

Klinički centar, Novi Sad
Klinika za kožno-venerične bolesti

Stručni članak
Professional article
UDK 616.517:616.51:612.017

PSORIJAZA I OBOLJENJA KOŽE AUTOIMUNSKE PRIRODE

PSORIASIS AND AUTOIMMUNE SKIN DISEASES

Mirjana POLJAČKI, Mirjana BEGENEŠIĆ, Verica ĐURAN, Ljubinka MATOVIĆ, Milan MATIĆ,
Marina JOVANOVIĆ, Slobodan STOJANOVIĆ i Tatjana ROŠ

Sažetak - Polazeći od saznanja da je psorijaza oboljenje najverovatnije autoimunske prirode i sve češćih saopštenja o njenoj udruženosti sa drugim oboljenjima autoimunske geneze, ovaj rad imao je za cilj da proceni udruženost psorijaze i drugih dermatoloških oboljenja verovatne autoimunske prirode na materijalu Klinike za kožno-venerične bolesti Kliničkog centra u Novom Sadu. Analizom desetogodišnjeg materijala Klinike, udruženost psorijaze sa drugim oboljenjima kože autoimunske prirode utvrđena je u 13 bolesnika (0,74%) od ukupno 1743 bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza psorijaze. Udruženost je utvrđena sa lichen ruber planusom (5 bolesnika), potom sa pečatastom alopecijom i vitiligom (po 3 bolesnika), i u po jednog sa buloznim pemfigoidom i herpetiformnim dermatitisom. Statistička značajna udruženost nije utvrđena ni za jedno oboljenje.

Cljučne reči: Psorijaza; Autoimune bolesti; Lichen planus; Alopecija areata; Vitiligo

Uvod

Psorijaza (P) jeste oboljenje za koje se sa punim pravom može reći da je klinički i histološki dobro definisano, dok su etiologija i patogeneza bolesti još uvek nedovoljno razjašnjene. Do 19. veka P je smatrana poremećajem procesa rasta keratinocita da bi se sedamdesetih godina 20. veka glavna uloga u pojavi bolesti pripisala neutrofilima [1]. Od tog momenta oboljenje se vidi kao autoimunski proces uslovljen reakcijom prirodno postojećih antistratum korneum antitela sa skrivenim stratum korneum antigenima za koje se verovalo da postaju eksprimirana kao rezultat delovanja lizozomalnih enzima iz sastava neutrofilnog infiltrata. Ova hipoteza imala je potvrdu u detekciji autoantitela i komplementa (imunskih kompleksa) u stratum korneumu kože zahvaćene P. Hipoteza o poremećaju posredovanom T-limfocitima postala je aktuelna početkom osamdesetih godina 20. veka [1]. Konzistentan nalaz aktivisanih T-limfocita, uglavnom CD4+ ćelija koje predstavljaju najbrojnije ćelije zapaljenjskog infiltrata u psorijatičnim promenama, povišen nivo IL-2 i interferona γ (INF- γ) u psorijatičnim promenama, pogoršanje bolesti nakon sistemske primene IL-2 i njena regresija nakon primene anti CD4 monoklonalnih antitela idu u prilog ove hipoteze koja i danas ima najveći broj pristalica među imunolozima i dermatolozima [1,2,3,4,5]. Međutim i nadalje ostaje nejasno kako T-ćelije dovode do epidermalne hiperproliferacije.

Polazeći od saznanja o mogućoj imunološkoj prirodi P i sve većeg broja saopštenja o njenoj udruženosti sa drugim oboljenjima autoimunske prirode, rad je imao za cilj da ispita udruženost P i drugih dermatoloških oboljenja koja su u osnovi najve-

rovatnije autoimunske prirode na desetogodišnjem materijalu Klinike za kožno-venerične bolesti u Novom Sadu.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija za period 1990-1999. godina. Kao izvor podataka služila je medicinska dokumentacija hospitalno i ambulantno lečenih bolesnika obolelih od P. Kontrolnu grupu sačinjavali su bolesnici koji nisu bolovali od P, njih 7492. Statistička značajnost dobijenih rezultata izračunavana je primenom Fisherovog egzaktnog testa.

