

Liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov

The Treatment of Psoriasis in HIV positive Patients

Péč J., Vorčáková K., Péčová K.jr.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú patogenézu psoriázy u pacientov s HIV infekciou, kde psoriázu môžu navodiť tzv. superantigény, medzi ktoré zaraďujeme aj HIV infekciu, klinické formy psoriázy vzniknuté za uvedených podmienok, ako aj liečbu psoriázy v podmienkach HIV infekcie.

Kľúčové slová: psoriáza, HIV, patogenéza, klinika, liečba

Abstract

The authors report the pathogenesis of psoriasis in patients with HIV infection, where psoriasis might be induced by the so-called superantigens, among which we also include HIV infection, clinical forms of psoriasis arising under the mentioned conditions, as well as treatment of psoriasis in conditions of HIV infection.

Key words: psoriasis, HIV, clinical manifestations, treatment

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície s multifaktoriálnym alebo polygenným typom dedičnosti, kde veľmi dôležitú úlohu hrajú tzv. rizikové faktory spúšťajúce ochorenie.

V súčasnosti sa v patogenéze psoriázy stále viac ukazuje významná úloha nešpecifickej imunity – dendritových, antigén prezentujúcich buniek (DC), ktoré sa uplatňujú tak pri vzniku, ako aj pri udržiavaní prejavov psoriázy. Interleukín (IL- 23) je pri psoriáze vo zvýšenej miere tvorený práve dendritovými bunkami, ale aj priamo keratinocyty. Cytokín IL-23 sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie [1]. Ukazuje sa, že cytokín TNF (tumor nekrotizujúci faktor) už nie je v centre patogenézy psoriázy, má však výraznú úlohu v psoriatickom zápale a navyše prispieva k stimulácii tvorby IL-23, ktorý smeruje T-lymfocyty (spoločne s IL-6 a TGFβ) k vývoju v Th17, čo je relatívne nedávno objavená subpopulácia T-helperov tvoriaca IL-22 a IL-17. Tieto dva cytokíny sú vo zvýšenej miere prítomné v psoriatických prejavoch a sú priamo zodpovedné za proliferáciu, hyperpláziu epidermis a zápal pri psoriáze [1].

Biologická liečba psoriázy

Úvod

Z biologických liekov sú na terapiu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou v súčasnej dobe EMA schválené lieky zo skupiny anti-TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab a certolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a bimekizumab) a anti-IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab). Tieto skupiny sa medzi sebou líšia predovšetkým mechanizmom účinku a spôsobom používania, ale aj rýchlosťou nástupu účinku a účinnosťou, a do istej miery aj profilom nežiaducich účinkov [2, 3].

Koncept biologickej liečby je rozdelený na prvolíniovú, druho- a tretolíniovú. Do prvolíniovej EMA a FDA zaradila 6 biologických liekov. EuroGuiDerm 2020 smernice zaradili do prvej línie biologickej liečby všetky biologiká, ktoré majú schválenú EMA ako prvú líniu a do druhej línie zaradili biologiká, ktoré majú EMA schválenie až po využití konvenčnej liečby (infliximab, etanercept, ustekinumab). Do tretolíniovej biologickej liečby psoriázy boli zaradené risankizumab, brodalumab a ixekizumab. Zároveň v prípade závažnej

psoriázy tieto smernice odporúčajú iniciovať hneď biologickú liečbu, čo platí aj pre HIV pozitívnych pacientov so psoriázou [4]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia a medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú: absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbiditu ako psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká, či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [5]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie.

HIV infekcia a psoriáza

HIV je lymfotropný humánný retrovírus, ktorý sa prenáša predovšetkým pohlavným stykom, infikovanou krvou a tiež prenosom z infikovanej matky na plod a kojením novorodenca. V našich podmienkach je najčastejší výskyt HIV-1.

HIV infekcia sa spája s vysokou chorobnosťou s narastaním vnímavosti na vznik rôznych patologických stavov vrátane zápalových dermatóz, medzi ktoré psoriáza patrí. U psoriázy v takýchto podmienkach dochádza ku klinickej diverzifikácii manifestácie psoriázy a limitácie liečebných postupov predovšetkým u ťažkých foriem ochorenia. V literatúre je uvádzaných viacero rozličných názorov na patogenézu vzniku psoriázy u pacientov infikovaných vírusom HIV. Niektoré štúdie demonštrovali vzťah medzi klinickou závažnosťou psoriázy a poklesom počtu CD4⁺ T-lymfocytov u HIV infekcie [6]. HIV infekcia preferuje pokles CD4⁺ T-lymfocytov a vzostup CD8⁺ T-lymfocytov, čo u pacientov s HIV infekciou vyvoláva dysbalanciu pomeru CD4/CD8 favorizujúcu psoriatickú symptomatológiu [7], čo až 80 % cirkulujúcich CD8⁺ T-lymfocytov exprimuje pamäťové fenotypy podporujúce imunologický štatút psoriatického ochorenia [7]. Aby sa vyskytli charakteristické lézie psoriázy, musí existovať sekvencia udalostí, ktoré sú imunologicky sprostredkované bunkami prezentujúcimi antigén, ako sú dendritické bunky, makrofágy, T-lymfocyty a tiež produkcia viacerých prozápalových cytokínov, ako sú INF, TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-17. Dokonca inhibícia IL-12 môže viesť k negatívnym účinkom pri liečbe psoriázy, čo je riziko, ktoré by sa u HIV pozitívnych pacientov zvýšilo v dôsledku imunosupresie spôsobenej vírusom [8].

