

## FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



**galenoderm**



HLAVNÍ PARTNER



 NOVARTIS

abbvie



Průlomové léky, které mění život pacientů™

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 82

**Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.**

# PSORIÁZA

2. vydání

## AUTOR

■ Prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

## RECENZENT PRVNÍHO VYDÁNÍ

■ MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, FN Olomouc

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenesé žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Vladimír Vašků, PSORIÁZA, 2. vydání

Edice **FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI** svazek 82

© Vladimír Vašků, 2015, 2020

© Maxdorf, 2015, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2015, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2015, 2020

Cover photo © iStock / Lipowski

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz), internet: [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Revize a redakce Lékové přílohy: **MUDr. Jan Hugo, jr.**

Grafické řešení, návrh obálky: **DESIGN STUDIO MAXDORF**

Ilustrace: **MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print, s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-638-2**

*Mé ženě Anně*

# PŘEDMLUVA K DRUHÉMU VYDÁNÍ

Problematika psoriázy ve všech jejích aspektech je komplexní a v letech uplynulých od prvního vydání došlo ke změnám v přístupu k léčbě psoriázy v ekonomické provázanosti terapie a k dalšímu pokroku, v pochopení základních dějů v rámci dysfunkce imunitní odpovědi. Objevila se nová biologika, především ve skupině antagonistů IL-17 či receptorů pro něj, dále biologika zaměřená proti IL-23 aj. Toto je nesporným přínosem v léčbě těžkých či komplikovaných případů. Pozoruhodný je však i vývoj v oblasti terapie místní, především z hlediska nových lékových základů. Souvislost psoriázy s komorbiditami je již všeobecně akceptována s důrazem na její účinnou léčbu v prevenci dalších navozených onemocnění. Ekonomicky významný je pokles ceny biologik ze skupiny antagonistů TNF. Důraz je kladen na udržení spolupráce ze strany pacienta.

Povaha psoriázy se samozřejmě nemění. U části nemocných se stále setkáváme s fatalistickým přístupem k nemoci, informovanosti veřejnost je i nadále nedostačující. Lze tedy jen přát všem, kteří se psoriázou zabývají a léčí ji, dostupnost moderních metod a léků, přijatelnou míru entuziasmu a spokojené pacienty.

*Vladimír Vašku*

# OBSAH

<b>Předmluva k 2. vydání</b> .....	7
<b>1 Úvod</b> .....	10
<b>2 Repetitorium</b> .....	11
2.1 Definice, terminologie .....	11
2.2 Klasifikace .....	13
2.3 Epidemiologie .....	16
2.4 Etiologie a patogeneze .....	17
2.5 Dědičnost, genetika .....	19
2.6 Rizikové faktory a prevence .....	23
2.7 Klinický obraz .....	25
2.8 Diagnóza .....	27
2.9 Vývoj, komplikace, prognóza .....	27
2.10 Pracovní schopnost .....	28
2.11 Organizační kontext, péče o pacienta .....	28
<b>3 Vyšetření, diferenciální diagnóza</b> .....	30
3.1 Rady pro vyšetření nemocného .....	30
3.2 Diferenciální diagnóza .....	33
3.3 Orientace v rámci nemoci .....	35
<b>4 Farmakoterapie</b> .....	36
4.1 Cíle léčby .....	36
4.2 Přehled léků a lékových skupin .....	37
4.3 Strategie a postupy léčby .....	61
4.4 Léčba vybraných rizikových skupin nemocných .....	65
4.5 Farmakoterapie jako součást komplexní léčby .....	70
4.6 Perspektivy farmakoterapie .....	72
4.7 Doporučení a rady pacientovi .....	73
4.8 Příklady konkrétní terapie – „farmakoterapeutické kazuistiky“ .....	73
4.9 Rekapitulace závažných rizik .....	75
<b>5 Chyby a omyly</b> .....	76
5.1 Chyby ve stanovení diagnózy .....	76
5.2 Chyby v terapii .....	76
5.3 Ostatní chyby .....	77

---

<b>Literatura</b> .....	78
<b>Přehled použitých zkratk</b> .....	82
<b>Seznam specializovaných dermatologických center</b> .....	83
<b>Užitečné odkazy</b> .....	86
<b>Léková příloha</b> .....	87
Magistraliter přípravky .....	88
HVLP přípravky .....	90
<b>Obrazová příloha</b> .....	95
<b>Medailonek autora</b> .....	130
<b>Rejstřík</b> .....	132



# 1 ÚVOD

Psoriáza, lupénka. Onemocnění, které má mnoho podob a je stálou výzvou pro klinickou dermatologii, lékaře dalších oborů, především praktické lékaře, ale i klinické psychology, pro sociology i ekonomy zdravotní péče, novináře všech odrůd, také však pro léčitele a vědmy.