Rezultati

Analizom materijala, udruženost P sa drugim oboljenjima kože moguće autoimunske prirode utvrđena je u 13 bolesnika (0,74 %) od ukupno 1743 bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza P. U 5 (0,29%) bolesnika, P je bila udružena sa lichen ruber planusom (LRP), u po 3 (0,17%) bolesnika sa pečatastom alopecijom i vitiligom (V), i u po jednog bolesnika (0,06%) sa buloznim pemfigoidom (BP) i

Tabela 1. Udruženost psorijaze i oboljenja kože autoimunske prirode

Table 1. Association of psoriasis and autoimmune skin diseases

Psorijaza/Psoriasis	1743 (100%)
Autoimune bolesti/autoimmune skin diseases	
Lichen ruber planus	5
Alopecija areata	3
Vitiligo	3
Pemphigoid bullosus	1
Dermatitis herpetiformis	1
Ukupno/Total	13 (0,74%)

Zahvaljujemo se dr sc. ecc. Zdravku Šolaku, profesoru Više poslovne škole u Novom Sadu, na statističkoj obradi podataka.

Skraćenice

P	- Psorijaza
IL-2	- Interleukin 2
IL-4	- Interleukin 4
IL-6	- Interleukin 6
IL-8	- Interleukin 8
TGF- α	- Faktor rasta tumora alfa
INF- γ	- Interferon gama
V	- Vitiligo
BP	- Bulozni pemfigoid
HD	- Herpetiformni dermatitis
AA	- Alopecija areata
APGS	- Autonomni poliglandularni sindrom
LRP	- Lihen ruber planus
HLA	- Glavni histokompatibilni kompleks antigena (<i>Human lymphocyte antigens</i>)

herpetiformnim dermatitisom (HD) (tabela 1). Statistički značajna udruženost nije utvrđena ni sa jednim oboljenjem.

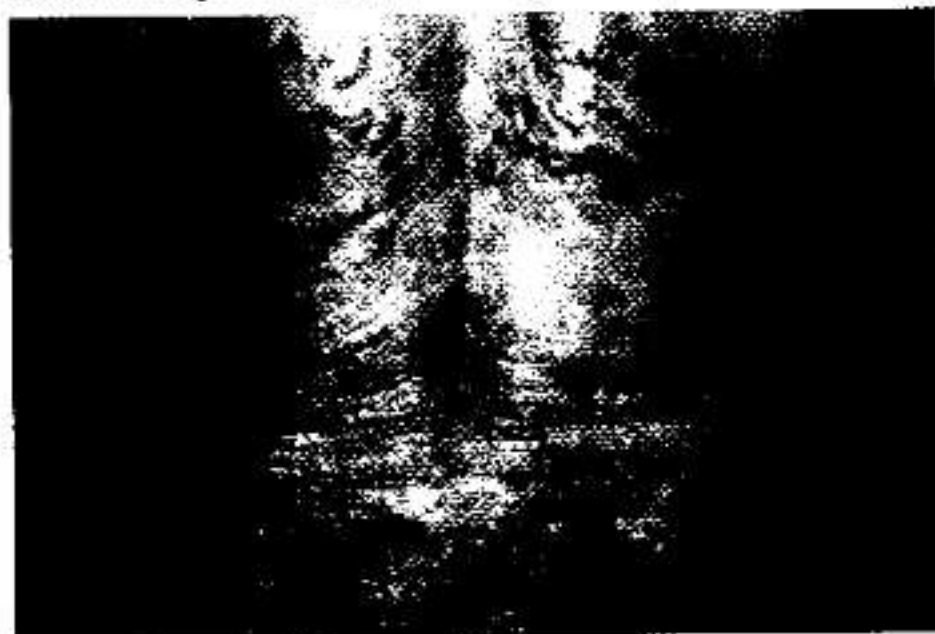
Udruženost P i više oboljenja imunološke prirode utvrđeno je samo u jednom slučaju (univerzalna alopecija, P), dok je u preostalim slučajevima P bila udružena samo sa jednim oboljenjem imunološke prirode. Među obolelima uočena je predominacija ženskog pola (obolelih žena 9, obolelih muškaraca 4). U 8 bolesnika pojava P usledila je posle postavljanja dijagnoze drugog oboljenja, dok je u 5 bolesnika pojava P prethodila pojavi drugog oboljenja.

