa je keratin 16. Odsotnost granulozne plasti v povrhnjici (hipogranuloza) je posledica nepravilne diferenciacije keratinocitov, zaradi česar keratinociti obdržijo jedra (parakeratoza) in se nabirajo na površini kože (hiperkeratoza). Ker nepopolno dozoreli keratinociti ne izločajo izvenceličnih lipidov, so med seboj zlepljeni in tvorijo na površini kože luske. Nevtofilni granulociti v epidermisu in roženem sloju tvorijo Kogojeve spongiformne pustule in Munrojeve mikroabscese. V dermisu tvorijo mononuklearne limfoidne infiltrate večinoma zrele mieloidne DC (DC–LAMP+) in T–limfociti, ki s pomočjo izločenih kemokinov in pozitivne povratne zanke vplivajo na kronično vnetje in kemotakso T–limfocitov v žarišča.

Literatura

Chaundrakumar SF, Yeung J. Interleukin–17 Antagonists in the Treatment of Psoriasis. J Cutan Med Surg 2015; 19: 109–14.

Sabat R, PhilippS, Höflich C, Kreutzer S, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007; 16: 779–98.

Kim J, Krueger JG. Immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin 2015; 33: 13–23.

Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105(6): 535–45.

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015.

Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015.

Jovan Miljković

Aleksandar Godić

Luskavica: postavitev diagnoze

Diagnoza luskavice je praviloma preprosta, temelji na značilni, lahko prepoznavni klinični sliki, za katero so značilne ostro omejene, simetrično razporejene papule in plaki, pokriti s sivkasto srebrnkastimi luskami, najpogosteje na komolcih, kolenih, lasišču in v področju križa.

Diagnostične težave so pogoste pri postavitvi diagnoze luskavice v neznačilnih primerih, pri izoliranih luskavičnih spremembah (na koži lasišča, obraza, v gubah, na spolovilu, dlaneh in podplatih ter nohtih) in pri nekaterih boleznih, ki so klinično in včasih tudi histološko podobne luskavici. Izkušeni dermatolog v večini primerov prepozna luskavico, le redko je potrebna histopatološka preiskava.

Čeprav je histopatološka preiskava praktično edina preiskava za potrditev diagnoze luskavice, nam žal ni vedno v pomoč in ne zadošča vedno za potrditev klinične diagnoze. V takšnih primerih je v pomoč klinično–patološka korelacija. Tako kot klinična slika je tudi histološka slika v posameznem primeru odvisna od kliničnega videza in starosti torišča, lokalizacije in terapije, ki jo bolnik prejema. Dalj časa trajajoče kožne spremembe na značilnih lokalizacijah kažejo značilno histološko sliko. Novonastale diskretne in neznačilne kožne spremembe na neobičajnih lokalizacijah ne kažejo vedno značilne histološke simptomatike in so lahko diagnostični problem. Za zdaj še ne obstaja eksaktna laboratorijska preiskava za potrditev diagnoze luskavice.

Pri nekaterih bolnikih z luskavico so kožne spremembe izolirane oziroma omejene samo na kožo lasišča ali obraza, lahko se pojavijo samo v gubah v področju spolovila, pod dojkami, v trebušnih gubah, pod pazduho, samo na dlaneh in podplatih ali pa samo na nohtih. Takšne spremembe so sicer prisotne pri vseh oblikah luskavice in takrat diagnoza ni vprašljiva, vendar je velik diagnostični problem, kadar so te spremembe omejene samo na omenjena področja.

Luskavica na lasišču je prisotna pri 80 % bolnikov z luskavico. Torišča na lasišču so večinoma podobna spremembam na koži telesa, včasih so diskretna in težko prepoznavna, pogosto podobna seboroičnemu dermatitisu, v nekaterih primerih pa so zelo obsežna in prekrivajo celotno lasišče. V primerih ko je luskavica omejena samo na lasišče ali obraz, ne kaže tipične klinične slike in jo težko ločimo od diseboroičnega dermatitisa tudi s histopatološko preiskavo.

Inverzna oblika luskavice se pojavi pri približno 30 % bolnikov z luskavico, v približno 5 % pa so spremembe omejene samo na intertriginozne predele kože. Zaradi posebnih pogojev v omenjenih predelih (toplota, znojenje, kronična mehanična iritacija, vlažnost) ne pride do pojava lusk, značilnih za psoriazo, torišča kažejo videz ostro omejenih, bolj ali

manj infiltriranih eritematoznih plakov, katerih videz je pogosto močno spremenjen zaradi maceracije. V izoliranih primerih je diagnoza zelo zapletena, le s histopatološko preiskavo lahko ločimo inverzno luskavico od kroničnega intertriginoznega dermatitisa, benignega familiarnega pemfigusa ali glivične okužbe.

Palmoplantarna luskavica je zelo pogost pojav pri bolnikih z luskavico, a je velik diagnostični problem, ko je omejena samo na dlani in podplate. Značilne spremembe so ostro omejeni eritematozni plaki, pokriti z rumenkastimi keratozami, ki pogosto počijo, kar privede do nastanka globokih bolečih razpok, ki se počasi celijo. V primerih, kjer so spremembe omejene na kožo dlani in podplatov, jih je pogosto klinično in tudi histopatološko nemogoče ločiti od kroničnega ekcema, glivične okužbe, lihena ali palmoplantarne keratodermije. V teh primerih poskušamo s ustreznimi preiskavami izključiti alergijsko dogajanje in glivično okužbo ter seveda opravimo histopatološko preiskavo, ki pa pokaže tipično histološko sliko luskavice, le v zgodnji fazi bolezni. Klinično in histopatološko se spremembe pri luskavici na dlaneh in podplatih razlikujejo od sprememb na drugih lokalizacijah zaradi debeline rožene plasti. Histopatološka preiskava pokaže velikokrat značilnosti kroničnega ali subakutnega spongiotičnega dermatitisa. Pogosto je prisotna celo spongioza, ki bi naj govorila proti luskavici, čeprav je lahko posledica kronične iritacije in zdravljenja s kortikosteroidi in ne izključuje psoriaze. Menim, da je pri tej lokalizaciji luskavice histopatološka preiskava v pomoč le, če je histološka slika vsaj sumljiva. V takšnih zapletenih primerih je v veliko pomoč klinično–patološka korelacija!

Luskavične spremembe nohtov so prisotne pri približno polovici bolnikov z luskavico, ocenjuje se, da se v življenju spremembe na nohtih pojavijo približno pri 90 % vseh bolnikov. Izolirane luskavične spremembe na nohtih so prisotne pri 1–5 % bolnikov, pri bolnikih z luskavičnim artritisom pa pri približno 85 % bolnikov. Obolevnost luskavično spremenjenih nohtov pri bolnikih se povečuje s časom trajanja bolezni. Pojav luskavičnih sprememb na nohtih je pogosto pomemben znak za težjo obliko luskavice in pričetek luskavičnega artritisa. V izoliranih primerih je diagnoza zelo zapletena, kajti klinične spremembe so zelo podobne tistim, ki jih lahko vidimo pri drugih bolezenskih spremembah nohtov. V izoliranih primerih je, ob izključitvi drugih bolezenskih stanj in glivične okužbe, histopatološka preiskava edina možnost za potrditev diagnoze luskavice.

Palmoplantarna pustuloza je pogost pojav, omejen na kožo dlani in stopal, ki pogosto spremlja avtoimunske bolezni in motnje ščitnične funkcije. Razmejitev med palmoplantarno pustulozo in pustulozno luskavico dlani in stopal ni jasna, dopušča se možnost, da le gre za obliko luskavice. Diagnoza temelji predvsem na klinični sliki, saj je histološka slika obeh zelo podobna, pogosto enaka. Stanja, kot so pustularni bakterid, dishidroza, supurativni trajni akrodermatitis in še nekatera druga, etiološko neopredeljena stanja s podobno klinično sliko, dodatno zapletajo zmedo na tem področju, ki ni zgolj terminološka. Zaradi tega nekateri ocenjujejo palmoplantarno pustulozo kot nepojasnjeno avtoimunsko dogajanje s povečanim tveganjem za nastanek avtoimunskih revmatoloških obolenj.

Luskavici klinično in histološko podobne bolezni

Nekatere bolezni so zelo pogosto klinično in tudi histopatološko podobne luskavici in nam lahko delajo diagnostične težave.

Pityriasis rubra pilaris je redka eritematoskvamozna bolezen, ki jo v nekaterih primerih klinično in tudi histopatološko zelo težko ločimo od luskavice. Histopatološka diagnoza je zanesljiva le v približno polovici primerov; temeljna histološka značilnost je folikularna hiperkeratoza s parakeratozo na robovih folikularnega infundibula, parakeratoza je, za razliko od konfluentne pri luskavici, fokalna in se izmenjuje z ortokeratozo.

Lichen simplex chronicus je pogosti pojav na koži, ki včasih kaže luskavici podobne kožne spremembe in tudi znake psoriaziformnega dermatitisa, kar nam lahko dela težave pri postavitvi diagnoze luskavice. Histopatološka preiskava pri lichen simplex chr. praviloma pokaže neenakomerno zadebelitev epidermisa, parakeratozo v otočkih ter fibrozo v papilarnem dermisu, redki so primeri, ko bolezni histopatološko ne moremo ločiti od luskavice.

Reaktivni artritis le v 40 % kaže popolno klinično sliko, za katero so značilni artritis, uretritis in konjuktivitis, a v 80 % primerov bolnikov so prisotne spremembe na koži in sluznicah, ki se kažejo v obliki psoriaziformnih sprememb na dlaneh in podplatih (keratoderma blenorrhagicum), na glansu (balanitis circinata), na sluznici jezika (linqua geographica) ter subungvalne pustule z oniholizo. Spremembe na koži in sluznicah so zelo podobne tistim, ki jih vidimo pri luskavici in so lahko velik diferencialnodiagnostični problem tudi histopatološko. Klinično–histopatološka korelacija je v takšnih primerih pogosto potrebna, kajti histopatološke spremembe so pogosto popolnoma identične.

Parapsoriaza je terminološko zastareli pojem za skupino bolezni, ki kažejo le določeno morfološko medsebojno podobnost, a so včasih klinično podobne tudi luskavici (parapsoriaza v velikih in majhnih plakih, lihenoidna parapsoriazna kronična in akutna oblika). Histopatološka in imunohistokemijska preiskava v večini primerov decidirano ločita omenjene entitete od luskavice.

Pityriasis rosea je pogosta kožna bolezen pri mlajših ljudeh, ki jo včasih težko ločimo od sveže erupcije kapljaste oblike luskavice. Potek bolezni in histopatološka preiskava nedvoumno dokažeta pravo diagnozo.

Tinea, predvsem v prikriti obliki (tinea incognito), zelo pogosto kaže klinične značilnosti luskavice in neizkušenim zdravnikom lahko dela diagnostične težave. Mikološka in histopatološka preiskava potrdita pravilno diagnozo.

Sekundarni sifilis v sekundarnem stadiju kaže velikokrat psoriaziformne spremembe, zelo podobne tistim pri luskavici, in so lahko resen diagnostični problem za neizkušenega zdravnika. Histopatološka preiskava pokaže številne plazmatke v dermisu, serološka preiskava pa potrdi okužbo.

Pellagra, acrodermatitis enterophatica in glukagonom–syndrom so redke presnovne bolezni, ki se pogosto kažejo s spremembami na koži, ki so podobne luskavici. Sam potek bolezni in drugi bolezenski znaki v večini primerov zadoščajo za diferencialno diagnozo, a v nekaterih primerih celo histopatološka diferenciacija ni prepričljiva.

Mb. Bowen včasih kaže videz, podoben luskavici, in lahko predstavlja diagnostični problem celo izkušenemu zdravniku, čeprav gre za solitarno spremembo. Značilna histološka slika z

obsežno bizarno atipijo in mitozami potrdi diagnozo začetnega malignoma.

Kronični dermatitis na mestih kroničnega mehaničnega draženja ter **verukozne oblike lihena in nevrodermitisa** so pogosto klinično podobne luskavičnim plakom. V teh primerih histopatološka preiskava potrdi pravo diagnozo.

Epidermalni nevus je papuloskvamozna dermatoza, ki lahko včasih, čeprav ima značilno klinično sliko, kaže videz linearne oblike luskavice in jo težko klinično in tudi histopatološko ločimo od luskavice.

Literatura

Weedon D, ed. Weedon's skin pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.

Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler, eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009.

Kansky A, Miljković J, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009.

Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

Mateja Dolenc–Voljč

Luskavica: klinična slika

Luskavica se klinično izraža s širokim spektrom kožnih sprememb. Za bolezen je značilna velika variabilnost v poteku bolezni, intenzivnosti in razširjenosti kožnih žarišč. Pojavi se v različnih starostnih obdobjih, zelo redki pa so prvi znaki bolezni v zgodnjem otroštvu ali v visoki starosti. V večini primerov traja vse življenje, popolne spontane regresije so redke. Poteka bolezni vnaprej ne moremo predvideti. Pri tipu 1, ki se pojavi v 2. ali 3. desetletju življenja, lahko pričakujemo težji potek v primerjavi s tipom 2, ki se pojavi po 40. letu starosti. S staranjem prebivalstva opažajo pojav tretjega vrha obolevnosti v 7. desetletju življenja.

Glede na potek ločimo kronično stabilno, eruptivno (kapljično) in eksudativno (vlažno) luskavico. Na potek bolezni lahko vplivajo številni dejavniki, poleg genetske predispozicije tudi način življenja, nezdrave razvade (alkoholizem, kajenje), UV–žarki, letni čas, pridružene bolezni drugih organov, nekatera sistemska zdravila, bakterijske ali virusne okužbe, HIV–okužba, stresne situacije, lokalni dražilni dejavniki ter nekateri hormonski in metabolni vplivi. Na pojav posameznih oblik bolezni vplivata tudi starost in spol.

Klinično se manifestira z raznovrstnimi vzbrstmi (eflorescencami), na značilen ali neznačilen način. Najbolj značilni trias kožnih sprememb je eritem, odebeljenost kože in luščenje, ki so posledica akantoze povrhnjice, motnje keratinizacije, vnetnega celičnega infiltrata in pomnoženih kapilar v papilarnem sloju usnjice. Žarišča so različnih velikosti, od bucikine glavice do več decimetrov. Pri večini oblik se najprej pojavi rožnata luščeča makula, nadaljnji razvoj bolezni pa vodi v pojav različnih eflorescenc. Poleg makul, papul in plakov lahko opažamo tudi pustule, papulovezikule, fisure, ragade, maceracijo, kruste ali eritrodermijo. Izgled kožnih sprememb je v precejšnji meri odvisen od lokalizacije žarišč. Poznamo različne klinične oblike luskavice.

Navadna luskavica

Navadna luskavica (psoriasis vulgaris) je najpogostejša oblika luskavice. Pojavi se pri približno 80 % vseh bolnikov z luskavico. Primarno se pojavijo eritematozne makule, ki se v nekaj dneh pričnejo luščiti in se odebelijo v papule ali plake. Eritem ima značilno rdečo barvo, ki spominja na barvo lososa. Pri manj pigmentiranih ljudeh je eritem svetlejši, pri temnopoltih pa odsoten. Na nogah so žarišča včasih lividne barve. Žarišča luskavice so ostro omejena. V začetnem stadiju je luščenje blago, v nadaljnjem poteku bolezni pa se sloj lusk odebeli in pri nezdravljenih bolnikih naplasti v debele obloge. Luske so srebrnkaste ali belkaste barve in neadherentne (slika 1). Kadar so žarišča prisotna nad sklepi, se v poteku kožnih linij lahko pojavijo ragade.

Za navadno luskavico so značilni nekateri fenomeni, ki nam lahko pomagajo pri postavitvi diagnoze. Če luske postrgamo, so podobne ostružkom sveče – *fenomen stearinske sveče.* Ko

odstranimo zadnji sloj lusk, na koncu ostane tanek sloj povrhnjice z drobnimi pikčastimi krvavitvami – *Auspitzov fenomen*. Ta fenomen ni prisoten pri inverzni in pustulozni luskavici. Kadar je luščenje odsotno, ga lahko izzovemo s praskanjem. Na mestu nespecifičnega draženja, praskanja ali po poškodbi se v 2–6 tednih pojavi luskavična vzbrst – *Köbnerjev fenomen* (*izomorfni dražilni učinek)*. Pozitiven je pri približno četrtini bolnikov z luskavico in se pojavi le v aktivni fazi bolezni. Sprožijo ga lahko tudi sončne opekline, virusni in medikamentozni izpuščaji. Na mestih, kjer je koža dobro prekrvljena, je luskavični plak lahko obkrožen z belkastim robom, ki je posledica vazokonstrikcije žilja v okolici aktivnega plaka (*Woronoffov obroč*).

Slika 1. Navadna luskavica

Predilekcijska mesta navadne luskavice so komolci, kolena, glutealni in lumbosakralni predel, popek, koža za uhlji in lasišče. Komolci so prizadeti pri približno 70 % bolnikov in kolena pri 50 %. Pri razširjeni obliki se pojavi na različnih predelih trupa in okončin, običajno na bolj mehanično obremenjenih področjih. Pri otrocih so žarišča lahko prisotna tudi na obrazu, kar pri odraslih redko opažamo.

Žarišče je lahko eno samo, večinoma pa jih je več in so razporejena bolj ali manj simetrično. V začetku so okrogle ali ovalne oblike, velikosti od 1 do več cm. Z napredovanjem žarišč na robu in regresijo v sredini se po več tednih ali mesecih oblikujejo obročasti plaki (psoriasis annularis). Z združevanjem anularnih žarišč nastajajo plaki vijugaste oblike (psoriasis gyrata), valovitega videza (psoriasis serpiginosa) ali podobni zemljevidu (psoriasis geographica). Redkejša je folikularna oblika, kjer vidimo za bucikino glavico velike luščeče papule, običajno v predelu komolcev in kolen, pogosteje pri otrocih.

Pri navadni luskavici bolniki nimajo splošnih simptomov, bolezen pa pomembno vpliva na njihovo socialno življenje, psihično razpoloženje in kakovost življenja. Žarišča so pri nekaterih bolnikih nesrbeča. Močan srbež je lahko odraz zaskrbljenosti ali depresije.

Obsežnost in intenzivnost navadne luskavice merimo z indeksom PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Za vsako področje telesa (glava, trup, zgornje okončine, spodnje okonči-

ne) izmerimo površino prizadete kože (stopnje 0–6), posebej pa tudi intenzivnost eritema, luščenja in induracije žarišč (stopnje 0–4; odsotno, blago, zmerno, hudo, zelo hudo). Indeks PASI lahko variira med 0 in 72. Ročno izračunavanje je zamudno, izračun nam poenostavijo PASI–kalkulatorji. Indeks PASI uporabljamo v vsakdanji praksi za oceno intenzivnosti bolezni in za oceno uspešnosti zdravljenja.

Diferencialna diagnoza

Pri značilni klinični sliki je ugotovitev diagnoze enostavna in jasna že pri prvem pregledu. Včasih pa je eritem blag, rob žarišč zabrisan, luščenje diskretno ali odsotno, kar oteži zanesljivost klinične presoje. Neznačilne spremembe opažamo, kadar so se bolniki predhodno že zdravili, v primeru iritacije kože z zunanjimi dejavniki, če je sočasno pridružena druga kožna bolezen ali če luskavica iz kronične in stabilne oblike prehaja v nestabilno. V primeru edema goleni ali kroničnega venskega popuščanja lahko v žariščih opažamo purpurozne makule.

Na trupu in okončinah je vulgarni luskavici lahko podobna tinea, parapsoriaza, zgodnji stadij mycosis fungoides, numularni ekcematoidni dermatitis, netipični atopijski dermatitis, redkeje tudi pityriasis rosea, sekundarni sifilis in pityriasis rubra pilaris v začetnem stadiju. Generalizirani luskavici je lahko podoben psoriaziformni medikamentozni izpuščaj. Na golenih je luskavico včasih težko razlikovati od numularnega ekcematoidnega dermatitisa, lichen simplex chronicus in hiperkeratotičnega lichen planusa. V nejasnih primerih je potrebna histološka preiskava.

Kapljična luskavica

Kapljična luskavica (psoriasis guttata) nastane akutno, sprožilni dejavnik je najpogosteje streptokokna okužba žrela ali druga okužba zgornjih dihal. Je redkejša oblika, pojavi se v približno 10 % vseh primerov luskavice. Pogostejša je pri otrocih in mlajših odraslih. Žarišča se pojavijo generalizirano in bolj ali manj simetrično po trupu in proksimalnih delih okončin, lahko tudi na lasišču, na obrazu in uhljih. V fazi razvoja bolezni so prisotne manjše neznačilne makule z blagim luščenjem. V nekaj dneh se razvijejo luščeče papule, velikosti od 1 mm (punktatne) do 1 cm v premeru, okrogle ali ovalne oblike.

Med vsemi oblikami luskavice ima kapljična najbolj ugodno prognozo. V nekaj mesecih mine, pri nekaterih bolnikih pa preide v navadno luskavico.

Diferencialno diagnostično prihaja v poštev pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rosea, sekundarni sifilis in psoriaziformni medikamentozni izpuščaj.

Klinične posebnosti luskavice glede na lokalizacijo

Na posameznih predelih kože je klinična slika luskavice zaradi anatomskih ali funkcionalnih posebnosti kože spremenjena. Razlike v kliničnem poteku opažamo na lasišču, dlaneh in stopalih, v genitalnem in perigenitalnem predelu ter v kožnih pregibih.

Luskavica lasišča je ena izmed najpogostejših lokalizacij luskavice. Na lasišču se pogosto pojavi prej kot na drugih predelih telesa. Prisotni so lahko posamezni ali številni diskretno luščeči eritemi različnih velikosti. Pri nezdravljenih bolnikih so vidni ostro omejeni in infiltrirani eritematozni luščeči plaki. Predilekcijsko mesto je okcipitalni predel in rob lasišča, lahko pa so razporejena difuzno. Žarišča včasih prehajajo 1–2 cm čez rob lasišča na stranski del obraza, na zadnji del vratu in predel kože za uhlji. Lasni mešički niso prizadeti in izpadanja las praviloma ni.

Posebna klinična entiteta luskavice na lasišču je tinea (pityriasis) amyantacea, za katero so značilni debeli sloji lusk, čvrsto pritrjeni na lasišče in lase. Pri tej obliki se lahko pojavi izpadanje las in včasih tudi brazgotinska alopecija. Pogostejša je pri otrocih in mlajših odraslih.

Pri luskavici lasišča prihaja diferencialno diagnostično v poštev predvsem seboroični dermatitis, pri katerem pa je eritem manj izražen in žarišča manj ostro omejena. Pri otrocih je lahko podobnega videza tinea capitis, atopijski dermatitis s sekundarno okužbo, pri odraslih pa žarišča dermatomiozitisa na lasišču.

Sebopsoriasis je posebna entiteta, pri kateri so klinične značilnosti seboroičnega dermatitisa in luskavice prisotne sočasno in jih med seboj težko razlikujemo. Žarišča so prisotna na lasišču, lahko pa tudi na seboroičnih predelih obraza (okoli obrvi, v nazolabialni gubi, na bradi) in v predelu uhljev (slika 2). Lahko se pojavijo tudi pod plenicami pri dojenčkih ali v pregibih pri starejših ljudeh s prekomerno telesno težo.

Slika 2. Sebopsoriasis v predelih obraza (v nazolabialni gubi, na bradi) in v predelu uhljev.

Luskavica dlani in podplatov se pojavi v sklopu navadne luskavice ali kot samostojna oblika. Prisotne so eritematozne luščeče makule ali plaki, ki so manj ostro omejeni kot na drugih predelih telesa. Hiperkeratoza in luščenje kože je različne intenzivnosti. Pri izrazitejši hiperkeratozi so v poteku kožnih linij prisotne boleče, plitke ali globoke razpoke (slika 3a in 3b). Možne so mešane oblike luskavice dlani in stopal, kjer je poleg opisanih sprememb prisotna tudi palmoplantarna pustulozna luskavica.

Sliki 3a in 3b. Luskavica dlani in podplatov.

Na dorzalni strani rok so žarišča luskavice razporejena predvsem nad interfalangealnimi in metakarpofalangealnimi sklepi, kot odebeljena in luščeča koža temneje rdeče barve. Zaradi izpostavljenosti rok zunanjim dražilnim vplivom je sočasno lahko pridružen kontaktni alergijski ali kontaktni iritativni dermatitis.

Klinično je luskavico dlani in stopal težko ločiti od kroničnega kontaktnega alergijskega dermatitisa (vulgarnega ekcema), tinee, palmoplantarne oblike lichen planus in dednih palmoplantarnih keratodermij.

O **inverzni luskavici** govorimo, kadar so žarišča luskavice prisotna v pregibih velikih sklepov, predvsem ingvinalno, genitalno (na vulvi in penisu), v glutealnem predelu, pazduhah in pri ženskah pod dojkama. Kot intertriginozni predel obravnavamo tudi kožno gubo za uhlji, zunanji sluhovod in popek, pri debelih ljudeh pa tudi gube na vratu. Inverzna luskavica je lahko prisotna sočasno z vulgarno luskavico na drugih predelih kože. Kot izolirana oblika je redkejša.

Pogostejša je pri starejših ljudeh, predvsem po 60. letu starosti, dejavnik tveganja za njen pojav je tudi prekomerna telesna teža. Pri otrocih je redka. V kožnih gubah se lahko pojavi kot primarna bolezen ali pa jo preko Köbnerjevega fenomena sproži druga kožna bolezen (seboroični dermatitis, kandidoza, bakterijski intertriginozni dermatitis).

Zaradi vlažnega in toplega okolja in drgnjenja kože je klinična slika manj značilna. Žarišča so ostro omejena in značilne barve, plaki pa so tanjši in luščenje blago ali odsotno. Na dnu kožne gube je pogosto prisotna fisura. V primeru prekomerne vlažnosti ali inkontinence je pridružena maceracija. Na penisu je neredko edini znak luskavice ostro omejena makula ali plak značilne barve, luščenje pa je blago ali odsotno. Na koži genitalnega predela so žarišča luskavice pogosto prisotna hkrati z žarišči na drugih predelih, po nekaterih ocenah jih ima do 45 % bolnikov, izolirana luskavica genitalnega področja pa je zelo redka.