Lupénka je přitom krásným příkladem pokroku medicíny sahajícím od základního výzkumu k moderní přesně cílené léčbě. Přehled moderních léčebných postupů je obsahem této publikace.

Není možno postihnout všechny aspekty léčebných možností, snažil jsem se především o stručné vystižení různých metod v monoterapii i kombinacích léčby.

## 2 REPETITORIUM

### 2.1 DEFINICE, TERMINOLOGIE

Neexistuje jednotně přijímaná definice onemocnění psoriázou. Nejčastěji je psoriáza definována jako chronické zánětlivé kožní onemocnění s epidermální proliferací, což se klinicky projevuje v podobě zánětlivých ložisek pokrytých stříbřitými šupinami. Postižena jsou 2–3 % světové populace. Z jiného úhlu pohledu jde o primárně zánětlivou dermatózu na multigenním podkladě, tedy chorobu multifaktoriální, komplexní.

Hyperproliferující epidermis vede ve většině případů k charakteristickému vzhledu postižené kůže, pro který je nemoc z čistě popisného hlediska řazena mezi choroby erytematoskvamózní. Manifestace onemocnění i stupeň postižení jsou závislé na mnoha faktorech či jejich kombinacích. Asi 60 % případů probíhá asymptomaticky, z toho 20 % subklinicky a 40 % manifestačně. Průběh většinou bývá chronicko-stacionární se stabilizovaným klinickým obrazem nebo akutně exantematický.

#### Historie

Lidé si projevů psoriázy všímali odpradáвна (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.1).

Z hlediska hodnotitelných zpráv můžeme zmínit bibli. Interpretace je ovšem dosti obtížná vzhledem k množství jiných šupících dermatóz a vzhledem k nemožnosti je jednoznačně určit před nástupem mikroskopické diagnostiky. Zajímavý je pravděpodobný popis psoriázy v Ebersově papyru z doby kolem roku 1500 př. n. l. Zpráva je pozoruhodná přehledem tehdejší terapie lupénky s aplikací zvířecích výkalů, plodů nám neznámé rostliny „xet“, dále odvarem z cibule, případně směsí mořské soli a moči a dalšími zajímavými postupy. O 1500 let později zavedl Celsus do místní léčby psoriázy rumělkou a síru.

Galén, působící v období císařského Říma, byl přesvědčen o přínosu zmijí vařených v zeleninové směsi. O setrvačnosti medicíny zajímavě vypovídá skutečnost, že tyto zmije doporučuje v léčbě Turner ještě v roce 1783. Tento autor také vysoce vyzdvihuje v léčbě lupénky rtuť v masti. V Turnerově době se mnoho lidí domnívalo, že psoriáza je Boží trest, ostatně to si někteří pacienti myslí i dnes. Jiní si naopak mysleli, že projevy lupénky se čistí zkažená duše. Slavný chirurg Ambroise Paré považoval kožní změny u psoriázy za výraz exkrece „zkažené“ kůže. Robert Willan (1757–1812), zakladatel britské dermatologie, ve své knize *Cutaneous Diseases* (vyd. 1808) ji popisně uvádí jako skvamózní onemocnění. Popisuje různé klinické manifestace různými klinickými názvy, mj. lepra vulgaris pro generalizovanou psoriázu. V léčbě doporučuje kromě rostlinných přípravků léčbu lázeňskou pro formy chronické a pro akutní radix ipecacuanhae a rtuť. J. L. Alibert (1768–1837), otec francouzské dermatologie, ji jako šupící chorobu označuje za „herpes furfureux circinée“ a doporučuje především sirné koupele, v místní terapii potom rtuťnan amonný, oxidy zinku a olova, síran zinečnatý a vápník. Teprve Ferdinand von Hebra (1816–1880), brněnský rodák, který tak významně přispěl ke vzniku moderní dermatologie, používá poprvé v roce 1845 označení psoriáza. Medicína, kterou můžeme považovat za moderní, se psoriázou intenzivně zabývala a zabývá. Po stránce léčebné někdy až příliš. Ještě před 90 lety referuje ve své kazuistice slavný dr. William Goeckerman o případě nemocného psoriázou, léčeného: 6 dávkami emetinu, 3 dávkami arsfenaminu, souběžně s nitrosvalovými injekcemi rtuti, 25 injekcemi stafylokokové a streptokokové vakcíny, Fowlerovou solucí s arsenem, autohemoterapií, sedmiměsíční dietou s vyloučením proteinů, několika ozářeními RTG paprsky, tonzilektomií a extrakcí 7 zubů.

