

Update zur Pathogenese der Psoriasis

Unterschiedliche Triggerung der akuten und der chronischen Psoriasisphase

Wenn Keratinozytendefekte und immunologische Störungen zusammenwirken, kann eine Psoriasis entstehen. Dabei wird die akute Krankheitsphase anders getriggert als die chronische Phase. Medikamente zur Behandlung der akuten Phase befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung. Möglicherweise eignen sie sich auch zur Prävention neuer Psoriasissschübe.

Bei der chronischen Plaquesoriasis komme dem Masterzytokin TNF-alpha und den Zytokinen IL-23, IL-17 und IL-22 die grösste Bedeutung zu, berichtete PD Dr. Curdin Conrad, Service de dermatologie et vénéréologie, CHUV, Lausanne, am Annual Swiss Psoriasis Day 2015. IL-23 ist für die Differenzierung und die Aktivierung von Th17-Zellen verantwortlich. IL-17 bewirkt die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Haut und verstärkt die Bildung antimikrobieller Peptide, welche die Entzündung aktiv halten und so eine Chronifizierung bewirken. IL-22 treibt die Angiogenese an und verstärkt ebenfalls die Produktion antimikrobieller Peptide. Durch Anti-TNF-alpha-Therapie kann die Aktivierung dendritischer Zellen gehemmt und die Proliferation aller Subtypen von T-Zellen blockiert werden.

Fehldiagnose ermöglichte Entdeckung

Während TNF-alpha und IL-17 die chronische Phase der Psoriasis antreiben, triggert Interferon alpha die initiale und akute Phase. PD Curdin Conrad und Prof. Michel Gilliet machten zusammen eine klinische Beobachtung, die unerwartet Licht in die pathogenetischen Vorgänge der initialen und akuten Psoriasisphase brachte (1). Weil die Biopsie einer kleinen (3,5 x 3,0 cm), scharf begrenzten, erythematösen und schuppigen Plaque histologisch als Morbus Bowen interpretiert wurde, erfolgte eine Imiquimodbehandlung. Anders als erwartet besserte sich der Befund unter der Behandlung nicht, sondern die Läsion vergrösserte sich zusehends und erreichte schliesslich nach 10 Wochen mehr als die 4-fache Grösse (7 x 7 cm). Eine erneute Biopsie ergab nun, dass es sich zweifelsfrei um eine voll ausgeprägte Psoriasis handelte. Wie war es möglich, dass sich eine nicht erkannte Psoriasis unter Imiquimod verschlechterte? Imiquimod aktiviert plasmazytoide dendriti-

sche Zellen (pDCs), die in der Haut Viren erkennen und in sehr grosser Menge Interferon alpha produzieren können. Die durch Interferon alpha aktivierte T-Zell-Antwort bewirkt die Elimination der Viren und kann bei Patienten mit Psoriasis die Krankheit verschlechtern. Der Referent empfahl, bei Psoriasispatienten mit aktinischen Keratosen auf eine Imiquimodtherapie zu verzichten und eine andere Behandlung (z.B. PDT) zu wählen.

Im dermalen Infiltrat akuter Psoriasisläsionen sind sehr viele pDCs zu finden. Die Proliferation von pDCs und die Expression von Interferon alpha seien bei der Psoriasis sehr frühe Triggerereignisse, die der T-Zell-Proliferation und der Th17-Antwort deutlich vorausgingen, berichtete der Referent. Auch bei instabilen, sich ausbreitenden Psoriasisläsionen finde man im akut entzündlichen Randsaum sehr viele pDCs und eine starke Interferonexpression, aber kaum T-Zellen, TNF-alpha oder IL-17. Doch in der Mitte der Läsionen sei eine chronische Entzündung mit TNF-alpha und Proliferation von Th17-Zellen zu finden. Derzeit werden mehrere Medikamente, die den Interferon-signalweg unterbrechen können, klinisch entwickelt. Sie blockieren entweder die Aktivierung der pDCs oder das Interferon selbst. Solche innovativen Medikamente werden benötigt zur Behandlung instabiler Psoriasisformen, der erythrodermischen Psoriasis sowie der paradoxen Psoriasis (unter anti-TNF-alpha-Medikamenten) und auch zur Prävention neuer Psoriasissschübe. **AL ▲**

Referenz:

1. Gilliet M et al.: Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. Arch Dermatol 2004; 140: 1490-1495.