Klinična ugotovitev diagnoze je težja kot pri vulgarni luskavici. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev seboroični dermatitis, kandidoza, tinea, kontaktni alergijski ali kontaktni iritativni dermatitis, bakterijski intertriginozni dermatitis, redkeje Hailey–Haileyjeva

bolezen. Možna je sočasna prisotnost inverzne luskavice in kandidoze ali druge bolezni. Na penisu lahko izgleda podobno kandidamicetični balanitis, Zoonov balanitis, Bownova bolezen, lichen planus ali balanitis v sklopu Reiterjeve bolezni.

Luskavica nohtov se lahko pojavi pri vseh oblikah luskavice. Pridružena je pri 25 do 50 % bolnikov z luskavico, pri težjih oblikah pri 70 do 80 % bolnikov. Pogostejša je pri ljudeh po 40. letu starosti. Približno polovica bolnikov ima zaradi prizadetosti nohtov bolečine v predelu obolelih nohtov, pri približno 15 % bolnikov pa je oteženo opravljanje vsakodnevnih aktivnosti. Hujše spremembe na nohtih so prisotne, če se luskavica kože pojavi zgodaj in če poteka težje. Obstaja tudi pozitivna korelacija med luskavico nohtov in luskavičnim artritisom. Spremembe na nohtih so lahko prisotne prej kot luskavični artritis, v tem primeru jih obravnavamo kot možen napovedni dejavnik za kasnejši pojav artritisa. Luskavica nohtov korelira tudi s telesno težo. Izolirana luskavica nohtov, brez prizadetosti kože, se pojavi pri 1–5 % bolnikov.

Luskavica prizadene nohtno ležišče in nohtni matriks in posledično tudi nohtno ploščo. Prizadetost nohtnega matriksa povzroči punktiformne vdolbinice (foveole), levkonihijo, eritem v predelu nohtne lunice in različne stopnje distrofije nohta. Punktiformne vdolbinice so najpogostejši znak na nohtih, pojavijo se pri 70 % bolnikov z luskavico nohtov. V sklopu distrofije lahko opažamo brazde, vzdolžne brazde ali popolno distrofijo nohta.

Luskavica podnohtja se manifestira z oniholizo, razbarvanjem v obliki oljnega madeža, podnohtnimi krvavitvami in subungvalno hiperkeratozo (slika 4). Podnohtne krvavitve prepoznamo po tankih vzdolžno potekajočih temnejših linijah. Sprememba barve z videzom oljnega madeža je posledica psoriatičnega plaka pod neprizadeto nohtno ploščo. Luskavici nohtov se sekundarno lahko pridruži kolonizacija nohtov s kvasovkami *Candida* spec., predvsem na nohtih rok.

Slika 4. Luskavica nohtov.

Stopnjo prizadetosti nohtov v sklopu luskavice lahko objektivno izmerimo z indeksom NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Vsak noht razdelimo v 4 kvadrante in v vsakem kvadrantu ocenjujemo, ali so prisotni znaki prizadetosti nohtnega matriksa (pikčaste vdolbinice, levkonihija, distrofija), posebej pa še, ali so prisotni znaki luskavice podnohtja (oniholiza, oljni madež, podnohtna hiperkeratoza in podnohtne krvavitve). Za vsak noht lahko znaša maksimalna vrednost indeksa 8, za 10 nohtov 80 in za 20 nohtov 160. NAPSI–indeks je

preprosto in objektivno merilo za oceno prizadetosti nohtov in za oceno uspešnosti zdravljenja, vendar ga v praksi redko uporabljamo.

Diferencialno diagnostično prihaja na nohtih rok v poštev oniholiza zaradi številnih drugih vzrokov in glivične okužbe nohtov. Na nohtih nog v diferencialni diagnozi pogosteje razmišljamo o onihomikozi, povzročeni z dermatofiti. Možna je sočasna prisotnost luskavice in glivične okužbe. Ob sumu na onihomikozo opravimo mikološki pregled nohtov.

Eritrodermična luskavica se pojavi pri 1–2 % bolnikov z luskavico. Nastane lahko kot posledica postopne generalizacije vulgarne luskavice v plakih (slika 5). Prognoza je v tem primeru dobra. Lahko pa se pojavi akutno z generaliziranim eritemom, značilna žarišča luskavice so v tem primeru odsotna. Prizadeti so vsi predeli telesa, predvsem trup in okončine, lahko tudi obraz in lasišče. V ospredju je generaliziran eritem, luščenje pa je blažje kot pri navadni luskavici. Eritrodermična oblika je pogostejša pri bolnikih z luskavičnim artritisom. Eritrodermijo lahko spremlja srbež, pogosteje pa občutek pečenja in utesnjene kože. Bolnik je pogosto tudi splošno prizadet. Sprožilni dejavnik je lahko okužba, zdravljenje z antimalariki, iritacija kože ob zdravljenju s katrani, fototerapija, UV–žarki, ukinitev kortikosteroidov, hipokalcemija, včasih pa je vzrok neznan.

Slika 5. Eritrodermična luskavica.

Zaradi hude prizadetosti kože so pridruženi številni metabolni zapleti in posledično motnje v delovanju drugih organov. Generalizirana vazodilatacija kože povzroči motnjo v termoregulaciji, pojavi se hipotermija in pri povišani temperaturi okolja hipertermija. Izguba proteinov skozi kožo se enormno poveča in znaša med 5 in 30 g/m^2/dan (v normalnih pogojih 0,5 do 1 g/dan). Hipoalbuminemija sproži periferne edeme. Zaradi okvarjene barierne funkcije kože se poveča transepidermalna izguba vode, posledično sledi dehidracija, ledvično popuščanje in elektrolitsko neravnovesje. Povečajo se tudi izgube železa, folatov in vitamina B12. Pri starejših bolnikih se lahko pojavi slabokrvnost. Povečan utripni volumen lahko poslabša ali sproži srčno popuščanje. Eritrodermija povzroči motnje v imunskem sistemu, v krvi lahko zaznamo hipergamaglobulinemijo. Bolniki so dovzetnejši za sistemske okužbe. Po več te-

dnih sledi difuzni efluvij, prečne brazde in odebeljenost nohtov, po več mesecih pa motnje pigmentacije kože, lihenifikacija in dermatopatska limfadenopatija. Pri starejših bolnikih, ki že imajo pridružene bolezni srca in ožilja ali bolezni ledvic, eritrodermija povzroči življenjsko ogrožajoče stanje. Pri mlajših bolnikih je zapletov manj ali pa se pojavijo kasneje. Bolnik z luskavično eritrodermijo potrebuje bolnišnično zdravljenje.

Pustulozna luskavica

O pustulozni luskavici govorimo, kadar so v luskavičnih žariščih makroskopsko prisotne pustule. Ločimo več podtipov pustulozne luskavice, delimo pa jih na lokalizirane in generalizirane oblike. Med lokalizirane oblike uvrščamo palmoplantarno pustulozno luskavico in supurativni trajni akrodermatitis. Generalizirane oblike vključujejo generalizirano pustulozno luskavico, akutno generalizirano luskavico von Zumbusch, infantilno in juvenilno obliko ter impetigo herpetiformis v nosečnosti. Klasifikacija pustuloznih luskavic v literaturi ni enotna.

Palmoplantarna pustulozna luskavica poteka kronično, s pogostimi ponovitvami in je odporna na zdravljenje. Pogostejša je pri kadilcih, v 90 % so bolniki kadilci ali so kadili v preteklosti. Obolevajo ljudje po 50. letu starosti, redkeje mlajši. Trikrat pogostejša je pri ženskah, pri njih se neredko pojavi v času mene. Sprožijo jo lahko okužbe, stresni dejavniki ali pa nastane brez znanega sprožilnega dejavnika. Etiopatogeneza ni natančno pojasnjena. Nekateri menijo, da gre za posebno entiteto nevtrofilne kožne bolezni.

Pustule se pojavijo akutno in na predhodno nespremenjeni koži dlani in/ali podplatov. Patohistološki substrat pustule je akumulacija nevtrofilcev – Kogojeva spongiformna pustula. Primarno so sterilne. V začetni fazi včasih vidimo eritematozne makule ali vezikulam in papulam podobne drobne vzbrsti v nivoju kože. Pustule so velikosti 1–2 mm v premeru in ob akutnih poslabšanjih včasih obdane z eritematoznim robom. Sprva so rumene, nato vsebina preko rumenorjave potemni v temno rjavo barvo. Včasih je vsebina hemoragičnega videza. Na koncu se oluščijo z rjavkasto krusto. Pri bolniku vidimo pustule v različnih fazah razvoja (slika 6). Včasih se pojavi po več pustul hkrati v gručah in se med seboj združujejo v pustulozna jezerca. Na hrbtišču dlani ali stopal so odsotne. Pridružena je lahko hiperkeratoza z razpokami.

Slika 6. Pustulozna luskavica dlani.

Na dlaneh so prve spremembe pogosto opazne na tenarju, pojavijo pa se tudi na hipotenarju in centralno na dlaneh. Na podplatih so eflorescence prisotne predvsem v predelu stopalnega loka, na lateralnem robu stopal ter zadaj in lateralno na peti. Prsti nog praviloma niso prizadeti. Žarišča so praviloma simetrična, običajno pa je na eni dlani ali podplatu žarišč več.

Diferencialno diagnostično prihaja v poštev tinea ali kontaktni alergijski dermatitis s sekundarno bakterijsko okužbo, v večini primerov pa se klinični potek in videz teh bolezni razlikuje.

Palmoplantarni pustulozni luskavici je lahko pridružen periferni artritis, spondiloartropatija, kronični multifokalni ponavljajoči se osteomielitis, nekateri so opažali tudi prisotnost antigliadinskih protiteles, hipertiroidizem in hipotiroidizem in večje tveganje za pojav sladkorne bolezni. Lahko je del SAPHO–sindroma, kjer je poleg pustuloze prisoten sinovitis, akne, hiperostoze in osteitis sternoklavikularnega, sternomandibularnega ali drugih sklepov.

Supurativni akrodermatitis (acrodermatitis continua suppurativa) je prvi opisal Hallopeau leta 1890. Obravnavamo ga kot pustulozno luskavico, omejeno na distalno falango prstov rok ali nog. Poteka kronično in pri starejših bolnikih lahko preide v generalizirano pustulozno obliko. Pojavi se v poznih srednjih letih ali v starosti, redko pri otrocih ali mlajših odraslih. Pogostejši je pri ženskah in pri ljudeh s HLA–B27–histokompatibilnostnim sistemom.

Na eritematozni koži prstne jagodice se pojavijo 1–3 mm velike sterilne pustule, pogosteje na prstih rok. Običajno so spremembe omejene na en prst in so prisotne v bližini nohta. Pustule se med seboj združujejo v pustulozna jezerca, ko se zasušijo, se luščijo, pojavijo se ragade. Pod krustami nastajajo nove pustule. Žarišče počasi napreduje v proksimalni smeri in bolj na fleksorni strani prsta. Eritem, pustule in luščenje se kronično ponavljajo in so zelo odporni na zdravljenje. Žarišča so lahko srbeča, pogosteje pa oboleli prst boli in otežuje opravljanje osnovnih dejavnosti.

Pustule se pojavljajo tudi na nohtnem ležišču in povzročijo eritematozno razbarvanje in oniholizo. Noht je v distalnem predelu odlomljen, pridružena je paronihija. Spremembe nohta so ireverzibilne, v nadaljnjem poteku bolezni noht postane distrofičen in propade. Distalna falanga postane odebeljena in daje videz betičastega prsta. Lahko je pridružena osteoporoza ali osteoliza distalne falange. Na jeziku se lahko pojavijo fisure ali anularne lise, ki spominjajo na geografski jezik. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev bakterijska ali glivična paronihija, kandidoza, kontaktni alergijski dermatitis, redkeje herpetična okužba in enteropatski akrodermatitis.

Generalizirana pustulozna luskavica je redka oblika, ki nastane zaradi generaliziranega poslabšanja prej navadne luskavice. V eritematoznih in luščečih žariščih se pojavijo številne pustule. Ob pojavu poslabšanja ob robu žarišč opazimo drobne, za bucikino glavico velike papule in drobne pustule, kar nakazuje prehod kronične stabilne luskavice v nestabilno fazo. Potek je akuten, subakuten ali redkeje kroničen in običajno ni tako težak kot pri akutni generalizirani pustulozni luskavici von Zumbusch. Poslabšanje je prehodno in bolezen se kasneje vrne v kronično stabilno obliko. Sprožijo jo lahko številni dejavniki: ukinitev zdravljenja s kortikosteroidi, pri nekaterih bolnikih ukinitev ciklosporina, lokalna iritacija s katranom, okužbe, nosečnost, hipokalcemija v povezavi s hipoparatiroidizmom, opažali so

jo tudi po nekaterih zdravilih (salicilati, jod, litij, fenilbutazon, oksifenbutazon, progesteron, terbinafin, amfebutamon).

Akutna generalizirana pustulozna luskavica von Zumbusch ima med vsemi oblikami luskavice najtežji potek. Obravnavamo jo kot sindromsko bolezen s težko sistemsko prizadetostjo. Pojavi se stokrat redkeje kot navadna luskavica, obolevajo pa bolniki po 50. letu starosti. V zadnjih letih se pojavljajo predlogi, da bi jo uvrstili med nevtrofilne kožne bolezni.

Potek je fulminanten in bolnik življenjsko ogrožen. Na koži se najprej pojavijo pekoče eritematozne makule, na njih se hitro pojavijo številne pustule velikosti 1–3 mm. Najprej se žarišča pojavijo v intertriginoznih predelih, nato se hitro razširijo na trup in okončine, prizadete so tudi dlani in stopala ter genitalni predel. Žarišča se med seboj združujejo v nepravilno oblikovane circinarne oblike (slika 7). Prizadenejo lahko celotno površino kože. Pustule se med seboj združujejo in v obsežnih rumenkastih krustah grobo luščijo. Obraz je redkeje prizadet, pri najhujših oblikah pa se eritem, pustule in edem pojavijo tudi na obrazu. Pojav novih pustul in eritemov poteka kontinuirano ali v zagonih. Na ustni sluznici bukalno so prisotne belkaste lise in na jeziku anularne lise geografskega vzorca.

Slika 7. Generalizirana pustulozna luskavica von Zumbusch.

Bolnik postane v nekaj dneh hudo prizadet. Kožne spremembe spremlja povišana telesna temperatura, mrzlica in slabo počutje. V krvi je prisotna levkocitoza z visokim deležem nevtrofilcev in limfopenijo, močno povišan CRP in sedimentacija, elektrolitsko neravnovesje, hipoalbuminemija, hipokalcemija, znižana je vrednost cinka. Povišane vrednosti jetrnih transaminaz in bilirubina so posledica hepatopatije in holestatske zlatenice nejasne patogeneze. Pridružena je lahko oligurija in ledvično popuščanje. Večje je tveganje za pojav venske tromboze in pljučne embolije ter sekundarne bakterijske okužbe kože s *Staphylococcus aureus*. Klinično in laboratorijsko je stanje težko ločiti od sepse.

Potrebna je hitra uvedba ustreznega zdravljenja, zdravilo izbora so zaviralci TNF–alfa. Po 2–3 mesecih se pojavi telogeni efluvij in prečne brazde na nohtih. Pri tretjini bolnikov so ugotavljali tudi pridruženost poliartritisa. Pogoste so ponovitve.

Herpetiformni impetigo (impetigo herpetiformis) je zelo redka oblika generalizirane pustulozne luskavice nepojasnjene etiopatogeneze, ki se pojavi v drugi polovici nosečnosti. Bolezen poteka s težko prizadetostjo kože in sistemskimi znaki ter ogroža življenje matere in otroka. V naslednji nosečnosti se lahko ponovi.

Klinični potek je podoben akutni generalizirani pustulozni luskavici. Akutno se pojavi eritem intertriginoznih predelov, ki se hitro razširi na trup in okončine. Na eritemskih žariščih se v kratkem času pojavijo številne pustule, ki se hitro posušijo in grobo luščijo. Eritemi s pustulami se širijo centrifugalno, na robu žarišč in centralno regredirajo, med seboj pa združujejo v različne obročaste in serpiginozne oblike. Nastane lahko eritrodermija. Na ustni sluznici in jeziku so lahko prisotne belkaste lise.

Bolnice imajo povišano telesno temperaturo in mrzlico, pridružene so lahko bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, mišični krči, ledvično in srčno popuščanje. Med laboratorijskimi znaki je prisotna levkocitoza, povišana sedimentacija, pogosto tudi hipokalcemija in hipoalbuminemija.

Klinično neznačilne oblike luskavice

Neznačilne oblike luskavice so redke. Pri otrocih se luskavica lahko manifestira z neznačilnim dermatitisom na prstih ali med prsti nog. Pojavi se lahko s sliko blefaritisa in pridruženim eritemom in luščenjem vek. V okolici ustnih kotov lahko posnema angularni heilitis in se širi na lica. Pri dojenčkih je možen pojav pod plenicami. Pri otrocih so včasih edini znak luskavice punktiformne vdolbinice na nohtih rok, ki trajajo več let, preden se pojavijo žarišča na koži.

Pri odraslih je lahko na koži goleni prisotna verukozna oblika luskavice. Na iztezni površini okončin se včasih razvijejo neobičajno odebeljeni plaki z izrazito hiperkeratozo in zelo debelim slojem adherentnih lusk, oblikovanih v stožčaste ali konične oblike (rupioidna ali elefantina oblika). Na dlaneh in podplatih je luskavica včasih lihenoidnega videza. Zelo redka je linearno potekajoča luskavica unilateralno brez prisotnosti drugih žarišč, ki spominja na linearni verukozni epidermalni nevus.

Literatura

Arzenšek J, Miljković J. Eritematoskvamozne dermatoze. V: Kansky A, Miljković J, ur. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 201– 213.

Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford: Blackwell; 2010. p. 20.9–20.54.

Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 506–526.

van der Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp 135–148.

Marks R. The inflammatory scaling dermatoses. In: Marks R, ed. Skin diseases in old age. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1999. p. 56–66.

Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 (Suppl. 1): 15–21.

Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197–204.

Iztok Holc

Luskavica: luskavični artritis

Uvod

Spondiloartritisi (SpA) so skupina sorodnih bolezenskih stanj, za katere so značilne skupne klinične, radiografske in genetske lastnosti: sakroiliitis in vnetje hrbtenice, periferni artritis in entezitis, izvensklepne manifestacije ter povezava s humanim levkocitnim antigenom (HLA)–B 27. SpA delimo na pretežno aksialne in pretežno periferne SpA. V to skupino bolezni spadajo ankilozirajoči spondilitis, reaktivni artritis, artritis, povezan s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), juvenilni kronični artritis, nediferencirani SpA in luskavični artritis (LA). Posamezno bolezen je včasih težko prepoznati, saj se njihove klinične slike prepletajo. Spremljanje in zdravljenje teh bolezni je dostikrat usmerjeno glede na klinične manifestacije in ne glede na posamezno diagnozo. Klinične predstavitve SpA so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1: Klinične predstavitve spondiloartritisov

KLINIČNE PREDSTAVITVE SPONDILOARTRITISOV
Bolezenske podvrste • Ankilozirajoči spondilitis • Luskavični artritis • Reaktivni artritis • Artritis ob KVČB • Juvenilni spondiloartritis • Nediferencirani spondiloartritis
Klinične slike **Revmatološki znaki** • Aksialna prizadetost • Periferni artritis • Entezitis **Izvensklepni znaki** • Akutni anteriorni uveitis • Prizadetost srca (blok prevajanja, aortna insuficienca)
Genetsko ozadje • Družinska anamneza • Antigen HLA–B 27
Specifični znaki • Luskavica • KVČB

Legenda: KVČB = kronična vnetna črevesna bolezen, HLA = humani levkocitni antigen

Luskavični artritis

Luskavica je pogosta kožna bolezen bele rase (kavkazijcev) in se pojavlja v približno 1–3

%. Redka je pri drugih etničnih skupinah, npr. pri afrokaribskem poreklu in pri ameriških Indijancih (0–0,3 %). Oba spola sta enako prizadeta. Do 40 % bolnikov z luskavico razvije LA v 5–10 letih od začetka bolezni. Praviloma luskavica nastopi pred razvojem artritisa, v 20 % se razvijeta sočasno, pri 15 % pa se prej razvije artritis. Običajno se luskavični artritis pojavi med 30. in 50. letom starosti, lahko pa se pojavi tudi v otroštvu. Med zagoni in remisijami luskavičnih artritisov in luskavice ni povezave. Za LA so značilni sinovitis, entezitis, daktilitis in spondilitis. Luskavica in LA imata podobne patofiziološke mehanizme. Mnogokrat LA ni diagnosticiran. Bolniki z LA imajo zmanjšano kvaliteto življenja, zmanjšano produktivnost in povečan absentizem. Pogosto so v čustvenem stresu.

Patofiziologija luskavičnega artritisa

Patogeneza LA ni pojasnjena, zraven genetskih vplivov so pomembni tudi dejavniki okolja in imunski mehanizmi. Približno 40 % bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo. Sorodniki prvega reda 50–krat pogosteje zbolijo zaradi LA kot splošna populacija. Prav tako je konkordanca pri enojajčnih dvojčkih za LA 70 %. HLA–DR 4 je povezan s potekom artritisa po tipu revmatoidnega artritisa, HLA–B 38 in B 39 s periferno obliko artritisa in HLA–B 27 s sakroiliitisom in spondilitisom. Tudi genetske slike luskavice in LA se razlikujejo. Medtem ko je luskavica povezana z aleli HLA–C, je LA povezan z aleli HLA–B. Pri LA je povišan nivo proinflamatornih mediatorjev in znižan nivo antiinflamatornih mediatorjev. Povišan nivo proinflamatornih mediatorjev so našli v kožnih lezijah pri luskavici in tudi v sinoviji bolnikov z LA. Proinflamatorne mediatorje sproščajo številne celice, med njimi celice prirojene imunosti in pridobljene imunosti. Dendritične celice igrajo glavno vlogo v prirojeni imunosti in aktivnem imunskem odgovoru ter T–celičnem imunskem odgovoru. V luskavični koži in sinovialni ovojnici je prisotnih mnogo dendritičnih celic. Aktivirane dendritične celice prezentirajo antigen in tvorijo interferon alfa in proinflamatorne mediatorje, kot sta IL–12 in 23. T–celice odgovorijo na antigen, pride do proliferacije in diferenciacije v tip 1 in tip 17 T–celic pomagalk, ki sproščajo vnetne citokine. Aktivirane dendritične celice delujejo na keratinocite, levkocite, nevtrofilce, endotelne celice in vaskularne gladkomišične celice, kar vodi v dodatno proizvodnjo vnetnih mediatorjev. Angiogenezo opisujejo pri luskavici in pri LA, pri obeh so povišani označevalci angiogeneze.

Na zagon bolezni bi lahko vplivali tudi nekateri virusi in bakterije. Pri bolnikih, okuženih s HIV, je bolj izražena kožna oblika in agresivnejša sklepna oblika.

Klinična slika luskavičnega artritisa

Pri bolnikih z LA se pojavita bolečina in okorelost v prizadetih sklepih, ki traja zjutraj več kot 30 minut. Okorelost se stopnjuje pri dalj časa trajajočem mirovanju. 70 % bolnikov ima v anamnezi luskavico. Ob pregledu ugotavljamo bolečino pri gibanju in na palpacijo ob robu sklepa ter izliv, najpogosteje z asimetrično razporeditvijo. V 40–50 % so prizadeti distalni interfalangealni sklepi in hrbtenica. Pri 15 % bolnikov najdemo ob pregledu luskavico, ne da bi bolniki za to vedeli.

Luskavični artritis je kronična vnetna erozivna artropatija. V klinični sliki opazujemo pet

prekrivajočih se kliničnih vzorcev:

- asimetrični mono–/oligoartikularni artritis (~30 %; od 12 do 70 %)
- simetrični poliartritis (~45 %; od 15 do 65 %)
- vpletenost DIP–sklepov (54 %)
- aksialni (spondilitis in sakroiliitis) (50 %)
- pohabljajoči artritis (artritis mutilans) (<5 %)

Asimetrični mono–/oligoartikularni artritis je najpogostejša oblika LA s prizadetostjo proksimalnih in distalnih interfalangealnih sklepov rok in nog ter metatarzofalangealnih sklepov.

Simetrični poliartritis je po klinični sliki podoben revmatoidnemu artritisu. V 25 % imajo bolniki pozitivni revmatoidni faktor. Za to obliko pogosteje obolevajo ženske.

Vpletenost DIP–sklepov je pogosteje prisotna pri moških, artritis pa je ob spremembah praviloma oligoartikularen.

Aksialni (spondilitis in sakroiliitis) obliki se lahko pojavita samostojno ali pri vseh sklepnih oblikah, praviloma v kasnejšem obdobju, pogosteje pri moških.

Pohabljajoči artritis (artritis mutilans) je izjemno agresivno potekajoča oblika luskavičnega artritisa, ki nastane zaradi osteolize falangealnih in metakarpalnih kosti.

Slika 1. Pohabljajoči luskavični artritis

Nekateri bolniki imajo več vzorcev bolezni ali pa se med boleznijo spreminjajo. Praviloma se začne kot oligoartritis. Bolezen se lahko kaže kot artritis ali spondilitis, a je spondilitisu skoraj vedno pridružen tudi artritis, sam spondilitis pa je prisoten le pri 2–4 % bolnikov. Artritis distalnih interfalangealnih sklepov in mutilitantni artritis sta značilna za LA, a nista tudi najpogostejša.

Pojavi se lahko entezitis Ahilove tetive, plantarne aponevroze in na medenici. **Entezitis** je vnetje narastišč tetiv, ligamentov in sinovije na kost. Subklinični entezitis Ahilovih tetiv, ugotovljen z ultrazvokom (UZ), je pogostejši pri bolnikih z luskavico kot pri zdravi populaciji. Pojavi se lahko tudi tendosinivitis. **Daktilitis** je difuzna oteklina celotnega prsta na roki ali nogi, ki ga imenujemo klobasasti prst. Gre za oteklino prsta med metakarpofalangealnimi in interfalangealnimi sklepi zaradi vnetja tetivnih ovojnic. Ima jih vsaj polovica bolnikov z LA in napovedujejo progresivne radiološke spremembe.