Z pohledu behaviorálních věd je psoriáza významným onemocněním, které mění psychosociální impakt osobnosti, a to podstatně více než mnohé další kožní choroby. Pocity nečistoty a viny u psoriázy také poměrně hojně zpracovává literatura – díla Dennise Pottera či Johna Updika jsou v této souvislosti dostatečně známá.

V průběhu 19. století byla psoriáza považována za chorobu s abnormální regulací růstu keratinocytů nebo za one-

mocnění zánětlivé podstaty. V 70. letech 20. století vstoupil do hry názor o autoimunitním původu onemocnění jako důsledku vazby protilátek proti stratum corneum s antigeny tam uloženými. Tyto autoantigeny byly považovány za důsledek působení lysozymu z neutrofilů pronikajících do epidermis, tedy důsledek známých, histopatologicky zachytitelných dějů u psoriázy. Hypotézu o takto pojaté autoimunitní reakci formuloval Beutner. Byla založena na imunohistologické detekci protilátek a komplementu (respektive imunokomplexů) při jejich ukládání ve stratum corneum v postižených oblastech kůže. Průkazem C5a složky komplementu ve stratum corneum jako hlavního faktoru atrahujícího neutrofilů se objasnila jedna z příčin jejich subkorneální akumulace v Munroových mikroabscesech. V pracích Guilhou a Meynadiera z roku 1978 se však tento pohled mění, poprvé je zdůrazněna přítomnost a funkční potenciál T-lymfocytů v psoriatických projevech.

## 2.2 KLASIFIKACE

■ PSORIASIS VULGARIS CHRONICA, LOŽISKOVÁ PSORIÁZA, NON PUSTULÓZNÍ PSORIÁZA, PSORIÁZA CHRONICKO-STACIONÁRNÍ

Nejčastější typ psoriázy. Ložiska u této psoriázy jsou dobře ohraničena, nápadné barevnosti, nejčastěji cihlově červeného zbarvení, obvykle jsou projevy pokryty stříbřitými voskovitými šupinami, které mohou tvořit masivnější nánosy a dají se snadno mechanicky odloučit. Ohraničení projevů je většinou ostré, oproti klinicky nepostiženému okolí může být okraj mírně elevován.

Typickou predilekcí obvyklé chronické formy je oblast nad lokty, nad koleny a oblast lumbosakrální. Někdy je za součást predilekce považována kůže kštic. V podstatě jde o trvale zatěžovaná a drážděná místa kůže (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.2–2.9).

■ PSORIASIS PALMOPLANTARIS, PSORIÁZA DLAŇOPLOSKOVÁ

Chronická forma postihující oblast plosek a dlaní a vytvářející opět poměrně dobře hodnotitelné změny, míra tvorby šupin zde kolísá.

#### ■ PSORIASIS INVERSA, PSORIÁZA INTERTRIGINÓZNÍ

Chronická forma v zapárkové oblasti, tedy nejčastěji v podpaží, v tříselech a na vnitřních plochách stehen, případně perianálně, u obézních osob v kožních záhybech, taktéž při časně manifestaci psoriázy u kojenců v kožních záhybech. Psoriasis inversa je častější u diabetiků. Postižené plochy vykazují různou míru zánětu. Šupení zde je i v důsledku anatomické specifiity mírnější, ohraničení nemusí být tak ostré jako u psoriasis vulgaris, klinický obraz může komplikovat nadstavba infekcemi, např. kandidózou (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.10, 2.11).

Projevy výše uvedených forem se mezi sebou mohou v různé míře kombinovat (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.12).

