

Αιτιολογία ~ Παθοφυσιολογία της Ψωρίασης

Ιωαννίδης Δ. | Α' Παν/κή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσ/μείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Περίληψη

Η ψωρίαση είναι μία κοινή δερματική πάθηση, η παθογένεια της όμως δεν έχει ακόμα πλήρως διαλευκανθεί. Σε μία τόσο περίπλοκη πάθηση όπως η ψωρίαση, εξακολουθεί να παραμένει ακόμα αβέβαιο εάν η βασική παθογενετική διαταραχή προέρχεται από τα κερατινοκύτταρα ή τα ανοσοκύτταρα. Το κλινικό όφελος από τις ανοσοκατασταλτικές και τις anti-TNF θεραπείες για την ψωρίαση, εισήγαγαν τα T- κύτταρα και τον TNF ως σημαντικούς παράγοντες για την εκδήλωση της πάθησης και κατά συνέπεια την θεώρησή της ως μία πάθησή του ανοσοποιητικού συστήματος. Νεότερες δημοσιεύσεις όμως φαίνεται να μεταβιβάζονταν το βάρος των παθοφυσιολογικών μεταβολών ψηλότερα στο δέρμα, στην επιδερμίδα.

Aetiology - Pathophysiology of psoriasis

Ioannidis D.

Summary

Psoriasis is a common skin disease, the pathogenesis of which has not yet been resolved. In such a complex disease as psoriasis, it is still unclear whether the primary pathogenic disturbance originates from keratinocytes or immunocytes. Psoriasis has been considered as a disorder of the immune system, since the clinical benefit of immunosuppressants and anti-TNF therapies for psoriasis introduced T-cells and TNF as essential factors in the development of this disorder. However, newer publications seem to transfer the importance of the pathophysiological changes to the upper layers of the skin, in the epidermis.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΑΣ • Ψωρίαση, παθοφυσιολογία, κερατινοκύτταρα

KEY WORDS • Psoriasis, pathophysiology, keratinocytes

Ο ρόλος των κυττάρων της επιδερμίδας και του χορίου στην ανάπτυξη των ψωριασικών βλαβών ερμηνεύθηκε και εξελίχθηκε διαφορετικά, ανάλογα με τις ιστολογικές και λειτουργικές μεταβολές που εντοπιζόνταν και αναλύονταν στις διαφορετικές χρονικές περιόδους.

Επειδή στην ψωρίαση ο χρόνος ζωής του κυττάρου της επιδερμίδας μειώνεται δραματικά και φθάνει από τις 28-45, περίπου, ημέρες τις 4 ημέρες, δηλαδή τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με πολύ εντονότερο από το φυσιολογικό ρυθμό, η βαρύτητα των παθοφυσιολογικών διαδικα-

σιών, μέχρι και την δεκαετία του 1980, κατευθύνθηκε στο κύτταρο της επιδερμίδας. Δηλαδή θεωρήθηκε ότι αυτό δε λειτουργούσε σωστά και κατόπιν αναπτύσσονταν φλεγμονή και αγγειοπλασία στο χόριο και εμφανίζονταν η ψωρίαση.¹

Στη συνέχεια, όμως, διαπιστώθηκε ότι η αιτία της νόσου δεν ευρίσκονταν τόσο επιφανειακά, στην επιδερμίδα, αλλά βαθύτερα μέσα στον οργανισμό. Διαπιστώθηκε, δηλαδή, ότι κύτταρα που φυσιολογικά κυκλοφορούν στο αίμα, στα αιμοφόρα αγγεία του χορίου κάτω από την επιδερμίδα, και συγκεκριμένα τα T λεμφοκύτταρα, εξέρχονται των αγγείων στο χόριο

και προκαλούν τις διαταραχές λειτουργίας στα κύτταρα της επιδερμίδας και, επομένως, την ανάπτυξη των βλαβών της ψωρίασης. Δύο, κυρίως, παρατηρήσεις οδήγησαν στη διαπίστωση αυτή: η πρώτη ότι η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων προκαλεί υποχώρηση της ψωρίασης,² η δεύτερη ότι αναπτύχθηκε ψωρίαση σε μεταμοσχευθέντα ασθενή με μυελό οστών ασθενούς με ψωρίαση³ και, αντίστροφα, ότι η ψωρίαση δεν επανεμφανίστηκε σε μεταμοσχευθέντα ασθενή με μυελό οστών υγιούς ατόμου.⁴ Ένα ακόμη πείραμα ενίσχυσε τις παρατηρήσεις αυτές, κατά το οποίο διαπιστώθηκε η ανάπτυξη φυσιολογικής επιδερμίδας μετά από καλλιέργεια ψωριασικών κερατινοκυττάρων με φυσιολογικούς ινοβλάστες, η οποία μεταβλήθηκε πάλι σε ψωριασική όταν τα φυσιολογικά κερατινοκύτταρα καλλιεργήθηκαν με ψωριασικούς ινοβλάστες,⁵ δηλαδή η έναρξη των παθοφυσιολογικών διαδικασιών έμοιαζε να εδράζεται βαθύτερα στο δέρμα, στο χόριο κάτω από την επιδερμίδα.

Προκειμένου τα T λεμφοκύτταρα να ασκήσουν αυτές τις επιδράσεις στα κύτταρα της επιδερμίδας ενεργοποιούνται από τα κύτταρα του Langerhans, τα οποία ευρίσκονται στην επιδερμίδα και διεγείρονται με τη σειρά τους από άγνωστα αντιγόνα, μηχανικούς ερεθισμούς, εκκριτικές ουσίες των νευρικών απολήξεων στο δέρμα και άλλους παράγοντες που ευρίσκονται υπό διερεύνηση.

Τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα ασκούν τις δράσεις τους απελευθερώνοντας ορισμένες ουσίες, όπως ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων α (TNF-α), η ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και οι ιντερλευκίνες 1, 2, 6, 8, 12, 15, 17 και 23. Οι ουσίες που συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στις μεταβολές εκείνες που οδηγούν στην εμφάνιση των βλαβών της ψωρίασης είναι οι ιντερλευκίνες 1 και 2 και ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων α (TNF-α).⁶

Στην κατεύθυνση αυτή ακολούθησαν δύο δημοσιεύσεις, οι οποίες μάλλον περιέπλεξαν τα παθοφυσιολογικά δεδομένα της ψωρίασης. Ο TNF-α και η IFN-γ διεγείρουν την έκφραση γονιδίων που επιταχύνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της επιδερμίδας, αλλά ταυτόχρονα οι ίδιες ουσίες σε άμεση δράση τον αναστέλλουν.⁷ Η δεύτερη δημοσίευση αφορούσε στα βιολογικά φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση του TNF-α και βελτιώνουν τη νόσο χωρίς, όμως, να προκαλούν απόπτωση των κυττάρων της επιδερμίδας.⁸ Επομένως, κατέληξαν οι συγγραφείς, τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν άμεσα τα κύτταρα της επιδερμίδας και όχι έμμεσα μέσω των κυττάρων του χορίου. Δηλαδή, για μία ακόμη φορά, φαινόταν να

μεταβιβάζονταν το βάρος των παθοφυσιολογικών μεταβολών ψηλότερα στο δέρμα, στην επιδερμίδα.

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις και οι αμφιβολίες εκφράστηκαν περισσότερο πικρά και δημοσιογραφικά με το άρθρο στο περιοδικό "Nature", το οποίο συνοδεύονταν και από εξώφυλλο με τίτλο: "Τι προκαλεί την ψωρίαση;"⁹ Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής παρατήρησαν ότι σε σύστημα πειραματόζωων τα κύτταρα της επιδερμίδας ήταν σε θέση να ενεργοποιηθούν, να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα και, τελικά, να εμφανισθούν οι χαρακτηριστικές βλάβες της νόσου. Κατέληξαν, επομένως, στα συμπεράσματα ότι οι βλάβες της ψωρίασης μπορεί να αναπτυχθούν ανεξάρτητα από τη δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ότι τα T λεμφοκύτταρα δεν παίζουν τόσο σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης, και ότι οι ανοσιακές αντιδράσεις επιδεινώνουν τις βλάβες της νόσου, ή και προκαλούν την εμφάνιση ορισμένων νέων, οι οποίες όμως με άλλον τρόπο έχουν δημιουργηθεί. Ενίσχυαν, μάλιστα, την άποψη τους τονίζοντας ότι τα παράγωγα της βιταμίνης D και τα ρετινοειδή, τα οποία δρουν κυρίως επί της διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας, βελτιώνουν σημαντικά την ψωρίαση.

Έτσι, η πλάστιγγα άρχισε πάλι να ισορροπεί μεταξύ των ρόλων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των κυττάρων της επιδερμίδας στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης, και φαίνεται ότι όλα τα κύτταρα αυτά και πολλές κυτταροκίνες που παράγουν συμμετέχουν, άλλοτε σε άλλο βαθμό, στην ανάπτυξη των βλαβών της χρόνιας αυτής δερματοπάθειας. Πιθανόν, μάλιστα, η φαινοτυπική ποικιλία των κλινικών μορφών της νόσου και των ασθενών που την εμφανίζουν να συνοδεύεται μερικώς από εκφραστική και λειτουργική ποικιλία όλων αυτών των κυττάρων και μορίων που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξή της, ούτως ώστε να μην υπάρχει τελικά ένα μόνο φάρμακο αποτελεσματικό για όλους τους ασθενείς, αλλά διάφορες φαρμακευτικές παρεμβάσεις και συνδυασμοί τους να έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.

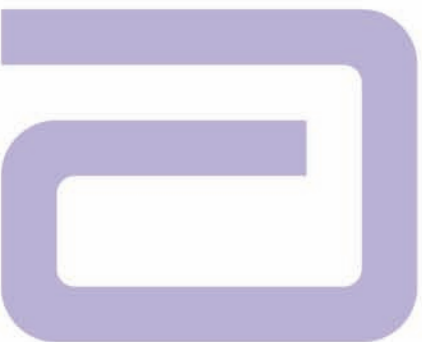
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weinstein G.D. & Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 1968; 50:254-259.
2. Mueller W. and Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555.
3. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FGC. Clearance of

- severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990; 300:908-909.
4. Gardembas-Pain, M, Ifrah, N, Foussard, C, et al. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990 126:1523.
 5. Saiag Ph, Coulomb B, Bell E, et al. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985; 230:669-672.
 6. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1104-1110.
 7. Banno T, Gazel A, Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem*. 2004; 279:32633-42.
 8. Heenen, M., Simonart, T. Biological Agents and Psoriatic Epidermis: What Are We Ultimately Targeting? *Dermatology* 2006; 212:321-323.
 9. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005; 437:369-75.

Αλληλογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δελφών 124, 546 43, Θεσσαλονίκη
e-mail: dem@auth.gr



HUMIRA[®]
adalimumab



A-00480

REVERSE

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, Τ.Κ. 17456, Άλιμος, Τηλ.: 210 9985222

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:

12^ο χλμ. Νέας Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Νέων Μουδανιών,
Τ.Θ. 60682, Τ.Κ. 57001, Θέρμη, Τηλ.: 2310 810470



Abbott

A Promise for Life