HLA-DR-II trieda komplexu hlavného histokompatibilného génu zohráva dôležitú úlohu pri antigénovej prezentácii a je exprimovaná zdravými humánnymi keratinocyty. Humánne keratinocyty môžu navodiť expresiu HLA-DR cez uvoľňovanie gamma interferónu. Expresia HLA-DR keratinocyty indukuje migráciu leukocytov do kutánneho tkaniva a potencuje odpoveď na streptokokové a stafylokokové superantigény, čo sa môže podieľať na vzniku psoriatického fenotypu. Bolo pozorované, že niektoré vírusové proteíny, menovite nef proteín

a gpl20 proteín, môžu zohrávať úlohu superantigénov u HIV infekcie a podieľať sa na aktivite a progresii psoriázy u HIV infikovaných pacientov [9]. Z uvedeného vyplýva, že na vzniku a progresii psoriázy cestou antigén prezentujúcich dendritických buniek (Langerhansových) sa môžu okrem superantigénov streptokokov a stafylokokov podieľať aj proteíny HIV vírusu. Sumarizáciou uvedeného pri progresii HIV infekcie možno pozorovať vzostup CD8⁺ lymfocytov pamäťového fenotypu; Typ 1 cytokínov (periférne pamäťové lymfocyty); Typ 2 cytokínov; expresia HLA-DR; odpoveď na superantigény. Pri regresii HIV infekcie možno pozorovať pokles CD4⁺ lymfocytov; pokles pomeru CD4/C8 lymfocytov; pokles naivných CD8⁺ lymfocytov [10].

Klinické prejavy a formy psoriázy u HIV pozitívnych pacientov

Psoriázu u pacientov infikovaných HIV charakterizuje široká škála klinických prejavov ochorenia, často refraktérnych na liečbu s častými relapsami ochorenia [11]. Je známa koexistencia rozličných foriem psoriázy u toho istého jedinca. V západných krajinách (napríklad západná Európa) je najčastejšia chronická ložisková psoriáza, s postihnutím kapilícia, oblastí flexorov, a ďalších regiónov tela známa aj ako inverzná forma psoriázy [12]. V subsaharskej Afrike ako najčastejší variant je psoriatická erythrodermia [12]. Túto diskrepanciu môže spôsobiť neskorá diagnostika HIV infekcie so závažnou imunosupresiou navodenou vírusom HIV a neprítomnosťou anti-retrovirusovej liečby (HAART – vysoko aktívna anti-retrovirusová liečba). Ďalšou častou formou psoriázy u HIV infikovaných pacientov je sebopsoriáza s klinickým nálezom chronickej ložiskovej psoriázy s prejavmi seborrhoickej dermatitídy lokalizovanej v oblasti flexorov, v kapiliciu a tiež retroaurikulárne prezentujúcou sa hrubými mastnými šupinami reagujúcimi na antimykotickú liečbu [13]. Ďalšou klinickou formou psoriázy veľmi zriedkavou u pacientov so psoriázou neinfikovaných HIV je tzv. rupoidná psoriáza, častá u pacientov HIV infikovaných. Túto formu psoriázy charakterizujú ložiská krúst v podobe kužeľovitých geometrických výrastkov tvaru mince, lokalizovaných predovšetkým na dolných končatinách. U pacientov infikovaných HIV je častá erozívna psoriatická artritída, Reiterova reaktívna artritída a séronegatívna spondyloarthropatia charakterizovaná triádou symptómov ako sú uretritída, artritída a konjunktivitída a tiež manifestácie keratoderma blennorrhagicum.