#### ■ PSORIASIS GUTTATA, PUNCTATA, AKUTNÍ VÝSEVOVÁ PSORIÁZA

V této podobě se onemocnění často prezentuje v rámci prvo-výsevu, nebo je projevem recidiv choroby. Jedná se o výsev drobných papul s tendencí generalizovat. Tato psoriáza nepostihuje typické predilekce. Vidíme řídký nebo hustě disperzní výsev papul od velmi drobných, velikosti špendlíkových hlavíček, po kapkovité do maximální velikosti 1 cm v průměru, papuly jsou obvykle okrouhlé, čočkovitě prominující s různě vyjádřenou tvorbou šupin. U této formy bývají většinou nápadné souvislosti výsevu, např. akutní infekty respiračního traktu, výrazný psychický stres, či enormní iritace kůže fyzikálními či chemickými vlivy. Právě v období takto akutního výsevu se běžně setkáváme s Köbnerovým izomorfním dráždivým fenoménem. V místech podráždění kůže – mechanicky (v původním pojetí), ale také světlem, chemicky různými dráždidly či příliš agresivní léčbou a konečně i biologicky např. kožním infektem – dochází k přesně ohraničenému výsevu. Obecně jde o projev výsevové pohotovosti. U psoriázy se Köbnerův fenomén dle různých literárních údajů vyskytuje v 24–51 %. Klinický obraz u akutní výsevové psoriázy se v průběhu času mění, morfy mohou splývat a vytvářet ložiska s přechodem do chronicity, v některých případech se z tohoto výsevu může rozvinout až erythrodermie (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.13, 2.14).

## ■ ERYTHRODERMIA PSORIATICA

Jedná se o souvislé postižení kůže psoriatickým procesem s výrazným podílem zánětlivých změn a řadou důsledků ztráty bariérových funkcí kůže. V případě vývoje erythrodermie z akutní výsevové psoriázy nabývá postižení tzv. exfoliativní formy s rozsáhlými cárovitými šupinami. V případě pomalého vývoje do erythrodermie nebývá nápadná exfoliace přítomna. Důsledky jsou u všech případů stejné – tepelná instabilita, ztráta vody, iontů, ohrožení infekcemi. V krajním případě se může jednat o život ohrožující stav (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.15).

## ■ PSORIASIS PUSTULOSA LOCALISATA (BARBER)

Zde jsou součástí klinického obrazu sterilní pustuly, nejčastěji v palmoplantární lokalizaci. Tato forma vyniká úporným průběhem a i při malém rozsahu postižení mění výrazně kvalitu života k horšímu (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.16, 2.17).

## ■ PSORIASIS PUSTULOSA GENERALISATA (VON ZUMBUSCH)

Vyznačuje se rozsáhlým výsevem sterilních pustul, někdy v kombinaci s erythrodermií. Od roku 1910, kdy byla poprvé popsána, je stále považována za vážný stav. Tento typ psoriázy se významně podílí na možné mortalitě, což je nejlépe zdokumentováno na souborech ze Spojených států s úmrtím na psoriázu, případně komplikace její léčby.

## ■ PSORIASIS UNGUIUM

Psoriáza postihující oblast nehtové jednotky. Onemocnění probíhá pouze zde, existují však úzké vazby na psoriatickou artropatii, event. psoriatické entezitidy.

Nezaměňovat s postižením nehtové ploténky či nehtového lůžka u psoriázy pod obrazem psoriatického dolíčkování samotného nehtu, či tzv. olejových skvrn, změn prosvítajících nehtovou ploténkou z oblasti lůžka nehtu. Tyto změny se mohou vyskytnout u všech typů psoriázy (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.18–2.20).

## ■ PSORIASIS ARTHROPATHICA, PSORIATICKÁ ARTRITIDA

Postihuje zhruba 30 % nemocných s psoriázou; 70 % všech případů tvoří oligoartikulární asymetrická artritida, v 15 %

jde o symetrické postižení, distální artropatie se vyskytuje asi v 5 %, destruktivní mutilující artritida rovněž asi v 5 %. Další formou je psoriatická spondyloartropatie, podobná ankylozující spondylitidě.

#### ■ JINÉ FORMY PSORIÁZY

Vzácné, ale možné je postižení sliznic či slizničních přechodů. Vzácnou klinickou manifestací je névoidní forma psoriázy, někdy se vyskytující v Blaschkových liniích. Klinický význam má fotosenzitivní psoriáza, anulární ložisková psoriáza, anulární verukózní psoriáza, rupoidní psoriáza s excesivní tvorbou šupin aj.

## 2.3 EPIDEMIOLOGIE

Psoriáza postihuje ke 2 % světové populace. Incidence psoriázy je nízká, např. 60 případů na 100 tisíc obyvatel. Prevalence onemocnění je však vyšší, např. v USA je postižených 7 milionů lidí, což vypovídá o 2,5–2,6 % z celé populace. Nižší je výskyt u černé rasy, údaje se liší, většinou se uvádějí poloviční čísla. Psoriáza se téměř nevyskytuje u jihoamerických Indiánů a jen u 0,3 % Číňanů a 0,8 % Indů. Nejvyšší prevalence je na Faerských ostrovech – kolem 7 %. Podle některých studií je méně psoriázy u žen či spíše dívek, v dospělosti se výskyt u obou pohlaví již neliší. V nástupu psoriázy je důležité odlišení dvou psoriatických typů:

- *psoriázy typu I* s výskytem do 40 let věku, asociací se streptokokovými infekcemi, asociací s HLA Cw6
- *psoriázy typu II* – zde s výskytem nad 40 let věku s ne tak silnými asociacemi jako u prvního typu

Vrchol výskytu první manifestace psoriázy je mezi 20 a 30 lety života.