Diskusija

Udruženost P sa oboljenjima autoimunske prirode koja se navodi u literaturi zadnjih godina, pobuđuje sve veće interesovanje dermatologa. Da li se radi o slučajnoj koegzistenciji ili uzajamnoj patogenetskoj povezanosti ovih oboljenja, jeste odgovor koji treba očekivati u budućnosti pošto ni stavovi o patogenetskim mehanizmima nekih oboljenja, kao što su V, alopecija areata (AA), LRP, nisu u potpunosti usaglašeni.

P i V jesu relativno česte dermatoze koje mogu postojati istovremeno u istog bolesnika [5,6,7]. Oba oboljenja pokazuju rasne i geografske varijacije sa prevalencijom od oko 2% u opštoj populaciji. Studije na velikom broju slučajeva pokazale su da incidencija P u obolelih od V nije veća od one u opštoj populaciji što potvrđuju i naši rezultati istraživanja [8,9]. Pitanje patogenetske povezanosti ova dva oboljenja i nadalje ostaje otvoreno. Po nekim autorima ova koegzistencija je obična slučajnost, dok drugi ukazuju na moguću patogenetsku povezanost ove dve bolesti [8,9,10]. V i P karakterišu neke zajedničke osobine. Oba oboljenja su genetski uslovljena, a u patogenezi obe bolesti značajnu ulogu imaju imunološki mehanizmi, posebno aktivacija T-limfocita [3,5,11,12]. P se uglavnom javlja izvan vitiligom zahvaćenih regija kože, dok se striktna ograničenost P na vitiliginoznim promenama, retko viđa [5,6,7, 13]. U slučaju naša tri bolesnika, u

jednog, je P bila lokalizovana izvan vitiliginoznih makula dok se u dva bolesnika ona javila unutar i izvan vitiliginoznih promena (slika 1).



Slika 1. Psorijaza i vitiligo u istog bolesnika

Fig. 1. A patient with psoriasis and vitiligo

U dva bolesnika P se pojavila posle pojave V. Pojava P na vitiliginoznim regijama može biti rezultat Koebnerovog fenomena. Celijsko oštećenje unutar vitiliginoznih promena izazvano imunološkim mehanizmima može rezultirati oslobađanjem citokina kao što su IL-2, IL-6, IL-8 i TGF- α , INF- γ koji mogu izazvati hiperproliferaciju keratinocita [14]. Dok bi se pojava V u okolini psorijatičnih lezija mogla objasniti uticajem citokina koji se oslobađaju iz aktivisanih keratinocita ako bi se prihvatila pretpostavka da aktivisani T-limfociti kod P stupaju u interakciju sa epidermalnim keratinocitima putem produkcije citokina (IL-2, IL-6, IL-8 i INF- γ) [3]. Da li se radi o uzajamnoj patogenetskoj povezanosti ovih bolesti ili o slučajnoj koegzistenciji ostaje da se razjasni u daljoj budućnosti.

Poznato je da P može biti udružena sa buloznim dermatozama, naročito BP [15,16,17]. U većini slučajeva bulozna erupcija je udružena sa lakšim oblicima bolesti, uglavnom izazvana antipsorijatičnom terapijom [18]. Na našem materijalu u jednog bolesnika udruženost se odnosila na BP, u drugog na HD. BP se pojavio u toku terapije etretinomom. Kako su se promene BP povukle po obustavi leka i sprovođenju terapije kortikosteroidima, BP je verovatno bio indukovano sprovedenom antipsorijatičnom terapijom. U slučaju udruženosti P i HD, HD se pojavio nezavisno od primenjene terapije. U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na podatke o udruženosti ove dve bolesti. Sa obzirom na imunološku prirodu HD i značajnu ulogu neutrofila, u patogenezi i jedne i druge bolesti, ova udruženost mogla bi biti posredovana zajedničkim imunološkim mehanizmima a moglo bi se raditi i o slučajnoj koegzistenciji.