Na nohtih nastajajo tipične spremembe, in sicer majhne vdolbinice, oniholiza, hiperkeratoza nohtne posteljice in »splinter« krvavitve. Agresivnost nohtnih sprememb lahko korelira z agresivnostjo LA in napoveduje slabši izhod bolezni.

Včasih ima bolnik na rokah in nogah »pitting« (luknjičasti) edem, ki je pogosteje asimetričen in se pogosto pojavi pred artritisom.

Zunajsklepne manifestacije so najpogosteje na očeh. Pojavijo se uveitisi in konjunktivitisi.

SAPHO (sinovitis, akne, postuloza, hiperostoza, osteitis) je sindrom, ki ga nekateri povezujejo z LA. Gre za specifično dermatološko entiteto (pustuloza, aknam podobni kožni izpuščaji) na sprednji stani prsnega koša s sinovitisom, sakroiliitisom, spondilodiscitisom, z entezopatijo, aseptičnim osteomielitisom in/ali s hiperostozo.

Laboratorijske preiskave

Pri diagnostiki LA ni specifičnih laboratorijskih preiskav. S pokazatelji vnetja si lahko pomagamo ugotavljati aktivnost in kroničnost artritisa. Pokazatelji akutnega vnetja so prisotni pri 40 % bolnikov, povišana sedimentacija in levkocitoza pa pri eni tretjini. Do 10 % bolnikov ima pozitiven revmatoidni dejavnik, protitelesa proti cikličnemu citrulinskemu polipeptidu (anti–CCP), ki je visoko specifičen za revmatoidni artritis, pa v 8–16 %. Prisotna so pri erozivni bolezni, lahko pa so prisotna tudi pri bolnikih z luskavico brez artritisa. Protijedrna protitelesa (ANA) so lahko v nizkem titru prisotna celo pri 50 % bolnikov. HLA B–27 je povezan z LA, še posebej s spondilitisom.

Slikovne preiskave

Rentgenski posnetki kažejo tipični vzorec sprememb, ki jih ne vidimo pri drugih vnetnih artritisih. V enem samem sklepu so lahko prisotne tako erozije kot tudi tvorbe nove kosti ali pa so prisotne v različnih sklepih na istem prstu. Lahko pa je na rentgenskem slikanju prisotna jukstaartikularna hiperostoza z odsotnostjo periartikularne osteoporoze in relativno ohranitvijo sklepnega prostora. Tipične so tudi lize distalnih falang, puhasti periostitis ter tvorba nove kosti na področju vnetih entez. Nastajajo tudi spremembe, ki jih imenujemo »pencil in cup« (svinčnik v skodelici), lahko pa pride do lize in ankiloze sklepov pri istem bolniku. Zgodnje radiološke spremembe nakazujejo agresivnejši potek bolezni.

Magnetna resonanca (MR) je občutljivejša kot klasični rentgenski posnetki v detekciji skle-

pnih, obsklepnih in mehkih tkiv. Z MR lahko vidimo vnetje tudi v kostnem mozgu, v entezah ter sakroiliakalnih sklepih.

Ultrazvok (UZ) je neinvazivna preiskava, ki jo uporabimo za ugotavljanje sprememb na sklepni površini, obsklepnih strukturah in mehkih tkivih. S pomočjo power Dopplerja ali pa visokoenergetske Dopplerjeve preiskave lahko ugotavljamo tudi aktivnost vnetja.

Diagnoza

Diagnozo LA je lahko postaviti pri bolniku z luskavico in artritisom s tipičnimi znaki LA, vendar je treba upoštevati tudi številne druge dejavnike. Pozorni moramo biti na možnost LA brez luskavice. Gre za bolnike, ki imajo prizadete distalne interfalangealne sklepe, asimetrično porazdelitev, spremembe na nohtih ali skrite luskavične plake (lasišče, intraglutealno ali popek), daktilitis, luskavico v sorodstvu ali pozitiven HLA–C 06. V diagnostičnem postopku moramo opraviti natančno anamnezo in status bolnika. Ob osnovnih laboratorijskih preiskavah moramo opraviti še določitev revmatoidnega faktorja, anti–CCP, ANA–test in HLA B–27. Pri pregledu sinovijske tekočine določimo število levkocitov z diferencialno krvno sliko, opravimo barvanje po Gramu, določimo nivo krvnega sladkorja in opravimo pregled kristalov s polarizacijskim mikroskopom. Za vizualizacijo sprememb na sklepih in hrbtenici lahko uporabimo klasične rentgenske posnetke, za prizadetost obsklepnih struktur in entezitisov pa uporabimo UZ ali MR.

Klasifikacijska merila za luskavični artritis (CASPAR – Classification criteria for psoriatic arthritis) je razvila mednarodna skupina in dosegajo 99 % specifičnost in 91 % občutljivost. Ta merila lahko uporabimo le pri bolnikih, ki imajo jasno vnetno skeletno–mišično obolenje (periferni artritis, aksialno bolezen ali entezitis) (tabela 2).

Tabela 2: CASPAR–merila

VNETNA BOLEZEN SKLEPOV (SKLEPI, HRBTENICA, ENTEZE)	
s tremi ali več točkami:	
Luskavica **2 točki**	Luskavica na koži ali skalpu
Luskavica v anamnezi (trenutno ni izražena) **1 točka**	poročana s strani bolnika, družinskega zdravnika, dermatologa, revmatologa ali drugega zdravstvenega delavca
Luskavica v družinski anamnezi **1 točka**	prisotnost luskavice pri bolnikovih sorodnikih v prvem ali drugem kolenu
Luskavica nohtov **1 točka**	tipična luskavica nohtov (npr. vdolbinice, privzdignjenost nohta in ločitev od nohtne posteljice itd.)
Negativni RF–test **1 točka**	preferenčno z metodo ELISA ali nefelometrijo
Prisoten daktilitis ali daktilitis v anamnezi **1 točka**	otekanje celotnega prsta ali poročan s strani revmatologa
Rentgensko dokazana okostenitev **1 točka**	Jukstaartikularno nastala nova kost (vendar ne tvorba osteofita) na rentgenogramih rok in nog

Legenda: ELISA = Encimska imunoadsorpcijska preiskava (angl. Enzyme–Linked ImmunoSorbent Assay)

Diferencialna diagnoza

Pri postavljanju diagnoze LA moramo upoštevati možnost prisotnosti drugih, podobno potekajočih bolezni, med katerimi so najpogosteje revmatoidni artritis, reaktivni artritis, artritis ob KVČB, ankilozirajoči spondilitis, urični artritis ter osteoartritis.

Zdravljenje luskavičnega artritisa

Zdravljenje LA zajema zdravljenje s številnimi različnimi zdravili, od katerih nekatera uporabljamo za zdravljenje kožnih sprememb, nekatera za sklepno prizadetost, nekatera pa za oboje.

Včasih so bili mnenja, da je LA blaga bolezen in so neradi uporabljali imunomodulatorna zdravila, vendar je v zadnjem času postalo jasno, da temu ni tako. Dve leti po začetku bolezni ima približno polovica bolnikov erozivne spremembe na sklepih. Slabi napovedni dejavniki so:

- večje število akutno vnetih sklepov,
- povišana sedimentacija eritrocitov,
- slab odgovor na predhodno zdravljenje,
- prisotnost sklepnih okvar (klinično ali radiografsko),
- izguba funkcije sklepa,
- zmanjšana kvaliteta življenja.

Cilj zdravljenja je nedvomno remisija bolezni. Gre za stanje brez bolečin in brez oteklih sklepov. Tako stanje doseže zgolj 18 % bolnikov. Polovica od tega ne uporablja nobenih zdravil. Remisija traja v povprečju dve leti in pol, a večina ima vsaj en zagon v času 2,6 let. Večjo verjetnost za remisijo imajo moški z blažjo boleznijo.

Zdravljenje zajema tako zdravljenje luskavice kot LA, slednje pa zajema zdravljenje artritisa, spondilitisa, daktilitisa in entezitisa. Smiselno je, da dermatolog in revmatolog sodelujeta pri zdravljenju bolnika z LA.

Nesteroidni antirevmatiki

Zdravljenje praviloma začnemo z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR), tako neselektivnimi kot ciklooksigenaza (COX)–2 selektivnimi. Slednji so priporočljivi pri bolnikih s težavami v gastrointestinalnem traktu, a manj priporočljivi za bolnike z ishemično boleznijo srca. Uporaba zaviralcev protonske črpalke je učinkovita pri prevenci nastanka ulkusne bolezni pri kronični uporabi NSAR. Z NSAR zdravimo blažje oblike artritisov, spondilitise, daktilitise in entezitise.

Imunomodulatorna zdravila

Imunomodulatorna zdravila uporabimo, ko zdravljenje z NSAR ni učinkovito. Za imunomodulatorje se moramo odločiti čim prej pri bolnikih s poliartikularno obliko bolezni. Kadar gre za posebej agresivno potekajočo bolezen in **klasični sintetični (ks)–imunomodulatorji** ne zadostujejo, moramo pomisliti na zdravljenje z **biološkimi (b)–imunomodulatorji.** Večina terapij je bilo prenesenih iz raziskav zdravljenja revmatoidnega artritisa.

Med **ks–imunomodulatorje**, ki jih uporabljamo za zdravljenje LA, spadajo sulfasalazin, metotreksat, leflunomid in ciklosporin A.

Metotreksat je najpogosteje uporabljeno imunomodulatorno zdravilo predvsem za sklepno prizadetost, ki se daje 1–krat tedensko v odmerkih 7,5–25 mg. Pri odmerkih, večjih kot 15 mg, je treba razmisliti o eventualni uporabi parenteralne (subkutane) oblike zdravila. Dan po metotreksatu bolnik zaužije folno kislino. Hitro nižanje oz. nenadna popolna odstranitev metotreksata iz zdravljenja lahko privede do izrazitega zagona LA in tudi kožne luskavice, zato je treba metotreksat opuščati postopoma. Najresnejši neželeni učinek metotreksata je toksični učinek na jetra, lahko pa povzroča tudi intersticijsko pljučno bolezen in supresijo kostnega mozga. Potrebna je previdnost pri ledvični bolezni. Pri glomerulni filtraciji, manjši od 20 ml/min, je uporaba metotreksata odsvetovana. Bolniki, ki ne odgovorijo na zdravljenje v šestih do osmih tednih, tudi kasneje ne bodo.

Sulfasalazin uporabljamo predvsem za zdravljenje zunajsklepnih oblik LA, izboljša lahko tudi kožno simptomatiko. Tudi sulfasalazin ni učinkovit pri zdravljenju aksialnih oblik bolezni. Pri zdravljenju artritisov bolniki potrebujejo večje odmerke kot pri revmatoidnem artritisu. Gastrointestinalne težave so najpogostejši razlog za ukinitev zdravljenja s sulfasalazinom. Opisovali so tudi zagon z zdravili povzročenega sistemskega lupusa eritematozusa in toksične dermolize.

Leflunomid je uspešen pri približno 40 % bolnikov z LA. Uporabimo ga pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na zdravljenje z metotreksatom ali pa so se pojavili neželeni učinki. Leflunomid ugodno deluje na zdravljenje sklepne in kožne manifestacije. Zmanjša tudi daktilitis in spremembe na nohtih. Diareja, povišane aminotransferaze in povišan krvni tlak so najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z leflunomidom.

Ciklosporin A uporabljamo v nižjih odmerkih kot pri transplantiranih bolnikih. Večinoma prejemajo med 2,5 in 5 mg/kg TT/dan, običajno v deljenem odmerku. Učinkovitost ocenjujemo po treh do štirih mesecih. Učinkovitost se je pokazala na sklepih kot tudi na koži. Nefrotoksičnost, povišan krvni tlak in nevrološke motnje so najpogostejši razlog opustitve ciklosporina A. Kombinacija zdravljenja metotreksata s ciklosporinom je uspešnejša kot zdravljenje zgolj z metotreksatom.

Med **b–imunomodulatorje** spadajo zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (anti TNFa) (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol), zaviralec interlevkina (IL)–12 in IL–23 (ustekinumab). Med novejšo terapijo spadata abatacept, ki je selektivni modulator T–celične kostimulacije, in apremilast, ki je zaviralec fosfodiesteraze 4.

Številne raziskave so pokazale učinkovitost **zaviralcev dejavnikov tumorske nekroze alfa (anti TNFa) (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol).** TNFa je potentni citokin, ki se vpleta v proces vnetja. Neposredno zaviranje njegovega delovanja zmanjša posredno tudi delovanje drugih proinflamatornih citokinov. Zdravljenje z zaviralci TNFa je pokazalo značilno izboljšanje sklepne, izvensklepne in kožne simptomatike, kot tudi zmanjšanje radiografskega napredovanja bolezni. Izboljšala pa se je tudi z zdravjem povezana kvaliteta življenja in fizikalna zmogljivost bolnikov. Pri bolnikih so opazovali tudi dolgotrajen učinek zaviralcev TNFa. Najpogostejši neželeni učinki so okužbe, infuzijske reakcije, reaktivacija tuberkuloze, dvig jetrnih encimov, alergija na mestu vboda in infuzijske reakcije.

Ustekinumab (zaviralec IL–12/23) se je pokazal učinkovit v zdravljenju luskavice in LA. Od neželenih učinkov so bile najpogostejše okužbe, ni pa bilo tuberkuloze, oportunističnih okužb, malignomov ali smrti.

Apremilast (zaviralec fosfodiesteraze 4) zavira številne proinflamatorne mediatorje in citokine, ki sodelujejo v odgovoru prirojene in pridobljene imunosti. Pokazal se je kot učinkovit pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s ks–imunomodulatorji in b–imunomodulatorji, a pri slednjih v nekoliko manjši meri. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalne motnje, driska in slabost, glavoboli in izguba teže. Praviloma gre za blage simptome, ki spontano izzvenijo.

Abatacept (CTLA4–Ig) se je pokazal uspešen pri zdravljenju LA pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s ks–imunomodulatorji. Zmerno izboljšanje so opazovali tudi na koži in na radiografskih posnetkih.

Med novejša zdravila, med katerimi so številna še v zgodnjih fazah raziskovanj, spadajo še: zaviralci Janus kinaze (JAK) (tofacitinib), zaviralci IL–17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab), zaviralci proteinske kinaze C in zaviralci adenozinskih A3–receptorjev.

Kortikosteroide uporabljamo pri LA izjemoma za prehodno terapijo.

Strategija zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja moramo določiti aktivnost bolezni, prepoznati dejavnike tveganja za agresivni potek bolezni in opredeliti komorbidnosti. Vsi bolniki morajo opravljati fizikalno in delovno terapijo. Bolnike vključimo tudi v program izobraževanja.

Pri bolnikih z neagresivno začetno obliko bolezni uporabljamo NSAR tako pri periferni sklepni obliki bolezni kot tudi pri aksialni prizadetosti. V kolikor je artritis aktiven kljub zdravljenju z NSAR, uporabimo ks–imunomodulatorje. V poštev pride predvsem zdravljenje z metotreksatom in leflunomidom. Metotreksat postopoma višamo do odmerka 25 mg 1–krat na teden, s tem da pri odmerku 17,5 mg 1–krat na teden preidemo na zdravljenje s subkutano obliko metotreksata. Leflunomid višamo do 20 mg/dan. Od ks–imunomodulatorjev prihajata v poštev tudi sulfasalazin in ciklosporin A. V primeru neučinkovitosti ali pojava neželenih učinkov pri ks–imunomodulatorjih pride v poštev zdravljenje z b–imu-

nomodulatorji. V primeru LA so to zaviralci TNFa, ki jih uporabimo kot monoterapijo ali v kombinaciji s ks–imunomodulatorjem, najpogosteje metotreksatom. Če je zdravljenje z zaviralci TNFa neuspešno, se odločimo za zdravljenje z ustekinumabom, zaviralcem IL–12/23. Z apremilastom za zdaj še ni dosti izkušenj in je indiciran za zdravljenje LA le v ZDA. Za prehodno terapijo lahko izjemoma uporabimo kortikosteroide; pri monoartritisih predvsem intraartikularno.

Skupina za raziskovanje in oceno luskavice in luskavičnega artritisa (GRAPPA) in evropska liga za boj proti revmatizmu (EULAR) sta izdali priporočila za zdravljenje LA. GRAPPA–priporočila so navedena v tabeli 3.

Tabela 3: GRAPPA–priporočila za zdravljenje luskavičnega artritisa

DOMENA	BOLEZEN	PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE (DOKAZ)	KOMENTAR
periferni artritis	blaga	NSAR (A)	
		intraartikularne injekcije KS (D)	
	zmerna do huda	DMARDs: SSZ (A), LEF (A), MTX (B), KS (B)	Ni dokazov, ki bi podpirali uporabo klasičnih imunomodulatorjev pred TNFa–zaviralci
	zmerna do huda	zaviralci TNFα (A)	Bolniki s slabo prognozo – TNFa–zaviralci, tudi če niso neuspešni na klasičnih imunomodulatorjih
aksialna oblika	blaga	NSAR (A), fizioterapija, izobraževanje, analgetiki (A)	
	zmerna do huda	zaviralci TNFα (A)	
nohti	N/A	retinoidi (C), oralna PUVA (C), CS (C), zaviralci TNFα – IFX in alefacept (C)	
entezitis	blaga	NSAR, fizikalna terapija, kortikosteroidi (C)	
	zmerna	DMARDs (D)	
	huda	zaviralci TNFα (pri SpA) (A)	
daktilitis	blaga	NSAR (D); kortikosteroidi (D)	
	zmerna	DMARDs (D)	
	huda	Zaviralci TNFa (A)	

Legenda: NSAR = nesteroidni antirevmatiki, DMARD = imunomodulatorji, SSZ = sulfasalazin, LEF = leflunomid, MTX = metotreksat, KS = kortikosteroid, TNF = faktor tumorske nekroze, PUVA = zdravljenje z ultravijolično svetlobo, IFX = infliksimab

Za konec

LA je kronična in napredujoča vnetna bolezen, ki je povezana z luskavico in lahko vodi v izrazito obolevnost. Dermatologi pogosto prvi srečajo bolnika z LA, zato je nujno prepoznavanje le–tega in nujna čimprejšnja predstavitev teh bolnikov revmatologom za preprečitev nastanka nepovratnih sprememb na osteomuskularnem aparatu.

Literatura

Linden VD et al. Chapter 10. In: Firestein, Budd, Harris, McInnes, Ruddy and Sergent, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology: Spondyloarthropathies. 8th ed. Saunders Elsevier; 2009: p.1170.

Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. Arthritis Res Ther 2009;11:208–15.

Mercieca C, Landewé R, Borg AA. Spondylarthropathies: Pathogenesis and Clinical Features. In: Textbook on Rheumatic Diseases. Ed. Bijlsma JWJ. BMJ Group, 2012, London, First ed., 255–75.

Dugados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:495–505.

Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs. 2014 Mar;74(4):423–41.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2665–73.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Sep;68(9):1387–94.

Gossec L, Smolen JS, Gaujoux–Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):4–12.

Huynh D1, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. Rheumatology (Oxford). 2015 Jan;54(1):20–8.

Liljana Mervic

Luskavica: pridružene bolezni

Luskavica je več kot le kožna bolezen. Danes jo razumemo kot imunsko posredovano vnetno bolezen, ki ni omejena le na kožo, pač pa vpliva na ves organizem. V skupini imunsko posredovanih vnetnih bolezni je poleg luskavice še nekaj bolezni, ki si kljub različnim kliničnim predstavitvam delijo nekaj skupnih lastnosti, kot so kroničen potek, patogenetski mehanizmi in povezava s srčno–žilnimi boleznimi. Povezavi luskavice z drugimi boleznimi, ki jih imenujemo tudi pridružene bolezni ali komorbidnosti, posvečamo veliko pozornosti predvsem v zadnjih letih. Najpogosteje je luskavici pridružen metabolični sindrom, ki je tesno povezan s pojavom srčno–žilnih bolezni. Tridesetletni bolnik s hudo obliko luskavice ima trikrat večje tveganje za miokardni infarkt. Pričakovana življenjska doba bolnikov z zmerno do hudo obliko luskavice je krajša za 3–4 leta. Bolniki z luskavico imajo pogosto tudi luskavični artritis. Ugotovljena je tudi tesna povezava s kronično vnetno črevesno boleznijo, rakom, depresijo in anksioznostjo. Deloma te povezave lahko razložimo z bolnikovim genetskim profilom, deloma s kroničnim vnetnim procesom, ki vzdržuje luskavico in privede tudi do metabolnih sprememb, na primer inzulinske rezistence, in deloma z zdravljenjem luskavice in bolnikovim načinom življenja. Uspešno vodenje luskavice danes pomeni tudi zaznavanje in obravnavo pridruženih bolezni v njihovih najzgodnejših fazah in preprečevanje njihovega napredovanja. Še več, uspešno vodenje luskavice lahko spremeni potek pridruženih bolezni, kar lahko povratno ugodno vpliva tudi na izraženost kožne simptomatike. Nekatera zdravila za zdravljenje luskavice lahko privedejo do poslabšanja pridruženih bolezni. Acitretin lahko poviša koncentracijo serumskih lipidov in ciklosporin lahko privede do povišanja krvnega tlaka. Obstajajo poročila, da tudi zdravila za zdravljenje pridruženih bolezni lahko poslabšajo potek luskavice, na primer zaviralci receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki. Zato je pri obravnavi bolnika z luskavico potreben celosten, multidisciplinarni pristop.

Luskavični artritis

je vnetna bolezen sklepov, ki je tesno povezana z luskavico. Podrobno je opisana v prejšnjem poglavju. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje je zaradi preprečevanja strukturnih okvar sklepov zelo pomembno. Pomembno vlogo pri zgodnjem odkrivanju imajo družinski zdravniki in dermatologi, ki vodijo bolnika z luskavico še pred pojavom artritisa. V raziskavi, opravljeni v Nemčiji leta 2005, so odkrili, da je luskavični artritis pri bolnikih z luskavico pogosto spregledan. Pri več kot 1500 bolnikih, ki so bili zaradi luskavice vodeni pri dermatologih, so revmatologi ob natančnem kliničnem pregledu odkrili luskavični artritis pri skoraj 21 % bolnikov, od tega je bil pri veliki večini odkrit na novo in aktiven. Kar 41 % bolnikov je imelo prizadete distalne interfalangealne sklepe, 24 % jih je imelo daktilitis. Bolniki z luskavičnim artritisom so imeli težje potekajočo luskavico, večji indeks PASI in slabšo kakovost dermatološkega življenja (večji DLQI).

Pri bolniku luskavico je verjetnost pridruženega sklepnega obolenja velika. Napovedniki luskavičnega artritisa so luskavica lasišča (skoraj štirikrat večje tveganje), luskavica nohtov (več kot dvakrat večje tveganje) in luskavica interglutealnega in perianalnega področja (skoraj dvakrat večje tveganje). Bolnika z luskavico je treba napotiti k revmatologu, če ima vnetno bolečino ali oteklino perifernih sklepov, vnetno ali nočno bolečino aksialnega skeleta, entezitis, predvsem Ahilove tetive ali plantarne fascije, ali daktilitis. Bolnika z luskavičnim artritisom naj redno spremlja revmatolog ali družinski zdravnik po revmatologovem navodilu.

Metabolični sindrom in srčno–žilne bolezni

Metabolični sindrom je skupek kliničnih in laboratorijskih značilnosti: centralna debelost, arterijska hipertenzija, dislipidemija in inzulinska rezistenca oziroma sladkorna bolezen tipa 2. Te pomenijo zelo visoko ogroženost za pojav srčno–žilnih bolezni, kot so ateroskleroza, ishemična bolezen srca, miokardni infarkt, cerebrovaskularna bolezen, možganska kap, tranzitorna ishemična ataka in periferna arterijska bolezen.

Za postavitev diagnoze morajo biti prisotni vsaj trije od petih naštetih kriterijev:

1. obseg trebuha pri moškem nad 102 cm, pri ženski nad 88 cm,
2. trigliceridi enako ali več kot 1,7 mmol/l,
3. HDL pri moškem pod 1,0 mmol/l, pri ženski pod 1,3 mmol/l,
4. krvni tlak enako ali več kot 130 mmHg sistolnega oziroma enako ali več kot 85 mmHg diastolnega,
5. glukoza na tešče enako ali več kot 6,1 mmol/l.

Metabolični sindrom ima lastnosti hiperkoagulabilnega stanja, tveganje za srčno–žilne zaplete je večje kot pri njegovih posameznih komponentah. Te so sočasno prisotne veliko pogosteje, kot bi pričakovali zgolj zaradi slučajnosti. Metabolični sindrom in njegovi zapleti, predvsem srčno–žilne bolezni, v največji meri prispevajo k tri– do štiriletnemu skrajšanju življenjske dobe bolnikov z zmerno do hudo obliko luskavice.

Več raziskav je potrdilo, da se pri bolnikih z luskavico metabolični sindrom pojavlja pogosteje kot v splošni populaciji. V španski raziskavi je bila njegova prevalenca pri bolnikih z luskavico 44 %, v tisti, opravljeni na dermatološkem oddelku v ZDA, celo 58 %. Raziskava v treh univerzitetnih bolnišnicah v severni Italiji je pokazala, da je po štiridesetem letu starosti metabolični sindrom značilno pogostejši pri bolnikih z luskavico (30 %) v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo zaradi drugih dermatoloških bolezni (21 %). V nemški raziskavi iz Kiela je bilo tveganje za metabolični sindrom pri bolnikih z luskavico petkrat večje kot pri kontrolni skupini dermatoloških bolnikov. Metabolični sindrom je pogosteje pridružen hujšim oblikam luskavice.

Luskavica in metabolični sindrom sta povezana preko kroničnega vnetnega procesa, predvsem izločanja provnetnih citokinov. Ti pripomorejo k aterogenezi, periferni inzulinski rezistenci in razvoju povišanega krvnega tlaka ter sladkorne bolezni tipa 2. Ateroskleroza ima zelo veliko skupnega z luskavico in tudi drugimi imunsko posredovanimi vnetnimi boleznimi, kot sta na primer revmatoidni artritis in kronična vnetna črevesna bolezen. Nenormalen profil interlevkinov, povišan nivo TNF–α and CRP – značilnosti vnetnega procesa pri luskavici –imajo pomembno vlogo tudi pri nastanku ateroskleroze. Koncept, ki se imenuje »psoriatični marš«, opisuje postopno napredovanje procesa, ki se začne z genetskimi in okoljskimi dejavniki, ki sprožijo za luskavico značilne imunološke poti, to pa vodi v klinično izraženje luskavice in tudi pridruženih bolezni zaradi kroničnega sistemskega vnetja.