Pravděpodobnost prevalence psoriázy u příbuzných I. stupně je 7,8 %. Pravděpodobnost rozvoje psoriázy u dítěte s jedním postiženým rodičem je 14 %, v případě psoriázy obou rodičů 41 %.

Přímá vazba na určité povolání u psoriázy není, obecně platí, že škodlivý stres zhoršuje průběh psoriázy, silná stresová zátěž v zaměstnání může výsev vyvolat. K rozvoji psoriázy

riázy přispívá řada faktorů dráždicích kůži k výsevu nebo udržujících chronické projevy i přes případnou léčbu – tření, chemická dráždidla, prach a podobně. Záleží tedy i na typu zaměstnání. Letální průběh psoriázy je velmi vzácný, život ohrožující může být psoriatická erythrodermie a generalizovaná pustulózní psoriáza. Choroba sama délku života neovlivní, ale v závislosti na stupni postižení s dlouhodobě probíhajícím zánětlivým procesem v kůži u psoriázy, která není účinně léčena, se rozvíjejí komorbidity, které mohou u části nemocných na délku života vliv mít.

## 2.4 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

V patogenezi lupénky nemůžeme očekávat jednoduché vysvětlení, při množství faktorů genetických a faktorů prostředí. Je psoriáza náhle vznikající fenomén na základě těchto faktorů a složité sítě jejich interakcí? Přes rozsáhlé znalosti o lupénce i v léčbě mnohdy postupujeme podle utilitárních hledisek. A někdy naše léčebné postupy ustavené empiricky potvrdí a zdůvodní nově zjištěné skutečnosti. Významnou součástí psoriatického procesu v kůži jsou T-lymfocyty (pomocné a cytotoxické) cytokinového profilu Th1, Tc1, ale také Th17 a Tc17. Antigeny pro aktivaci T-lymfocytů jsou u psoriázy epidermální autoantigeny, především fragmenty DNA keratinocytů, a také některé mikrobiální superantigeny. Účast superantigenů streptokoků je nesporná u akutní, výsevové psoriázy. Jedná se především o streptokokové pyrogenní exotoxiny. Účast stafylokokových superantigenů u chronické psoriázy je jen jedním z více faktorů. Alternativou může být aktivace řízená cytokiny, proteiny teplotního šoku apod.

V patogenezi lupénky nelze opomenout ani faktory neuroimunologické. Klasické paradigma z hlediska imunologického posouzení psoriázy změnil objev pomocných či cytotoxických lymfocytů cytokinového profilu Th17 či Tc17, syntetizujících interleukin-17 (IL-17) a IL-22. Tento profil T-lymfocytů se utváří pod vlivem produkce IL-23 dendritickými buňkami, tedy pod jakýmsi cytokinovým milieu. IL-12 produkovaný dendritickými buňkami přispívá k profilu Th1. Výsledkem souhry působení cytokinů je hyperplazie



keratinocytů, neovaskularizace v dermis, vazodilatace dermálních cév a další průnik neutrofilů a T-lymfocytů z dermální vaskulatury do kůže. Pokračujícím působením chemokinů se formuje psoriatické ložisko (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.21). Významný podíl na tvorbě psoriatického fenotypu má interferon gama ( $\text{IFN}\gamma$ ), který indukuje expresi řady genů, jejichž proteiny jsou v zánětlivém, a především hyperproliferativním procesu u psoriázy účastny. V této souvislosti lze považovat také keratinocyt u psoriázy za prozánětlivě působící buňku a případně i za buňku prezentující antigen, jejíž produkce cytokinů jako IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, tumor necrosis factor alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), chemokinů – IL-8 (CXCL8) aj. je důležitá pro udržení psoriatického fenotypu.

V indukci psoriázy je důležitá role interferonu alfa ( $\text{IFN}\alpha$ ), jenž je produkován plasmocytoidními dendritickými buňkami, které jsou v časných fázích vývoje psoriatického ložiska zmnoženy a aktivovány – především prostřednictvím antimikrobiálních peptidů – cathelicidinu LL-37 a DNA v návaznosti na toll-like receptory (TLR). Takto tedy vlastní DNA rozbíjí imunologickou toleranci u psoriázy.

