

Psoriáza ako rizikový faktor kardiovaskulárnych príhod: kazuistika

Psoriasis as a risk factor for cardiovascular events: case report

Branislav Vohnout^{1,2,3}, Jana Lisičanová³, Andrea Havranová⁴

¹Ústav výživy, FOaZOŠ a Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave

²Ústav epidemiológie LF UK, Bratislava

³Diabetologická ambulancia, Diabeda s.r.o., Bratislava

⁴Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

✉ doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD. | bvohnout@yahoo.com | www.szu.sk

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 14. 1. 2019

Přijato po recenzii/Prijaté po recenzii/Accepted 1. 2. 2019

Abstrakt

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože charakterizované dysfunkciou Th-lymfocytov a zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov. Ochorenie je spojené s vyšším výskytom kardiometabolických rizikových faktorov, ako je dyslipidémia, centrálna obezita a inzulínová rezistencia. Potenciálne mechanizmy prepojenia psoriázy a aterosklerózy sa viažu nielen na samotný zápalový proces, ale zahŕňajú aj poruchy metabolizmu a lipidové abnormality. Pacienti s psoriázou majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení a toto platí obzvlášť pre pacientov s ťažkou formou ochorenia.

Kľúčové slová: ateroskleróza – kardiovaskulárne ochorenie – psoriáza

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by Th cell dysfunction and overexpression of pro-inflammatory cytokines. The disease is associated with cardiometabolic risk factors, such as dyslipidemia, central obesity and insulin resistance. Possible mechanisms linking psoriasis and atherosclerosis are related not only to inflammation but include also metabolic derangement and lipoprotein abnormalities. Patients with psoriasis are at increased risk of cardiovascular disease, particularly those with severe psoriasis.

Key words: atherosclerosis – cardiovascular disease – psoriasis

Kazuistika

Na naše pracovisko bol referovaný 42-ročný pacient pre intoleranciu statínov a kombinovanú hyperlipoproteinémiu (celkový cholesterol/Total Cholesterol/T-C 6,2 mmol/l, LDL-cholesterol/LDL-C 4,1 mmol/l, HDL-cholesterol/HDL-C 0,8 mmol/l, TAG/TriAcylGlyceroly 2,8 mmol/l bez liečby). Pacient prekonal ako 38-ročný akútny infarkt myokardu (IM): STEMI spodnej, zadnej a bočnej steny. Z iných ochorení sa liečil od veku 38 rokov na artériovú hypertenziu a od veku 18 rokov na psoriázu, na biologickej liečbe najprv adalimumabom (monoklonálna protilátka proti TNF α), pri ktorom mal bližšie nešpecifikované arytmie a búšenie srdca a ktorý užíval aj v čase prekonania IM, neskôr zmena na ustekinumab (humanizovaná monoklonálna protilátka anti-IL12/23p40). Anamnesticky pacient udával, že vo veku 18 rokov mal cho-

lesterol 7,5 mmol/l. Z ďalších rizikových faktorov pacient až do prekonania infarktu myokardu (IM) fajčil od mladosti cca 10 cigariet denne a mal BMI 30,9 kg/m². Rodinná anamnéza pre výskyt kardiovaskulárnych ochorení bola negatívna, deti pacienta mali pri skríningovom vyšetrení cholesterolu normálne hodnoty, matka bez zvýšenia cholesterolu, otec zomrel tragicky ako 73-ročný, údaje o cholesterole neboli k dispozícii, pacient nemá súrodencov.

Aj keď pacient má niekoľko klasických rizikových faktorov aterosklerózy, ktoré u neho môžu vysvetliť predčasný výskyt IM, prítomnosť psoriázy – zápalového ochorenia dáva do diskusie možnosť participácie tohto ochorenia na predčasnom výskyte IM. Cieľom tohto článku je prehľad potencionálneho vzťahu psoriázy a aterosklerózy.