Kao i P, i AA pripada grupi bimodalnih oboljenja koja se karakterišu genetskom predispozicijom, aktivacijom T-limfocita, povećanom ekspresijom antigena HLA sistema [19,20]. Da je AA oboljenje

autoimune prirode potvrđuje i činjenica da se AA javlja i u sklopu APGS-a i da je često udružena sa različitim organspecifičnim antitelima koja se mogu dokazati u serumu obolelih kao i činjenica da reaguje na terapiju imunomodulatorima [20]. U prilog mišljenju da je AA autoimunska bolest, a dlačni folikul u anagenom stadijumu ciljni organ, ide nalaz perivaskularnog, peribulbarnog i intrafolikularnog mononuklearnog infiltrata u anagenom stadijumu cikličnog rasta dlake, koji se sastoji od aktiviranih T-limfocita (CD4+, CD8+) i CD1a+ ćelija. Udruženost P i AA ograničena je na prikaz pojedinačnih slučajeva što potvrđuju i naši rezultati istraživanja [21]. Utvrđena incidencija AA (0,17%) u obolelih od P na našem materijalu je manja od one u kontrolnoj grupi (0,89%) što ukazuje da se najverovatnije radi o slučajnoj koegzistenciji ovih dveju bolesti (tabela 2). Polazeći od hipoteze o značaju T-ćelija za poremećaj homeostaznog mehanizma epidermalnih ćelija i pojavu epidermalne proliferacije kod psorijaze i značaj T-ćelija za pojavu AA, udruženost ovih dveju bolesti mogla bi biti uslovljena i zajedničkim patogenetskim mehanizmima, što potvrđuju i slučajevi eksperimentalno izazvane pojave obeju bolesti u transgenih miševa [22].

Tabela 2. Autoimunske bolesti kože u obolelih od psorijaze i kontrolnoj grupi

Table 2. Autoimmune skin diseases in patients with psoriasis and control group

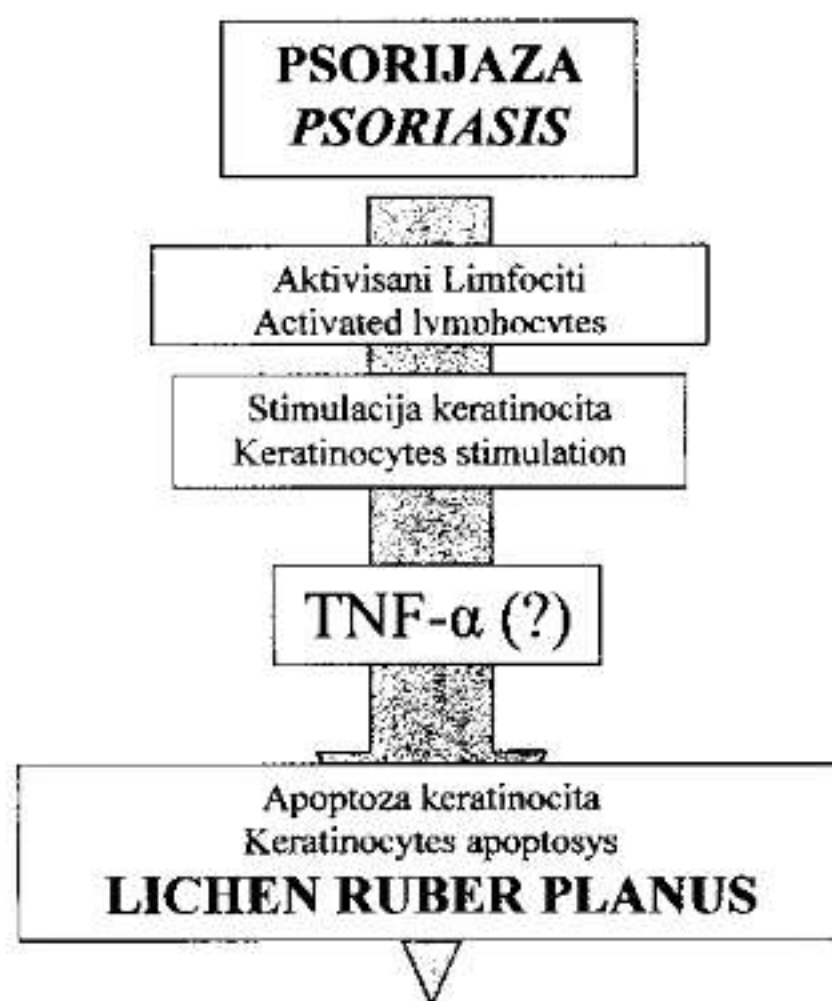
Oboljenje <i>Disease</i>	Kontrolna grupa/ <i>Control group</i>	Oboleli od psorijaze/ <i>Patients with psoriasis</i>	Statistička značajnost/ <i>Statistical significance</i>
Alopecija areata	0,89%	0,17%	**
Vitiligo	0,48%	0,17%	NS
Lichen ruber planus	0,43%	0,29%	NS
Pemphigoid bullosus	0,04%	0,06%	NS
Dermatitis herpetiformis	0,04%	0,06%	NS