Poleg skupnih patogenetskih mehanizmov imajo luskavica in srčno–žilne bolezni še nekaj skupnih dejavnikov tveganja, kot so kajenje in prekomerno uživanje alkohola. Pogostejša sta tudi neaktiven, sedeč način življenja in debelost. Tudi nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje luskavice, lahko negativno vlivajo na srčno–žilne dejavnike tveganja. Acitretin lahko povzroči dislipidemijo. Ciklosporin lahko povzroči dislipidemijo in povišan krvni tlak.

Dokazano je, da je luskavica neodvisen dejavnik tveganja za aterosklerozo in pridružene srčno–žilne bolezni. Ameriški veterani z luskavico so imeli aterosklerozo dvakrat pogosteje kot tisti brez nje in kar za 86 % večje tveganje za smrt. V eni od raziskav so imeli bolniki z zmerno do hudo obliko luskavice 12–odstotno desetletno tveganje za koronarno bolezen in 8–odstotno desetletno tveganje za možgansko kap. V primerjavi s splošno populacijo je bilo tveganje za koronarno bolezen večje za 28 %, tveganje za možgansko kap pa je bilo večje za 12 %. Koronarna bolezen je najpogostejša srčno–žilna bolezen pri bolnikih z luskavico s prevalenco 5–8 %. Prevalenca cerebrovaskularne bolezni je 3–7 %, prevalenca periferne arterijske bolezni pa 3–5%. V veliki retrospektivni raziskavi iz Velike Britanije so ugotovili, da tveganje za smrt pri bolnikih z blago obliko luskavice ni bilo povečano, za 50 % pa je bilo večje pri tistih s hudo obliko luskavice, ki so jo zdravili s sistemskimi zdravili. Življenjska doba moških v tej skupini je bila krajša za 3,5 leta, pri ženskah za 4,4 leta. Blaga luskavica na skrajšanje življenjske dobe ni vplivala.

Metabolične pridružene bolezni so pri bolnikih z luskavico premalokrat odkrite in premalokrat zdravljene. Z intenzivnejšim nadzorom vnetnega procesa, povezanega z dolgotrajno luskavico, bi morda lahko preprečili nastanek in napredovanje pridruženih bolezni. Dokazali so, da metotreksat kljub hiperhomocisteinemiji, ki deluje aterogeno, zmanjša tveganje za srčno–žilne dogodke pri bolnikih z luskavico in revmatoidnim artritisom v primerjavi z bolniki, ki ga ne prejemajo. Še ugodnejši učinek so ugotovili ob sočasni uporabi folne kisline. Zaviralci TNF–α še učinkoviteje zmanjšajo tveganje za srčno–žilne zaplete pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in luskavico kot metotreksat. Neugodno pa lahko vplivajo na kongestivno srčno popuščanje in so kontraindicirani pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem.

Upoštevajoč cilje zdravljenja luskavice je treba z učinkovitim zdravljenjem pričeti zgodaj. Tudi tveganje za pozne srčno–žilne zaplete bi morda lahko upravičilo zgodnje sistemsko zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice. Odkriti in nadzorovati je treba vse metabolične in srčno–žilne dejavnike tveganja. Osnovni pripročen pristop vključuje določitev krvnega tlaka, indeksa telesne mase (ITM), obsega pasu, serumskih lipidov (celokupni holesterol,

LDL, HDL, trigliceridi), glukoze na tešče in HbA1c vsaj enkrat letno pri vseh bolnikih z luskavico, pri tistih s hudo obliko bolezni dvakrat letno. Tiste bolnike, pri katerih odkrijemo metabolični sindrom, je treba napotiti k ustreznemu specialistu (kardiologu, nevrologu, diabetologu, internistu), ki uvede ustrezna zdravila za zdravljenje dislipidemije, arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni in antiagregacijska zdravila. Pomembno priporočilo pri bolnikih z metaboličnim sindromom je uvajanje zdravih življenjskih navad: zdrav način prehranjevanja, telesna aktivnost, opustitev kajenja in zmerno uživanje alkohola.

Debelost

Debelost je kronično stanje, ki je posledica medsebojnega delovanja genotipa in dejavnikov iz okolja. Prizadene velik del populacije razvitih dežel in njena prevalenca narašča. Debelost pomembno poveča tveganje za sladkorno bolezen in srčno–žilne bolezni. Prekomerna prehranjenost je določena z indeksom telesne mase ITM 25–29,9 kg/m2, pri debelosti razreda I je ITM 30,0–34,9 kg/m2, pri debelosti razreda II 35,0–39,9 kg/m2 in pri debelosti razreda III ≥ 40 kg/m2. Abdominalna ali centralna debelost je določena z obsegom trebuha nad 102 cm pri moških in nad 88 cm pri ženskah. Predvsem ta tip debelosti je tesno povezan s povečanim tveganjem za srčno–žilne bolezni.

V številnih raziskavah je bila ugotovljena pomembna povezava med luskavico in prekomerno prehranjenostjo oziroma debelostjo. Prevalenca prekomerne prehranjenosti je pri bolnikih z luskavico ne glede na resnost bolezni 22–37 %, prevalenca debelosti 11–34 %. Obe sta pogostejši pri bolnikih s težje potekajočo luskavico. V raziskavah, ki so upoštevale tudi resnost luskavice, je bilo prekomerno prehranjenih 34–35 % bolnikov z blago obliko luskavice in 35–40 % bolnikov s hudo obliko bolezni. Debelost je bila prisotna pri 14–17 % bolnikov z blago obliko luskavice in pri 20–42 % bolnikov s hudo obliko luskavice.

Dokazana je medsebojna povezava med adipociti podkožnega maščevja in vnetjem, ki vzdržuje luskavico. Adipociti v vnetnem okolju pod vplivom TNF–α tvorijo številne provnetne citokine IL–8, IL–12, IL–17, TNF– α in leptin ter zmanjšajo izločanje protivnetnih citokinov, kot je adiponektin. Poleg tega v kroničnem vnetnem okolju izločajo tudi CRP, ki vzpodbuja aterosklerozo. Obstaja torej medsebojna povezava v obliki začaranega kroga med adipociti, adipokini in vnetjem, ki vzdržuje luskavico. Leptin je adipokin, ki ima pomembno vlogo pri presnovi, poveča aktivnost makrofagov in spoduja izločanje CRP. Skupaj z rezistinom, ki ga prav tako izločajo adipociti, pripomoreta k inzulinski rezistenci.

Naraščujoč ITM negativno vpliva na klinični odziv na sistemsko zdravljenje luskavice in na zdravljenje z biološkimi zdravili, ki imajo režim odmerjanja neodvisen od telesne mase. Opisano je tudi, da lahko zdravljenje z zaviralci TNF–α povzroči povečanje telesne mase.

Bolnike z luskavico in debelostjo moramo vzpodbujati za zmanjšanje telesne mase, zdrav način prehranjevanja, telesno aktivnost, opustitev kajenja in zmernost pri uživanju alkohola.

Sladkorna bolezen tipa 2

Sladkorna bolezen je posledica nezadostnega izločanja inzulina ali njegovega pomanjkljivega delovanja ali obojega, kar privede do hiperglikemije. Kronična hiperglikemija je povezana z okvaro številnih organov, predvsem oči, ledvic, živcev, srca in krvnih žil. S hitro postavitvijo diagnoze in z zgodnjim zdravljenjem je večino zapletov mogoče preprečiti. Sladkorna bolezen tipa 2 predstavlja 90–95 % vseh primerov sladkorne bolezni. Zanjo je značilna rezistenca perifernih tkiv na inzulin in delno, prej kot popolno, pomanjkanje inzulina. Pojavi se večinoma pri starejših od 40 let. Pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 se povečuje z daljšanjem življenjske dobe in nezdravim načinom življenja, s premalo gibanja in z debelostjo. Povezana je tudi s povišanim krvnim tlakom in dislipidemijo. Njena prevalenca povsod po svetu močno narašča. Napreduje počasi in v zgodnji fazi ne povzroča simptomov, zato še vedno veliko bolnikov ostaja neodkritih in brez zdravljenja, ki bi ga potrebovali. Diagnozo potrdimo, kadar je glukoza v krvi na tešče 7,0 mmol/l ali več oziroma naključno 11,1 mmol/l ali več. Pri mejnih vrednostih glukoze na tešče (6,1–6,9 mmol/l) opravimo oralni glukozni tolerančni test (OGTT).

Številne raziskave potrjujejo, da sta luskavica in sladkorna bolezen tipa 2 tesno povezani in imata skupne patogenetske mehanizme. Prevalenca sladkorne bolezni pri bolnikih z luskavico ne glede na resnost bolezni variira 2–37 %. Pri tistih s hudo obliko luskavice je prevalenca sladkorne bolezni celo višja, 8–42 %. Bolniki s sladkorno boleznijo in luskavico imajo večje tveganje za razvoj mikro– in makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni kot tisti, ki luskavice nimajo, zato jih je treba natančneje spremljati.

Pri bolniku z luskavico nas zanima družinska in osebna anamneza sladkorne bolezni. Določiti je treba koncentracijo glukoze na tešče in glikiran hemoglobin A1c (HbA1c), ki je merilo dolgoročne urejenosti glukoze v krvi. Tveganje za razvoj kroničnih zapletov sladkorne bolezni je tem manjše, čim nižja je njegova vrednost. Ciljna vrednost je pod 6,5 %. Zmanjšanje prekomerne telesne mase, dietna prehrana in telesna dejavnost izboljšajo stanje sladkorne bolezni. Poleg učinkovitega nadzora glukoze v krvi z naštetimi ukrepi in z antidiabetičnimi zdravili tveganje za zaplete ateroskleroze pri sladkorni bolezni učinkovito zmanjšamo z znižanjem tlaka pri previsokem krvnem tlaku in z zdravljenjem dislipidemije – tovrstno zdravljenje je dosmrtno.

Obstajajo poročila o izboljšanju luskavice pri bolnikih, ki so za zdravljenje sladkorne bolezni prejemali pioglitazon (tiazolidindion). Zdravilo poleg zmanjšanja inzulinske rezistence perifernih tkiv uravnava proliferacijo keratinocitov. Zaviralci TNF–α zmanjšajo tveganje za novo nastalo sladkorno bolezen pri bolnikih z luskavico.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je najpomembenjši dejavnik tveganja za srčno–žilne bolezni. Svetovna zdravstvena organizacija jo je označila kot najpomembnejši vzrok smrti širom po svetu. Definirana je s sistoličnim krvnim tlakom 140 mm Hg ali več ali diastoličnim krvnim tlakom 90 mm Hg ali več. Tako sistolični kot diastolični krvni tlak sta pomembno povezana z obolevnostjo in smrtnostjo zaradi srčno–žilnih bolezni. Manj kot polovica bolnikov z

arterijsko hipertenzijo ima zadovoljivo urejen krvni tlak, ki pomembno zmanjša umrljivost zaradi koronarne bolezni in možganske kapi.

Številne raziskave potrjujejo tesno povezanost med luskavico in arterijsko hipertenzijo. Prevalenca arterijske hipertenzije pri bolnikih z luskavico ne glede na resnost bolezni je 9–44 %, pri starejših od 60 let celo 60 %. Pogostejša je pri bolnikih s težje potekajočo luskavico. V raziskavah, ki so upoštevale tudi resnost luskavice, je bila prevalenca arterijske hipertenzije pri bolnikih z blago obliko bolezni 15–32 %, pri tistih s hudo obliko luskavice pa 19–40 %. Arterijska hipertenzija je pri bolnikih z luskavico težje obvladljiva.

Bolnika z luskavico povprašamo po morebitni že znani arterijski hipertenziji in zdravilih za zniževanje krvnega tlaka. Krvni tlak je treba pri vseh bolnikih z luskavico izmeriti vsaj enkrat letno, pri tistih s hudo obliko bolezni pa dvakrat letno. Če z dvema zaporednima meritvama izmerimo krvni tlak, ki je višji od 140/90 mm Hg, bolnika napotimo k družinskemu zdravniku ali kardiologu. Bolnike z luskavico in debelostjo spodbujamo k zdravemu načinu prehranjevanja, priporočamo jim telesno aktivnost, opustitev kajenja, zmernost pri uživanju alkohola in redno jemanje zdravil za zniževanje krvnega tlaka, če so ta potrebna.

Nekatera zdravila za zdravljenje luskavice, predvsem ciklosporin, lahko povzročajo arterijsko hipertenzijo in je zato nadzor krvnega tlaka med zdravljenjem nujen. Ob morebitnem pojavu arterijske hipertenzije zmanjšamo odmerek ciklosporina in/ali uvedemo zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, na primer amlodipin, oziroma prenehamo zdravljenje s ciklosporinom. Ne uporabljamo ga pri bolnikih z nenadzorovano arterijsko hipertenzijo.

Obstajajo poročila, da zaviralci receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje arterijske hipertenzije, sprožijo ali poslabšajo luskavico. Populacijska raziskava v Veliki Britaniji ni dokazala povezave med uporabo zdravil za zniževanje krvnega tlaka in povečanim tveganjem za luskavico.

Dislipidemija

Dispilpidemija je skupina presnovnih motenj, ki poleg hiperlipidemij obsega tudi tiste, pri katerih je znižana serumska koncentracija holesterola HDL ali pa je sestava posameznih lipoproteinov spremenjena. Najpogosteje poteka v obliki povišanega nivoja holesterola LDL in VLDL in znižanega nivoja holesterola HDL. Dislipidemija je zaradi sodelovanja pri aterogenezi eden od pomembnih dejavnikov tveganja za srčno–žilne bolezni, na katerega lahko vplivamo z življenjskim slogom in zdravljenjem.

Dislipidemija in luskavica sta povezani. Prevalenca dislipidemije pri bolnikih z luskavico v različnih raziskavah zelo variira, 6–51 %.

Pri bolniku z luskavico nas zanima osebna in družinska anamneza dislipidemije in morebitno zdravljenje z antilipemiki. Poizvemo o življenjskem slogu in ocenimo srčno–žilno ogroženost. Vsaj enkrat letno je treba pri vseh bolnikih z luskavico določiti celokupni holesterol, holesterol LDL, holesterol HDL in trigliceride v plazmi, pri tistih s hudo obliko bolezni pa dvakrat letno. Ciljna vrednost LDL je pri bolniku z zelo veliko srčno–žilno ogroženostjo <1,8

mmol/l, pri bolniku z veliko ogroženostjo <2,5 mmol/l, pri bolniku z zmerno ogroženostjo <3 mmol/l. Statini so terapija prvega izbora.

Ciklosporin lahko povzroča povišane nivoje lipidov v krvi, zato je njihove koncentracije v plazmi treba preveriti pred uvedbo ciklosporina in jih nato spremljati. Ob povišanju nivoja lahko zmanjšamo odmerek ciklosporina ali uvedemo statin. Pri zdravljenju z acitretinom lahko pride do povišanih nivojev trigliceridov, zato jih je treba spremljati. Običajno zadostuje znižanje odmerka acitretina. Obstajajo poročila o ugodnem učinku statinov na luskavico zaradi njihovega imunomodulatornega in protivnetnega delovanja.

Kronična vnetna črevesna bolezen

V skupini bolezni s kroničnim vnetjem gastrointestinalnega trakta sta najpogostejša ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen. Pri nastanku sodelujejo genetski in okoljski dejavniki. Prizadeneta pretežno mlade ljudi in imata velik vpliv na kakovost življenja. Pri ulceroznem kolitisu je vneta sluznica debelega črevesa, predvsem danke in sigmoidnega črevesa. Pri Crohnovi bolezni vnetje lahko prizadene sluznico in celotno steno gastrointestinalnega trakta od ust do zadnjika. Obe bolezni potekata v obliki poslabšanj in izboljšanj. Pojavljajo se driske, prisotnost krvi v blatu, bolečine in krči v trebuhu, slabost in bruhanje in neznačilne težave, kot so povišana telesna temperatura, izguba apetita, hujšanje in nočno potenje. Pogosta je sistemska prizadetost, predvsem sklepov, oči in kože. Namen zdravljenja je doseči in vzdrževati remisijo bolezni in preprečiti zaplete bolezni.

Genetsko je kronična vnetna črevesna bolezen podobna luskavici. Odkrili so podobne polimorfizme genov za receptor za IL–23 tako pri luskavici kot pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Obstaja nekaj raziskav, ki so potrdile povezavo med luskavico in ulceroznim kolitisom pri odraslih, še večje tveganje za ulcerozni kolitis so imeli bolniki s pridruženim psoriatičnim artritisom. Med luskavico in Crohnovo boleznijo prav tako obstaja tesna povezava pri otrocih in odraslih z večjim tveganjem pri tistih bolnikih z luskavico, ki imajo tudi psoriatični artritis. Povezava obeh bolezni je pogostejša, kot bi pričakovali zgolj zaradi slučajnosti. Luskavica je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pogostejša kot v splošni populaciji. Prevalenca luskavice v splošni populaciji je 2–3 %, pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa je 7 %. Tudi Crohnova bolezen se pri bolnikih z luskavico pojavlja pogosteje. Prevalenca Crohnove bolezni v splošni populaciji je 0,2 %, pri bolnikih z luskavico pa 1,6 %. Ob koloskopijah bolnikov z luskavico gastroenterologi pogosto ugotavljajo asimptomatsko vnetje črevesne sluznice.

Bolnika z luskavico, ki ima gastrointestinalne težave, moramo napotiti h gastroenterologu.

Nekatera sistemska zdravila za zdravljenje luskavice, kot so infliksimab, adalimumab in metotreksat, so učinkovita tudi pri zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni. Postavitev diagnoze lahko otežijo nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje luskavice in lahko povzročijo gastrointestinalne neželene učinke, na primer metotreksat, ciklosporin, pa tudi infliksimab, adalimumab in ustekinumab. Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni z zaviralci TNF–α lahko paradoksno povzroči pojav ali poslabšanje luskavice, najpogosteje palmoplantarne pustulozne luskavice.

Anksioznost in depresija

Vpliv luskavice na psihično počutje bolnika lahko primerjamo s tistim pri drugih kroničnih boleznih, na primer raku ali sladkorni bolezni. Luskavica lahko negativno vpliva na vse vidike kakovosti življenja, na delo, družino in spolnost. Vpliva lahko na bolnikovo samopodobo, samozavest in čustveno stabilnost. Psihična komponenta bolezni ni vedno sorazmerna s klinično izraženostjo luskavice, vendar je za mnoge bolnike eden najhujših vidikov bolezni. Zaradi vidnih plakov na koži so stigmatizirani in se počutijo socialno odrinjeni. Mnogi so anksiozni in/ali depresivni. Ugotovili so, da so provnetni citokini, ki so povezani z luskavico, kot sta na primer TNF–α in IL–1, povezani z depresijo. Tudi neuspešno zdravljenje luskavice lahko privede do depresije. V raziskavah prevalenca depresije pri bolnikih z luskavico zelo variira, 9–62 %, prav tako prevalenca anksioznosti, 11–43 %.

Učinkovito vodenje bolnika z luskavico pomeni tudi skrb za psihično, socialno in čustveno dobro počutje bolnika. Obstaja veliko vprašalnikov, s katerimi je mogoče zaznati anksioznost in depresijo. Goldbergova lestvica anksioznosti in depresije je enostavna in jo pogosto uporabljajo nestrokovnjaki na področju psihiatrije. Primerna je tudi za presejanje v dermatološki ordinaciji. Bolnik odgovori na vprašanja, ki se nanašajo na zadnja dva tedna. Vprašanja, ki se nanašajo na anksioznost, so: ste se počutili ujeti ali na robu, ste bili zelo zaskrbljeni, ste bili razdražljivi, ste se težko sprostili, ste slabo spali, ste imeli glavobole ali bolečine v vratu, ste opažali tresavico, mravljinčenje, vrtoglavico, potenje ali drisko, ste bili zaskrbljeni za svoje zdravje, ste težko zaspali ali se zbujali ponoči. Vprašanja, ki se nanašajo na depresijo, so: vam primanjkuje energije, ste izgubili zanimanje za stvari, ki so vam prej veliko pomenile, ste izgubili zaupanje vase, ste se počutili obupano, ste imeli težave s koncentracijo, ste shujšali (zaradi izgube apetita), ste se zbujali prezgodaj, ste se počutili upočasnjene, ste se večinoma počutili slabše v dopoldanskem času. Če bolnik pritrdilno odgovori vsaj na štiri vprašanja, ki se nanašajo na anksioznost, in vsaj na dve vprašanji, ki se nanašata na depresijo, ga je treba usmeriti k specialistu psihiatru ali psihologu.

Nekatere raziskave potrjujejo, da učinkovito zdravljenje luskavice z biološkimi zdravili zmanjša simptome depresije. Litij, ki se lahko uporablja pri zdravljenju depresije, lahko povzroči poslabšanje luskavice.

Rak

Bolniki z luskavico imajo večje tveganje za raka. V veliki raziskavi v ZDA so ugotovili, da imajo bolniki z luskavico za 56 % večje tveganje za raka kot splošna populacija. Predvsem izstopata limfom, pri katerem je tveganje za 83 % večje, in kožni rak, pri katerem je tveganje za 76 % večje. Glavnino kožnega raka predstavlja nemelanomski kožni rak.

Povečano incidenco raka pri skupini bolnikov z luskavico lahko deloma pripišemo bolezni, deloma pa njenemu zdravljenju z zdravili, ki zavirajo imunski sistem. Luskavica je imunsko posredovana bolezen s povečanim odgovorom Th1. Sistemski zdravili ciklosporin in metotreksat sta povezani s pojavom limfoma. Na nastanek nemelanomskega kožnega raka vplivata PUVA–fotokemoterapija in ciklosporin, povezana sta predvsem z nastankom ploščatoceličnega karcinoma. PUVA lahko nekoliko poveča tveganje za bazalnocelični kar-

cinom in morda celo za melanom. Povečanega tveganja za limfom in druge vrste raka ni mogoče izključiti tudi pri zdravljenju z biološkimi zdravili. Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli raka ali so ga razvili med zdravljenjem.

Bolnik z luskavico naj se udeležuje nacionalnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka, priporočenih glede na spol in starost. Izogiba naj se obnašanju, ki poveča tveganje za nekatere vrste raka, kot so kajenje, prekomerno uživanje alkohola in namerno izpostavljanje soncu. Ker imajo bolniki z luskavico povečano tveganje za limfom, morajo biti dermatologi in družinski zdravniki pozorni na znake in simptome, kot so povečane bezgavke, hujšanje, vročina, nočno potenje, izguba apetita, utrujenost, kašelj in dispneja. Potrebni so redni pregledi kože z namenom zgodnjega odkrivanja kožnega raka.

Literatura

Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García–Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez–Carazo JL; Working Group on Comorbidity in Psoriasis. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27 (11): 1387–404.

Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García–Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez–Carazo JL; Working Group on Comorbidity in Psoriasis. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2012; 103 (Suppl 1):1–64.

K. Reich. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. JEADV 2012; 26 (Suppl. 2): 3–11.

WH Boehncke, S Boehncke, AM Tobin, B Kirby. The ‚psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol 2011 Apr; 20 (4):303–7.

Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, Hsu MC, Yeilding N, Rader DJ, Mehta NN. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2012; 67 (1): 76–85.

Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 262–7.

Famenini S, Sako EY, Wu JJ. Effect of treating psoriasis on cardiovascular co–morbidities: focus on TNF inhibitors. Am J Clin Dermatol 2014; 15(1): 45–50.

Vesna Tlaker Žunter

Luskavica: zdravljenje

Za zdravljenje luskavice je na voljo paleta različnih načinov zdravljenja, od fizikalnih metod do lokalnih in sistemskih zdravil. S sodobnim zdravljenjem lahko luskavico učinkovito obvladujemo. Pri številnih bolnikih dosežemo odlično ali popolno remisijo, za zdaj pa ne moremo doseči ozdravitve. Z nekaterimi zdravili lahko vplivamo na zmanjšanje bremena sočasnih bolezni.

Ocena stopnje bolezni, cilj zdravljenja in ocenjevanje uspešnosti zdravljenja

Pri obravnavi številnih kroničnih bolezni je v medicini uveljavljen pristop, pri katerem vnaprej določimo cilj zdravljenja oziroma ciljno vrednost, nato pa redno preverjamo, ali smo to dosegli. Ciljna vrednost, na primer pri obravnavi arterijske hipertenzije ali hiperlipidemije, omogoča nadzor učinkovitosti zdravljenja in preprečevanje zapletov, povezanih z neobvladano aktivnostjo bolezni. S takim pristopom je zdravljenje preglednejše in terapevtske odločitve so bistveno olajšane.

Luskavica je kronična imunsko posredovana bolezen s številnimi povezanimi boleznimi, vključno s sladkorno boleznijo in srčno–žilnimi boleznimi. Raziskave v več evropskih državah in ZDA so pokazale, da je povprečna aktivnost bolezni pri bolnikih z luskavico velika, kakovost življenja slaba, zadovoljstvo z zdravljenjem pa majhno, in to tudi pri bolnikih, ki redno obiskujejo dermatologa. Zato je nujno, da pri vsakem bolniku določimo cilj zdravljenja, redno ocenjujemo stopnjo/aktivnost bolezni in preverjamo uspešnost zdravljenja.

V dermatologiji pri ocenjevanju bolezni primarno ne operiramo s številčnimi vrednostmi, tako da je koncept ciljne vrednosti razmeroma nov. Jasna definicija stopnje bolezni in enostavna orodja, s katerimi je mogoče klinične ugotovitve prevesti v številčne vrednosti, imajo izjemen pomen za klinično odločanje pri zdravljenju luskavice. Pri luskavici uporabljamo indeks obsežnosti in stopnje luskavice (PASI), določanje velikosti površine prizadete kože (BSA) in indeks dermatološke kakovosti življenja (DLQI). Kot cilj zdravljenja lahko opredelimo vsako od teh vrednosti posebej ali njihovo kombinacijo. Cilj zdravljenja naj bo postavljen razumno in bolniku mora biti pojasnjeno, da je namen zdravljenja vzpostaviti nadzor nad boleznijo, ne pa dokončna ozdravitev.