Diagnostická úvaha

Úvod

Aterosklerotické lézie predstavujú sériu vysoko špecifických celulárnych a molekulárnych odpovedí, ktoré môžu byť vysvetlené ako zápalové ochorenie [1]. Zápalový proces zohráva ústrednú úlohu v procese vzniku a rozvoja aterosklerózy a hypercholesterolémia spolu s ostatnými tradičnými rizikovými faktormi môže iniciovať a podporovať zápalovú odpoveď. Aterosklerózu tak možno pokladať za lipidmi podmienené zápalové ochorenie [2]. Chronické zápalové ochorenia ako reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus alebo psoriáza preto logicky pútajú pozornosť v súvislosti so spoločným imunologickým podkladom medzi týmito zápalovými ochoreniami a aterosklerózou a zvýšeným rizikom aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u nich.

Psoriáza

Psoriáza je chronické, imunitne podmienené systémové zápalové ochorenie, ktoré sa vyskytuje u približne 2,5 % populácie [3] a ktoré charakterizuje neúplné dozrievanie a diferenciácia buniek pokožky [4]. Etiopatogenéza psoriázy ešte nie je úplne jasná, avšak ide o ochorenie podmienené geneticky, pričom ku klinickej manifestácii choroby v geneticky predisponovanom teréne dochádza až po vystavení provokačným environmentálnym faktorom, ako sú ultrafialové (ultraviolet – UV) žiarenie, popáleniny, streptokoková angína, niektoré lieky alebo infekcia HIV/AIDS [5]. Rodinná anamnéza sa potvrdzuje približne v 30 %. Psoriáza môže prebiehať pod obrazom akútneho výsevu alebo v chronickej ložiskovej forme. Asi 80 % všetkých prípadov tvorí ložisková forma psoriasis vulgaris vyskytujúca sa na typických predilečných miestach vo vlasatej časti hlavy, na lakťoch, kolenách a v krížovej oblasti [6]. Až 30 % chronickej ložiskovej psoriázy sprevádza postihnutie kĺbov. Psoriatická artritída (psoriasis arthropathica) postihuje najmä drobné kĺby prstov rúk a chrbticu.

Psoriáza a ateroskleróza

V patogenéze psoriázy zohráva kľúčovú úlohu aktivácia faktorov nešpecifickej aj špecifickej imunity s rozvojom zápalu [7]. Hlavnú úlohu zohrávajú T-lymfocyty (hlavne Th1 a Th17) a produkcia prozápalových cytokínov ako IL17, IL22 a TNF α , dochádza tiež k zvýšeniu lokálnej a systémovej expresie adhezívnych molekúl a endotelínov [3,7]. Th1 sa podieľajú na zápale pri psoriáze aktivovaním neutrofilov, makrofágov a CD8⁺ cytotoxických T-lymfocytov [8]. Bunky Th17 ovplyvňujú vylučovanie rôznych cytokínov ako IL17, IL22 a TNF α a môžu byť spojené aj so zvýšenou produkciou angiogénnych zápalových mediátorov ako MCP1, NO a VEGF [9]. Všetky subtypy T-buniek, ktoré sa podieľajú na rozvoji psoriázy, sú taktiež zapojené v procese aterosklerózy [10]. Podobne ako pri ateroskleróze sú monocyty a makrofágy zapojené aj v patogenéze psoriázy. In vivo aj in vitro štúdie preukázali, že chronický zápal pri psoriáze vedie k proaterosklerotickému fenotypu makrofágov u myši aj ľudí a že tieto makrofágy sú spojené so zvýšeným vychytávaním

lipidov a tvorbou penových buniek [11]. Dá sa teda povedať, že typické histologické črty psoriatických plakov sú podobné s aterosklerotickými. V recentne publikovanej štúdií s geneticky modifikovanou kombináciou náchylnosti k ateroskleróze a psoriáze u myši bol po prvý krát preukázaný skorší nástup aterosklerózy u zvierat s psoriatickým fenotypom [11].

