

# Wpływ wybranych hormonów na patogenezę łuszczycy

## Influence of selected hormones on pathogenesis of psoriasis

Anna Baran, Iwona Flisiak, Małgorzata Szterling-Jaworowska, Bożena Chodynicka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodynicka

Przegl Dermatol 2009, 96, 428–434

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
Łuszczyca, kortyzol, hormony tarczycy, prolaktyna, hormon wzrostu.

**KEY WORDS:**  
psoriasis, cortisol, thyroid hormones, prolactin, growth hormone.

Łuszczyca jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry, dotyczącą 1,5–3% populacji. Charakteryzuje się nieprawidłową proliferacją naskórka, zaburzeniami immunologicznymi z przewagą aktywności odpowiedzi typu Th1 oraz złożoną patogenezą. Wśród czynników wywołujących chorobę wymienia się m.in. zaburzenia hormonalne, które stanowią interesujące i nadal nie do końca poznane zagadnienie. W niniejszej pracy, na podstawie aktualnego piśmiennictwa, dokonano oceny potencjalnej roli wybranych hormonów w patogenezie łuszczycy. Pod uwagę wzięto hormony płciowe, osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i tarczycy, a także prolaktynę i hormon wzrostu.

### ABSTRACT

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
lek. Anna Baran  
Klinika Dermatologii  
i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Żurawia 14,  
15-540 Białystok  
e-mail: aannabaran@wp.pl

Psoriasis is a chronic and recurrent skin disease, affecting 1.5-3% of the population. It is characterized by abnormal epidermal proliferation, immunological disturbances with predominance of Th1 response and complex pathogenesis. Among many factors inducing the disease, hormonal disturbances seem to be a very interesting, but still not well recognized problem. Based on current literature data, we evaluated the possible role of selected hormones: sex hormones, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, thyroid hormones, prolactin and growth hormone in the pathogenesis of psoriasis.

### WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłym i nawrotowym schorzeniem skóry uwarunkowanym genetycznie, charakteryzującym się wzmożoną i nieprawidłową proliferacją naskórka oraz zaburzeniami immunologicznymi, z przewagą odpowiedzi typu Th1 z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Objawia się obecnością zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, żywoczerwonych wykwitów grudkowych, pokrytych srebrzysty-

mi łuskami, ustępującymi bez pozostawienia śladu. Zarówno obraz morfologiczny, jak i przebieg może wykazywać dużą różnorodność osobniczą, u 1/3 pacjentów następuje całkowita remisja, a u innych choroba może prowadzić nawet do inwalidzтва [1, 2]. Szacuje się, że łuszczyca występuje u 1,5–3% populacji na świecie, z podobną częstością zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Może pojawić się w każdym wieku, jednak średni wiek pierwszego wysiewu zmian wynosi 33 lata, a 75% zachorowań rozpoznaje się przed 40. rokiem życia. Wcześniejszy początek

choroby częściej obserwuje się u kobiet niż u mężczyzn, natomiast częstość nawrotów nie jest zależna od płci [1, 3].

Patogeneza łuszczycy jest bardzo złożona i – mimo licznych badań – nadal nie do końca poznana. Wśród czynników wywołujących chorobę wymienia się podłoże genetyczne, zjawiska immunologiczne i autoimmunologiczne, nasilenie proliferacji naskórka, wzmożenie angiogenezy oraz czynniki neurogenne, psychosomatyczne i hormonalne.

Dalszą część niniejszej pracy poświęcono ocenie potencjalnej roli wybranych hormonów w patogenezie łuszczycy (tab. I).

## HORMONY PŁCIOWE

Wykazano, że hormony płciowe, estrogeny, progesteron i androgeny wywierają znaczny wpływ biologiczny i immunologiczny na patofizjologię skóry, a ciąża, połóg, cykl menstruacyjny, menopauza i przyjmowane leki hormonalne modulują naturalny przebieg łuszczycy [4]. Pierwszy wysiew zmian skórnych często zbiega się w czasie z wystąpieniem pierwszej miesiączki, jednak większość kobiet nie zauważa istotnych różnic w przebiegu choroby podczas menstruacji [5]. Według Mowada i wsp. u niektórych chorych dochodzi do znacznego zaostrzenia się zmian łuszczycowych tuż przed wystąpieniem krwawienia [6].