Liečba psoriázy u pacientov infikovaných HIV

Psoriáza u HIV infikovaných pacientov sa vyznačuje refraktérnosťou na liečbu s častými relapsami ochorenia oproti pacientom HIV neinfikovaným [14]. V súčasnosti existuje viacero bezpečných terapeutických alternatív pre pacientov so psoriázou

a HIV, ako sú lokálne kortikosteroidy, lokálne analógy vitamínu D (Enstilar – kalcipotriol plus betametazón), a fototerapia (UVB a PUVA) spojená s vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou. Ale u HIV pozitívnych pacientov sa vo väčšine prípadov vyvinie závažnejšia forma psoriázy, ktorá je, ako sme už uviedli, refraktérna na štandardnú liečbu a vyžaduje si inú systémovú liečbu na kontrolu ochorenia. Preto je dôležité definovať nové liečebné možnosti. Dôkazy týkajúce sa liečby ťažkej a na liečbu refraktérnej formy psoriázy u HIV pozitívnych pacientov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pochádzajú z analýzy izolovaných prípadov (kazuistik), pretože v dôsledku HIV infekcie sú títo pacienti vylúčení z klinických skúšok [8].

Vysoko aktívna antiretrovírusová liečba (HAART)

Liečba HAART je indikovaná ako prvolíniová liečba u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy, s počtom CD4⁺ buniek menším ako 350 buniek/mm³ [15]. HAART je nielen efektívny na progresiu HIV infekcie, ale tiež efektívne kontroluje rozvoj psoriázy.

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov retinoidmi

V prípade, že lokálna liečba psoriázy u HIV pacientov je neefektívna, môžu byť aplikované retinoidy - predovšetkým acitretín v dávke 0,5 - 1,0 mg/kg hmotnosti denne. Nutné je však myslieť na možnú interakciu s HAART liekmi ako nežiaduci účinok liečby, a tiež na hyperglyceridémiu a pankreatitídu [10].

Liečba psoriázy perorálnymi konvenčnými imunosupresívami u HIV pozitívnych pacientov

Liečba perorálnymi imunosupresívami je limitovaná iba pre vybraných pacientov na liečbu rezistentnou psoriázou so zreteľom na akútne riziká ťažkej imunosupresie HIV infikovaných pacientov. Najčastejšie odporúčané sú cyklosporín a kalcineurínové inhibítory [16]. Liečba cyklosporínom v prípade veľmi ťažkej formy psoriázy, ako je napríklad psoriatická erythrodermia, nesmie trvať dlhšie ako 2 roky a musí byť aplikovaná iba starostlivo vybraným prípadom. Liečba musí byť vždy kombinovaná s HAART a musí byť striktne klinicky monitorovaná so zameraním sa na závažnú arteriálnu hypertenziu a nefrotoxicitu. Štandardná dávka cyklosporínu je 2,0 - 2,5 mg/kg hmotnosti denne v trvaní 12 - 24 týždňov.

Podávanie methotrexátu u pacientov s HIV infekciou je formálne kontraindikované, nakoľko je veľmi často komplikované oportúnnou infekciou, a preto v kombinácii s HAART v ojedinelých prípadoch sa odporúča podávať nízke dávky methotrexátu v kombinácii s podávaním liekov zabezpečujúcich prevenciu vzniku oportúnnych infekcií. V prípadoch psoriázy s HIV infekciou a infekciou B vírusom hepatitídy sa methotrexat nesmie podávať [15].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov biologikami anti-TNF-alfa

Biologická liečba anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept) psoriázy u pacientov infikovaných HIV je riziková pre vysokú pravdepodobnosť vzniku infekčných a tiež neinfekčných komplikácií, v niektorých prípadoch s letálnym koncom. Veľmi potrebné je robiť skriningy na tuberkulóznú infekciu, ktorej nárast vzniku je signifikantný [17], pričom je veľmi dôležité sledovať hodnoty CD4⁺. Alarmujúci je ich pokles. Preto biologická anti-TNF-alfa liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov je riziková. Molekuly anti-TNF-alfa pre uvedené riziká sú zaradované až do tretej línie liečby psoriázy HIV pozitívnych pacientov.

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov anti-IL-23

Blokovaním p19 podjednotky IL-23, risankizumab a tiež guselkumab inhibuje diferenciáciu a prežitie T pomocných (Th17) buniek, ktoré produkujú skupinu IL-17, ako je IL-17A, ktoré hrajú zásadnú úlohu v patogenéze psoriázy [18]. Zdá sa, že na rozdiel od účinku inhibítorov IL-17 nezvyšuje riziko vzniku kandidózy, pretože ostatné bunky produkujúce IL-17 (žirné bunky vrodene lymfoidné bunky, neutrofile nie sú risankizumabom ovplyvnené. Metaanalýza krátkodobej bezpečnosti a účinnosti inhibítorov IL-17, IL-12/23 a IL-23 dospela k záveru, že risankizumab a tiež guselkumab sú biologické lieky a najvyššou účinnosťou a najnižším rizikom vzniku nežiaducich účinkov liečby psoriázy HIV pozitívnych pacientov. Inhibítory 23-p19 sľubujú vynikajúce klinické výsledky a účinnosť s vyšším bezpečnostným profilom a nízkym rizikom vzniku oportúnnych infekcií. Na úplné definovanie jeho bezpečnosti a účinnosti u HIV pozitívnych pacientov sú však potrebné kontrolované štúdie [8, 19].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov anti-IL-17

