

Psoriasis är en hudsjukdom med många ansikten

SYMTOMBILD OCH SVÅRIGHETSGRAD SKIFTAR, SYSTEMISK SAMSJUKLIGHET KAN GE ALLVARLIGA KONSEKVENSER

Mona Ståhle, professor, överläkare, dermatologi och venereologi, Karolinska universitetssjukhuset; Karolinska institutet, Stockholm
 ● mona.stahle@ki.se

Världshälsoorganisationen har nyligen uppgraderat psoriasis till en allvarlig, kronisk sjukdom. Detta innebär ett fundamentalt nytt sätt att se på sjukdomen. Psoriasis framstår inte längre som enbart en kosmetiskt störande hudsjukdom utan som en sjukdom med potentiellt allvarliga konsekvenser i form av systemisk samsjuklighet.

Vår kunskap om och förståelse för psoriasis sjukdomen har under de senaste decennierna fundamentalt förändrats och fördjupats. Detta har gått hand i hand med en glädjande utveckling av ny och effektiv behandling och bidragit till att avsevärt förbättra det dagliga livet för drabbade individer.

Trots dessa framsteg återstår dock mycket att göra. Vi behöver sprida information om ny kunskap och nya behandlingsmöjligheter i vida medicinska kretsar. Även om den mest avancerade behandlingen bör skötas av specialintresserade hudläkare behöver kunskapen vad som går att åstadkomma spridas utanför denna krets så att patienter kan erbjudas adekvat behandling.

Klinisk diagnos

Psoriasis är en klinisk diagnos, och trots alla framsteg saknas ännu ett specifikt test för att säkerställa diagnosen. Hudbiopsi med mikroskopisk analys kan visserligen stödja diagnosen, men om den kliniska bilden inte är typisk är den mikromorfologiska bilden också ofta oklar [1].

Symtomen kan variera. Vid den vanligaste formen, plackpsoriasis (Figur 1), som står för 80 procent av alla fall, utgörs symtomen av välavgränsade röda fjällande utslag som företrädesvis är lokaliserade på sträcksidor såsom armbågar, knän och hårbotten; det senare är faktiskt den vanligaste lokaliseringen.

En annan tydlig klinisk variant är guttat (droppformad) psoriasis, som oftast uppträder plötsligt med utbredda utslag över bål och extremiteter (Figur 2).

»Psoriasis är en klinisk diagnos, och trots alla framsteg saknas ännu ett specifikt test för att säkerställa diagnosen.«

Denna form är vanligast hos tonåringar och unga vuxna och har en stark koppling till halsinfektion, där man ofta kan påvisa streptokocker. Guttat psoriasis övergår inte sällan till kronisk plackpsoriasis men kan också läka ut helt eller uppträda sporadiskt i samband med nya halsinfektioner.

Kopplingen mellan guttat psoriasis och streptokockinfektion är kliniskt övertygande, men mekanismen är ännu oklar. En teori är att immunsystemet förväxlar kroppsegna molekyler med främmande inkräktare, t ex bakterier, och attackerar dessa, s k molekylär mimikry. Övertygande bevis för detta saknas dock ännu.

Kliniskt heterogen sjukdom

Psoriasis är en kliniskt heterogen sjukdom, och förutom de vanligaste varianterna plackpsoriasis och guttat psoriasis finns mer ovanliga och allvarliga former såsom pustulös psoriasis och erythroderm psoriasis. Beroende på lokalisering av psoriasisförändringarna finns även invers psoriasis (Figur 3), psoriasis i hudveck och nagelpsoriasis i olika varianter [2].

Det finns en betydande överlappning mellan olika fenotyper. Således kan individer med klassisk plackpsoriasis uppvisa skov av guttat psoriasis, oftast i samband med streptokockinfektion. Invers psoriasis förekommer ofta i kombination med plackpsoriasis, och nagelpsoriasis kan uppträda vid alla former av psoriasis.

En särskild variant utgörs av pustulosis palmoplantarum.

HUVUDBUDSKAP

- Psoriasis är en vanlig hudsjukdom med olika kliniska varianter.
- Den yttersta orsaken är ännu okänd, men ärftligheten är stark.
- Aktuell forskning har bidragit med ny kunskap om inflammatoriska signalvägar, vilket banat väg för ny och effektiv behandling.
- Psoriasis är förknippad med betydande samsjuklighet, och Världshälsoorganisationen har nyligen uppgraderat psoriasis till en allvarlig kronisk sjukdom.
- Svår psoriasis är förknippad med kardiovaskulär och metabol sjukdom såsom hypertoni, diabetes, obesitas och depression.



Figur 1. Plackpsoriasis. Vålavgränsade röda fjällande och infiltrerade lesioner, här symmetriskt på underbenens framsida.



Figur 2. Guttat psoriasis. Utbredda droppformade psoriasisutslag.



Figur 3. Invers psoriasis. Klassisk plackpsoriasis i kombination med vålavgränsade icke-fjällande inversa förändringar.