Autorzy wykazali również, że pogorszenie się stanu klinicznego skóry w okresie menopauzy podawało aż 48% ankietowanych kobiet, a poprawę jedynie 2%. U 27% badanych wysiew łuszczycy wystąpił po raz pierwszy właśnie w wieku okołomenopauzalnym [6]. Swanbeck i wsp. stwierdzili, że późny początek choroby dotyczy szczególnie kobiet, a menopauza może być czynnikiem wyzwalamym [7]. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca znany. Przypuszcza się, że zmniejszone stężenie estrogenów prowadzi do niedostatecznego hamowania Th1-zależnej odpowiedzi komórkowej, odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy [7]. Istnieją doniesienia o pacjentkach, u których w wyniku przyjmowania doustnych leków antykoncepcyjnych z dużymi dawkami estrogenów następowała poprawa stanu klinicznego zarówno w zakresie zmian skórnych, jak i złagodzenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów [6, 9]. Z kolei większość pacjentek przyjmujących w okresie menopauzy hormonalną terapię zastępczą nie zauważała zmian w przebiegu łuszczycy [9].

Przyjmuje się, że ciąża w większości przypadków pozytywnie wpływa na przebieg *psoriasis*. Większość autorów podaje, że zmniejszenie nasilenia objawów następuje u 30–40% ciężarnych, a według nie-

**Tabela I.** Wpływ wybranych hormonów na przebieg łuszczycy  
*Table I.* Influence of selected hormones on pathogenesis of *psoriasis*

Hormony	Działanie w łuszczycy	
żeńskie płciowe	estrogeny	↓ stężenia przed krwawieniem miesięcznym, w okresie połogu i menopauzy powoduje zaostrzenie stanu klinicznego w łuszczycy ↑ stężenia powoduje poprawę przebiegu łuszczycy w czasie ciąży (30–65%)
	progesteron	↑ stężenia poprawia stan kliniczny u kobiet w czasie ciąży
męskie płciowe	testosteron	↓ stężenia we krwi u pacjentów z łuszczycą
tarczycy	DHEA	↓ stężenia T3, T4 i TT4
	fT3	↑ stężenia hormonów tarczycy powoduje zwiększenie wskaźnika PASI
	fT4	
osi przysadka– podwzgórze– nadnercza	TT4	
	kortyzol	↑ stężenia w fazie zaostrzenia choroby
	epinefryna	↑ stężenia w fazie remisji łuszczycy
	CRH	↑ stężenia w skórze zmienionej łuszczycowo i jej przydatkach
prolaktyna	ACTH	↑ ekspresji w skórze chorych na łuszczycę
	α-MSH	
	PRL	↑ stężenia lub brak korelacji
wzrostu	GH	↑ stężenia lub brak korelacji z nasileniem zmian łuszczycowych

\*objaśnienia skrótów w tekście

których może to dotyczyć aż 65%. Nasilenie zmian łuszczycowych stwierdza się w około 10–20% ciąż, natomiast brak wpływu ciąży na przebieg choroby u 20% kobiet [10, 11]. Większość badaczy jest zgodnych, że w okresie połogu dochodzi do zaostrzenia łuszczycy. Podawane wartości odsetkowe mieszczą się w przedziale od 41% według Mowada i wsp. [6] do nawet 87,7% według Boyd i wsp. [10]. Wśród kobiet, które odczuły poprawę zmian skórnych w ciąży (4–9%), większość spostrzegła ją w pierwszym trymestrze (60%), a pozostałe w drugim (40%). Przebieg łuszczycy w kolejnych ciążach był zwykle taki sam. Nie wykazano, aby karmienie piersią czy płęć dziecka miały istotny wpływ na przebieg tej choroby [6].

