

## Psoriasisın Etiyopatogenezi

Uzm. Dr. Gülbahar Saraç,<sup>1</sup> Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Malatya Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma Adresi:** Dr Gülbahar Saraç, Malatya Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

E-posta: drceylan@mynet.com

### Özet

#### Psoriasisın Etiyopatogenezi

Psoriasis derinin sık görülen, kronik, remisyon ve nöksle seyreden inflamatuvar ve proliferatif bir hastalıktır. Psoriasis dünya nüfusunun %2-4'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda travma, infeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Patogenezi ise, üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen henüz tam açıklık kazanmamıştır. Her ne kadar son 25 yılda hastalığın T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da günümüzdeki kanaat, psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından yönetilen bir hastalık olmadığıdır. Hastalığın, T-lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etiyopatogenezi net olarak bilinmeyen bu hastalığın küratif bir tedavisi de henüz bulunamamıştır. Bu makalede psoriasisın genetiği, etyolojisi ve patogenezi, yeniden gözden geçirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Psoriasis, etiyopatogenez

### Abstract

#### Etiopathogenesis of Psoriasis

Psoriasis is a chronic, inflammatory and proliferative skin disease, frequently seen with remissions and relapses. It is a chronic inflammatory disease affecting 2-4 % of the world-population. It is considered that there is a hereditary predisposition to the disease and the onset of disease can be triggered by trauma, infection, medications and stress at any time in life. Even though the pathogenesis of disease is one of the most studied one, it has not been clarified precisely yet. Although the view that psoriasis is related to T-lymphocyte mediated diseases, has become important in the last 25 years, current opinion is that the psoriasis is not a disease regulated by a single group of cells. It is also thought that the disease is emerged by the complex relationships between the T-lymphocytes, dendritic cells, macrophages, neutrophils, mast cells and keratinocytes. As a disease of unknown etiopathogenesis, its cure has not been achieved yet. In this article the etiology, pathogenesis and genetics of psoriasis are overviewed again.

**Keywords:** Psoriasis, etiopathogenesis

### Giriş

Psoriasis etyolojisi net olarak bilinmeyen keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla karakterize bir dermatozdur. Psoriasis ortalama görülme sıklığı %2 olan, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel olduğu kadar psikolojik problemlere de yol açan, kompleks, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etiyopatogenezi hala net olarak bilinmemektedir.

#### Etyoloji

Etyolojisi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen hala tam açıklık kazanmamıştır. Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda travma, enfeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

#### Genetik Yatkınlık

Psoriasisın kalıtsal bir hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar demografik, epidemiyolojik, aile/ikiz çalışmaları, serolojik ve genetik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerle etkileşen poligenik bir hastalıktır. Multipl genlerin çevresel faktörlerle etkileşimi hastalık oluşumunda suçlanmaktadır. Popülasyon ve ikiz çalışmaları, psoriasisın büyük oranda ailesel geçiş ihtimalini düşündürmektedir. Bazı geniş kapsamlı çalışmalarda ebeveynlerden geçişte özellikle babada hastalık varsa hastalığın daha yüksek oranda çocuğa geçebileceği bulunmuştur (2, 3).

#### Genom Çalışmaları

RYapılan çalışmalarda psoriasisle ilişkili birçok genom (PSORS1-9) tespit edilmiştir. Hastalığın oluşumun-

dan sorumlu olabilecek genetik lokuslar farklı kromozomlar üzerinde bulunmaktadır. Bu lokusların bazıları inflamasyon ve immünite ile ilişkili olup, birçok inflamatuvar hastalığın şiddetini belirlerken, diğerleri yalnızca psoriasis özüdür. Bunlardan PSORS1 lokusunun psoriasis riskini belirleyen en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmekte ve 6p21.3 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Hastalığa genetik katkısının %30-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir. PSORS2 gen lokusunun genetik katkısının %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Psoriatik artrit bu genetik lokus ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4-7).

### Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde psoriasis hastalığının gelişimi endojen ve ekzojen faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında; travma, stres, ilaçlar, enfeksiyonlar, hipokalsemi, sigara yer almaktadır. Bunlar hastalığı tetiklemenin yanısıra, hastalığı alevlendirirler (4).

### Patogenez

Psoriasis, patogenezi üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen henüz tam açıklık kazanmamıştır. Her ne kadar son 25 yılda hastalığın T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da günümüzdeki kanaat, psoriasisin tek bir hücre grubu tarafından yönetilen bir hastalık olmadığıdır. Hastalığın, T-lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psoriasis patogenezindeki olaylar zinciri üç basamakta incelenebilir; immun sistem aktivasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve vasküler/endotelial aktivasyon.

### İmmün Sistem Aktivasyonu

İmmün sistem, doğal ve kazanılmış immünite olarak ikiye ayrılır. Doğal immünitenin efektör hücreleri nötrofiller, natural killer (NK) hücreleri ve dentritik hücreler olup, patojenlere karşı ilk yanıtı genellikle birkaç saat içerisinde verirler. Ancak doğal immün yanıt sonrasında immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce olup daha yavaş, genellikle günler içerisinde oluşturulur

ve sonrasında etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları örtüşürdüğünde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir. Örneğin kronik plak psoriasisde kazanılmış immünite ön plandayken, guttat psoriasis veya püstüler psoriasisde doğal immünite ön plana çıkmaktadır (8-11). Psoriasisde immün sistemde öne çıkan hücreler aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

*T lenfositler:* Psoriasis patogenezi üzerinde en çok durulan immun mekanizma T hücre aktivasyonudur. T hücreleri; tip 1 ve tip 2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip 1 sitokinler arasında interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) yer alırken tip 2 sitokinler arasında ise interlekin (IL)-4 ve IL-5 yer alır. Tip 1 sitokin üreten T helper (Th) hücreleri temel olarak intraselüler mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin, tip 2 sitokin üreten Th hücreleri ise ekstraselüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır (12). Psoriasis hastalarında lezyonlu deri bölgesinde ve periferik kanda tip 1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir (13).