NS - nije statistički značajno/*not statistically significant*

** - statistički značajno na nivou $p < 0,01$ /*statistically significant $p < 0,01$*

Dosadašnja istraživanja na polju histologije i imunologije LRP ukazuju da je oboljenje imunološke prirode verovatno uslovljeno autoimunsom reakcijom sa sledstvenim oštećenjem tkiva koje nastaje kao odgovor T-limfocita na antigen prisutan u koži bolesnika [23]. Koji je to specifični antigen, da li se radi o jednom ili više antigena za sada još uvek nema preciznog odgovora. Kako je oboljenje imunološke prirode, LRP se često javlja udružen sa drugim oboljenjima iz ove grupe, (eritemski lupus, V, AA, dermatomiozitis, morfea) [24]. U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na opisane slučajeve udruženosti ove bolesti i P. Na našem materijalu ova udruženost zabeležena je u 5 (0,29%) bolesnika u kojih je P prethodila pojavi LRP, a pojava lihena

nije se mogla dovesti u vezu sa antipsorijatičnom terapijom. Utvrđena udruženost ovih bolesti je u granicama očekivane budući da je među dermatološkim bolesnicima pojava LRP zabeležena u 0,14-0,5% slučajeva što potvrđuju i naši rezultati istraživanja. Ovi rezultati ukazuju da se verovatno radi o slučajnoj udruženosti P i LRP. Imajući na umu činjenicu da se u psorijatičnim lezijama nalazi povećana količina TNF- α , proinflamatornog citokina koji može da izazove apoptozu keratinocita koja je glavna ultrastrukturalna karakteristika LP ne možemo isključiti ni mogućnost uzajamne povezanosti ova dva oboljenja koju možda možemo tražiti u citokin-skom profilu koji nastaje aktivacijom T-limfocita i epidermalnih keratinocita u okviru jednog i drugog oboljenja (šema 1).



Shema 1. Psorijaza i lichen ruber planus

Scheme 1. Psoriasis and lichen ruber planus

Zaključak

Rezultati ispitivanja pokazuju da psorijaza može biti udružena sa oboljenjima kože autoimunske prirode, ali retko. Da li se radi o slučajnoj koegzistenciji ovih bolesti ili mogućoj povezanosti imunološkim mehanizmima, ostaje da se pojašni u budućnosti. Širok dijapazon autoimunskih bolesti koje pokazuju tendenciju da se javljaju na koži i njihova povezanost može biti posledica loše naučenog, šta je sopstveno a šta strano, od strane epitelih ćelija u samom timusu. Da bi se doneo definitivni zaključak potrebno je dodatno istraživanje u smislu dobro osmišljene prospektivne studije.