Do czynników wpływających na przebieg kliniczny łuszczycy w czasie ciąży i jednocześnie niezbędnych do utrzymania płodu przy życiu zalicza się zmiany immunologiczne z przewagą odpowiedzi typu humoralnego (Th2), wytwarzanie przeciwciał blokujących oraz fizjologiczne zwiększenie stężenia estrogenów i progesteronu [12]. Ogólnie uważa się, że matczyne układy immunologiczny ulega w czasie ciąży supresji, co zapobiega samoistnemu poronieniu [12]. Wykazano, że choroby Th1-zależne, np. łuszczycyca, reumatoidalne zapalenie stawów czy stwardnienie rozsiane, ulegają poprawie w trakcie

ciąży w związku z przewagą odpowiedzi Th2-zależnej nad Th1-zależną, czego wyrazem jest wzrost syntezy interleukin Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) i hamowanie syntezy cytokin Th1 (IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ). Najprawdopodobniej więc zmiany stanu immunologicznego podczas ciąży powodują osłabienie Th1-zależnego procesu łuszczycowego [10, 11].

Wiadomo, że stężenia progesteronu i estriolu wyraźnie zwiększają się w trzecim trymestrze ciąży. Rogers i Eastell [13] oraz Murase i wsp. [14] wykazali, że stężenie progesteronu zwiększa się stukrotnie, a nawet dwustukrotnie, a stężenie estradiolu dwudziestoczkrotnie. Estrogen powoduje zmniejszenie liczby neutrofilii i komórek typu Th1, a także syntezy chemokin dla makrofagów (CXCL8, CXCL10, CCL5) przez keratynocyty. Hamuje ponadto wytwarzanie prozapalnej IL-12 i TNF- $\alpha$ , a także nasila produkcję przeciwzapalnej IL-10 przez komórki dendrytyczne [15, 16]. Progesteron pobudza natomiast komórki Th2 do syntezy IL-4 i IL-5 oraz białka przekąźnikowego, zwanego czynnikiem blokującym, indukowanym przez progesteron (ang. *progesterone-induced blocking factor* – PIBF), który ma pozytywny wpływ na zwiększenie produkcji cytokin typu Th2 przez limfocyty krwi obwodowej ciężarnych. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia aktywności komórek NK oraz nasilenia Th2-zależnej odpowiedzi immunologicznej [15, 16]. Uważa się, że brak PIBF oraz małe stężenie progesteronu jest jedną z przyczyn poronień nawykowych [16].

Wcześniej sugerowano, że największy wpływ immunomodulujący ze wszystkich hormonów płciowych ma progesteron [17]. Murase i wsp. nie wykazali jednak żadnych korelacji między stężeniem progesteronu a przebiegiem łuszczycy oraz stwierdzili, że największy wpływ na poprawę jej przebiegu w ciąży ma zwiększenie stężenia estrogenów, a w szczególności wskaźnika estrogen-progesteron [14].

Inna hipoteza dowodzi, że zmiany hormonalne w ciąży mogą mieć bezpośredni wpływ na keratynocyty. Przypisuje się im pewną rolę w metabolizowaniu hormonów steroidowych, zwłaszcza estrogenów i progesteronu [10]. Niektórzy doszukują się roli laktogenu łożyskowego (ang. *human placental lactogen* – hPL) i ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (ang. *human chorionic gonadotropin* – hCG) w immunosupresyjnym wpływie płodu na matczyne układy odpornościowy [10]. Inne hormony działające immunosupresyjnie (kortyzol, epinefryna) występują ponadto w większych stężeniach w moczu ciężarnych chorujących na łuszczycę w porównaniu z ich stężeniami w okresie poporodowym [11, 12].

Przytoczone wyniki badań wskazują, że ciąża generalnie pozytywnie wpływa na przebieg łuszczycy.

Schorzenie to może jednak być czynnikiem prowadzącym nawracające poronienia, przewlekłe nadciśnienie tętnicze oraz zwiększać ryzyko wystąpienia cięć cesarskich [18]. Wykazano ponadto, że ciąża może prowadzić do zaostrzenia łuszczycy krostkowej, a dokładniej jej odmiany – liszajca opryszczkowego [19].