*Dentritik hücreler:* Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dentritik hücre (DH) varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dentrositler, plasmositoid ve myeloid dentritik hücrelerdir. Dentritik hücreler, hem psoriasisdeki antijenin alınıp, işlemden geçirilip naif T-lenfositlerine sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücresinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenlerle DH'ler, immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise de ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolündeki hücrelerdir (2).

*Nötrofiller:* Psoriasis lezyonlarında stratum korneum altında nötrofil infiltrasyonu (Munro mikroapseleri) bulunmaktadır. Aktive keratinositlerden salınan IL-8, Gro-a gibi kemokinler ve alternatif kompleman yolağının aktivasyon ürünleri (C5a) psoriasisde nötrofil aktivasyonuna ve göçüne neden olan en önemli faktördür (4).

*Monosit ve makrofajlar:* Antijen sunma kapasitesine sahiptirler. Bu hücreler psoriasisde en erken infiltre olan hücreler arasındadır. Makrofaj infiltrasyonu

nun, epidermal sinyaller ve dentritik hücrelerden salınan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar IL-12 ve TNF- $\alpha$  üreterek psoriasis patogenezinde katkıda bulunmaktadır (8).

**Mast hücreleri:** Erken psoriasis lezyonlarında ilk görülen bulgulardan biri de mast hücre infiltrasyonudur. Psoriasisli hastaların lezyonel ve non-lezyonel derilerinde triptaz (+) mast hücre sayısı artmış ve bu hücreler hiperaktif durumdadırlar. Lezyonel derideki mast hücre sayısı non-lezyonel deriden daha fazladır (2). Mast hücreleri TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve IL-8 gibi sitokinler sentezleyebilmekte, VEGF gibi büyüme faktörleri salılabilmektedirler. Mast hücreleri salgıladıkları sitokinler ile inflamasyona katkıda bulunmakta ve keratinosit proliferasyonunun uyarılmasına neden olmaktadır (4).

#### **Keratinosit Aktivasyonu-Hiperproliferasyonu**

Psoriasisli tutulan bölgelerdeki derinin karakteristik özelliklerinden biri hiperproliferasyondur. Proliferatif fazda olan hücre miktarı normalin iki katına çıkmıştır. Normal bir derideki germinatif tabakada hücrelerin %60-70'i büyüme fazındayken, psoriasisli deride germinatif hücrelerin %100'e yakını büyüme fazına geçmiştir. Psoriasisli epidermiste kök hücre oranının yüksek olması, bölünen hücrelerin hücre siklus sayılarının artması ve hücrelerin apoptoza normal deri keratinositlerini kıyasla daha dirençli olmaları ve apoptozun azalmasının sonucu olarak derideki hiperplastik ve hiperkeratotik görünüm ortaya çıkmaktadır (15).

#### **Vasküler Endotelial Aktivasyon**

Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere, hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelial yarıklar gösterilmiştir. Psoriasisli üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiyogenez sonucu belirgin bir şekilde endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemeleri gözlenir (2). Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan ICAM 1 ve E selektin ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Endotel hücreler için güçlü mitojen olan VEGF'nün endotel hücrelerinde proliferas-

yona neden olduğu ve psoriasisli anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezinde kontrol edebildiği bildirilmiştir (16).

Son yıllarda psoriasis patogenezinde çeşitli metabolik faktörlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar arasında hücre proliferasyonunu artıran putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminler lezyonlu deride artmış olarak saptanmıştır. Yine lezyonlarda araşidonik asidin de arttığı gösterilmiştir. Psoriasisli araşidonik asidin lipooksijenaz yoluyla metabolize olduğu ve açığa çıkan PGE2, 12-HETE ve LTB4'ün inflamasyona neden olarak psoriasis patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17).

#### **Kaynaklar**

1. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA. Dermatoloji'de. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2008; 745-760.
2. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatose 2010; 1: 91-108.
3. Gürer MA, Adışen E; Psoriasis genel bilgiler epidemiyoloji. Türkderm 2008; 42: 15-7.
4. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. Türkiye Klin J Dermatol-Special Topics 2008; 1: 1-14.
5. Elder JT. PSORS1: linking genetics and immunology. J Invest Dermatol 2006; 126: 1205-1206.
6. Smith CH, Berker JN. Psoriasis and its management. BMJ 2006; 333: 380-384.
7. Christophers E. Genotyping psoriasis. J Invest Dermatol 2003; 120: 17.
8. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. Türkderm Özel Sayı 2008; 42: 18-22.
9. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158: 437-441.
10. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 67-80.
11. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. Clin Dermatol 2007; 25: 616-624.
12. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996; 17: 138-146.

- 
13. Friedrich M, Kramming S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type immunophenotype. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 519-521.
  14. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 2007; 25: 581-588.
  15. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. Vol. 1, New York, McGraw Hill, 2008: 169-194.
  16. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 778-781.
  17. Galadari I, Shatrif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.