Indeks PASI (iz ang. Psoriasis Area and Severity Index) je eno najpogosteje uporabljanih orodij za oceno stopnje luskavice, saj poda celostno oceno stopnje bolezni v eni sami številčni vrednosti. Uporaben je predvsem pri luskavici v plakih. Določimo ga tako, da za vsako od štirh področij telesne površine – glavo, zgornje okončine, trup in spodnje okončine – ocenimo velikost prizadete površine, rdečino, zadebeljenost in luščenje, nato indeks izračunamo s posebnim algoritmom. Izračun je zapleten in zamuden, vendar so na spletu

dostopna brezplačna računala, s katerimi lahko indeks PASI določimo hitro in enostavno. Razpon vrednosti znaša od 0 (zdrava koža) do 72. Vrednost več kot 10 pomeni zmerno do hudo luskavico. Uspešnost zdravljenja, tako v kliničnih študijah kot pri spremljanju bolnikov v klinični praksi, lahko podamo s spremembo indeksa PASI. PASI 75 pomeni, da se je bolnikov indeks PASI zmanjšal za 75 % glede na izhodiščno vrednost, pri PASI 50 se je PASI zmanjšal za 50 % glede na izhodiščno vrednost, PASI 100 pomeni popoln odziv na zdravljenje. V kliničnih raziskavah in praksi odziv PASI 50 pomeni minimum sprejemljive uspešnosti zdravljenja, PASI 75 pa dobro uspešnost zdravljenja.

Za hitro orientacijsko določitev **velikosti prizadete površine** lahko uporabimo pravilo dlani: bolnikova volarna stran roke (dlan s prsti) obsega približno 1 % telesne površine. Kot kratico za velikost prizadete površine pogosto uporabljamo BSA (iz ang. Body Surface Area).

Indeks DLQI (iz ang. Dermatology Life Quality Index) je validiran vprašalnik, s katerim ocenimo vpliv kožne bolezni na kakovost življenja. Vključuje 10 enostavnih vprašanj, na katera bolnik odgovori sam. Ob reševanju ne sme imeti vpogleda v način točkovanja. Pri uporabi je treba upoštevati navodila in omejitve avtorjev, ki so dostopna na njihovi spletni strani, vključno z navedbo avtorstva. Ko je vprašalnik izpolnjen, za izračun indeksa potrebujemo kakih 10 ali 15 sekund, opravi ga lahko tudi medicinska sestra. Če je seštevek 0 ali 1, bolezen ne vpliva na življenje. Če bolnik doseže od 2 do 5 točk, je vpliv bolezni blag, 6 do 10 točk pomeni zmeren vpliv bolezni. Pri 11 do 20 točkah je vpliv bolezni na kakovost življenja zelo velik, pri 21 točkah ali več je kakovost življenja izjemno okrnjena.

Izračun indeksa DLQI je pomemben most med bolnikovim doživljanjem bolezni in zdravnikovo objektivno oceno prizadetosti kože. Bolnikovo dojemanje teže bolezni je ključni dejavnik, ki ga je treba upoštevati pri izboru zdravljenja. Nemalokrat imajo bolniki z razmeroma malo vnetja na koži zelo slabo kakovost življenja, po drugi strani pa so nekateri bolniki z veliko prizadete kože presenetljivo ravnodušni do svoje bolezni. Zato priporočamo, da bolniku z luskavico ob vsakem pregledu določimo DLQI, in temu prilagodimo predlog zdravljenja. Odločitev o zdravljenju vedno sprejmimo skupaj z bolnikom.

Leta 2010 je bil sprejet konsenz evropskih strokovnjakov, ki so definirali stopnje bolezni in opredelili cilje pri sistemskem zdravljenju zmerne do hude luskavice v plakih. Blago luskavico v plakih je konsenz opredelil kot bolezen, pri kateri so izpolnjeni vsi trije pogoji:

- indeks PASI ≤10,
- največ 10 % prizadete telesne površine (BSA ≤10 %) **in**
- indeks kakovosti življenja DLQI ≤10.

Zmerna do huda luskavica v plakih je bolezen, pri kateri sta izpolnjena naslednja pogoja:

- indeks PASI >10 ali več kot 10 % prizadete telesne površine (BSA >10 %) in
- indeks kakovosti življenja DLQI >10.

Določene klinične okoliščine, npr. prizadetost vidnih mest (obraza, rok, nohtov) ali pregibov, lahko spremenijo težo bolezni v zmerno do hudo, čeprav je prizadeta razmeroma majhna površina. Pri tem upoštevamo zlasti DLQI.

Uspešnost sistemskega zdravljenja ocenimo po začetnem (indukcijskem) obdobju, ki traja 16 tednov, lahko pa ga podaljšamo na 24 tednov. Če dosežemo PASI 75 ali več, z zdravljenjem nadaljujemo. Če se je vrednost indeksa PASI zmanjšala za manj kot 50 %, je treba zdravljenje spremeniti. Če je sprememba indeksa PASI med 50 in 75 %, lahko z enakim zdravljenjem nadaljujemo, če vrednost DLQI znaša 5 ali manj; če je DLQI večji od 6, pa je treba zdravljenje spremeniti. "Sprememba zdravljenja" v obeh primerih pomeni bodisi prilagoditev odmerka, dodatek drugega lokalnega ali sistemskega zdravila ali menjavo zdravila.

Pri zdravljenju luskavice bolniki potrebujejo tudi psihično in čustveno oporo; neredko jih skrbi, da je njihova bolezen nalezljiva ali da gre za maligno bolezen. Poleg podpore osebnega zdravnika, dermatologa in drugih zdravstvenih delavcev je pomembna tudi podpora okolice. V Sloveniji so bolniki organizirani v Društvo psoriatikov, kjer lahko dobijo dodatne informacije in medsebojno oporo.

Pri bolnikih z luskavico je treba misliti tudi na obvladovanje sočasnih bolezni, zlasti luskavičnega artritisa in srčno–žilnih bolezni, ter svetovati o zdravem življenjskem slogu.

Pristop k bolniku z luskavico

Za zdravljenje luskavice uporabljamo:

- Lokalna zdravila: kortikosteroide, analoge vitamina D, keratolitike in indiferentne pripravke ter nekatera druga zdravila. Včasih so se uporabljali tudi pripravki z ditranolom in s katranom, ki jih večinoma ne uporabljamo več.

- Fototerapijo (UVB, PUVA).

- "Konvencionalna" sistemska zdravila: metotreksat, ciklosporin, retinoide.

- Biološka zdravila, ki blokirajo specifične molekularne cilje v patogenetski poti luskavice (zaviralce TNFα – adalimumab, etanercept, infliksimab; zaviralec IL–12/23 – ustekinumab).

- V času nastajanja poglavja (junij 2015) v Sloveniji še ni v klinični rabi dveh zdravil, ki sta bili v zadnjih mesecih registrirani za zdravljenje luskavice, in sicer zaviralca fosfodiesteraze 4 apremilasta in zaviralca interlevkina 17 sekukinumaba.

Pri večini bolnikov se je treba najprej odločiti, ali bomo svetovali samo lokalno zdravljenje ali bomo priporočili fototerapijo oz. sistemsko zdravljenje. Lokalno zdravljenje je osnovni ukrep pri luskavici in je primerno za vse bolnike. Z njim lahko dosežemo dober nadzor pri omejeni bolezni.

Izvajanje lokalnega zdravljenja zahteva aktivnega bolnika, včasih pa lahko bolnika tudi precej omejuje. Zato pri odločitvi za lokalno ali sistemsko zdravljenje vedno prisluhnimo bolniku. Omejeno, blago do zmerno luskavico lahko pogosto zdravimo samo lokalno, medtem ko bolniku z zmerno do hudo luskavico vedno ponudimo možnost sistemskega zdravljenja. Na odločitev o zdravljenju lahko vpliva tudi lokalizacija kožnih sprememb in sočasni artritis. Luskavica na dlaneh in podplatih, nohtih ali obrazu je lahko funkcionalno in socialno huda ovira in zahteva odločnejše zdravljenje. Obravnavi luskavičnega artritisa je namenjeno posebno poglavje.

Lokalno zdravljenje luskavice

Pri blagi do zmerni luskavici se običajno najprej odločimo samo za lokalno zdravljenje. Vedno, zlasti pa pri novih bolnikih, poskušajmo zdravljenje čim bolj poenostaviti in zmanjšati število različnih zdravil in aplikacij zdravila na minimum. Bolnikom, ki so delovno aktivni in morajo zjutraj v službo ali šolo, je bistveno lažje, če lokalna zdravila nanašajo, ko se vrnejo domov in/ali samo zvečer, saj vsaka lokalna terapija vpliva na izbor oblačil. Lokalna terapija, če je dolgotrajna, ni enostavna. Zaradi "nesodelovanja" bolnikov, ki mazil ne uporabljajo, kot so jim predpisana, včasih pride celo do zamere na strani zdravnika. Smiselno bi bilo, da bi se vsak zdravnik, ki predpisuje lokalno terapijo, vsaj enkrat v življenju nekaj dni zapored 2–3–krat dnevno po vsem telesu namazal s kakršno koli kremo ali z mazilom. Tako bi lažje razumeli, kaj od bolnikov z luskavico pričakujemo, da bodo počeli vse življenje, in zakaj si želijo drugih možnosti zdravljenja.

Indiferentni lokalni pripravki – redna uporaba indiferentnih pripravkov zmanjša luščenje in srbež. Primerna je za vse bolnike z luskavico. Običajno priporočamo uporabo vsaj enkrat dnevno, najbolje po tuširanju ali kopanju, po želji lahko večkrat na dan. Bolniki, ki indiferentno kremo uporabljajo za večje površine oz. zelo pogosto, lahko tedensko porabijo tudi več kot 500 g. Pomembno je, da te količine ne podcenjujemo in da bolniku predpišemo ustrezno količino na recept. Poleti svetujemo manj masten pripravek kot pozimi.

Keratolitiki – Prehajanje katere koli zdravilne učinkovine skozi debelo plast lusk je bistveno oteženo. Kožne spremembe, ki so močno hiperkeratotične, je treba najprej izluščiti. Običajno uporabljamo lokalne pripravke salicilne kisline ali uree. Lahko jo predpišemo magistralno, npr. 10 % salicilna kislina v vazelinu za neporaščeno in 10 % salicilno olje za poraščeno kožo. Če je hiperkeratotična obloga zelo debela, je pripravek s salicilno kislino smiselno uporabiti z okluzijo, več dni zapored. Poškodovano kožo (npr. ragade na rokah) zaščitimo z mastnim indiferentnim mazilom, saj jo lahko salicilna kislina močno draži. Uporabimo lahko tudi kombinirano mazilo s kortikosteroidom in salicilno kislino, ki ga prav tako lahko bolniki nanašajo pod okluzijo. Ko se plaki izluščijo, keratolitik opustimo in nadaljujemo zdravljenje z lokalnim pripravkom, ki zmanjšuje vnetje – s kortikosteroidom in/ali kalcipotriolom.

Lokalni kortikosteroidi se za zdravljenje luskavice uporabljajo več desetletij in tudi ob novih zdravilih ostajajo temelj zdravljenja luskavice. Ob ustrezni indikaciji, pravem izboru jakosti zdravila in odmerjanja ter nadzoru zdravljenja so varno in učinkovito zdravilo za obvladovanje blage do zmerne luskavice ter dopolnilna terapija zmerne do hude luskavice.

Pri zdravljenju luskavice običajno uporabljamo mazilo za neporaščeno in losjon ali gel za poraščeno kožo (npr. lasišče). Ob hudem vnetju izberemo močan lokalni kortikosteroid (npr. 0,05 % betametazon ali 0,1 % mometazonfuroat), ki ga bolnik do izboljšanja nanaša dvakrat dnevno. Nanašanje več kot dvakrat dnevno odsvetujemo. Po izboljšanju bolnik pogostost nanašanja zmanjšuje, pripravek lahko uporablja tudi vsak drugi dan ali občasno. Za manj izraženo vnetje oz. po izboljšanju uporabimo srednje močan (npr. 0,1 % metilprednizolonaceponat), za posebne regije (npr. obraz) pa blag lokalni kortikosteroid (npr. 0,05 % alklometazondipropionat ali 0,1 % hidrokortizon).

Po dolgotrajni uporabi lokalnih kortikosteroidov se na koži lahko pojavi atrofija s teleangiektazijami. Pomembno je, da bolnik pozna ta možni neželeni učinek. Dermatologi neredko ugotavljamo, da je tako pri bolnikih kot lekarniških farmacevtih, pa tudi zdravnikih drugih strok, prisoten pretiran strah pred lokalnimi kortikosteroidi, zaradi česar si včasih bolniki ne upajo uporabljati ustrezne terapije, ki jo je predpisal dermatolog. Na splošno se lahko lokalni kortikosteroidi varno uporabljajo, dokler ima bolnik infiltrirane, aktivne luskavične kožne spremembe. Atrofija se običajno ne pojavi, razen če bolnik zdravilo uporablja še po tem, ko se je stanje na koži normaliziralo. Ko se začne kazati izboljšanje, je treba pogostost nanašanja lokalnega kortikosteroida zmanjšati. Bolniki, ki se jim kožne spremembe po prekinitvi zdravljenja hitro ponovijo, lahko lokalni kortikosteroid uporabljajo občasno (npr. ob koncu tedna), da se izboljšanje ohranja. Dolgotrajni uporabi lokalnih kortikosteroidov se lahko izognemo z uporabo drugih lokalnih zdravil, npr. analogov vitamina D.

V določenih primerih, npr. pri trdovratnih plakih na zelo majhni površini, je lahko dobra odločitev intralezionalna aplikacija lokalnega kortikosteroida, ki ji običajno sledi popolna remisija vsaj 6 mesecev.

Analogi vitamina D za lokalno uporabo – pri nas je dostopen kalcipotriol – so novejše zdravilo za zdravljenje luskavice. Njihova prednost je, da ne povzročajo atrofije kože niti ob daljši uporabi, zato so za dolgoročno zdravljenje luskavice zelo primerni. Kalcipotriol se lahko uporablja v fiksni kombinaciji z betametazonom v obliki mazila ali gela, slednji je primernejši za poraščena področja. Odmerjamo ga enkrat na dan. Zaradi možnosti vpliva na presnovo kalcija tedenska količina porabljenega mazila (tovarniško izdelane kombinacije) ne sme preseči 100 g.

Druga lokalna zdravila – na obrazu ali v pregibih lahko poskusimo z lokalnim takrolimusom ali pimekrolimusom. Na obrazu zlasti ob prepletanju luskavice s seboroičnim dermatitisom lahko dosežemo dobro izboljšanje z lokalnim ketokonazolom.

Fototerapija

Že dolgo je znano, da pri večini bolnikov z luskavico v poletnem času pride do izboljšanja. Ultravijolično (UV) sevanje deluje protivnetno in antiproliferativno. Za zdravljenje luskavice je ozkospektralno UVB–sevanje valovne dolžine 311 nm uspešnejše kot širokospektralno UVB–sevanje. Če uporabimo sevanje UVA, je treba ob tem dodati fotosenzibilizator psoralen, zaradi česar terapijo imenujemo fotokemoterapija oz. PUVA. Fotosenzibilizator lahko nanašamo lokalno z mazilom ali v kopeli ali pa ga bolnik zaužuje peroralno.

Debela rožena plast ovira penetracijo UV–sevanja, zato je treba kožne spremembe pred začetkom fototerapije izluščiti. Nanašanje lokalnih mazil neposredno pred fotototerapijo lahko prav tako poslabša učinek ali privede do fototoksične reakcije, zato ga odsvetujemo.

Fototerapija je pri nekaterih bolnikih zelo učinkovita in vzpodbudi daljšo remisijo. Dober izbor je (v kombinaciji z lokalno terapijo) pri izbruhu gutatne luskavice in pri luskavici dlani in podplatov, bodisi klasični bodisi pustulozni. Vendar je treba misliti na dejstvo, da je UV–sevanje kancerogeno in da se z večjo izpostavljenostjo veča tudi tveganje kožnega raka. Varnega kumulativnega odmerka UV–sevanja ne poznamo, načeloma pa se držimo omejitve, naj ne bi presegli števila 300 fotokemoterapij.

Bolnikom z luskavico ne svetujemo sončenja, da bi dosegli terapevtski učinek. Tudi naravno UV–sevanje je kancerogeno in bolnik ga sam ne more dozirati. Nekateri bolniki samoiniciativno obiskujejo solarij in poročajo o izboljšanju. Valovne dolžine in sevalne obremenitve v solarijih so praviloma neznanka. Solariji načeloma pretežno sevajo v območju UVA in le malo v območju UVB. Zakonodaja, ki velja v Sloveniji od leta 2012, predvideva redne meritve sevanja v solarijih na 3 leta in predpisuje zgornje dovoljene meje sevalnih obremenitev. Z upoštevanjem teh določil je tveganje solarijev sicer manjše, vendar bolnikom z luskavico uporabe solarijev ne priporočamo. Fototerapija lahko poteka le pod nadzorom zdravnika in se opravlja z medicinsko napravo.

Sistemsko zdravljenje luskavice

Sistemsko zdravljenje luskavice vedno predlagamo bolniku z zmerno do hudo luskavico, tj. če je indeks PASI večji od 10 ali če je prizadete več kot 10 % telesne površine in če indeks DLQI znaša več kot 10. Tudi če luskavica obsega razmeroma majhno površino, je lahko zmerna ali huda, zlasti če je na vidnih mestih ali če bolnika funkcionalno ovira (obraz, roke, stopala, nohti). Sistemsko zdravljenje luskavice vodi dermatolog s pomočjo osebnega zdravnika.

Prvi izbor pri sistemskem zdravljenju luskavice so "konvencionalna" zdravila – metotreksat, ciklosporin in acitretin. Če ta zdravila niso uspešna, če jih bolnik ne prenaša ali če ima kontraindikacije za njihovo uporabo, lahko luskavico zdravimo z biološkimi zdravili. V času pisanja poglavja imamo na voljo tri zdravila, ki posegajo v delovanje dejavnika tumorske nekroze alfa (adalimumab, infliksimab in etanercept), ter zaviralec interlevkina 12/23 ustekinumab.

Običajno je sistemsko zdravilo prvega izbora pri bolnikih z luskavico, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, metotreksat. Ciklosporin je prvi izbor pri bolnikih, ki potrebujejo hiter nastop delovanja (npr. ob zagonu luskavice), pri palmoplantarni pustulozni luskavici in pri bolnikih, ki v prihodnosti načrtujejo družino, pa je sistemsko zdravilo nujno potrebno. Zaradi nekoliko slabše učinkovitosti je acitretin manj uporabljano zdravilo, po njem posežemo zlasti pri pustulozni luskavici.

Metotreksat, ki je najstarejše sistemsko zdravilo za zdravljenje luskavice, je antagonist folne kisline, ki se uporablja peroralno ali v obliki podkožnih ali intramuskularnih injekcij enkrat tedensko. Za zdravljenje luskavice je bil prvič registriran leta 1958. Uporablja se tudi za zdravljenje luskavičnega artritisa. Običajni začetni odmerek za zdravljenje luskavice je 15 mg

enkrat tedensko. Bolnik lahko celoten odmerek vzame naenkrat, lahko pa odmerek razdeli na tri enake dele in jih vzame v 12–urnih razmikih (t. i. Weinsteinov režim).

Klinični odziv pričakujemo po 4–12 tednih. Po 16 tednih doseže PASI 75 60 % bolnikov. Vzdrževalni odmerek, ki ga prilagodimo odzivu, običajno znaša 5–30 mg. En dan po odmerku metotreksata bolniku svetujemo dodatek 5 mg folne kisline.

Med zdravljenjem periodično spremljamo hemogram, jetrno in ledvično funkcijo ter urin, po potrebi tudi albumin, sprva v 2–tedenskih intervalih, nato enkrat na dva do tri mesece.

Metotreksat ima pomembne interakcije z nekaterimi drugimi zdravili (npr. nesteroidnimi antirevmatiki, trimetoprimom–sulfometoksazolom) in alkoholom, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju drugih zdravil.

Bolniki ga lahko prejemajo več let, pri tem je potrebno spremljanje in ocena zlasti morebitnega razvoja makrocitne anemije, medikamentoznega hepatitisa, pnevmonitisa in jetrne fibroze. Metotreksat je teratogen, kontracepcijo svetujemo tako ženskam kot moškim med zdravljenjem in še tri mesece po prekinitvi jemanja. Najpogostejši neželeni učinki, ki jih navajajo bolniki, so utrujenost, glavobol, slabost in bruhanje. Redko so tako hudi, da je potrebna prekinitev zdravljenja.

Ciklosporin se je najprej uporabljal za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi, kar je še vedno njegova najpomembnejša indikacija. Za zdravljenje luskavice je bil ciklosporin registriran leta 1993.

Ciklosporin se pri zdravljenju luskavice običajno uporablja krajši čas, s prekinitvami, v nekajtedenskih ali nekajmesečnih intervalih. Trenutno veljavne evropske smernice omejujejo trajanje zdravljenja na dve leti. Običajni odmerek je 2–2,5 mg/kg, občasno do 5 mg/kg, razdeljeno na dva odmerka dnevno. Učinek ciklosporina je pri odzivnikih običajno zelo hiter in opazen v nekaj tednih, včasih celo v nekaj dneh. Po 8 tednih doseže PASI 75 približno 50 % bolnikov.

Ciklosporin ne smejo uporabljati bolniki z okvaro ledvic, nenadzorovano hipertenzijo ali okužbami ter anamnezo raka, razen bazalnoceličnega karcinoma. Pomembnejši neželeni učinki so ledvična okvara, zvišanje krvnega tlaka, slabost in slabo počutje, hipertrihoza in hiperplazija dlesni.

Ob omejenih izkušnjah z varnostjo ciklosporina v nosečnosti za zdaj ni znakov, da bi bil ciklosporin teratogen, zato je ob temeljitem pretehtanju razmerja tveganja in koristi zdravljenje s ciklosporinom v nosečnosti mogoče. Pri poskusnih živalih ciklosporin ni teratogen. Dojenje v času jemanja ciklosporina odsvetujemo.

Ciklosporin se presnavlja v jetrih z encimom citokrom P450 in ima zelo številne interakcije z drugimi zdravili, npr. makrolidnimi antibiotiki, azolnimi antimikotiki, kalcijevimi antagonisti, peroralnimi kontraceptivi, alopurinolom itd. Bolniki med jemanjem ciklosporina ne smejo uživati soka grenivke ali izvlečkov šentjanževke.

Med zdravljenjem s ciklosporinom poleg hemograma spremljamo ledvično funkcijo, vrednost elektrolitov v serumu, jetrno funkcijo, urin in krvni tlak. Laboratorijske parametre preverimo po 2, 4, 8, 12 in 16 tednih zdravljenja, nato pa na 4 tedne. Če se vrednost kreatinina zviša za več kot 30 % glede na izhodiščno vrednost, tudi če je še vedno znotraj referenčnega območja, je treba odmerek prepoloviti. Če se vrednost kreatinina zviša za več kot 50 % glede na izhodiščno vrednost, ciklosporin ukinemo.

Acitretin – peroralni retinoid se uporablja pri luskavici s plaki, pa tudi pustulozni in eritrodermični luskavici ter pri bolnikih z luskavico in HIV–okužbo. Ker je načeloma manj učinkovit kot metotreksat in ciklosporin, je njegova uporaba omejena. Priporočeni začetni odmerek je 0,3 do 0,5 mg/kg 4 tedne, nato 0,5 do 0,8 mg/kg dnevno. PASI 75 naj bi pri odmerku 30–40 mg dnevno doseglo 25–75 % bolnikov. Kontraindikacija sta okvara jeter in ledvic ter nosečnost in načrtovanje zanositve pri ženskah. Možni neželeni učinki so podobni kot pri drugih retinoidih: heilitis in suha koža, krvavitev iz nosu ter izpadanje las, hepatopatija in hiperlipidemija.

Potrebno je spremljanje hemograma, jetrne in ledvične funkcije ter ravni krvnih maščob. Ob jemanju acitretina se pri praktično vseh bolnikih pojavi suhost sluznic in ustnic in povečana občutljivost za UV–sevanje, zaradi česar je potrebna zaščita pred soncem. Acitretin občasno kombiniramo s PUVA–zdravljenjem (Re–PUVA). Acitretin je teratogen; kontracepcijo ženskam svetujemo še dve leti po ukinitvi zdravila.

Biološka zdravila za zdravljenje luskavice

Če konvencionalna sistemska zdravila niso uspešna, če jih bolnik ne prenaša ali če ima kontraindikacije za njihovo uporabo, lahko luskavico zdravimo z biološkimi zdravili. Trenutno so pri nas na voljo tri zdravila, ki posegajo v delovanje dejavnika tumorske nekroze alfa (adalimumab, infliksimab in etanercept) ter zaviralec interlevkina 12/23 ustekinumab. V EU je od spomladi 2015 registriran tudi zaviralec IL–17 sekukinumab, ki pa še ni v klinični uporabi. Vsa zdravila so rekombinantne beljakovine, zato se uporabljajo parenteralno. Infliksimab bolniki prejemajo intravensko, ostala zdravila so v obliki subkutanih injekcij, ki si jih bolniki lahko injicirajo sami. Vsa zdravila ugodno vplivajo tudi na luskavični artritis.

Dosedanje izkušnje z biološkimi zdravili kažejo, da imajo pomembno manj neželenih učinkov kot konvencionalna zdravila in da je njihova učinkovitost boljša. Prav tako dosedanji podatki kažejo na ugodni varnostni profil teh zdravil – seveda ob upoštevanju varnostnih opozoril. Njihova uporaba je omejena za bolnike, ki ne morejo prejemati konvencionalnih zdravil zaradi za zdaj razmeroma visoke cene in ne zaradi drugih pomislekov.