Większość prowadzonych dotąd badań na temat powiązań hormonów płciowych z łuszczycą dotyczy głównie kobiet, natomiast niewiele doniesień dotyczy mężczyzn. Schwarz i wsp. wykazali, że stężenie testosteronu było mniejsze w badanej grupie mężczyzn z łuszczycą niż w grupie osób zdrowych, jednak różnice nie osiągnęły wartości istotnej statystycznie [20]. Stwierdzili oni ponadto, że stężenie dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone* – DHEA) było wyraźnie zmniejszone u pacjentów z łuszczycą [20]. Dehydroepiandrosteron, steroidowy prekursor androgenów i estrogenów, ma zdolność specyficznego hamowania aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PDH) – kluczowego enzymu cyklu pentozowego w komórkach, którego aktywność jest zwiększona w zaburzonym cyklu komórkowym w zmianach łuszczycowych. Prawdopodobne jest więc, że małe stężenie tego związku odgrywa rolę w patogenezie łuszczycy.

## HORMONY TARCZYCY

Istnieje niewiele doniesień na temat powiązań między autoimmunologicznymi schorzeniami tarczycy a łuszczycą. Odnotowano poprawę zmian łuszczycowych u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Podejrzewa się, że hormony – trijodotyronina (ang. *triiodothyronine* – T3) i tetrajodotyronina (ang. *tetraiodothyronine* – T4) powodują zwiększenie stężenia naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), w rezultacie doprowadzając do hiperprolifracji naskórka [21]. W dwóch różnych badaniach Safer i wsp. wykazali, że T3 stymuluje proliferację keratynocytów [22, 23]. Stwierdzono również w skórze obecność receptorów T3 mogących odgrywać rolę w syntezie keratyny [24]. Propylotiouracyl, lek stosowany w nadczynności tarczycy, zastosowano z powodzeniem w leczeniu łuszczycy [25, 26]. Mechanizm jego działania w tej chorobie nie jest znany, ale sugerowano, że powoduje on zwiększenie liczby komórek T-cytotoksycznych, zmniejszenie aktywacji limfocytów w zmianach łuszczycowych oraz reguluje syntezę keratyny poprzez wiązanie z jądrowymi receptorami T3 [26]. Inne leki, takie jak metamizol i tiamazol, również przynoszą poprawę stanu klinicznego w łuszczycy [27]. Oznacza to, że hormony tarczycy mogą mieć nieznaną dotąd wpływ na przebieg tego schorzenia. Arican i wsp. w pracy z 2004 roku nie wykazali istot-

nych statystycznie różnic w stężeniach całkowitego T3 (ang. *total triiodothyronine* – TT3), wolnego T4 (ang. *free tetraiodothyronine* – fT4) i hormonu tyreotropowego (ang. *thyroid-stimulating hormone* – TSH) między grupą liczącą 103 pacjentów z łuszczycą a grupą obejmującą 96 osób zdrowych [24]. Odnotowano znaczące różnice jedynie w stężeniach całkowitego T4 (ang. *total T4* – TT4) i wolnego T3 (ang. *free T3* – fT3) w obu grupach. U 23 chorych stwierdzono zwiększone stężenie przynajmniej jednego hormonu tarczycy we krwi w porównaniu z 9 osobami w grupie zdrowej. Średni wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) u wspomnianych 23 chorych był większy niż u pacjentów z łuszczycą, którzy mieli prawidłowe stężenia hormonów tarczycy [24].

W najnowszej pracy z 2009 roku Gul i wsp. [28] wykazali, że stężenia fT4 są znacząco większe u pacjentów z łuszczycą. Stężenia przeciwciał przeciwko tyroidoperoksydazie (ang. *antithyroidperoxidase antibody* – AbTPO) i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (ang. *antithyroglobulin antibody* – AbTG) nie różniły się jednak istotnie między grupą chorych a grupą kontrolną. Pacjenci, u których stwierdzono w badaniu ultrasonograficznym zapalenie tarczycy z obecnością guzków, mieli statystycznie dłuższe okresy zaostrzeń łuszczycy [28]. Poznanie roli hormonów tarczycy w etiopatogenezie łuszczycy wymaga przeprowadzenia wielu eksperymentalnych badań dotyczących ich wpływu na keratynocyty oraz antyproliferacyjnego efektu leków przeciw-tarczycowych. Tymczasem pomocna może być ocena funkcji tarczycy u pacjentów z nieleczoną i często nawracającą łuszczycą [28].

