

## Symposium „Psoriáza: prodlouží zaměření na T-lymfocyty očekávanou délku života?“

(Ženeva, 6.–8.2.2009)

### ÚVOD

Konference se konala v hotelu Crown Plaza hned vedle letiště v Ženevě. Zúčastnilo se jí přes 300 lékařů nejen z Evropy. Přednášky byly rozděleny do 3 sezení a týkaly se zejména onemocnění zvýšeně lupénku doprovázejících (komorbidit) a úlohy chronického zánětu ve zhoršení rizik kardiovaskulárních onemocnění.

### ODBORNÉ POZNATKY

*Prof. Stingl (Viedeň)* považuje T-lymfocyty za kriticky důležité v patogenezi psoriázy. Svědčí pro to úspěšné léčebné zásahy léky, které blokují T-lymfocyty a naopak spouštějí lupénku látkami stimulujícími T-lymfocyty. T-lymfocyty, které infiltrují psoriatická ložiska jsou především typů Th<sub>1</sub> a Th<sub>17</sub> (nazývá je nebezpečným párem). Pravděpodobně se sem dostávají ze systémové cirkulace a dochází zde k jejich zánětlivé expanzi. Další buněčnou populací v psoriatických ložiscích jsou zánětlivé dendritické buňky myeloidního (TIP-DC) a plazmocytoidního (PDC) typu. Cytokiny produkované těmito buňkami (IFN, TNF, IL-23) podporují a udržují zánět. Prozánětlivé se chovají i další cytokiny produkované T-lymfocyty: IL-17, IL-22 a IL-26, které mimo jiné stimulují keratinocyty k hyperproliferaci. To dává cíle pro léčebný zásah: anti LFA1 (efalizumab), anti LFA3 (alefacept), anti IL-22, apod. Dalšími cíli pro léčbu mohou být vnitřní signální systémy v buňkách, ev. další receptory.

*Prof. Christophers (Kiel)* se zabýval chronickými systémovými zánětlivými onemocněními (CISD = chronic inflammatory systemic diseases), která se mohou sdružovat s psoriázou. Např. osoby s Crohnovou chorobou mají v 9 % psoriázu, v 7 % psoriatickou artropatii. Již 30 let je známá vyšší mortalita na kardiovaskulární choroby u osob hospitalizovaných pro lupénku. Tzn. že s tíží lupénky narůstá toto riziko (1,4–3,5x). Podobně narůstá i riziko kardiovaskulárních onemocnění u osob s revmatoidní artritidou s počtem postižených kloubů (zvětšuje se plocha zánětu). Z tohoto pohledu se ujal pojem „osa GIT – synoviální výstelka – kůže“.

*Prof. Östör (Cambridge)* charakterizoval imunopatologické děje CISD. Podle pojmenování revmatoidní artritidy

jako revmatoidní onemocnění navrhuje lupénku zmiňovat jako psoriatické onemocnění. V imunologické ose dominují T-lymfocyty (T-regulační, Th<sub>17</sub>), B-lymfocyty, cytokiny (IL-12, IL-23, IL-17), složky přirozené imunity, ale také buněčný signální systém – integriny.

*Prof. Boehncke (Frankfurt n. M.)* implikoval zmíněné poznatky na srovnání revmatoidní artritidy a lupénky. Obě mají chronický průběh se zánětem, v patogenezi se uplatňují Th<sub>17</sub>, mají vyšší mortalitu. Morfologicky připodobňuje psoriatické ložisko k zánětem postižené synovii kloubu. Zánět závisí na extravazaci leukocytů a aktivaci destiček (koreluje s tíží psoriázy, dobrým mediátorem je p-selektin). Zánět u CISD zvyšuje endoteliální inzulinovou rezistenci až vznik „pre-diabetu“. Zánět dále vede k endoteliální dysfunkci: při blokaci TNF $\alpha$  se endoteliální funkce zlepšuje, což vede ke snížení kardiovaskulárních rizik. Podobně účinkuje i metotrexát, ke kterému se doporučuje přidávat acidum folicum. Folát pak snižuje metotrexátem navozenou homocysteinemii. Do budoucna je potřeba soustředěnými opatřeními přerušit tzv. psoriatický pochod: aktivace zánětu – inzulinová rezistence – endoteliální dysfunkce – ateroskleróza – ischemická choroba – infarkt myokardu.

*Prof. Koenig, kardiolog z Ulmu*, uvedl, že kardiovaskulární rizika u CISD zkracují očekávanou délku života. Např. pacienti s těžkou psoriázou umírají o 3,5 roku dříve a ženy dokonce o 4,4 roku.

*Prof. Gulliver (Newfoundland, Kanada)* také hodnotil význam kardiovaskulárních rizik u psoriázy. Zmínil např., že u osob s prvním výsevem lupénky před 25. rokem věku se jejich vyhlídka na dožití zkrátí až o 20 let.

*Prof. Atakanová (Ankara)* prohlásila, že léčba chronického psoriatického zánětu snižuje rizika kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně některé klasické léky (retinoidy, cyklosporin) svými nežádoucími účinky tuto výhodu zruší. Naopak metotrexát a statiny doporučuje, nejlepší profil z tohoto pohledu vykazují biologika.

*Prof. Girolomoni (Verona)* zhodnotil vliv psoriatické léčby na snížení kardiovaskulárních rizik. Zejména klade důraz na snížení hmotnosti, což může zlepšit i léčebnou odpověď některých protipsoriatických léků.

*Prof. Pasterkamp (Utrecht)* vysvětlil, jak měřit riziko arteriosklerózy. Zatím není stanoven spolehlivý biomarker, který by určil riziko ruptury sklerotického plaku a následné trombózy. Pokud je nalezen v cirkulaci speci-

fický protein (osteopontin), znamená to v 90 % riziko hospitalizace do 3 let.