Figur 4. Pustulosis palmoplantaris. Typiska pustler på rodnad och fjällande hud på fotsulan; patienten har liknande förändringar på handflator.

taris (PPP), som karakteriseras av varblåsor som uppträder på handflator och/eller fotsulor (Figur 4). Denna variant skiljer sig betydligt från »vanlig« psoriasis, eftersom den företrädesvis drabbar kvinnor i medelåldern och är mycket starkt kopplad till rökning. Dessutom finns genetiska skillnader [3]. Pustulosis palmoplantaris behandlas i princip på samma sätt som psoriasis, dvs lokalbehandling vid lindriga former och systemisk behandling inklusive biologisk behandling vid svåra former.

Inflammatorisk reaktion är grunden

Vad är det då som förenar dessa kliniska former som motiverar att de grupperas inom samma sjukdomsbegepp: psoriasis?

Det finns en betydande kunskap om de molekylära förändringar som karakteriserar huden vid psoriasis. Huden har alltid varit väl tillgänglig för provtagning och detaljerad undersökning, och i takt med ökad kunskap om molekylära mekanismer och avancerad metodik har hudlesioner kunnat studeras. Det är givetvis i första hand ögonblicksbilder som studeras, och vi har egentligen ingen klar uppfattning om hur huden ser ut innan de synliga förändringarna uppträder. Trots detta framträder en bild av en tydlig inflammatorisk reaktion där vissa signalvägar konsekvent aktiveras.

Övergripande tänker vi oss ett scenario där specifika immunceller rekryteras till huden och väl där stör utmognad av överhudens celler, keratinocyter, med

»Psoriasis är en kliniskt heterogen sjukdom, och förutom de vanligaste varianterna plackpsoriasis och guttat psoriasis finns mer ovanliga och allvarliga former ...«

accelererad omsättning till följd (detta orsakar den fjällning som karakteriserar psoriasis), blodkärlen vidgas och tillväxer och en rad inflammatoriska cytokiner såsom interleukin 17 och tumörnekrosfaktor alfa (TNF-alfa) och antimikrobiella peptider produceras i stora mängder.

Förenklat skulle man kunna likna den inflammatoriska reaktionen i huden vid en kraftfull antimikrobiell reaktion. Hur det hela startar är ännu inte klarlagt, och inte heller vet vi vad som leder till kronisk sjukdom. Psoriasis har en egenhet att komma tillbaka på samma plats vid recidiv. Vad som förklarar just detta fenomen är ett hett forskningsområde. Finns det ett immunologiskt minne i huden och vad består det i så fall av? Finns specifika minnesceller som ger en typ av molekyllär ärrbildning [4]? Trots olika organspecificitet kan man misstänka att liknande mekanismer kan delas av andra immunmedierade sjukdomar såsom multipel skleros, artrit och inflammatorisk tarm-sjukdom.

Psoriasis kan variera betydligt i svårighetsgrad hos olika individer. Sjukdomen kan också gå i skov hos den enskilda individen, och perioder med aktiv sjukdom kan avlösas av lugnare perioder. De allra flesta individer med psoriasis har lindriga till måttliga symptom, och man brukar uppskatta att ca 20 procent har svår sjukdom som kräver mer intensiv och systemisk behandling. Under senare år har det skett en dramatisk utveckling av nya behandlingsmöjligheter (se artikel om behandling av psoriasis i detta tema). Fortfarande kan vi inte bota psoriasis, men man börjar allt mer diskutera huruvida tidig och effektiv behandling skulle kunna modifiera sjukdomsförloppet. Bevis för detta saknas dock ännu.

Särskild genetisk bakgrund krävs för insjuknande

Sannolikt kan inte vem som helst få psoriasis. Det krävs en särskild genetisk bakgrund för att utveckla den specifika hudinflammation som karakteriserar psoriasis, och detta är särskilt tydligt vid tidig debut av sjukdomen [5]. Psoriasis kan debutera under hela livet, men man räknar med att sjukdomen debuterar före 25 års ålder hos en majoritet av patienterna (se artikel om psoriasis hos barn i detta tema). Det finns ingen säker könsskillnad (förutom vid pustulosis palmoplantaris), även om aktuella data möjligen indikerar att män oftare får en allvarlig form av sjukdomen.

Den kombination av arvsanlag som predisponerar för psoriasis är inte ovanlig och har sannolikt drivits fram genom evolutionärt tryck, möjligen i form av infektiös exponering. En hypotes är att psoriasisgener skulle kunna bidra till ökat skydd mot vissa infektioner, vilket skulle kunna stämma med att många arvsanlag associerade med psoriasis just leder till ökad aktivering av molekyler som är viktiga i försvaret mot infektioner. De flesta kända riskgener är immungener, vilket understryker att psoriasis i första hand är en immunmedierad sjukdom.

Forskning om bakomliggande genetik och försök att koppla genotypsprofiler till olika fenotyper är mycket omfattande [5]. Psoriasis uppträder hos 3–4 procent av befolkningen i norra Europa. Det finns en nord-sydlig gradient med lägre prevalens i södra Europa och på södra halvklotet. I Asien anges ofta prevalensen till 0,1–0,5 procent, men dessa siffror är givetvis osäkra ef-

»Trots detta framträder en bild av en tydlig inflammatorisk reaktion där vissa signalvägar konsekvent aktiveras.«

tersom lindriga former av psoriasis ofta befinner sig utanför sjukvårdens radar.