Potenciálne mechanizmy prepojenia psoriázy a aterosklerózy sa však neviažu len na samotný zápalový proces, ale zahŕňajú aj poruchy metabolizmu a lipidové abnormality vyskytujúce sa u pacientov s psoriázou (tab). Pacienti s psoriázou majú v porovnaní so všeobecnou populáciou vyšší výskyt metabolického syndrómu (OR 2,26; 95% CI 1,70–3,01), pričom výskyt sa zvyšuje so závažnosťou ochorenia [12] a psoriáza je asociovaná s dyslipidémiou, centrálnou obezitou a inzulínovou rezistenciou [7,13]. V súlade s vyšším výskytom obezity je aj nález nižších hladín adiponektínu a vyššie hladiny leptínu u pacientov s psoriázou [7,13], pričom sa však zdá, že vzhľadom na asociáciu medzi psoriázou a hladinami adiponektínu nezávislej od obezity vedie systémový zápal spojený s psoriázou k zápalu tukového tkaniva podobne ako pri obezite. Toto je podporené aj faktom, že protizápalová liečba u takýchto pacientov môže zvyšovať hladinu adiponektínu [14]. Vyššie hladiny leptínu sú pravdepodobne dôsledkom samotného vyššieho výskytu obezity u pacientov s psoriázou [13].

Výskyt psoriázy je spojený aj so zmenami lipidového spektra a funkciou lipidov. V porovnaní s kontrolami mali pacienti s miernou a závažnou psoriázou vyššie hladiny celkového, LDL a VLDL-cholesterolu, apolipoproteínu B, triacylglycerolov (TAG) a apolipoproteínu (a) a nižšie HDL-C, pričom zmeny celkového a VLDL-cholesterolu, TAG a HDL-C korelovali so závažnosťou psoriázy [15]. Psoriatickí pacienti vykazujú oproti zdravým zvýšený počet LDL-častíc so znížením ich veľkosti, a okrem nižšej koncentrácie HDL-C aj nižšiu kapacitu HDL-efluxu [16]. Nedávno publikovaná práca demonštrovala zvýšenie oxidáciu modifikovaných lipoproteínov u pacientov s psoriázou, pričom biologická protizápalová liečba viedla k jej redukcii [17].

U pacientov s psoriázou je zvýšená prevalencia aj ďalších klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov, ako sú

Tab. | Potencionálne mechanizmy podieľajúce sa na akcelerácii aterosklerózy u pacientov s psoriázou. Upravené podľa [7]

systémový zápal	↑ hsCRP
	↑ TNF α , IL6
	↑ IFN γ , IL12/23, IL17
porucha metabolizmu	inzulínová rezistencia
	porucha glykémie nalačno
	modulácia adipocytokínov
abnormality lipoproteínov	↑ apoB obsahujúcich častíc (LDL, TAG)
	↑ malých denzných LDL
	↓ koncentrácie HDL a ovplyvnenie funkcie HDL

artériová hypertenzia, diabetes mellitus a fajčenie, pričom pacienti s psoriatickou artritídou sú postihnutí ešte častejšie [18].