Faktory prostředí jsou pro rozvoj psoriázy stejně důležité jako geny. Nerozumějme jimi jen faktory vnější, ale také potravu a její zpracování s patřičnými meziprodukty i mikroflórou. Další významné faktory jsou: kožní mikrobiom, distres, škála infekcí, fyzické trauma, léky, alkohol a kouření.

Například terapie antagonisty TNF u psoriázy i dalších zánětlivých chorob zasahuje uzlový cíl –  $\text{TNF}\alpha$  – a eliminuje účinky různých chybných dějů tímto cytokinem navozených a ovlivňujících řadu funkčních modulů lidské kůže. Kromě asociace gen-choroba, případně její fenotyp, hraje roli také asociace protein-protein, úloha metabolické sítě, lidský interaktem, mikrobiom, diseases atd.

Nejpravděpodobnější patofyziologický scénář: některé geny ve vztahu ke kůži a imunitnímu systému spolu mohou reagovat. Jejich kombinované polymorfnní varianty mohou mít spojující efekt v nastavení prahu vnímavosti pro chorobu, tento je poté překonán a choroba se dá do pohybu.

Existuje názor, že psoriáza není jednou chorobou, ale skupinou úzce propojených fenotypů. I z hlediska různých buněčných populací účastnících se v psoriatickém procesu nebo

prozánětlivých cytokinů se nabízí tato myšlenka. Fenotyp psoriázy je výsledkem interakcí mezi infiltrujícími leukocyty, stálými populacemi různých buněčných typů v kůži a uspořádáním „sítě“ prozánětlivých cytokinů, chemokinů a různých mediátorů produkovaných v kůži a regulovaných buněčnou složkou imunitního systému.

Postupně se rozvíjejí změny na cévách, amplifikují se zánětlivé mechanismy s následnou proliferací keratinocytů. Fixuje se psoriatický fenotyp na úrovni klinické i histopatologické. Psoriáza je dynamický děj a *histopatologické změny* se liší podle délky trvání procesu a dalších faktorů. U rozvíjející se morfy, řekněme papuly gutátního typu jako první změny, můžeme zaznamenat dilataci cév v papilární dermis a nevelký lymfocytární infiltrát perivaskulárně a různě vyznačený edém. Část lymfocytů proniká do epidermis, tato ještě není jinak změněna. Následně se tvoří okrsky parakeratózy (neúplného rohovatění keratinocytů), do epidermis prostupují neutrofilny a zakládají tu Munroovy neutrofilní mikroabscesy. Mizí stratum granulosum. Mitotická aktivita ve stratum germinativum epidermis narůstá a formuje se psoriatická akantóza (zbytnění epidermis). Epidermis vytváří postupně psoriaziformní hyperplazii. Infiltrace buňkami zánětu v dermis se oproti časně fázi tvorby morfy zvětšuje s podílem aktivovaných lymfocytů, Langerhansových buněk, příležitostně neutrofilů a dalších buněčných typů. U déle trvajících chronických morf se výše popsaný obraz stírá a může se překrývat s obrazem lichen simplex chronicus. V některých případech může komplikovat diagnostický závěr spongióza, někdy je užíván termín spongiotická psoriáza. U psoriatické erythrodermie v histopatologickém obraze promínuje výrazná dilatace cév superficiálního plexu (viz Obrazovou přílohu, obr. 2.22).

## 2.5 DĚDIČNOST, GENETIKA

Psoriáza je polygenní multifaktoriální (komplexní) chorobou. Na onemocnění se podílejí geny vnímavosti (susceptibility genes) – specifické pro psoriázu, a geny závažnosti choroby, které mají pod kontrolou proces regulace zánětlivé odpovědi a imunitní odpovědi. Genetická a klinická šíře psoriázy

■ **Tabulka 2.1** Lokusy pro geny vnímavosti pro psoriázu (podle databáze OMIM)

Označení lokusu	Lokalizace na chromozomech
PSORS1	6p21,3 (HLA)
PSORS2	17q25
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-13
PSORS9	4q31
PSORS10	18p11
Ostatní	2p, 4q21, 6q, 7, 8q24, 10q22-q23, 11p13, 14q31-q32, 15q, 16q12, q13, 19p13, 20p

je dána různými kombinacemi těchto genů v jednotlivých rodinách. Nelze tu tedy zachytit jednoduché vzory dominantní nebo recesivní dědičnosti. Lokusů pro geny vnímavosti pro psoriázu je v genomu nyní definováno 10 na různých chromozomech, jejich počet se však dále rozšiřuje (tab. 2.1). Největší genetickou zátěž představuje oblast PSORS1 (psoriasis susceptibility 1) na krátkém raménku 6. chromozomu, 6p21.3, kde leží i geny HLA. Přitom PSORS1 není ve vztahu ke všem subtypům psoriázy, větší roli hraje u psoriázy s časnou manifestací (do 40 let) – psoriázou typu I.