Pred uvedbo biološkega zdravila je treba izključiti latentno okužbo s tuberkulozo in z virusom hepatitisa B in C ter HIV. Bolnikom še pred uvedbo biološkega zdravila svetujemo cepljenje proti hepatitisu B, pnevmokoku, virusu varičela zoster (ob negativni anamnezi in serologiji) in HPV (bolnicam, mlajšim od 25 let). Med zdravljenjem z biološkim zdravilom je dovoljeno cepljenje z mrtvimi cepivi, medtem ko so živa cepiva prepovedana. Vsem bolnikom, ki prejemajo biološko zdravilo za zdravljenje luskavice, svetujemo sezonsko cepljenje proti gripi.

Najpogostejši neželeni učinek je reakcija na mestu cepljenja, ki je običajno prehodna in zaradi nje zdravljenja ni treba prekiniti. Bolnike, ki prejemajo biološko zdravilo (ali klasične imunosupresive, kot sta metotreksat in ciklosporin), obravnavamo kot imunsko oslabljene. Pri teh bolnikih obstaja večje tveganje resnih okužb, vendar pa se moramo zavedati, da še večje tveganje pomeni aktivna, nezdravljena bolezen.

Ob blagih, nezapletenih okužbah zdravljenja z biološkim zdravilom ni treba ukiniti. Pri zdravljenju z biološkimi zdravili moramo biti pozorni predvsem na pojav oportunističnih okužb. Pozorni smo pri nejasnih bolezenskih znakih (nejasna povišana temperatura, utrujenost, znojenje, kašelj, dispneja, zmedenost, ataksija, glavobol) in še posebej pri dodatnem imunosupresivnem zdravljenju. Pomembna je hitra postavitev diagnoze in uvedba specifičnega zdravljenja. Ob sumu na oportunistično okužbo pri bolniku, ki se zdravi z biološkim zdravilom, se je treba posvetovati s specialistom infektologom.

Poleg večjega tveganja resnih okužb je morda pri dolgotrajnem zdravljenju z biološkimi zdravili večja tudi pojavnost nekaterih malignih bolezni. Bolnike spodbujamo k sodelovanju v nacionalnih presejalnih programih, samopregledovanju kožnih znamenj in ob kontrolnih pregledih usmerjeno sprašujemo po ustreznih simptomih in znakih. Če se med zdravljenjem z biološkim zdravilom pojavi tumor, zdravljenje prekinemo; o ponovni uvedbi po končanem onkološkem zdravljenju se odločamo pri vsakem primeru posebej.

Pri načrtovanem (elektivnem) kirurškem zdravljenju je treba biološko zdravilo pred posegom začasno ukiniti. Nosečnost med zdravljenjem z biološkim zdravilom ni zaželena, vendar pa ni absolutno kontraindicirana.

Adalimumab je rekombinantni humani imunoglobulin G1, ki vključuje le človeška peptidna zaporedja. Proizvodnja poteka z rekombinantno DNA–tehnologijo v sesalčjem celičnem ekspresijskem sistemu. Z veliko afiniteto in specifičnostjo se veže na topni TNFα, ne pa na limfotoksin (TNF–β). V Evropi je registriran od leta 2007. Odmerek znaša 40 mg subkutano vsaka 2 tedna. Teden dni pred prvim običajnim odmerkom po tej shemi bolnik dobi uvajalni odmerek 80 mg.

Etanercept je topni TNF–receptor, ki se veže na TNFα in ga nevtralizira. Začetni odmerek (v tednih 0–12) znaša 2 x 25 mg do 2 x 50 mg tedensko, vzdrževalni odmerek, glede na odziv, pa 2 x 25 do 2 x 50 mg tedensko. Odziv na zdravljenje z etanerceptom pri luskavici je nekoliko slabši kot pri drugih bioloških zdravilih, in sicer je po 12 tednih PASI 75 doseglo 33 % bolnikov, ki so prejemali 2 x 25 mg, in 49 % bolnikov, ki so prejemali 2 x 50 mg etanercepta tedensko.

Infliksimab je himerno monoklonsko protitelo, ki se veže na TNFα in ga nevtralizira. Odmerja se intravensko v odmerku 5 mg/kg telesne teže, in sicer v tednu 0, 2, 6, nato pa vsakih 8 tednov. Po 10 tednih so zabeležili odziv PASI 75 pri 80 % bolnikov. Med neželenimi učinki so poleg ostalih običajnih pojavov pri bioloških zdravilih možne tudi infuzijske reakcije ter poslabšanje srčnega popuščanja, zaradi česar zdravilo ni primerno za bolnike s hujšim srčnim popuščanjem (NYHA III ali IV).

Ustekinumab je humano monoklonsko protitelo proti podenoti p40, ki je skupna inter-

levkinoma 12 in 23. Učinek pri luskavici je posledica blokiranja IL–23. Ustekinumab se odmerja subkutano, in sicer enkrat na 12 tednov; prvi, uvajalni odmerek, bolnik prejme 4 tedne pred drugim odmerkom. Bolniki, lažji od 100 kg, prejemajo 45 mg, pri težjih od 100 kg odmerek podvojimo.

Literatura

Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long–term management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26 Suppl 2:12–20.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1–10.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) [internet]. Cardiff: Department of Dermatology, Cardiff University. 2015 [citirano 2015 jun 10]. Dosegljivo na: http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality–of–life/dermatology–quality–of–life–index–dlqi/

Praprotnik S, Smrekar N, Mervic L, Tlaker Žunter V, Urlep Žužej D, Petek Šter M. Multidisciplinarne smernice za obravnavo bolnikov, ki prejemajo zaviralce TNF – [alfa] : povzetek zaključkov 3. multidisciplinarnega simpozija o imunsko pogojenih vnetnih boleznih. Ljubljana: Društvo za razvoj revmatologije, 2014.

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3–guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1–70.

Feldman SR. UpToDate: Treatment of psoriasis. [citirano 2015 jun 10]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com

Borut Štrukelj

Luskavica: biološka zdravila za zdravljenje luskavice

Uvod

Sodobna farmacevtska biotehnologija se je pričela z uvedbo rekombinantne tehnologije DNK v osemdesetih letih prejšnjega stoletja. Prvi dve rekombinantni zdravili sta bili inzulin in rastni hormon, ki so ju najprej registrirali v ZDA, kmalu nato pa tudi v Evropi. V naslednjih nekaj letih je bilo v zdravljenje uvedenih osem novih bioloških zdravil, do leta 2005 pa je bilo na seznamu registriranih zdravil znotraj EU že čez 50 različnih rekombinantnih zdravil, kot so hormoni, encimi, rastni dejavniki, citokini, monoklonska protitelesa in koagulacijski dejavniki. Vzporedno z razvojem novih bioloških rekombinatnih učinkovin so se razvijala biološka zdravila druge generacije, predvsem z uvedbo novih aminokislin v proteinskih strukturah, z nastankom fuzijskih proteinov ali pa s polsintezo v posttranslacijski fazi, ko je osnovnemu proteinu dodan del molekule, ki izboljša fizikalno–kemijske in farmakokinetične ali farmakodinamske lastnosti končnega zdravila. Ker je prvim biološkim zdravilom leta 2002 potekla patentna zaščita, je Evropska agencija za zdravila EMA leta 2005 uvedla skupino podobnih bioloških zdravil, za katere velja, da morajo preiti natančne primerjalne klinične teste kakovosti, učinkovitosti in varnosti. Prav varnostni vidik uvedbe podobnih bioloških zdravil, ki ga uspešno uveljavlja EMA že dobro desetletje, je FDA opogumil, da so tudi v Združenih državah Amerike pričeli s postopnim uvajanjem podobnih bioloških zdravil. Tako imamo trenutno v EU, na Japonskem, v ZDA in Avstraliji registriranih že 23 podobnih bioloških zdravil.

Eno od pomembnih indikacijskih področij za uporabo bioloških zdravil je skupina kroničnih vnetnih bolezni, med katere uvrščamo tudi luskavico. Uvedba sistemskega zdravljenja luskavice z biološkimi zdravili je za bolnike z zmerno do hudo luskavico pomenila izjemen premik k večji kakovosti življenja.

Trenutno je za zdravljenje oziroma lajšanje težav pri kroničnih vnetnih boleznih v EU registriranih 6 bioloških zdravil z različnimi molekularnimi mehanizmi delovanja. To so: skupina zaviralcev dejavnika tumorske nekroze (infliksimab, adalimumab, golimumamb in etanercept), ustekinumab, ki je zaviralec interlevkinov IL–12 in IL–23, ter najnovejše monoklonsko protitelo sekukinumab, ki je zaviralec IL–17. Efalizumab, zaviralec podenote LFA–1 na površini limfocitov T, je bil zaradi močno izraženih neželenih učinkov leta 2009 umaknjen s tržišča, fuzijski protein alefacept, ki se veže na receptor CD2 na spominskih limfocitih T, pa v EU ni pridobil dovoljenja za promet.

Skupina zaviralcev dejavnika tumorske nekroze (TNF alfa)

Najbolj znana in že dolgo uporabljana skupina rekombinantnih bioloških zdravil, ki je indicirana za večino kroničnih vnetnih bolezni, kot so Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, luskavica, luskavični artritis, revmatoidni artritis in ankilozirajoči spondilitis, je skupina zaviralcev dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF alfa). TNF alfa izločajo makrofagi, monociti, limfociti T, keratinociti in dendritične celice. Povečuje vnetne procese z aktivacijo jedrnega dejavnika kappaB. Zaviranje delovanja TNF alfa izboljšuje stanja pri kroničnih vnetnih boleznih.

Za zdravljenje luskavice tako uporabljamo predvsem naslednja tri biološka zdravila: infliksimab, adalimumab in etanercept. Golimumab (Simponi), ki ga prav tako uvrščamo v skupino zaviralcev TNF alfa, pa ni registriran za zdravljenje luskavice, ampak ga uporabljamo za lajšanje težav pri ankilozirajočem spondilitisu, revmatoidnem artritisu in luskavičnem artritisu.

Najdlje je v uporabi infliksimab (Remicade), ki je himerno monoklonsko protitelo, ki veže topni in transmembranski TNF alfa. Je učinkovit pri zdravljenju luskavice, luskavičnega artritisa, revmatoidnega artritisa, ankiloznega sponidlitisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa Injicira se intravensko, v odmerku 5 mg/kg telesne teže. Zaradi pojava imunogenosti se učinkovitost infliksimaba s časom lahko zmanjša, kar lahko preprečimo oziroma upočasnimo s sočasno uporabo nizkoodmernega metotreksata.

Adalimumab (Humira) je prvo popolnoma humano monoklonsko protitelo, ki veže topni in transmembranski TNF alfa s sočasnim zaviranjem interakcije TNF alfa z receptorskima podenotama p55 in p75. Indiciran je za zdravljenje luskavice, juvenilnega revmatoidnega artritisa, ankilizirajočega spondilitisa, luskavičnega artritisa, revmatoidnega artritisa pri odraslih in Crohnove bolezni. Odmerjanje se začne z 80 mg subkutano prvi teden, nato pa 40 miligramov naslednji teden in nato enak odmerek vsaka dva tedna. V obširni klinični študiji s 1212 bolniki je bilo v šestnajstem tednu pri 71 % bolnikov doseženo izboljšanje PASI 75, primerjalno s 7 % pri placebo kontrolni skupini.

Tretji rekombinantni protein, ki se kot biološko zdravilo proti TNF alfa uporablja za zdravljenje luskavice, je etanercept (Enbrel). V tem primeru ne gre za klasično monoklonsko protitelo, ampak za fuzijski protein, kjer so raziskovalci združili Fc–del IgG1–protitelesa z rekombinantno humano podenoto p75–receptorja za TNF alfa. Tudi etanercept veže tako topen kot membransko vezan TNF alfa. Trenutno je indiciran za zdravljenje zmerne do močno izražene luskavice, luskavičnega artritisa, revmatoidnega artritisa in ankilizirajočega spondilitisa. Odmerjanje je 50 mg, subkutano dvakrat tedensko prvih 12 tednov, čemur sledi tedenski 50–miligramski odmerek v nadaljevanju. Učinkovitost etanercepta je bila potrjena v več obširnih kliničnih študijah. PASI 75 je bil v dvanajstem tednu dosežen pri 49 % bolnikov primerjalno s kontrolno placebo skupino, kjer je bil enak učinek viden pri 4 % bolnikov.

Zaviralci TNF alfa so v uporabi že več kot desetletje, njihov učinek je bil testiran pri več kot 1,5 milijona bolnikov. Pojav oportunističnih okužb (predvsem tuberkuloze), granulomatoz in reaktivacije hepatitisa B je bil opažen pri uporabi vseh zaviralcev TNF alfa. Prav tako so med bolniki, ki jih zdravijo z zaviralci TNF alfa, opazili več bolnikov s hepatitisom C kot

v kontrolni skupini. Vsi bolniki, ki jim uvedemo zdravljenje z zaviralci TNF alfa, morajo biti podvrženi tuberkuloznemu testiranju. Uporaba zaviralcev TNF alfa je kontraindicirana pri bolnikih z akutno, resno okužbo. Število bolnikov z omenjenimi neželenimi učinki, predvsem redkimi oportunističnimi okužbami (listerioza, histoplazmoza, tuberkuloza, aspergiloza, kandidiaza), je sicer majhno, nekoliko večje pri infliksimabu in adalimumambu v primerjavi z etanerceptom. Prav tako so pri uporabi infliksimaba zapažene zvišane vrednosti jetrnih encimov AST in ALT, kar pa ni bilo dokazano za adalimumab in etanercept. Kljub teoretično večji verjetnosti nastanka raznih neoplazem, predvsem melanomske in nemelanomske oblike kožnega raka, pa je ta neželeni učinek sorazmerno zelo redek. Med ostalimi resnimi neželenimi učinki so opazili tudi pojav demielinizirajočih bolezni, zato moramo biti pozorni pri bolnikih z multiplo sklerozo in pri bolnikih z optičnim nevritisom. Prav tako so dokazali povezavo med uporabo zaviralcev TNF alfa in pojavom kongestivnega srčnega popuščanja, zato pri diagnosticiranem srčnem popuščanju svetujemo občasno ehokardiogramsko testiranje.

Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara) je popolnoma humano monoklonsko protitelo, ki se veže na podenoto p40, skupno za provnetna citokina IL–12 in IL–23. Številne študije so nedvoumno potrdile veliko vlogo obeh citokinov pri patogenezi luskavice. Poleg povečanega nadizražanja genov za IL–12 in IL–23 so pri luskavici opazili tudi nadizražanje genov za interferon gama, poleg že znanih zvišanih koncentracij ostalih provnetnih citokinov. Pri preučevanju genskih polimorfizmov, prisotnih v genu za podenoto p40 oziroma za receptor za IL–23, so ugotovili vzročnost med spremembo v aminokislinskem zaporedju obeh preiskovanih proteinov in bistveno zmanjšano verjetnost nastanka Crohnove bolezni ali luskavice. Ustekinumab je pridobljen s pomočjo transgenih mišk, ki so jim vstavili gen za humani imunoglobulin (IgG). Po vnosu antigena tako transgene miške proizvajajo IgG proti antigenu (podenoti p40), ker pa imajo vstavljen humani gen za imunoglobulin G, v njihovih limfocitih B nastajajo humana monoklonska protitelesa. Po klasični selekciji s hibridomsko tehnologijo pridobijo klone hibridomskih celic z visoko produkcijo anti–IL–12/IL–23–monoklonskimi protitelesi. Ustekinumab tako zavira delovanje vnetnih poti Th1 in Th17, ki sta bistveni za nastanek in širitev luskavice. Uporablja se subkutano, 45 ali 90 mg, enkrat na mesec (po prvem odmerku) oziroma na 3 mesece (nadaljevano zdravljenje). V klinični študiji II. faze so rekrutirali 320 bolnikov z zmerno do hudo luskavico in jih razdelili na pet skupin po 64 bolnikov. Prva skupina je predstavljala placebo, v drugi so bolnikom vbrizgali enkrat 45 mg, v tretji enkrat 90 mg, v četrti 4–krat po 45 mg in v peti 4–krat po 90 mg ustekinumaba. Po dvanajstih tednih je peta skupina dosegla 81 % vrednosti PASI 75, placebo skupina pa le 2 %, medtem ko so bile vrednosti PASI 75 za skupino dve 52 %, skupino tri 59 % in skupino štiri 67 %. Uspešnost ustekinumaba je bila potrjena v dveh obširnih kliničnih študijah III. faze (PHOENIX 1 in PHOENIX 2), kjer so raziskovalci rekrutirali kar 2899 bolnikov. Dodatna varnost in učinkovitost pa je bila potrjena tudi s klinično študijo ACCEPT, kjer so za zdravljenje zmerne do hude luskavice dokazali superiornost ustekinumaba v primerjavi z etanerceptom.

Efalizumab in alefacept

Efalizumab (Raptiva) je rekombinantno humanizirano IgG1–monoklonsko protitelo, ki se veže na podenoto CDIIa proteina LGA–1, ki se nahaja na površini limfocitov T. Z vezanjem efalizumaba na tarčni protein se prekine aktivacija patogenih spominskih limfocitov T, njihova ekstravazacija in adherenca in aktivacija keratinocitov, ki tako biosintetizirajo manj provnetnih citokinov. Efalizumab je povzročal manj neželenih oportunističnih okužb, predvsem tuberkuloze, so pa opazili večje število bolnikov, ki so po zdravljenju z efalizumabom razvili progresivno levkoencefalopatijo, zato je farmacevtska družba Serono, ki je bila nosilec dovoljenja za promet za efalizumab v EU, 12. maja 2009 obvestila Evropsko agencijo za zdravila o umiku zdravila s tržišča.

Alefacept (Amevive) uvrščamo med rekombinantne fuzijske proteine. Sestavljen je iz prve ekstracelularne domene levkocitnega antigena–3 (LFA–3), povezane z domenama CHI in CH2 humanega IgG1. Vloga proteina LFA3 je vezava na tarčni protein CD2, ki se nahaja na spominskih limfocitih T, in s tem preprečitev prenosa signala, obenem pa vezava alefacepta sproži apoptozo celic, na katere se veže preko aktivacije makrofagov in celic T ubijalk. Klinične študije, kjer je 507 bolnikov prejelo 10 mg alefacepta intramuskularno, 15 mg alefacepta intramuskularno ali placeba enkrat tedensko v obdobju 12 tednov, je pokazala učinkovitost alefacepta, saj je 33 % (v primeru 15 mg alefacepta) oziroma 28 % bolnikov (v primeru 10 mg alefacepta) doseglo v času zdravljenja PASI–vrednost 75, primerjalno s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Alefacept je registriran z ZDA in v Aziji, v EU pa ni bila vložena zahteva za odobritev registracije.

Ostala biološka zdravila za zdravljenje luskavice v razvoju

Nekajletne izkušnje z zdravljenjem z ustekinumabom nakazujejo pomembno patogenetsko pot razvoja luskavice preko osi IL–17, ki vključuje naslednje citokine: IL–17A, IL–17B, IL–17C, IL–17D, IL–17E (imenovan tudi IL–25) in IL17–F. Vsi člani skupine IL–17 imajo podobno aminokislinsko zaporedje s 4 ohranjenimi cisteini, ki so ključni za terciarno strukturo. Sicer pa je njihovo proteinsko zaporedje le malo podobno ostalim citokinskim zaporedjem. Krueger s sodelavci meni, da je IL–17 poglavitni provnetni citokin pri razvoju luskavice, saj najmočneje aktivira zorenje keratinocitov, kar vodi do hiperproliferacije in nadaljnjega nadizražanja ostalih provnetnih citokinov, antimikrobnih proteinov in kemokinov. Na osnovi tega je bil razvit sekukinumab (Cosentyx), ki je humano monoklonsko protitelo z vezavo na IL–17A. Klinična študija II. faze kaže na izjemno učinkovitost, saj je subkutani vnos secukinumaba izboljšal odgovor PASI 75 kar pri 82 % bolnikov v prvih dvanajstih tednih, primerjalno s placebo odmerkom (9 %). V študiji III. faze z imenom FIXTURE so primerjali učinek secukinumaba in etanercepta in ugotovili, da je v prvih 12 tednih kar 54 % bolnikov izboljšalo stanje na PASI 90, pri etanerceptu pa so dosegli enak učinek pri 21 % bolnikov. Evropska agencija za zdravila je 19. januarja 2015 odobrila zdravilo z učinkovino sekukinumab za zdravljenje zmerne do močno izražene luskavice.

Drug antagonist iz skupine humaniziranih monklonskih protiteles je ixekizumab, ki se prav tako veže na IL–17A in ga nevtralizira. Učinkovitost je primerljiva s sekukinumabom, verjetno pa bo po daljši klinični uporabi, če bo prišlo do registracije, zaznati nekoliko več

imunogenosti, saj gre za humanizirano in ne humano monoklonsko protitelo.

Nekoliko drugačen mehanizem delovanja pa je pri brodalumabu, ki je humano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti receptorju za IL–17A, IL–17F in IL–17A/F heterodimerni protein. Za skupen razvoj sta se odločili farmacevtski družbi Amgen in Astra Zeneca, je pa februarja 2015 Amgen sporočil, da se zaradi opažanja nekaterih neželenih učinkov umika iz razvoja, ki ga sedaj nadaljuje le Astra Zeneca. Izmed zaviralcev TNF alfa je v II. fazi kliničnega preizkušanja tudi certolizumab–pegol (Cimzia), ki je sicer indiciran za zdravljenje Crohnove bolezni in ankilozirajočega spondilitisa, revmatoidnega artritisa in luskavičnega artritisa. Rezultate študije pričakujemo v decembru 2015.

Literatura

Cargill M., Schrodi SJ, Chang M e tal. A large–scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis–risk genes. Am J Hum Genet 80; 273–290, 2007.

Garnock–Jones KP. Secukinumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. Am J Clin Dermatol 16; 323–30, 2015.

Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ,, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 126;2194–201, 2006

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 139; 1627–32, 2003.

Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double–blind, placebo–controlled trial. J Am Acad Dermatol 51; 534–42, 2004

Griffiths CE, Strober BE, Vand der Kerkof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. N Engl J Med 362; 118–128, 2010.

Jenneck C, Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment oc chronic plaque psorirasis. Therap Clin Risk Amnagement 3; 411–420, 2007.

Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. Acta Derm Venerol 95; 133–139, 2015.

Krueger GG, Fretzin S, Suarez–Farinas M et al. IL–17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. J Allergy Clin Immunol 130; 145–154, 2012.

Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin–12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 356; 580–92, 2007.

Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 349; 2014–22, 2003.

Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 58; 106–15, 2007.

Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. Dermatol Ther 17; 427–31, 2004.

Shear NH, Langley RG, Ho V. Efalizumab, a reversible T–cell modulator for psoriasis. J Cut Med Surg 9; 4–9, 2005.

Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C et al. Development of the IL–12/IL–23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present and future perspectives. Ann N.Y. Acad Sci 1222; 30–39, 2011.

Vita Dolžan

Luskavica: farmakogenetika sistemskega zdravljenja

Uvod

Luskavica je kronična vnetna bolezen, katere vzroki še niso povsem jasni, kaže pa se vpliv genetskih, imunoloških in okoljskih dejavnikov. Poleg značilnih žarišč na koži ima lahko bolezen tudi sistemski potek. Najpogosteje vnetni procesi prizadenejo tudi sklepe; luskavični artritis se lahko razvije pri kar 30 % bolnikov. Sistemsko vnetje vpliva tudi na razvoj drugih spremljajočih bolezni, na primer metaboličnega sindroma, bolnike pa bolj ogrožajo tudi srčno–žilne bolezni. Dokazano je, da lahko k pojavu in aktivnosti luskavice, kot tudi k nastanku nekaterih metaboličnih zapletov pomembno doprinesejo dejavniki, na katere bi se dalo vplivati z zdravim načinom življenja, kot so povečan indeks telesne mase, povečan delež maščevja v predelu trebuha, uživanje alkohola in kajenje.

Pristop k zdravljenju luskavice je odvisen od težavnosti bolezni. Sistemsko zdravljenje se uporablja pri zelo obširni prizadetosti kože ali pri sistemskem poteku, na primer pri luskavičnem artritisu. Sistemsko zdravljenje pride v poštev tudi pri bolnikih s srednje hudo prizadetostjo kože, pri katerih lokalno zdravljenje ali fototerapija nista bila uspešna ali primerna. Vsi bolniki na sistemsko zdravljenje ne odgovorijo enako dobro, ali pa po izboljšanju pride do ponovnega zagona bolezni.Odgovor na zdravljenje se ocenjuje glede na spremembo indeksa PASI. Odgovor na zdravljenje je dober, če se indeks, s katerim ocenjujejo površino kožnih sprememb, debelino plakov in aktivnost vnetja (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) po 3 ali 6 mesecih zmanjša za več kot 75 % (PASI–75). Po drugi strani lahko ob sistemskem zdravljenju pride do neželenih učinkov, njihovega pojava pa ne moremo vnaprej napovedati.

Na odgovor na zdravljenje lahko vplivajo številni dejavniki. Zelo pomembno je sodelovanje bolnika in upoštevanje navodil. Vedno bolj se kaže pomen prehrane, okoljskih dejavnikov in življenjskega sloga, tako na aktivnost bolezni, kot tudi na odgovor na zdravljenje. Pri sistemskem zdravljenju je zelo pomembna izbira zdravila in odmerek zdravila, upoštevati je treba spremljajoče bolezni in druga zdravila, ki jih bolnik jemlje. Pomembno vlogo pa lahko imajo tudi genetski dejavniki, še zlasti spremembe v genih, ki vplivajo na presnovo in delovanje zdravil.

Povezave med genetskimi dejavniki in odgovorom na zdravljenje preučuje farmakogenetika. Namen tega poglavja je razložiti osnove farmakogenetike in prikazati, kako genetsko pogojene razlike med posamezniki lahko vplivajo na učinkovitost presnove in delovanja zdravil, ki se uporabljajo za sistemsko zdravljenje luskavice, s tem pa tudi na učinkovitost zdravljenja in na pojav neželenih učinkov.

Genetski dejavniki in odgovor na zdravljenje

Vse naše genetske lastnosti, tudi odgovor na zdravljenje, so zapisane kot zaporedje štirih deoksiribonukleotidov v dvojni vijačnici deoksiribonukleinske kisline – DNA. Vsak deoksiribonukleotid tvori ena od štirih dušikovih baz (adenin (A), citozin (C), gvanin (G) ali timin (T)), ki je pripeta na sladkorno molekulo, 2–deoksiribozo. Sladkorne molekule posameznih enot so preko fosfatnih skupin povezane v dolge verige. Dve komplementarni in antiparalelni verigi sta preko dušikovih baz povezani v dvojno vijačnico, ki skupaj s proteini tvori kromatin oziroma kromosome. Vsa naša genetska informacija je zapisana v 23 parih in predstavlja človeški genom.