V súčasnosti chýbajú údaje o účinku liečby anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab) psoriázy u HIV pozitívnych pacientov. Napriek tomu riziká vzniku systémovej aj mukokutánnej formy kvasinkovej infekcie, najčastejšie *Candida species*, sú vysoké. V teoretickej rovine tieto molekuly biologickej liečby v liečbe psoriázy u pacientov HIV pozitívnych sú relatívne kontraindikované [10].

Liečba psoriázy u HIV infikovaných pacientov apremilastom

Apremilast je relatívne novo objavený inhibítory fosfodiesterázy 4 (PDE4) s protizápalovým účinkom, nie však imunosupresívnym, a javí sa ako účinný liek v liečbe psoriázy aj psoriatickej artritídy. Tieto poznatky a tiež malá koincidencia komorbidít favorizuje apremilast v liečbe psoriázy u pacientov HIV pozitívnych. Doteraz je známa jedna kazuistika s úspešnou a nekomplikovanou liečbou psoriázy u pacienta infikovaného vírusmi HIV a HCV [20].

Záver

Aj keď v súčasnosti absentujú klinické štúdie liečby psoriázy u HIV pozitívnych pacientov, máme k dispozícii iba poznatky získané z liečby jednotlivých pacientov ako kazuistiky. Akákoľvek liečba psoriázy u HIV pozitívnych pacientov musí byť súčasne kombinovaná s aplikáciou HAART. Ako najbezpečnejšia sa javí lokálna liečba; tu treba mať na zreteli, že samotná liečba HAART má liečebný efekt

na psoriázu. V prípade refraktérnosti prípadne neefektívnosti takejto liečby je potrebná systémová liečba. Najefektívnejšia a najbezpečnejšia sa ukazuje aplikácia tretolíniových biologík, ako sú risankizumab a guselkumab. Perspektívnou sa ukazuje tiež liečba apremilastom, aj keď v prípade všetkých molekúl v liečbe psoriázy u HIV pozitívnych pacientov sú potrebné dôkladné analýzy a zozbieranie poznatkov takejto liečby vo viacerých prípadoch.

Literatúra

- Gooderham MJ, et al. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1111-1119.
- Cetkovská P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy, *Čes-slov Derm*, 94, 2019, No. 4, 133-188.
- Zoznam kategorizovaných liekov, MZ SR, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202202>
- Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34 (11):2461-2498.
- Strober B, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council, *J Am Acad Dermatol*, January 2020.
- Mallon E, Kanitakiz J, Bazex J. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14:239-246.
- Roederer M., Dubs JG, Anderson MT. CD8 naive T cell count decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest* 1995; 95: 2061-2066.
- Sanguinetti J, Suar L, Eimer L, Busso C. Successful treatment risankizumab in a patient with psoriasis and HIV. *Medicina (B Aires)* 2022; 84(4):605-608.
- Townsend-Fuchs J, Neshat MS, Margolin DH. HIV-1 gp120: a novel viral B cell superantigen. *Int Rev Immunol* 1997;14: 325-328.
- Alpalhao M, Borges-Costa L, Filipe P. Psoriasis in HIV infection: an update *Int J STD AIDS* 2019;30(6):596-604.
- Fernandes S, Pinto GM, Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 653-654.
- Obuch ML, Maurer TA, Becker R. Psoriasis nad human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:667-673.
- Morar N, Dlova N, Gupta AK. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 1999; 38:895-900.
- Doring HF. Treatment of sebopsoriasis. A clinical trial – an etiological approach. *Dermatologica* 1984; 169:125-133.
- Barlett BL, Khambaty M, Mendoza N. Dermatological management of human immunodeficiency virus (HIV) Skin Therapy *Lett* 22007; 12:1-3.
- Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF. Psoriasis in patients with HIV infection: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:291-299.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod A. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fjdvd.13354file=jdvd_13354-sup-0001-DataSI.pdf (accessed 6 January 2019).
- Gallitano SM, McDermott L, Brar K. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:974-980.
- Rob F, Rozsypal H. Successful treatment of psoriasis with risankizumab in an HIV positive patient with sexually transmitted infection comorbidities. *Dermatologic Therapy* 2022; 35e:15277.
- Bartos G, Cline A, Beroukhim K, Burrall BA, Feldman SR. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. *Dermatology Online Journal* 2018; 24(11):1-6.
- Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e481-e482.