## HORMONY OSI

### PODWZGÓRZE–PRZYSADKA–NADNERCZA

Powszechnie wiadomo, że stres jest jednym z czynników zaostrzających przebieg łuszczycy. Ekstremalny stres wpływa na procesy immunologiczne poprzez hormony stresu – głównie kortyzol i epinefrynę, których synteza jest kontrolowana przez oś przysadka–podwzgórze–nadnercza. Kortyzol wykazuje m.in. właściwości immunosupresyjne oraz odpowiada za tzw. pasywną reakcję stresową. Zwiększone stężenia kortyzolu wykazano podczas ciąży i leczenia preparatami estrogenów, w guzach nadnerczy i przysadki oraz w czasie ciężkiego stresu. Epinefryna tymczasem bierze udział w aktywnej reakcji stresowej, która stymuluje układ immunologiczny m.in. poprzez aktywację komórek NK (ang. *natural killers*) [29]. Weigl wyróżnia w przebiegu łuszczycy trzy fazy: regulacji immunologicznej (kliniczny i immunologiczny brak aktywności cho-

roby, jednak wskaźniki odpowiedzi przeciwbakteryjnej są dodatnie), fazy zaostrzenia (inaczej immunologicznego deficytu) oraz fazy klinicznej remisji (immunologicznej aktywności) [29]. W cytowanym badaniu, w fazie zaostrzenia doszło do znaczącego zwiększenia stężeń kortyzolu i wskaźników antybakteryjnych (odczyn antystreptolizynowy – ASO, i antydezyksyrybonukleaza B paciorkowcowa – ADNaza B) oraz redukcji stężenia epinefryny (adrenaliny). Tymczasem w fazie spontanicznej remisji, w odróżnieniu od fazy zaostrzenia, obserwowano wyraźne zwiększenie stężeń epinefryny w surowicy oraz znaczące zmniejszenie stężenia kortyzolu i wskaźników przeciwbakteryjnych. Można przypuszczać, że wysiew nowych zmian łuszczycowych wiąże się z niedoborami immunologicznymi, kiedy to antygeny, np. paciorkowcowe, są uwalniane do układu krążenia z aktywnych ognisk zakażenia. W odpowiedzi tworzą się krążące kompleksy immunologiczne, które mogą uczestniczyć w pobudzaniu hiperproliferaacji keratynocytów poprzez uwalnianie cytokin stymulujących proliferację komórek naskórka, EGF i transformującego czynnika wzrostu (ang. *transforming growth factor* – TGF). W fazie remisji dochodzi do zwiększenia poziomu przeciwciał, które neutralizują powstałe wcześniej kompleksy, oraz przeciwciał blokujących antygeny w ogniskach zapalnych, co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia hiperproliferaacji keratynocytów i klinicznej remisji łuszczycy [29]. Wyniki powyższej pracy wskazują, że kortyzol i epinefryna są produkowane w nadmiarze przez oś przysadka–nadnercza. Nasilenie produkcji kortyzolu mogłoby więc wiązać się z wywoływaniem faz immunosupresyjnych w łuszczycy (tj. aktywnych zaostrzeń), podczas gdy zwiększenie stężenia epinefryny odpowiadałoby za przejście do fazy aktywności immunologicznej (tj. fazy remisji) [29].

Reakcja na stres angażuje zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy. Ich głównymi efektorami są hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotropin-releasing hormone* – CRH), hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropin-releasing hormone* – ACTH), białka proopiomelanokortyny (ang. *proopiomelanocorticotropin peptides* – białka POMC), glikokortykosteroidy (kortyzol) i katecholaminy (noradrenalina, adrenalina) [30]. Hormon uwalniający kortykotropinę jest białkiem syntetyzowanym nie tylko w podwzgórze po pobudzeniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA), ale również w tkankach obwodowych, m.in. w nadnerczach, łożysku, trzustce i skórze. Podejrzewa się, że skórny hormon kortykotropowy reguluje różne funkcje skóry. W odpowiedzi na stres dochodzi do aktywacji ekwiwalentu HPA w skórze [31]. Kim i wsp. [31] oceniali poziom ekspresji CRH, ACTH