Le majhen del našega genoma, približno 1,5 %, nosi informacijo za proteine. Ta informacija je zapisana v genih, ki jih sestavljajo regulatorna zaporedja na 5'–koncu (promotor), kodirajoča zaporedja (eksoni) prekinjena z nekodirajočimi zaporedji (introni), na 3'–koncu pa je področje, ki uravnava zaključek prepisovanja (3'– neprevedeno področje – 3'–UTR). Do prepisovanja določenega gena pride šele, ko se na promotor vežejo ustrezni regulatorni dejavniki. Čeprav ima vsaka celica v jedru enak genetski zapis, pa so v različnih vrstah celic in tkiv prisotni različni regulatorni dejavniki, zato se v nekaterih celicah prepiše le del genetske informacije, ali pa prepisovanje poteka z različno hitrostjo. Primarni prepis poleg kodirajočih eksonov vsebuje tudi nekodirajoča zaporedja (introne), ki se med procesom zorenja informacijske RNA (mRNA) izrežejo. Ker so v različnih tkivih lahko prisotni tudi različni regulatorni dejavniki, ki uravnavajo izrezovanje intronov, se lahko introni v različnih tkivih izrežejo na različnih mestih, kar omogoča, da lahko iz zapisa za 25.000 genov, kolikor jih je v našem genomu, nastane kar 80.000 različnih proteinov, ki sestavljajo naše telo in opravljajo življenjsko pomembne funkcije.

Posamezniki se razlikujemo po svojih značilnostih, med drugim tudi po odgovoru na zdravljenje z zdravili, zaradi razlik v genetskem zapisu. Različne oblike genetskega zapisa za določen gen ali za določen predel genoma imenujemo aleli. Če sta v populaciji prisotna najmanj dva alela za določen gen ali predel genoma in je tudi redkejši alel prisoten pri več kot 1% populacije, pa govorimo o genetskem polimorfizmu. Najpogostejši so polimorfizmi posameznega nukleotida (SNP – angl. Single Nucleotide Polymorphism), pri katerih se alela razlikujeta v eni sami dušikovi bazi. Lahko so prisotne tudi delecije in insercije nukleotidov, spremembe v številu kopij tandemskih ponovitev (VNTR – angl. Variable Number of Tandem nucleotide Repeats), mikrosatelite, delecije ali duplikacije večjih regij gena ali kromosoma. Če polimorfizmi v promotorju genov spremenijo vezavna mesta za regulatorne dejavnike, se lahko poveča ali zmanjša prepisovanje in s tem izražanje proteina. Zaporedje treh dušikovih baz v eksonu določa kodon in s tem aminokislino, ki se bo vgradila v protein. Če pride do spremembe v kodirajočem zaporedju DNA, se lahko zaradi spremembe kodona v protein vgradi druga aminokislina, kar lahko vpliva na lastnosti proteina, na primer na specifičnost in aktivnost encimov. SNP na mejah med eksoni in introni lahko spremenijo vzorec izrezovanja intronov, pogosto takšne spremembe vodijo v nastanek nefunkcionalnega proteina. Delecije genov vodijo v pomanjkanje proteina, pri duplikacijah genov pa nastane več določenega proteina.

Genetski polimorfizmi, ki vplivajo na izražanje ali delovanje proteina, lahko v veliki meri določajo naše lastnosti in vplivajo na presnovo, fiziološke procese ali tveganje za bolezni.

Farmakogenetika preučuje polimorfizme v genih za encime, ki sodelujejo pri presnovi zdravil, v genih za prenašalce, ki prenašajo zdravila v celico in iz nje, ter v genih za receptorje in druge tarčne proteine, na katera zdravila delujejo. Pri tem se lahko osredotoča na polimorfizme posameznih genov, večih genov v poteh presnove, transporta ali delovanja zdravila ali pa na polimorfizme v celotnem genomu.

Genetski dejavniki in sistemsko zdravljenje luskavice

Največ farmakogenetskih raziskav je bilo pri luskavici narejenih na področju sistemskega zdravljenja z imunomodulirajočimi zdravili, zlasti z metotreksatom in biološkimi zdravili. Imunomodulirajoča zdravila zavirajo celični in/ali humoralni imunski odziv in tako dolgoročno zavrejo ali omilijo potek bolezni. Biološka zdravila so protitelesa proti vnetnim dejavnikom ali pa analogi njihovih topnih receptorjev in delujejo bolj specifično, saj ciljano zavirajo vnetje.

Številne raziskave, opravljene v zadnjem desetletju so pokazale, da z uporabo imunomodulirajočih ali bioloških zdravil ali njihove kombinacije lahko dosežemo delno ali celo popolno remisijo luskavice. Vendar pa prej kot v enem letu zdravljenje prekine skoraj tri četrtine bolnikov na imunomodulirajočih zdravilih in skoraj polovica bolnikov na bioloških zdravilih. Razlog za prekinitev zdravljenja z metotreksatom in infliksimabom so pogosteje neželeni učinki, pri bioloških zdravilih pa neučinkovitost ali izguba učinkovitosti.

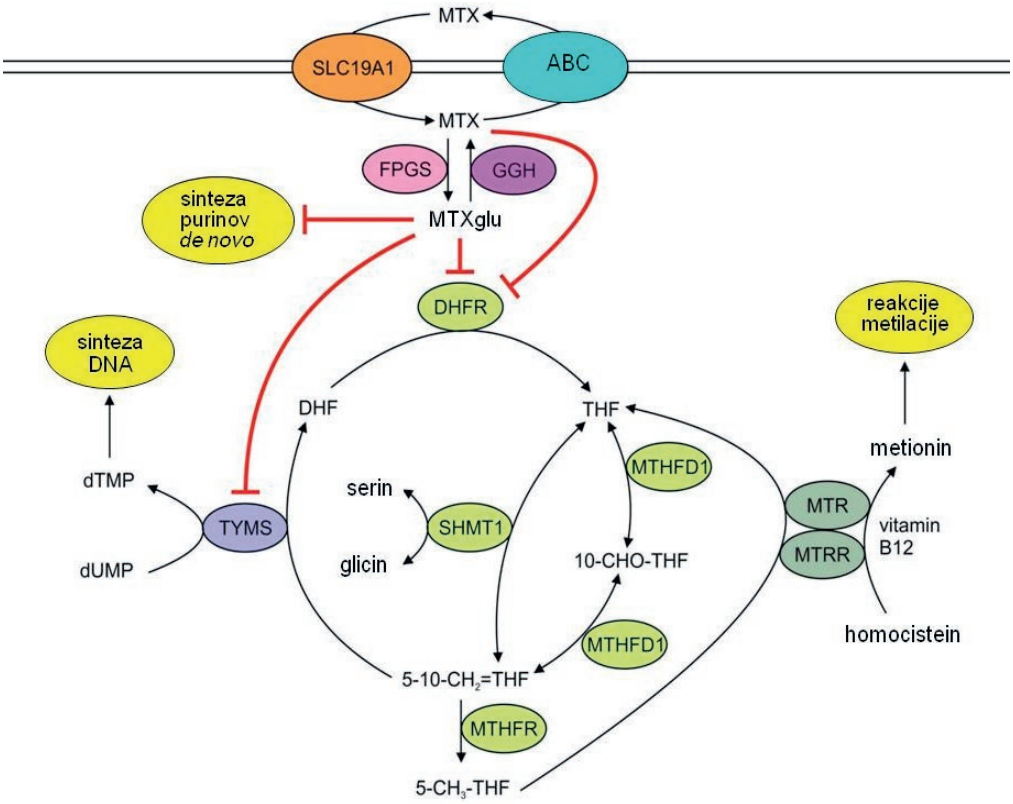
Zaradi visokega deleža bolnikov, ki prekinejo sistemsko zdravljenje, so se raziskave usmerile v iskanje genetskih dejavnikov, ki lahko vplivajo na neučinkovitost zdravljenja oziroma na pojav neželenih učinkov. Pri tem so se farmakogenetske študije osredotočile predvsem na preučevanje polimorfizmov v genih za encime, ki so vpleteni v presnovo in transport imunomodulirajočih zdravil, kot tudi za receptorje in vnetne dejavnike, ki so tarče imunomodulirajočih ali bioloških zdravil. Takšne genetske polimorfizme bi lahko uporabili kot označevalce odgovora na zdravljenje ali pojava neželenih učinkov. Boljše poznavanje takšnih genetskih označevalcev bi omogočilo, da bi lahko predvideli, kako bo bolnik odgovoril na določeno zdravljenje, in ga začeli zdraviti z zdravilom, ki bo zanj najbolj učinkovito. Poznavanje takšnih napovednih dejavnikov bi lahko povečalo učinkovitost in varnost sistemskega zdravljenja luskavice, podatek o genetsko pogojeni nagnjenosti k pojavu neželenih učinkov pa bi zdravniku olajšal odločitev o povečanju odmerka ali spremembi zdravljenja.

Farmakogenetika zdravljenja luskavice z nizkimi odmerki metotreksata

Metotreksat je zaradi ugodnega razmerja med ceno in učinkovitostjo pogosto zdravilo prvega izbora za sistemsko zdravljenje luskavice in luskavičnega artritisa. Prednost je tudi, da ga bolniki lahko jemljejo peroralno, in sicer enkrat na teden v odmerku od 7,5 do 25 mg. Dober odgovor na zdravljenje pa doseže le približno polovica bolnikov. Bolj zaskrbljujoče je, da mora 10–30 % bolnikov zdravljenje prekiniti zaradi neželenih učinkov. Ti se večinoma kažejo kot težave s prebavili, okvare jeter, spremembe na koži in kostnem mozgu ter okužbe. Večinoma so neželeni učinki blagi ali zmerni in ob znižanju odmerka metotreksata izzvenijo. Bolj zaskrbljujoči so hudi neželeni učinki, ki so lahko življenje ogrožajoči in jih zdaj

ni mogoče vnaprej napovedati, zato je pri vseh bolnikih treba redno spremljati krvno sliko ter jetrno in ledvično funkcijo. Medtem, ko na primer pri zdravljenju z visokimi odmerki metotreksata pri raku podporno zdravljenje prilagajajo glede na njegove plazemske koncentracije, so metode za določanje serumskih koncentracij pri zdravljenju z nizkimi odmerki preveč zapletene za uporabo v klinični praksi, poleg tega pa same serumske koncentracije metotreksata niso dober napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje. Zato so se dosedanje raziskave usmerile v iskanje genetskih dejavnikov, ki bi lahko napovedali neučinkovitost oziroma toksičnost zdravljenja, pri tem pa so se osredotočale na polimorfizme encimov v poteh prenosa in delovanja metotreksata.

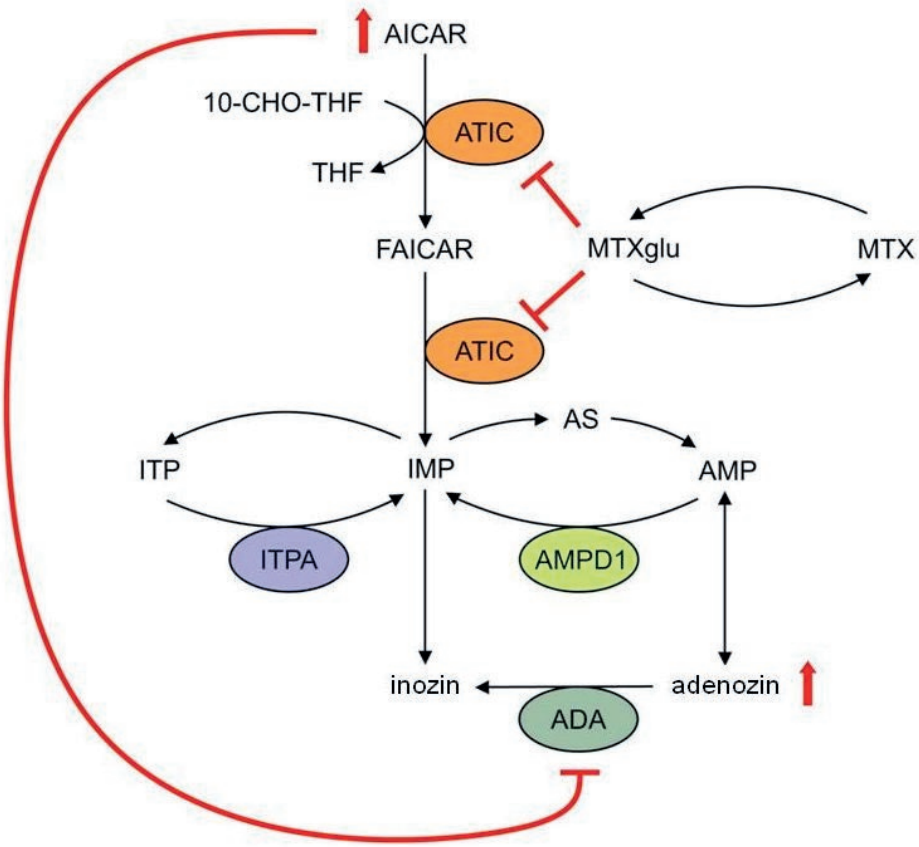
Metotreksat je antagonist folata, vodotopnega vitamina, ki je vir funkcionalnih skupin z enim ogljikom za procese biosinteze in je nujno potreben za normalno celično rast.



Slika 1. Shematski prikaz delovanja metotreksata na folatno pot

Legenda: 10–CHO–THF – 10–formil tetrahidrofolat; ABC – ABC prenašalci (prenašalci z domeno za vezavo adenozin trifosfata); DHF – dihidrofolat; DHFR – dihidrofolat reduktaza; dTMP – deoksitimidin monofosfat; dUMP – deoksiuridin monofosfat; FPGS – folil–poliglutamat sintetaza; GGH – gama–glutamil hidrolaza; MTHFD1 – metilentetrahidrofolat dehidrogenaza; MTHFR – 5,10–metilentetrahidrofolat–reduktaza; MTR – metionin sintaza; MTRR – metionin–sintaze reduktaza; MTX – metotreksat; MTXglu – poliglutamiran metotreksat; SHMT1 – serin–hidroksimetil transferaza; SLC19A1 – prenašalec reduciranega folata; THF – tetrahidrofolat; TYMS – timidilat sintaza.

Metotreksat v celico vstopi preko prenašalca reduciranega folata (SLC19A1 ali RFC1). V celici se poliglutamira in tako postane biološko učinkovitejši. Metotreksat zavira proliferacijo celic preko inhibicije dihidrofolat reduktaze (DHFR), zavira pa tudi nekatere druge encime v presnovi folata in adenozina. Osrednji encim folatne poti je 5, 10–metilentetrahidrofolat–reduktaza (MTHFR), ki uravnava razmerje med obema oblikama tetrahidrofolata (THF), ki se lahko vključita bodisi v reakcije sinteze DNA ali v reakcije metilacije. Metilentetrahidrofolat–dehidrogenaza (MTHFD1) sodeluje pri pretvorbi THF v 5, 10–metilen–THF. Timidilat–sintaza (TYMS) ima vlogo pri oskrbi z nukleotidi za sintezo in popravljanje DNA, metionin–sintaza (MTS) in metionin–sintaze reduktaza (MTRR) pa sodelujeta pri sintezi metionina in lahko posredno vplivata na reakcije metilacije (Slika 1).



Slika 2. Shematski prikaz delovanja metotreksata na adenozinsko pot

Legenda: 10–CHO–THF – 10–formil tetrahidrofolat; ADA – adenozin deaminaza; AICAR – 5–aminoimidazol 4–karboksamid ribonukleotid; AMP – adenozin monofosfat; AMPD1 – AMP deaminaza 1; AS – adenilosukcinat; ATIC – AICAR transformilaza; FAICAR – 5–formamidoimidazol 4–karboksamid ribonukleotid; glu – glutamat; IMP – inozin monofosfat; ITP – inozin trifosfat; ITPA – inozin trifosfataza; MTX – metotreksat; MTXglu – poliglutamiran metotreksat; THF – tetrahidrofolat.

Poleg inhibicije encimov folatne poti pa metotreksat inhibira tudi nekatere encime adenozinske poti, kot je 5–aminoimidazol–4–karboksiamid ribonukleotid (AICAR) formiltransferaza (ATIC), kar vodi v kopičenje AICAR ter zaviranje delovanja adenozin deaminaze

(ADA) (Slika 2). Posledično se poviša znotrajcelična koncentracija adenozina ter sproščanje adenozinskih nukleotidov in prostega adenozina v kri. Protivnetni učinek metotreksata je posledica povečane vezave adenozina na adenozinske receptorje.

Celico pred toksičnimi učinki metotreksata ščitijo prenašalci iz družine prenašalcev z domeno za vezavo ATP (ABC angl. ATP–binding cassette), zlasti ABCB1, ABCC2 in ABCG2, ki metotreksat aktivno črpajo iz celice. Prenašalci topljencev (SLC – angl. solute carriers), na primer SLC19A1 pa omogočajo samo prenos v smeri koncentracijskega gradienta (Slika 1).

V genih za vse navedene encime se nahajajo pogosti polimorfizmi, od katerih mnogi dokazano vplivajo na izražanje encima ali na encimsko aktivnost. Te polimorfizme so intenzivno proučevali v povezavi z odgovorom na zdravljenje pri raku, pa tudi pri revmatoidnem artritisu. Pri bolnikih z luskavico pa je bilo opravljenih zelo malo študij, pa še te so se večinoma osredotočale samo na nekaj genov, vsaka študija pa je vključevala drugačen nabor genov.

Tako sta le dve študiji preučevali vpliv genetske variabilnosti v poti sinteze in delovanja adenozina na zdravljenje luskavice. Prva študija je zajela 203 bolnike z luskavico, med katerimi so po 3 mesecih zdravljenja z metotreksatom pri 114 (56 %) zabeležili dober odgovor, pri 35 (17 %) delni odgovor, 44 (22 %) bolnikov pa na zdravljenje ni odgovorilo. Sedem (3,4 %) bolnikov je zaradi neželenih učinkov zdravljenje z metotreksatom prekinilo že prej kot v 3 mesecih. Med ostalimi bolniki jih je kar 104 (51 %) izkusilo vsaj enega od neželenih učinkov, 67 (33 %) pa jih je zato prenehalo jemati metotreksat. Druga študija je zajela 330 bolnikov z luskavico v plakih, ki so metotreksat prejemali vsaj 3 mesece. Kar 250 (76 %) bolnikov je na zdravljenje dobro odgovorilo, saj se je kožna simptomatika izboljšala za več kot 75 %, pri 80 (24 %) bolnikih pa je bilo izboljšanje manjše od 50 %, torej niso zadovoljivo odgovorili na zdravljenje. Neželeni učinki so se pojavili pri kar 177 (54 %) bolnikih, od tega je imelo 79 (24 %) bolnikov težave s strani prebavil, 65 (20 %) pa z jetrno toksičnostjo.

Metotreksat inhibira ključni encim v biosintetski poti adenozina, ATIC. Inhibicija tega encima povzroči kopičenje njegovega substrata, ta pa inhibira adenozin deaminazo (ADA), kar ima za posledico upočasnjeno razgradnjo in zvišane plazemske koncentracije adenozina, ki ima protivnetno delovanje. V genu za ATIC (*ATIC*) je lahko zaradi genetskega polimorfizma namesto C na mestu 347 prisoten G (c.347C>G), zato se spremeni kodon in se v protein namesto treonina (Thr) vgradi serin (Ser) (p.Thr116Ser). Pri bolnikih z luskavico polimorfizmi v genu *ATIC* niso bili povezani z učinkovitostjo zdravljenja, pomembno pa so vplivali na pojav neželenih učinkov. V prvi od zgoraj navedenih študij je bil polimorfni alel *ATIC* 347G povezan s prekinitvijo zdravljenja z metotreksatom zaradi neželenih učinkov. V drugi študiji pa so bili polimorfizmi *ATIC* mejno povezani s celokupno toksičnostjo, povezave z neželenimi učinki s strani posameznih organskih sistemov pa niso bile značilne.

Tudi polimorfizem v genu za ADA (*ADA* c.22G>A, p.Asp8Asn, rs73598374) zaradi spremembe aminokisline zmanjša encimsko aktivnost, zato se adenozin počasneje pretvarja v inozin, vendar pa ta polimorfizem pri bolnikih z luskavico ni bil povezan niti z učinkovitostjo, niti s toksičnostjo metotreksata. Na boljši odgovor na zdravljenje z metotreksatom pa lahko vplivajo tudi drugi polimorfizmi genov v metabolni poti adenozina, ki lahko vodijo v zvišanje koncentracije prostega adenozina. Pri luskavici drugi polimorfni geni v poteh sineze in pretvorb adenozina še niso raziskani, pri slovenskih bolnikih z revmatoidnim artritisom

pa je bil polimorfizem v genu za adenozin–5'–monofosfat deaminazo (*AMPD1* c.34C>T, p.Gln45Ter, rs17602729) povezan z boljšim odgovorom na zdravljenje z metotreksatom, polimorfizem v genu za inozin–5'–trifosfat pirofosfatazo (*ITPA* c.94C>A, p.Pro32Thr, rs1127354), ki zmanjšuje sproščanje prostega adenozina, pa je imel ravno obraten učinek.

Protivnetno delovanje adenozina temelji na vezavi na adenozinske receptorje, preko katerih se signal prenese v celico in zavre vnetne poti. Vendar pa v skupini 374 bolnikov z luskavico v plakih polimorfizmi genov za adenozinske receptorje *ADORA1* in *ADORA2A* niso bili povezani z učinkovitostjo zdravljenja luskavice, le en polimorfizem v genu *ADORA2A* (rs5760410) je nekoliko povečal tveganje za pojav neželenih učinkov.

Podobno nedosledne so bile študije folatne poti. Čeprav je DHFR eden glavnih tarč antiproliferativega delovanja metotreksata, polimorfizmov tega gena pri luskavici še niso preučevali, medtem ko je bil pri 281 bolnikih z luskavičnim artritisom intronski polimorfizem *DHFR* c.35289A>G (rs1232027) povezan z odgovorom na zdravljenje. Največ študij folatne poti se je osredotočalo na polimorfizme gena za MTHFR. V tem genu sta opisana dva pogosta polimorfizma, *MTHFR* c.677C>T (p.Ala222Val, rs 18801133) in *MTHFR* c.1298A>C (p.Glu429Ala, rs1801131), ki spremenita zapis za aminokislino, nastali encim pa je manj aktiven. Vendar pa nobeden od teh polimorfizmov ni vplival na odgovor na zdravljenje ali pojav neželenih učinkov pri bolnikih z luskavico, pri bolnikih z luskavičnim artritisom pa je bil polimorfizem c.677C>T povezan z večjim tveganjem za pojav hepatotoksičnosti. Polimorfizmov *MTHFD1, MS* in *MTRR* pri luskavici še niso preučevali, čeprav so pri revmatoidnem artritisu bili pomembno povezani s toksičnostjo metotreksata. Pri bolnikih z luskavico promotorski polimorfizem *TYMS* ni vplival na odgovor na zdravljenje z metotreksatom. Delecija 6 baznih parov v 3'–UTR *TYMS*; ki vpliva na stabilnost mRNA in zmanjša izražanje proteina, pa je bila pri bolnikih z luskavico povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje in z večjo toksičnostjo metotreksata. Ko pa so v isti študiji v analizo vključili samo bolnike, ki niso jemali dodatka folne kisline, pa sta bila oba polimorfizma *TYMS* povezana s pojavom neželenih učinkov, še zlasti s hepatotoksičnostjo. Homozigoti z genotipom 3R/3R so imeli kar 13–krat večje tveganje za pojav katerega koli neželenega učinka in 15–krat večje tveganje za pojav hepatotoksičnosti, nosilci delecije v 3'–UTR pa so imeli 8–krat večje tveganje za hepatotoksičnost kot bolniki brez tega polimorfizma. Nadomeščanje folne kisline torej pomembno zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov metotreksata, hkrati pa omili vpliv genetske predispozicije za pojav neželenih učinkov pri nosilcih polimorfizmov *TYMS*.

Pomemben vpliv na učinkovitost in toksičnost metotreksata lahko imajo tudi polimorfizmi prenašalcev. SLC19A1 (RFC1) omogoča privzem reduciranega folata in metotreksata v celice. Polimorfizem *SLC19A1* c.80A>G vodi v zamenjavo arginina za histidin (p.His27Arg, rs1051266) v prvi transmembranski domeni, ki je odgovorna za vezavo in/ali prenos substrata. Posledica tega genskega polimorfizma je sprememba značilnosti prenosa in zmanjšanje izražanja SLC19A1, povezan naj bi bil tudi s spremenjenim prenosom metotreksata. Ta polimorfizem je bil povezan s celokupno toksičnostjo metotreksata, s pojavom hepatotoksičnosti, pa tudi s pogostejšo prekinitvijo zdravljenja z metotreksatom pri luskavici, ni pa vplival na samo učinkovitost zdravljenja luskavice. Pri luskavičnem artritisu *SLC19A1* ni bil povezan niti z učinkovitostjo niti z neželenimi učinki metotreksata.

Po drugi strani pa so polimorfizmi ABC–prenašalcev za črpanje metotreksata iz celice bili povezani tako z odgovorom na zdravljenje kot tudi s toksičnostjo. V genu *ABCC1* so bili z odgovorom na zdravljenje povezani trije izmed 40 preučevanih polimorfizmov, v genu *ABCG2* pa dva izmed 12 preučevanih polimorfizmov, vendar pa je bil vpliv majhen. S toksičnostjo MTX so bili povezani samo polimorfizmi *ABCC1*, in sicer so imeli nosilci polimorfnih alelov v intronih 3, 4, 5 ali 23 do okrog dvakrat večje tveganje za pojav katerekoli toksičnosti. Kljub temu da je ta študija vključevala veliko polimorfizmov v omenjenih dveh genih za ABC–prenašalce, pa je vključevala večinoma intronske polimorfizme, za katere še ni znano, ali vplivajo na izražanje ali delovanje prenašalca.