*Prof. Donath (Zürich)* shrnul rozvoj diabetu II. typu. Nárůst inzulínové rezistence vede ke zvýšené sekreci inzulínu  $\beta$ -buňkami, až dojde k jejich vyčerpání, což se klinicky manifestuje glukózovou intolerancí. Jde tedy o chronický, progresivní proces, který má všechny známky zánětu. Zvýšená glykémie stimuluje uvolňování IL-1, který nutí ostrůvky k vyšší činnosti. Protilátka proti IL-1 nebo antagonist receptoru jsou náměty pro již v experimentech prováděnou léčbu diabetu II. typu.

*Prof. Tyn dall (Basilej)* se zabýval možnostmi léčby revmatoidní artritidy (RA) a systémového lupus erythematosus (SLE). Doporučuje časný nástup více agresivní léčby, která je tak schopna zabránit dlouhodobým poškozením (jako jsou i kardiovaskulární onemocnění). Nová moderní léčba biologiky mimo vyšší účinnost však s sebou přináší i nové nežádoucí účinky. Přitom se jeví, že užitečnější než sekvenční monoterapie je kombinovaná léčba (např. RA blokátory TNF $\alpha$  a metotrexátem). V léčbě RA se používají DMARS (léky minimalizující aktivitu onemocnění): metotrexát v dávce po 25 mg/týden spolu s folátem (5 mg/den), sulfasalazin 1g/den, Leflunomid 20 mg/den, blokátory TNF. Komplex příznaků SLE udává jeho závažnost: lehčí forma s kožními a kloubními příznaky bývá léčena antimalariky a nesteroidními antirevmatiky, střední forma s plicními příznaky hydrochlorochinem a prednisonem (10–30 mg/den), těžká forma s nefritidou a postižením CNS prednisonem (30–60 mg/den) a imunosupresivy (cyklofosfamid).

*Prof. Yawalkar (Bern)* se snažil předpovědět budoucí vývoj léčby psoriázy v 5–10letém období. Nutné je zpřesnění genetických determinantů psoriázy, podle kterých lze předpovídat rozvoj psoriázy, ale také komorbidit. Důležitá je geneticky podmíněná citlivost na léky. Pro stanovení molekulárních patomechanismů jsou nesmírně důležité (animální) modely psoriázy. Strategie léčby zahrnuje časnou intervenci, navození tolerance, blokádu iniciální imunologické senzibilizace a progresu i cytokinové produkce. V současné době jsou ve zkoušení nové léky: golimumab (anti TNF $\alpha$ ), nový anti IL-12 a bevacizumab (anti VEGF).

*Prof. Stingl (Viedeň)* shrnul rizika vzniku psoriázy a komorbidit. Ve své podstatě jsou geneticky podmíněna (dnes spojovaná s asi 20 lokalitami genomu, které ovlivňují věk manifestace, typ a tíži kožního a kloubního postižení u lupénky). Jako spouštěcí momenty fungují traumata, infekce (streptokoky, HIV), endokrinní faktory (hypokalcémie), psychogenní stres, léky (Lithium, apod.), alkohol,

kouření. Zvyšuje se i riziko vzniku revmatoidní artritidy (10–30%), riziko rakoviny závisí pak především i na léčbě. Zejména ischemická choroba srdeční je podmíněna chronickým psoriatickým zánětem, podceněním rizik ICHS (kouření, alkohol, obezita, lipidémie, hypertenze), ale také léčbou (cyklosporin, retinoidy). Za biomarkery CISD považuje CRP, prozánětlivé cytokiny (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-18), solubilní TNF receptor 1/2, LDL cholesterol (a snížený HDL), triglyceridy, snížený adiponektin. Zvláště CRP je citlivým indikátorem: CRP > 1 mg/l představuje nízké riziko, 1–3 mg/l střední a CRP > 3 mg/l vysoké riziko CISD. Jako preventivní opatření navrhuje změnu životního stylu (snížení hmotnosti, tělesný pohyb), chronické užívání aspirinu, popř. statinů, a celkovou léčbu psoriázy v těžších případech (metotrexát, biologika).

*Prof. Ersser (Bournemouth, UK)* komplexním způsobem pojal péči o psoriatického pacienta. Základem je spolupráce všech složek péče – sester, dermatologů, dalších odborníků (revmatologů, apod.), psychologů, atd. Nemocný musí být včas a správně informován o všech aspektech své nemoci, aby byl dobře motivován ke spolupráci.

*Prof. Goodfield (Leeds)* měl připravenou přednášku o dlouhodobé léčbě psoriázy a CISD, kterou přednesl prof. Sterry. Opět zdůraznil prevenci kardiovaskulárních rizikových faktorů. Volba léčby je individuální a mimo účinnosti zohledňuje i případné nežádoucí účinky léčby. K tomu pomáhá zejména postmarketingová surveillance a tvorba registrů.

Součástí konference byly i 3 workshopy, ve kterých 7 renomovaných přednášejících ukázalo (většinou na vybraných kazuistikách) algoritmy praktických postupů.

## ZÁVĚR

Konference, která byla zaměřena netradičním směrem – na chronická systémová zánětlivá onemocnění – ukázala, že lupénka nejen zhoršuje kvalitu života, ale může zkracovat i jeho délku. Psoriatický zánět zvyšuje riziko vzniku a rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, a proto důsledná léčba těžké psoriázy může také zlepšit prognózu délky života. Navíc by dermatolog měl podchytit rizikové faktory (tzv. metabolický syndrom), což rozšiřuje záběr oboru.

*Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.*

*E-mail: ettler@fnhk.cz*