Psoriáza a výskyt kardiovaskulárnych príhod

Sledovaniu výskytu kardiovaskulárnych príhod u pacientov s psoriázou sa venovalo viacero štúdií a metaanalýz. Vo veľkej britskej kohortovej štúdií bola incidencia infarktu myokardu (IM) u pacientov s psoriázou vyššia ako u kontrol, pričom vyšší výskyt bol u pacientov s ťažkou psoriázou [19]. Najvyššie relatívne riziko IM mali mladší pacienti. Zvýšené riziko IM spojené s psoriázou bolo nezávislé od ostatných rizikových faktorov. Na druhú stranu v inej britskej kohortovej štúdií bolo zistené riziko veľkých kardiovaskulárnych príhod po adjustácii na iné rizikové faktory štatisticky nesignifikantné [20]. Prospektívne sledovanie veľkej dánskej kohorty taktiež zaznamenalo od závažnosti psoriázy a od veku závislé zvýšenie rizika ischemickej cievnnej mozgovej príhody; RR 1,97 (95% CI 1,66–2,34) a 2,80 (95% CI 1,81–4,34) u pacientov vo veku < 50 rokov s ľahkou a ťažkou formou psoriázy a RR 1,13 (95% CI 1,04–1,21) – ľahká psoriáza a 1,34 (95% CI 1,04–1,71) – ťažká forma psoriázy vo veku ≥50 rokov [21]. Stúpajúce riziko kardiovaskulárnych príhod v závislosti od závažnosti psoriázy potvrdili výsledky recentnej metaanalýzy [22]. Ľahká forma ochorenia bola spojená s 20% zvýšením rizika IM (HR 1,20; 95% CI 1,06–1,35) a ťažká forma so 70% zvýšením rizika IM (HR 1,7; 95% CI 1,18–2,43). Obdobne to platí aj pre riziko cievnnej mozgovej príhody s HR 1,10 (95% CI 1,01–1,19) a HR 1,38 (95% CI 1,20–1,60) u pacientov s ľahkou a ťažkou formou psoriázy. Ťažká forma ochorenia na rozdiel od ľahkej formy je spojená aj so zvýšením rizika kardiovaskulárnej smrti (HR 1,37; 95% CI 1,13–1,67). Možno teda konštatovať, že pacienti s psoriázou majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení a toto platí obzvlášť pre pacientov s ťažkou formou ochorenia.

Výsledky štúdie CANTOS [23], ktorá ukázala efekt kanakinumabu – antagonistu IL1β na redukcii rekurentných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s prekonaným IM a hladinou hs-CRP ≥ 2 mg/l podporuje možnosť využitia protizápalovej liečby v ovplyvnení kardiovaskulárneho rizika. Otáznikom ostáva, či aj protizápalová liečba využívaná pri liečbe psoriázy môže viesť k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych ochorení. V súčasnosti máme nanešťastie len limitované dáta z observačných štúdií o efekte takejto liečby na kardiovaskulárne ochorenia, konkrétne liečba pomocou inhibície TNFα v tomto type štúdií naznačuje nižšie kardiovaskulárne riziko pri liečbe [9]. Aj keď nové možnosti cieľenej biologickej liečby pre psoriázu môžu vzhľadom na zdielanie imunologických mechanizmov medzi psoriázou a aterosklerózou mať potenciál aj pre ovplyvnenie kardiovaskulárneho rizika, musíme si počkať na realizáciu randomizovaných klinických štúdií, aby tento potenciál potvrdili.

Čo z toho vyplýva pre nášho pacienta?

Pacient referovaný v našej kazuistike spĺňa väčšinu charakteristík typických pre kardiovaskulárne riziko u pacienta s psoriázou.

Jeho lipidový fenotyp s nižšou hladinou HDL-C, zvýšením TAG a LDL-C, obezita, artériová hypertenzia a fajčenie ako aj predčasný výskyt IM môžu byť priamo spojené so samotným psoriatickým ochorením, nemožno však vylúčiť ani iné príčiny. Bez ohľadu na to však takýto pacient (a obzvlášť mladší pacienti a pacienti so závažnejšou formou psoriázy) má byť liečený nielen pre samotnú psoriázu, ale treba aktívne pátrať po kardiovaskulárnych rizikových faktoroch a začať účinnú prevenciu a liečbu. Odporúčania ESC/EAS z roku 2016 navrhujú v závislosti podľa závažnosti psoriázy 1,5-násobnú multiplikáciu vypočítaného rizika podľa SCORE [24]. V súčasnosti náš pacient zredukoval telesnú hmotnosť na vyhovujúce hodnoty, od prekonania IM nefajčí, dosahuje cieľové hodnoty krvného tlaku a LDL-C. Liečba statínom môže u pacientov s psoriázou viesť okrem ovplyvnenia hladiny LDL-C aj k redukcii aktivity kožných lézií [25]. Vzhľadom na intoleranciu všetkých statínov je však náš pacient nastavený na liečbu inhibítorom PCSK9. Psoriáza je u pacienta vyhovujúco kontrolovaná biologickou liečbou. Pacient užíva súčasne dva rozdielne biologické lieky: pre psoriázu a na redukcii LDL-C, oba bez akýchkoľvek vedľajších účinkov a nemá žiadne klinické ťažkosti. Možno diskutovať o tom, či by skorá intervencia v zmysle liečby dyslipidémie a zanechania fajčenia (ktoré boli prítomné počas obdobia 20 rokov pred postihnutím IM) zabránila manifestácii IM, dá sa však predpokladať, že by takéto riziko bolo významne nižšie.