Pri luskavici pa doslej še niso proučevali gena za prenašalec organskih anionov 1B1 (*SLCO1B1* ali *OATP1B1*). Na pomen tega prenašalca pri zdravljenju z metotreksatom je opozorila študija celotnega genoma pri otrocih in mladostnikih z akutno limfoblastno levkemijo, ki je prva pokazala, da polimorfizmi tega gena vplivajo na tveganje za toksičnost metotreksata, in sicer predvsem za pojav neželenih učinkov v prebavilih. Nedavna študija je potrdila, da polimorfizmi *SLCO1B1* vplivajo na pojav neželenih učinkov metotreksata na prebavila tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

Farmakogenetika zdravljenja luskavice z biološkimi zdravili

Biološka zdravila se uporabljajo za zdravljenje srednje hudih do hudih oblik luskavice, pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje ni bilo učinkovito ali ga niso prenašali, oziroma drugih sistemskih zdravil niso mogli prejemati zaradi drugih razlogov. Biološka zdravila delujejo specifično, saj zavirajo delovanje ključnih vnetnih dejavnikov, kot sta dejavnik tumorske nekroze in interlevkin 1 (IL1). Med biološka zdravila uvrščamo infliksimab, adalimumab in rituksimab, ki so protitelesa proti TNF, etanercept, ki je analog topnega receptorja za TNF in anakinro, ki je analog topnega receptorja za IL–1. Biološka zdravila imajo visoko afiniteto do tarčnih mediatorjev vnetja ali njihovih receptorjev, se nanj vežejo in tako zavrejo vnetje.

prednosti zdravljenja luskavice z biološkimi zdravili so, da delujejo hitro in da učinkovito zmanjšujejo znake bolezni. Inhibitorji TNF so varna zdravila, ki jih bolniki večinoma dobro prenašajo. Neželeni učinki bioloških zdravil se pojavijo pri približno 15% bolnikov, vendar so navadno blagi in niso razlog za prekinitev zdravljenja. Lahko se pojavijo ob aplikaciji zdravila. Po subkutani aplikaciji etanercepta in adalimumaba lahko na mestu injiciranja pride do lokalne reakcije (bolečina, eritem ali pruritus), po intravenski aplikaciji infliksimaba pa do sistemske infuzijske reakcije (glavobol, hipotenzija, vročina, bronhospazem ali bolečina v prsih). Večina teh neželenih učinkov izzveni po prvem mesecu zdravljenja. Dolgoročno pa bolnike ogrožajo predvsem okužbe.

Čeprav je učinkovitost zdravljenja z biološkimi zdravili dobra, pa je pri približno tretjini bolnikov zdravljenje neučinkovito. Študija, ki je zajela več kot 4000 bolnikov z luskavico na bioloških zdravilih navaja, da je pri več kot tretjini bolnikov bilo treba v prvih šestih mesecih povečati odmerek zdravila, približno polovica teh bolnikov pa je prej kot v enem letu prekinila zdravljenje, čeprav so nato mnogi kasneje ponovno nadaljevali zdravljenje z istim ali drugim biološkim zdravilom.

Glavna omejitev zdravljenja z biološkimi zdravili je njihova cena. Zdravljenje z biološkimi zdravili je mnogokrat dražje kot zdravljenje z metotreksatom in se zato večinoma predpisuje v primeru nezadovoljivega predhodnega zdravljenja z metotreksatom ali pri kontraindikacijah za njegovo uporabo. Da bi se izognili predpisovanju bioloških zdravil bolnikom, pri katerih bo zdravljenje neučinkovito, je treba najti označevalce za neodzivnost na zdravljenje. Kar nekaj študij kaže, da na učinkovitost in pojav neželenih učinkov lahko vplivajo tudi genetski dejavniki.

Največ študij je preučevalo polimorfizme v genu za TNF (*TNF*), ki aktivira vnetne kaskade. V promotorskem področju *TNF* so opisani številni polimorfizmi, med njimi je bil najpogosteje raziskan polimorfizem c.–308G>A (rs 1800629), ki povzroči spremembo ravni mRNA in proteina. Številne študije so polimorfizme *TNF* povezovale tudi s povečanim tveganjem za luskavico ali luskavični artritis, nekatere z bolj zgodnjim začetkom ali s težjim potekom bolezni, nekatere študije pa teh povezav niso našle. Meta analiza, ki je vključevala 26 študij s skupno 2159 bolnikov z luskavico, 2360 bolnikov z luskavičnim artritisom in več kot 2000 zdravih kontrol, je potrdila zaščitni vpliv polimorfnega alela in genotipa *TNF* c.–308A>G na pojav luskavice in/ali luskavičnega artritisa, medtem ko so bili polimorfni aleli in genotipi promotorskih polimorfizmov c.–238A>G (rs36152) ter c.–857T>C (rs1799724) povezani s povečanim tveganjem.

Prve raziskave, ki so proučevale vpliv genetskih dejavnikov na odgovor na zdravljenje luskavice z biološkimi zdravili so bile opravljene na zelo majhnem številu bolnikov, a so pokazale, da je zdravljenje z infliksimabom, adalimumabom ali etanerceptom bolj učinkovito pri bolnikih s polimorfnim genotipom *TNF* –308GG kot pri ostalih bolnikih. Kasnejša študija na 109 bolnikih je poročala, da je bil genotip –857CT/TT povezan zgodnejšim dobrim odgovorom na zdravljenje, medtem ko je bilo več promotorskih polimorfizmov povezanih z dobrim odgovorom po 6 mesecih zdravljenja. Boljši odgovor na zdravljenje so dosegli bolniki z genotipi –238GG, –857CT/TT ali –1031TT. Redkejše študije so preučevale intronske polimorfizme *TNF*, v eni so pri 57 bolnikih z luskavico opazili boljši odgovor na zdravljenje z etanerceptom pri nosilcih polimorfnega alela +489A.

V grški študiji so pri 80 bolnikih z luskavico poleg treh polimorfizmov v promotorskem področju *TNF* preučevali tudi polimorfizme v genih za receptorje za TNF, in sicer *TNFRSF1A* in *TNFRSF1B*. Ugotovili so, da sta bila le alela TNF –857C in TNFRSF1B 676T povezana z boljšim odgovorom po šestih mesecih zdravljenja z etanerceptom, nobeden od proučevanih polimorfizmov pa ni vplival na učinkovitost zdravljenja z infliksimabom ali adalimumabom.

Tudi nadaljnje raziskave so poleg polimorfizmov *TNF* preučevale tudi še genetsko variabilnost v poti delovanja TNF. Polimorfizmi v genih za celične receptorje *TRAILR1* in *TNFR1A*, ki po vezavi TNF sprožijo signalno pot celične smrti, so bili pri 55 bolnikih s luskavičnim artritisom povezani z boljšim odgovorom na infliksimab po 6 mesecih zdravljenja. Novejše metaanalize povezave med *TNFRSF1A* in odgovorom na zdravljenje niso potrdile, medtem ko je bil polimorfizem *TNFRSF1B* povezan s slabšim odgovorom na zdravljenje. V najnovejši študiji pa so pri 518 bolnikih z luskavico, od katerih jih je le 90 prejemalo biološka zdravila, in pri 480 zdravih kontrolah s sekveniranjem naslednje generacije v genih *TNF*, *TNFRSF1A* in *TNFRSF1B* poskušali poiskati nove polimorfizme, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje. V genu *TNFRSF1B* so našli tri polimorfizme, ki spremenijo zapis za aminokislino, med

njimi pa je bil polimorfizem, ki povzroči spremembo aminokisline metionin na mestu 169 v arginin (p.Met169Arg) značilno povezan tako s tveganjem za nastanek luskavice, kot tudi s slabšim odgovorom na zdravljenji z inhibitorji TNF ali IL12/IL23.

Študija, ki je zajela 433 bolnikov z luskavico in s luskavičnim artritisom pa je pokazala, da na odgovor na zdravljenje zdravljenje s protitelesi proti TNF, pa tudi z etanerceptom, lahko vplivata tudi dva polimorfizma v genu za TNFAIP3, protein s cinkovimi prsti, ki zavira vnetne signalne poti TNF in inducira izražanje številnih proteinov. Manjša študija na 51 bolnikih z luskavico pa je pokazala, da polimorfizmi *TNFAIP3* ne vplivajo na odgovor na zdravljenje z ustekinumabom, ki je novejše humano protitelo proti IL12 in IL23.

Raziskave so kot možne napovedne dejavnike odgovora na zdravljenje proučevale tudi polimorfizme v genih za citokine, ki imajo pomembno vlogo v vnetnih poteh. Tako so v majhni študiji na 60 bolnikih z luskavico pokazali, da je polimorfizem *IL6* –174G>C (rs 1800795) napovedal slabši odgovor na zdravljenje z ihnhibitorji TNF, bil pa je povezan tudi s povečanjem telesne mase po 6 mesecih zdravljenja. V skupini 109 bolnikov z luskavico so po 6 mesecih zdravljenja nosilci relativno redkega genotipa *IL23R* 1212GG (p.Arg381Gln, rs11209026) pogosteje dosegli kar 90–odstotno izboljšanje, pa tudi sicer je bilo izboljšanje kožne simptomatike večje.

Boljše poznavanje sprememb v izražanju vnetnih dejavnikov in njihovih signalnih poti v kožnih plakih in v krvi bolnikov z luskavico omogoča načrtovanje novih tarčnih zdravil. Tako so razvili ustekinumab, monoklonsko protitelo, ki z inhibicijo signalne poti IL23 zmanjša nastajanje provnetnih citokinov v kožnih plakih.

Zaključek: Pomen farmakogenetike za sistemsko zdravljenje luskavice v klinični praksi: danes in v prihodnje

Farmakogenetika sistemskega zdravljenja luskavice je trenutno v raziskovalni fazi in se še ne uporablja v klinični praksi. Majhno število študij, ki je preučevalo posamezne genetske dejavnike, majhno število bolnikov v posamezni študiji, omejeno število genov, ki so jih preučevali v posamezni študiji – vse to je še daleč od randomiziranih kliničnih študij, ki predstavljajo zlati standard na izsledkih temelječe medicine. V Laboratoriju za farmakogenetiko smo na modelu revmatoidnega artitisa že razvili metode za analizo večine pogostih funkcionalnih polimorfizmov v genih, ki so vpleteni v poti prenosa, presnove in delovanja metotreksata ter bioloških zdravil in se jih lahko uporabi tudi za klinične študije na področju sistemskega zdravljenja luskavice. Hkrati z metodami genotipizacije razvijamo tudi biostatistične pristope, s katerimi lahko kljub velikemu številu preiskovanih polimorfizmov pri omejenem številu bolnikov poiščemo tiste polimorfizme, ki najpomembnejše vplivajo na odgovor na zdravljenje ali na pojav neželenih učinkov. Z biostatističnim pristopom lahko ovrednotimo velikost in smer vpliva vsakega preiskovanega polimorfizma in jih skupaj s kliničnimi značilnostmi bolnika vključimo v model, s katerim lahko napovemo odgovor na zdravljenje. Rezultati farmakogenetskega testiranja tako postanejo neposredno uporabni za načrtovanje kliničnih odločitev glede zdravljenja pri posameznem bolniku, ne da bi se lečeči zdravnik moral ukvarjati s kompleksnostjo genetskih značilnosti posameznika. Takšne klinično–farmakogenetske modele so že razvili za zdravljenje revmatoidnega artritisa z metotreksatom.

Če bodo takšni modeli dobro prestali preverjanje v prospektivnih študijah in se bo njihova uporaba izkazala tudi kot stroškovno učinkovita, ne bo ovir, da farmakogenetskega testiranja ne bi vključili tudi v smernice za sistemsko zdravljenje luskavice.

Kljub delu, ki nas še čaka, preden bo farmakogenetsko testiranje postalo del klinične prakse, pa je kljub pomanjkljivi celotni sliki lahko že danes zdravniku vsaj delno v pomoč pri iskanju razlage, zakaj določen bolnik ni odgovoril na zdravljenje ali pa zakaj je pri nekem bolniku prišlo do hudih neželenih učinkov.

Ko pa bodo genetski dejavniki, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje bolje poznani, bomo s pomočjo genetske analize lahko pred uvedbo zdravljenja z imunomodulirajočimi ali bioloških zdravili ocenili učinkovitost zdravljenja ter tveganje za pojav neželenih učinkov pri posameznem bolniku. Farmakogenetski pristop bi tako pripomogel k učinkovitejšemu in varnejšemu zdravljenju luskavice, oziroma k izbiri najučinkovitejšega zdravila za posameznega bolnika. Nove metode za določanje genetskih polimorfizmov so hitre, zanesljive in razmeroma poceni ter so primerne za uporabo v kliničnih laboratorijih. Zato bi kljub stroškom povezanim z uvedbo genetskih analiz v klinično prakso genotipizacija zaradi bolniku prilagojenega in s tem bolj racionalnega zdravljenja lahko pripomogla tudi k zmanjšanju stroškov zdravljenja luskavice. Učinkovitejše zdravljenje in manj neželenih učinkov pa lahko tudi pomembno izboljša kvaliteto življenja bolnikov.

Literatura

Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. Dermatol Clin 2015; 33: 41–55.

Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, Giurcaneanu C, Micu E. Psoriasis and Metabolic Syndrome – scientific evidence and therapeutic implications. J Med Life 2014; 7: 468–71.

Nelson PA, Keyworth C, Chisholm A, et al. ‚In someone‘s clinic but not in mine‘—clinicians‘ views of supporting lifestyle behaviour change in patients with psoriasis: a qualitative interview study. Br J Dermatol. 2014;171: 1116–22.

Feldman SR, Zhao Y, Navaratnam P, Friedman HS, Lu J, Tran MH. Patterns of medication utilization and costs associated with the use of etanercept, adalimumab, and ustekinumab in the management of moderate–to–severe psoriasis. J Manag Care Spec Pharm 2015; 21: 201–9.

Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. J Drugs Dermatol 2014; 13: 848–53.

Dolžan V. Genetic polymorphisms and drug metabolism. Zdravniški vestnik 2007; 76: II–5–II–12.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science. 2001; 291: 1304–51.

Li A, Meyre D. Jumping on the Train of Personalized Medicine: A Primer for Non–Geneticist Clinicians: Part 1. Fundamental Concepts in Molecular Genetics. Current Psychiatry Reviews 2014; 10: 91–100.

O'Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. Pharmacogenomics 2011; 12: 87–101.

Faganel Kotnik B, Dolzan V, Grabnar I, Jazbec J. Relationship of the reduced folate carrier gene polymorphism G80A to methotrexate plasma concentration, toxicity, and disease outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2010; 51: 724–6.

Bohanec Grabar P, Logar D, Lestan B, Dolzan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 1057–68.

Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriolo B, Straub RH. Anti–inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 729–35.

Campalani E, Arenas M, Marinaki AM, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. J Invest Dermatol 2007; 127: 1860–7.

Warren RB, Smith RL, Campalani E et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. Br J Dermatol 2009; 160: 438–41.

Wessels JA, Kooloos WM, De Jonge R, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent–onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 2830–9.

Grabar PB, Rojko S, Logar D, Dolzan V. Genetic determinants of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms in the adenosine pathway. Ann Rheum Dis 2010; 69: 931–2.

Warren RB, Smith RL, Campalani E et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2008; 128: 1925–9.

Chandran V, Siannis F, Rahman P et al. Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2010; 37: 1508–12.

Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent–onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 1765–75.

Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. J Clin Oncol 2009; 27: 5972–8.

Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLCO1B1 polymorphisms as predictors of methotrexate–related toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. Toxicol Sci 2014; 142: 196–209.

Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2013; 30: 183–216.

Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344: 907–16.

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF–a: structure, function and interaction with anti–TNF agents. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1215–28.

Caso F, Costa L, Del Puente A, Scarpa R. Psoriatic arthritis and TNF inhibitors: advances on effectiveness and toxicity. Expert Opin Biol Ther 2015; 15: 1–2.

Day R. Adverse reactions to TNF–a inhibitors in rheumatoid arthritis. Lancet 2002;359:540–1.

Hernandez MV, Meineri M, Sanmarti R. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor a antagonists. Reumatol Clin 2013; 9: 53–61.

Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti–TNF agents. Autoimmun Rev 2009; 9: 67–81.

Rahman P, Siannis F, Butt C, et al. TNF alpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 919–23.

Magalhães RF, Biral AC, Pancoto JA, et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)–alpha –238 and –308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long–term follow–up Brazilian study. Int J Dermatol 2010; 49: 1133–40.

Balding J, Kane D, Livingstone W, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. Arthritis Rheum 2003; 48: 1408–13.

Zhu J, Qu H, Chen X, Wang H, Li J. Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor–alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta–analysis. PLoS One 2013; 8: e64376.

Seitz M, Wirthmüller U, Möller B, Villiger PM. The –308 tumour necrosis factor–alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha–blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 93–6.

Gallo E, Cabaleiro T, Román M,et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)–α promoter and IL12B/IL–23R genes polymorphisms and the efficacy of anti–TNF–α therapy in psoriasis: a case–control study. Br J Dermatol 2013; 169: 819–29.

Murdaca G, Gulli R, Spanò F, et al TNF–α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response

to anti–TNF–α treatment in psoriatic arthritis. J Invest Dermatol 2014; 134: 2503–9.

Vasilopoulos Y, Manolika M, Zafiriou E, et al. Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti–TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population. Mol Diagn Ther 2012; 16: 29–34.

Morales–Lara MJ, Cañete JD, Torres–Moreno D, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti–TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Joint Bone Spine. 2012; 79: 591–6.

Chen W, Xu H, Wang X, Gu J, Xiong H, Shi Y. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B polymorphisms predict response to anti–TNF therapy in patients with autoimmune disease: A meta–analysis. Int Immunopharmacol 2015; 28: 146–53.

González–Lara L, Batalla A, Coto E, et al. The TNFRSF1B rs1061622 polymorphism (p.M196R) is associated with biological drug outcome in Psoriasis patients. Arch Dermatol Res 2015; 307: 405–12.

Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. J Invest Dermatol 2012; 132: 593–600.

Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA–Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. Br J Dermatol 2013; 169: 458–63.

Renzo L, Bianchi A, Saraceno R, et al –174G/C IL–6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF–α blockers. Pharmacogenet Genomics 2012; 22: 134–42.

Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin–12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580–92.

Žiga Rotar

Jovan Miljković

Luskavica: zdravljenje bolnikov z luskavico in luskavičnim artritisom z biološkimi zdravili v Sloveniji

V Sloveniji smo bolnike s hujšimi oblikami luskavice pričeli zdraviti z biološkimi zdravili leta 2005. Do prihoda bioloških zdravil je bilo zdravljenje teh bolnikov velik problem, kljub temu da smo vedno imeli na razpolago sodobne načine zdravljenja. Približno tretjino bolniških postelj na dermatoloških oddelkih so zasedali bolniki z luskavico, njihovo zdravljenje je velikokrat pogojevalo dolga bolnišnična zdravljenja ter se pogosto nadaljevalo v zdraviliščih. Zaradi neučinkovitega zdravljenja je luskavica bila v veliko breme bolnikom. Prihod bioloških zdravil je bistveno spremenil potek zdravljenja takšnih bolnikov. Danes se redko zgodi, da je treba bolnika z luskavico zdraviti v bolnišnici, zdraviliškega zdravljenja ti bolniki večinoma ne potrebujejo več, prav tako ni več dolgih bolniških staležev niti invalidskih upokojitev.

Efalizumab (Raptiva) je prvo biološko zdravilo, s katerim smo leta 2005 pričeli zdraviti bolnike s težjimi oblikami luskavice. Do januarja 2009 je bilo zdravljenih 94 bolnikov. Zaradi možnih stranskih učinkov smo zdravilo uporabljali zelo previdno, a je bil učinek zelo dober. Pri večini zdravljenih bolnikov je prišlo do izboljšanja znakov bolezni. Izkušnje, ki smo jih pridobili z uporabo efalizumaba, so nam bile v veliko pomoč pri uporabi drugih bioloških zdravil. Zaradi pojava štirih primerov progresivne multifokalne levkoencefalopatije je bilo zdravilo v začetku leta 2009 umaknjeno iz uporabe. Pri naših bolnikih posebnih težav ni bilo, zdravljenje smo nadaljevali po ustreznih priporočilih z zaviralci TNF alfa, ki so takrat že bili na voljo.

O zdravljenju bolnikov z biološkimi zdravili je do maja 2012 odločala komisija za biološka zdravila, ki jo je ustanovilo ministrstvo za zdravje. Komisija je odobrila zdravljenje vsem bolnikom, ki so bili napoteni s strani dermatologa in so seveda izpolnjevali kriterije za zdravljenje luskavice z biološkimi zdravili, predvidene v smernicah, zdravljenje bolnikov pa je potekalo po predvidenih protokolih, odvisno od predpisanega zdravila.

Junija 2012 je bil na iniciativo ministrstva za zdravje oblikovan "Slovenski register bolnikov z luskavico, ki se zdravijo z biološkimi zdravili", v katerega lahko specialist dermatolog neposredno vnaša podatke o bolniku in pridobi možnost za zdravljenje. Namen oblikovanja registra je bila predvsem objektivna selekcija bolnikov, temeljito spremljanje bolnika in učinkovitosti zdravljenja, ustrezno evidentiranje neželenih pojavov ter pregled nad vsemi bolniki, ki se zdravijo z biološkimi zdravili. V register beležimo bolnike, ki pričenjajo z zdravljenjem, in tudi bolnike, ki se že dlje časa zdravijo z biološkimi zdravili.

Na Kliničnem oddelku za revmatologijo UKC Ljubljana, ki je osrednji terciarni center za revmatologijo v Sloveniji, so v sodelovanju z Društvom za razvoj revmatologije leta 2006 pričeli snovati nacionalno evidenco bolnikov z vnetno revmatično boleznijo, zdravljenih z biološkimi zdravili. Od februarja 2008 v register beležimo vse bolnike z revmatoidnim artritisom in od avgusta 2010 tudi vse bolnike z ankilozirajočim spondilitisom in luskavičnim artritisom, ki pričenjajo z zdravljenjem, ter tiste bolnike, ki se že dlje časa zdravijo z biološkimi zdravili. Dostop do registra imajo vsi slovenski revmatologi, nacionalni koordinator za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni z biološkimi zdravili ter nadzornik ZZZS. V registru so zajeti podatki pred začetkom zdravljenja in v dogovorjenih časovnih presledkih, ki po dogovoru v prvem letu po začetku zdravljenja s posameznim biološkim zdravilom niso daljši od 3 mesecev, nato pa ne daljši od 6 mesecev.

Register za bolnike z luskavico je narejen po enakem vzorcu kot revmatološki, vnašanje podatkov o bolniku in odobritev zdravljenja z biološkim zdravilom poteka enako. Pred pričetkom zdravljenja je pri obeh treba pridobiti osnovne podatke o bolniku, klinične podatke, povezane z bolnikovo bolezijo, izpolnjena diagnostična merila, izhodiščno aktivnost bolezni, podatke o predhodnem zdravljenju z imunomodulirajočimi zdravili, imunoserološki status, vrednosti laboratorijskih kazalcev vnetja, delovanje kostnega mozga, ledvic in jeter, presejanje za tuberkulozo in okužbe z virusi hepatitisa B in C, seznam spremljajočih kroničnih bolezni in dejavnikov tveganja ter seznam zdravil, ki jih bolnik prejema poleg zdravil, ki vplivajo na vnetno revmatično bolezen.

V rednih časovnih presledkih spremljamo aktivnost bolezni in njen vpliv na kakovost življenja, relevantne laboratorijske kazalce, spremembe v bolnikovem zdravju, ki bi lahko bile posledica neželenih učinkov, farmakoekonomske podatke (npr. število obiskov pri izbranem zdravniku, trajanje bolniškega staleža in/ali bolnišničnega zdravljenja, zdraviliškega zdravljenja na račun ZZZS, spremembe v zaposlitvenem statusu ter njihovo povezanost z zdravljeno boleznijo).

Za prvi in ponovni predpis biološkega zdravila morajo biti izpolnjeni minimalni pogoji (npr. najmanjša izhodiščna aktivnost bolezni ali zmanjšanje aktivnosti bolezni). Namena teh pogojev sta vsaj dva. Prvi je z največjo možno gotovostjo preprečiti predvidljive zaplete zdravljenja z biološkimi zdravili. Drugi pa je, preprečiti nepotrebno zapravljanje sredstev za zdravljenje bolnikov, ki na zdravljenje ne odgovorijo.

Register zahteva od lečečega zdravnika natančno beleženje morebitnih neželenih učinkov zdravljenja z biološkim zdravilom in omogoča avtomatsko poročanje o teh nacionalni komisiji za faramakovigilanco, proizvajalcu in nacionalnemu koordinatorju. V primeru, da gre za resen neželeni učinek, sistem samodejno odredi zaključek zdravljenja. V zvezi z manj resnimi zapleti pa lečečemu zdravniku nudi priporočila o nadaljnjem ukrepanju.

Junija 2015 je bilo v registru 275 bolnikov z luskavičnim artritisom (46% jih je prejemalo adalimumab, 25% etanercept, 16% infliximab, 13% golimumab, <1% certolizumab in ustekinumab) ter 972 bolnikov z luskavico (54,6% adalimumab, 8,0% infliximab, 6,8% etanercept, 30,6 % ustekinumab) (tabela 1.).

Podatkov o bolnikih z luskavičnim artritisom, ki so jim zdravljenje z biološkimi zdravili

predpisali dermatologi zaradi prizadetosti kože, za zdaj še nimamo, saj so bili nekateri dermatološki bolniki šele pred kratkim vneseni v register.

Tabela 1. Priliv bolnikov z luskavico in luskavičnim artritisom zdravljenih z biološkimi zdravili v časovnem obdobju od 2003 do junija 2015

LETO	ŠTEVILO BOLNIKOV Z LUSKAVIČNIM ARTRITISOM	ŠTEVILO BOLNIKOV Z LUSKAVICO
2003	1	
2004	3	
2005	2	
2006	9	34
2007	12	30
2008	9	47
2009	20	79
2010	37	152
2011	52	155
2012	44	114
2013	42	180
2014	32	176
2015	4	92

abbvie

MSD

Pfizer

PHARMAGAN, d.o.o.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

NOVARTIS