Samotná asociace antigenů HLA a psoriázy je důležitá. Antigeny, resp. molekuly I. třídy v HLA jsou součástí mechanismu prezentace antigenu zabíječským lymfocytům (NK). Antigeny II. třídy odpovídají za prezentaci antigenů pomocným T-lymfocytům (helperům). Některé tyto antigeny se vyskytují častěji u určitých chorob – u psoriasis vulgaris, zejména HLA B13, HLA B57, HLA Cw6. Antigen HLA Cw6 je spojen s psoriázou u všech etnik, může např. predis-

ponovat individua k rozpoznání keratinových autoantigenů a HLA-C slouží jako ligand pro KIR (killer immunoglobulin-like receptor) na přirozených zabíječích a NKT-lymfocytech, které rovněž mohou hrát u psoriázy roli. Samotný psoriatický genotyp v HLA a faktory prostředí k rozvoji onemocnění nestačí. V oblasti PSORS2 na 17. chromozomu lokusu 17q25 leží vysoce suspektní geny vnímavosti pro psoriázu, důležité v tvorbě imunologické synapse. V oblasti PSORS4 na 1q21 geny pro lorikrin, filagrin či protein S100 – geny epidermálního diferenačního komplexu, geny JUN-c a JUN-b z této oblasti vykazují vysokou hodnotu svých produktů v projevech psoriázy. Léčba deriváty vitamínu D<sub>3</sub> je snižuje. V oblasti PSORS7 na 1p leží gen pro receptor pro IL-23 a mohli bychom pokračovat dle významu té které oblasti. Kromě genů vnímavosti je důležitou součástí genetického pozadí psoriázy v populaci častá variabilita genů, především polymorfismy v DNA u dalších genů. Jde o přirozeně se objevující změny v sekvenci DNA s více než jednou variantou – alelou, s populační frekvencí více než 1 %, vyskytují se v průměru 1 na 1000 bazí genomové DNA a v 90 % jde o polymorfismy se záměnou jednoho nukleotidu. Část polymorfismů má alelicky specifické účinky na regulaci genové exprese nebo funkce kódovaného proteinu, mohou determinovat interindividuální variabilitu a vnímavost vůči nemoci. V těchto souvislostech můžeme uvažovat o psoriáze jako o důsledku genetických variant přispívajících k překonání selekčního tlaku v určitých fázích lidské evoluce, tedy jako vedlejší produkt genetických variací, vznikajících pod selektivním tlakem infekcí nebo toxických faktorů působících především na systém nespecifické imunity. V izolovaných populacích, kde nebyl selektivní tlak pro variace vrozené imunity – např. u australských domorodců – se psoriáza nevyskytuje. Přitom hyperkeratóza a zánět (tedy hlavní rysy psoriázy) jsou základními biologickými fenomény. Je již zjištěno, že polymorfismus TNF $\alpha$ -238A/G představuje rizikový faktor pro rozvoj kožních projevů psoriázy (ale ne psoriatické artritidy).

Při mnoha lokusech genů vnímavosti pro psoriázu existuje i možnost, že některé geny přispívají k více než jedné

komplexní chorobě. Například v kandidátní oblasti pro psoriázu 16q (PSORS8) byl také popsán gen pro Crohnovu chorobu NOD2. Přitom riziko vzniku psoriázy u nemocných s Crohnovou chorobou je 7× větší než v celé populaci.