Záver

Systémový zápal, zvýšený výskyt klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov a metabolické abnormality môžu zohrávať synergickú úlohu pri zvyšovaní kardiovaskulárneho rizika u pacientov s výskytom psoriázy. To, či protizápalová liečba bude viesť k redukcii kardiovaskulárneho rizika u pacientov s psoriázou, ostáva otvorené a budeme musieť počkať na výsledky randomizovaných klinických štúdií. V klinickej praxi je preto potrebné dôsledné posúdenie prítomnosti kardiovaskulárnych rizikových faktorov a ich adekvátna liečba u pacientov s psoriázou, a to aj u pacientov v mladších vekových kategóriách.

Literatúra

- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>>.
- Vohnout B, de Gaetano G, Donati MB et al. The Relationship between Dyslipidemia and Inflammation. In: M. Mancini M, Ordovas J, Riccardi G et al (eds). *Nutritional and Metabolic Bases of Cardiovascular Disease*. Blackwell Publishing 2011: 202–210. ASIN B005D7EPG0. ISBN 978-1-444-34788-3.
- Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol* 2018; 9: 1668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01668>>.
- Šimaljaková M. Psoriáza – etiopatogenéza, klinický obraz a súčasné možnosti terapie. *Dermatol Prax* 2008; 2(2): 50–55.
- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WH, Plewig G, Wolff HH et al (eds). *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Springer Medizin: Heidelberg 2009: 506–526. ISBN 978-3-540-29312-5.
- Benáková N. Psoriáza a súčasné lečebné možnosti. *Interní medicína pro praxi* 2005; 7(2): 88–91.

7. Harrington CL, Dey AK, Yunus R et al. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(5): H867–H873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00774.2016>>.
8. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest*. 1999; 104(9): 1161–1164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI18633>>.
9. Sajja AP, Joshi AA, Teague HL et al. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Front Immunol* 2018; 9: 1234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01234>>.
10. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12(3): 204–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ni.2001>>.
11. Baumer Y, Ng Q, Sanda GE et al. Chronic skin inflammation accelerates macrophage cholesterol crystal formation and atherosclerosis. *JCI Insight* 2018;3(1). pii: 97179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.97179>>.
12. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*; 68(4): 654–662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.015>>.
13. Li RC, Krishnamoorthy P, DerOhannessian S et al. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39(1): 19–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ced.12250>>.
14. Shibata S, Tada Y, Hau C et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol* 2011; 164(3): 667–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10123.x>>.
15. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303(1–2):33–39.
16. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* 2012; 224(1): 218–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068>>.
17. Sorokin AV, Kotani K, Elnabawi YA et al. Association Between Oxidation-Modified Lipoproteins and Coronary Plaque in Psoriasis. *Circ Res* 2018; 123(11): 1244–1254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313608>>.
18. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci* 2017; 19(1). pii: E58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms19010058>>.
19. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296(14): 1735–1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>>.
20. Parisi R, Rutter MK, Lunt M et al. [Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity (IMPACT) project team]. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol* 2015; 135(9): 2189–2197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2015.87>>.
21. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2054–2064. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr285>>.
22. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res* 2017; 309(3): 225–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00403-016-1712-1>>.
23. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. [CANTOS trial group]. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Authors/Task Force Members]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.
25. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3): 529–531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.040>>.