Samsjukligheten är påtaglig

Psoriasis betraktades tidigare som de friskas sjukdom, men forskning under det senaste decenniet har visat att det finns en påtaglig samsjuklighet [6]. Vanligast är psoriasisartrit, som drabbar ca 30 procent av individer med psoriasis. Det finns ingen klar korrelation mellan svårighetsgrad av hud- och ledbesvär; svår artrit kan uppträda också vid mycket lindrig hudsjukdom (se artikel om psoriasisartrit i detta tema).

Det finns också samsjuklighet med andra immunmedierade sjukdomar såsom inflammatorisk tarm-sjukdom, såväl ulcerös kolit som Crohns sjukdom, där det också finns en betydande genetisk överlappning [7].

Kardiovaskulär och metabol samsjuklighet. Mer överraskande var nog upptäckten att personer med psoriasis har kraftigt förhöjd risk att utveckla kardiovaskulär morbiditet; risken är jämförbar med den hos personer med diabetes [8, 9]. Detta gäller framför allt vid svår psoriasis. En hypotes är att den uttalade inflammationen i huden även kan driva systemisk inflammation med påverkan på blodkärl [10]. Det är än så länge huvudsakligen epidemiologiska data som ligger till grund för denna hypotes; mekanismerna är inte klarlagda men utgör ett hett forskningsfält.

Hypertoni, fetma, diabetes och dyslipidemi (metabola syndromet) är vanligare hos personer med psoriasis än hos bakgrundspopulationen [11]. Dessa faktorer bidrar givetvis till förhöjd kardiovaskulär risk, även om det finns studier som pekar på att psoriasis i sig kan utgöra en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom [12].

Depression. Flera studier pekar på att psoriasis är associerad med ökad risk för depression; sambandet förefaller vara tydligast vid utbredd psoriasis [13, 14]. Självfallet kan svår psoriasis väsentligt påverka det dagliga livet, inte minst eftersom sjukdomen ofta debuterar i unga år och måste hanteras under viktiga faser i livet. Det har funnits en tendens att betrakta psoriasis som huvudsakligen ett kosmetiskt störande tillstånd, men i dag finns omfattande forskning som visar att sjukdomen kan ha en kraftig inverkan på livskvaliteten och till och med helt dominera patientens liv. Glädjande nog finns nu mer effektiv behandling för att kontrollera symtomen vid svår psoriasis, vilket förhoppningsvis kommer att hjälpa dessa patienter.

Under senare år har det vuxit fram ett nytt område inom depressionsforskningen. Man diskuterar allt

mer betydelsen av inflammatoriska mekanismer vid depressionssjukdom. Detta är ett fält som ännu är i sin linda men som ger nya perspektiv. Vilka effekter, om några, kan systemisk antiinflammatorisk behandling för psoriasis medföra vid depression och oro, och finns det skillnader mellan olika målinriktade behandlingar (se artikel om behandling vid psoriasis i detta tema)? Detta är ett område att hålla ögonen på.

Hela patienten måste få adekvat hjälp

Hur påverkar dessa nya insikter om allvarlig samsjuklighet vårt omhändertagande av patienter med psoriasis? Uppenbarligen bör vi inte enbart behandla hudsymtomen utan också vara medvetna om den systemiska samsjukligheten. Var ligger ansvaret? Här behöver hudläkare samarbeta med allmänläkare och andra specialister, och kunskapen måste spridas. Det

är en stor utmaning och ställer stora krav på sjukvårdssystemet. Vi behöver uppjobba fungerande kanaler och sträva efter att hela patienten får adekvat hjälp.

Psoriasis är visserligen en vanlig sjukdom, men det är ändå en mindre andel, 15–20 procent, som behöver mer omfattande medicinskt omhändertagande. Här kan man, åtminstone i vissa regioner, diskutera centralisering av behandling och samarbete mellan olika specialister för att optimera omhändertagandet av de svårast sjuka. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mona Ståhle har erhållit arvoden från Novartis, Celgene, Eli-Lilly, UCB, AbbVie, Leo Pharma, Pfizer och Janssen-Cilag för föreläsningar och deltagande i rådgivande kommittéer.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EUPS*

REFERENSER

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
- Jiaravuthisan MM, Sas-seville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1-27.
- Asumalathi K, Ameen M, Suomela S. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmo-plantar psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):627-32.
- Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(7):3111-20.
- Harden JL, Kreuger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66-73.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-390.
- Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al; International IBD Genetics Consortium (IBDGC); International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS); International PSC Study Group (IPSCSG); Genetic Analysis of Psoriasis Consortium (GAPC); Psoriasis Association Genetics Extension (PAGE). Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016;48(5):510-82.
- Mallbris L, Akre O, Granath E, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):225-30.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.
- Naik HB, Natarajan B, Stansky E, et al. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2667-76.
- Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):379-382.
- Gaeta M, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta regression analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2282-8.
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891-5.
- Dowlatsahi EA, Wakkee M, Arends LR, et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1542-51.