i hormonu melanotropowego  $\alpha$  (ang.  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone* –  $\alpha$ -MSH) w bioptatach skórnych ze zmian łuszczycowych w porównaniu z grupą kontrolną w celu określenia ich roli w patogenezie łuszczycy jako dobrze znanej zapalnej choroby skóry związanej ze stresem. W grupie chorych na łuszczycę wykazano istotnie zwiększone, w porównaniu ze skórą prawidłową, stężenie CRH w skórze, mieszkach włosowych i gruczołach potowych [31]. Ekspresja ACTH i  $\alpha$ -MSH była wyraźnie stymulowana u części pacjentów w grupie osób z *psoriasis* w porównaniu z grupą kontrolną, jednak ostatecznie nie wykazano różnicy istotnej statystycznie. Zwiększenie immunoreaktywności CRH było podobne u chorych ze wszystkimi postaciami łuszczycy, niezależnie od przebiegu czy wcześniejszego leczenia, co wskazywałoby na rolę CRH w patogenezie tej dermatozy. Mechanizm działania CRH jest nadal nieznan, jednak podejrzewa się jego efekt aktywujący mastocyty i prozapalny w keratynocytach [32]. Ostatnio wykazano, że CRH w sytuacji stresowej stymuluje w ludzkich keratynocytach HaCaT (ang. *human keratinocyte cell line*) produkcję IL-6 i IL-11 [33]. Zmiany łuszczycowe zawierają większą liczbę mastocytów, które z kolei mają zwiększoną aktywność receptorów hormonu kortykotropowego (ang. *CRH-receptor* – CRH-R) oraz samego CRH. Mastocyty wydzielają wiele cytokin prozapalnych, m.in. IL-6, IL-8 i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) w odpowiedzi na bodźce stresowe. Są one rozpoznawane jako potencjalne stymulatory produkcji CRH i POMC w skórze [34]. Ponadto, CRH moduluje ekspresję komórkowych cząsteczek adhezyjnych, takich jak międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1, która pobudza proliferację limfocytów, wzmacnia wazodylatację i reaktywność naczyniową poprzez stymulację czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) [31].

Podsumowując, z uwagi na istotnie podwyższoną ekspresję CRH w skórze i jej przydatkach w zmianach łuszczycowych Kim i wsp. [31] uważają ten hormon za ważny czynnik w patogenezie łuszczycy, jednak sugerują, że jego mechanizm działania wymaga dalszych badań.

## PROLAKTYNA

W ostatnich latach wykazano, że prolaktyna (ang. *prolactin* – PRL), oprócz dobrze znanego wpływu na laktację i układ rozrodczy, oddziałuje również na reakcje immunologiczne zarówno humoralne, jak i komórkowe, w związku z czym może odgrywać istotną rolę w ekspresji chorób autoimmunologicznych. Od dawna wiadomo, że PRL jest niezbędna do