Literatura

1. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunology Today* 1999; 20:40-6.
2. Menter A. Pathogenesis and genetics of psoriasis. *Cutis* 1998;61(2 Suppl):8-10.
3. Prinz JC. Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 1999;24 (4):291-5.
4. Morhenn VB. Cell-mediated autoimmune of the skin: some hypotheses. *Med Hypotheses* 1997;49 (3):241-5.
5. Griffiths CE, Voorhees JJ. Psoriasis, T cells and autoimmunity. *J R Soc Med* 1996;89(6):315-9.
6. Dhar S, Malakar S, Dhar S. Colocalization of vitiligo and psoriasis in a 9-year-old boy. *Pediatr-Dermatol (letter)* 1998;15 (3):242-3.
7. Hwang SM, Ahn SK, Choi EH. Psoriasis occurring in amelanotic lesions. *J Dermatol (letter)* 1998;25 (1):66-7.
8. Halcin C, Hann SK, Kauh YC. Vitiligo following the resolution of psoriatic plaques during PUVA therapy. *In J Dermatol* 1997;36 (7):534-6.
9. Koransky JS, Roenigk HH. Vitiligo and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:183-9.
10. Powel FC, Dicken CH. Vitiligo and psoriasis. *Acta Dermatol* 1983;63:246-9.
11. Menter A, Boyd AS, Silverman AK. Guttate psoriasis and vitiligo: Anatomic cohabitation. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:698-9.
12. Badri AMT, Tood PM, Garioch JJ. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 193;170:149-55.
13. Yeo UC, yang YS, Park KB, Sung HT. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1999;19 (3):182-8.
14. Papadavid E, Yu RC, Muun S, Chu AC. Strict anatomical coexistence of vitiligo and psoriasis vulgaris - a Koebner phenomenon? *Clin Exp Dermatol* 1996;21:138-40.
15. Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;126:1-9.
16. Aytekin S, inaloz HS, Harman M, Akdeniz S, Devci E, inaloz SS. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous disorders. *J Eur Acad dermatol Venereol (letter)* 1999;12 (2):185-7.
17. Primka EJ, Camisa C. Psoriasis and bullous pemphigoid treated with azathioprine. *J Am acad Dermatol* 1998;39 (1):121-3.
18. Lee CW, Ro YS. Pemphigus developed on preexisting dermatoses. *J Dermatol* 1994;21 (3):213-5.
19. Saeki H, Hayashi N, Komine M, Soma Y, Shimada S, Watanabe K, Hashimoto T. A case of generalized pustular psoriasis by bullous disease: an atypical case of bullous pemphigoid or a novel bullous disease. *Br J Dermatol* 1996;134:152-5.
20. Michale AJ. The genetic, epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9:36-43.
21. Galbraith GMP, Thiers BH, Vasily DB, Funvenberg HH. Immunological profiles in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1984;110:163-70.
22. Yamamoto T, Watanabe K, Katayama I, Nishioika K. Alopecia universalis in a patient with psoriasis vulgaris (letter). *J Dermatol* 1995;22 (8):623-4.
23. Tarlow JK, Cork MJ, Clay FE, Schmitt-Engenolf M, Crane AM, Stirlie C, et al. Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene polymorphism and early and late onset psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:147-8.
24. Karadaglić Đ, Pavlović M. Lichen planus i lichenoidne reakcije. In: Karadaglić Đ. *Dermatologija*. Beograd: Vojno izdavački zavod, 2000:973-82.

Summary

Introduction

Presuming that psoriasis is an autoimmune skin disease, the aim of this study was to establish its association with other autoimmune skin diseases. The material was obtained at the Dermatovenereological Clinic - Clinical Center Novi Sad.

Material and methods

This 10-year retrospective study (1990-1999) included 1743 psoriasis patients. The control group consisted of 7492 non-psoriatic dermatological patients.

Results

Association of psoriasis with other dermatological diseases of autoimmune nature has been established in 13 (0.74 %) patients. The most frequent association was with lichen ruber planus in five patients, with alopecia areata and vitiligo in

three patients, and in one with bullous pemphigoid and herpetiform dermatitis. Using Fisher's test no significant association was established.

Discussion and conclusion

According to literature data association of psoriasis with other autoimmune diseases is well known, but rare, which is in accordance with our results. The question arises whether this association is the matter of poor coexistence or the matter of genetic mutations. However, once established, these associations can further highlight the autoimmune nature of psoriasis. The research of autoimmunity would lead us to epithelial cells in thymus, and their badly learnt cognitive function about what is own, and what is not.

Key words: Psoriasis; Autoimmune Diseases; Lichen Planus; Alopecia Areata; Vitiligo

Rad je primljen 14. XI 2001.

Prihvaćen za štampu 23. IV 2001.

BIBLID.0025-8105:(2002):LV:7-8:325-328.