Mantrou personalizované medicíny, tedy „léčby na míru“ u komplexních nemocí, jako je psoriáza, je „správná dávka správného léku ve správné indikaci správnému pacientovi ve správný čas“. V současné době se už blížíme k porozumění molekulární patofyziologii psoriázy, což nám umožní identifikovat cesty řídící klinickou manifestaci onemocnění a klíčové cílové proteiny. Co se týče vyšetření vrozeného genetického základu (germinativní alely, přítomné ve všech buňkách organismu), je možné je vyšetřit i „preventivně“ před vlastní klinickou manifestací psoriázy, zejména v rodině s pozitivní anamnézou lupénky. Tuto možnost výrazně podporuje technologický rozvoj molekulárně biologické diagnostiky (next generation sequencing), která dnes umožňuje determinovat celou sekvenci DNA jedince během 24 hodin. V dermatologii bylo prokázáno více než 600 monogenních dermatóz, u nichž je genetický marker součástí diagnostiky a v mnohých případech implikuje i nejhodnější léčbu. Psoriáza ovšem patří mezi komplexní nemoci, při jejichž klinické manifestaci se významně uplatňují nejen faktory genetické (vrozené) predispozice, ale také mocný vliv faktorů prostředí. Ty se „překládají“ do změn exprese genů, tedy do účinků epigenetických, které jsou celoživotně zdrojem subakutní až chronické adaptace na rychle se měnící charakteristiky prostředí, ve kterém žijeme. Statický model DNA matrice je tedy stále dynamicky opracováván tak, že buňky mění své transkripční profily na základě relativně jednoduchých změn DNA (methylace a acetylace DNA, methylace histonů, mikroRNA a další mechanismy epigenetických změn). V souvislosti s komplexními chorobami, jako je psoriáza, hledáme tedy vhodné genetické/epigenetické biomarkery, ať už diagnostické, prognostické nebo prediktivní. Prediktivní biomarkery v oblasti farmakogenetiky (farmakogenomiky) nám mohou v budoucnu významně pomoci v identifikaci pacientů, u kterých bude určitý lék účinný.

## 2.6 RIZIKOVÉ FAKTORY A PREVENCE

Souvislost mezi genetickým základem a faktory prostředí je tedy u psoriázy nesporná.

### Trauma

Trauma může vést k limitovanému výsevu psoriázy, omezenému rozsahem traumatizace, což v podstatě odpovídá Köbnerovu fenoménu, který není obvyklý u chronicko-stacionárního typu. Velká fyzická zátěž nicméně výjimečně může také provokovat psoriatický výsev. Rovněž tak opálení vedoucí až ke spálení, zvláště u osob s nižšími fototypy, tj. 1, 2.

### Infekce

Streptokokové infekce jsou významným spouštěcím faktorem pro akutní generalizující výsevy gutátního typu. Nejčastěji se jedná o streptokokové angíny. Tyto mohou negativně ovlivnit i průběh psoriázy chronické. Přispívat mohou i jiné infekty, např. virové spojené s horečnatými stavy. Výbavným faktorem pro psoriázu je i infekce HIV. Zde probíhá psoriáza zvláště těžce, nebo je od počátku mimořádně aktivní.

### Léky

Některé léky jsou odpovědné za vzplanutí nebo exacerbaci psoriázy. Jsou to především soli lithia, antimalarika, beta-blokátory, nesteroidní antiflogistika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). Náhlé vysazení celkově podávaných kortikosteroidů také někdy spouští psoriatický fenotyp. Tyto účinky však nebyly ověřeny epidemiologickými studiemi, zakládají se spíše na empirických zkušenostech.

### Metabolické faktory

U žen je vrchol výskytu kolem puberty, známy jsou změny v průběhu těhotenství a provokace psoriatického výsevu vysoko dávkovanými estrogeny. V těhotenství je situace složitá, asi u 40 % těhotných se průběh psoriázy zhorší, u 40 % žen se nález zlepší a u 14 % se nemění. V tříměsíčním období po porodu se nemění průběh u 30 % žen, u 10 % se nález zlepší a u 50 % zhorší.

Hypokalcemie negativně přispívá k průběhu psoriázy a vede až k manifestaci psoriázy pustulózní.

Diabetes mellitus může měnit klinický průběh psoriázy, např. postižením intertriginózních oblastí.

### Psychické faktory

Podle některých studií až 60 % psoriatiků považuje stres za výbavný nebo zhoršující faktor. Na druhé straně psoriáza má mnohdy zničující efekty na kvalitu života nemocných (tab. 2.2, 2.3).

■ **Tabulka 2.2** Psychologické dopady psoriázy (Russo 2004, Jewett 1985)

Psychologický dopad psoriázy	Počet pacientů (v %)
pocit studu	89
strach	62
ztráta sebedůvěry	42
deprese	24

■ **Tabulka 2.3** Kvalita života pacientů s psoriázou ve srovnání se zdravými dospělými jedinci anebo s pacienty trpícími jiným chronickým onemocněním (Mentální komponenta dotazníku SF-36) (Rapp 1999)

Porovnávaný jedinec	Skóre SF-36
zdraví jedinci	53
hypertenze	52
diabetes 2. typu	52
infarkt myokardu	52
měštnavá choroba srdeční	50
nádory	49
artritida	49
dermatitida	46
psoriáza	46
chronická plicní choroba	45
deprese	35