funkcjonowania immunokompetentnych limfocytów T i B. Gorpelioglu i wsp. uważają, że duże stężenie PRL może wspomagać hamowanie limfocytów zabójców (NK) *in vivo* [35]. Girolomoni i Philips [36] wykazali, że PRL w stężeniach fizjologicznych pobudza wzrost *in vivo* (wywołuje efekt podobny do hormonu wzrostu), a *in vitro* wzmacnia proliferację wielu komórek, m.in. limfocytów i keratynocytów. Działanie to ma miejsce nawet w przypadku nieobecności naskórkowego czynnika wzrostu i hydrokortyzonu, jednak wymaga obecności insuliny [36]. Sugeruje się, że zdolność PRL do pobudzania proliferacji keratynocytów już w fizjologicznych stężeniach może być istotna w stanach hiperprolifracji naskórka, m.in. w łuszczycy [36]. Prolaktyna wywiera działanie na układ immunologiczny poprzez specyficzne receptory prolaktynowe umiejscowione na błonach komórkowych różnych komórek, włączając limfocyty. Idąc dalej, efekt hiperprolifacyjny w keratynocytach mógłby odbywać się poprzez stymulację limfocytów T CD4+ w zmianach łuszczycowych zaburzając produkcję cytokin – pobudzone keratynocyty kontynuowałyby syntezę własnych cytokin i w ten sposób dochodziłoby do pobudzenia całej kaskady procesu zapalnego [35]. W tym miejscu należy wspomnieć o cyklosporynie A, stosowanej m.in. w leczeniu łuszczycy, której immunosupresyjne działanie wiąże się z hamowaniem przyłączania PRL do receptorów prolaktynowych na limfocytach T i B [36]. Cyklosporyna A ponadto wyraźnie zmniejsza stymulowaną przez PRL aktywność dekarboksylazy ornityny w limfocytach [36]. Ghausddin i wsp. wykazali, że stężenie PRL w surowicy osób z łuszczycą było istotnie większe w porównaniu z chorymi na atopowe zapalenie skóry czy z grupą kontrolną [37]. Spośród grupy badanej troje pacjentów z łuszczycą miało stężenia PRL znacząco przekraczające normę, jednak poniżej 100 ng/ml, czyli minimalnego poziomu wymaganego do rozpoznania mikrogruczołaka przysadki wydzielającego PRL (*prolactinoma*), co wyklucza możliwość rozpoznania guza przysadki u tych chorych. Regana i Millet [38] opisali trzy kobiety, u których pogorszenie stanu klinicznego łuszczycy korelowało z rozwojem hiperprolaktynemii na podłożu *prolactinoma*. U pacjentek tych, po zastosowaniu terapii bromokryptyną (agonista dopaminy, hamujący wydzielanie PRL), odnotowano normalizację stężeń PRL oraz wyraźną poprawę zmian łuszczycowych [38]. Podobne efekty bromokryptyny wykazali Buskila i wsp. [39] u chorej na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów, u której lek ten był podany z powodu niepłodności wtórnej związanej z hiperprolaktynemią [39]. Hedman i wsp. nie stwierdzili jednak istotnych różnic w stężeniach PRL we krwi i płynie stawowym między grupą chorych na łuszczycowe zapalenie stawów a grupą kontrolną

[40]. Należy również przytoczyć wyniki badań Priestleya i wsp. z 1984 roku, które nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stężeniach PRL i hormonu wzrostu między chorymi na łuszczycę a osobami zdrowymi [41]. Podobnie Gorpelioglu i wsp. w 2008 roku nie stwierdzili żadnych korelacji między stężeniem PRL a obrazem klinicznym i przebiegiem łuszczycy [35]. Należy podkreślić, że gen kodujący PRL znajduje się w tym samym chromosomie 6, co geny układu HLA (ang. *human leucocyte antigen complex*), a obecnie wiadomo, że HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B17 i HLA-DR7 są zaangażowane w etiopatogenezę łuszczycy. Nadal nie jest wyjaśnione, czy to przypadek koincydencji, czy też wynika z tego zależność genetyczna [36, 37].

## HORMON WZROSTU

Zagadnienie wyjaśnienia potencjalnej roli hormonu wzrostu (ang. *growth hormone* – GH) w patogenezie łuszczycy po raz pierwszy podjęli Weber i wsp. w 1981 roku [42]. Autorzy zauważyli, że średnie stężenie GH we krwi pacjentów z łuszczycą trzykrotnie przekraczało wartości stężeń w grupie kontrolnej i korelowało z nasileniem zmian łuszczycowych [42]. W pośmiertnej ocenie przysadek mózgowych chorych na łuszczycę wykazali ponadto nietypowy obraz hiperplazji eozynofili jako konsekwencję nadmiernej syntezy GH [7, 43]. Wielu badaczy skutecznie stosowało somatostatynę (inhibitor hormonu wzrostu) w leczeniu łuszczycy, uzyskując poprawę u 30–80% pacjentów [7]. W 1990 roku Maghine i wsp. wykazali, że u dziewczynki z niedoborem wzrostu i łuszczycą, po suplementacji GH, dochodziło do znacznych zaostrzeń zmian skórnych [44]. Sugerowano więc, że nadmiar GH powoduje nasilenie łuszczycy. Podobny efekt wykazano u pacjenta chorującego na akromegalię i ciężką, oporną na leczenie, postać łuszczycy. Po usunięciu gruczolaka przysadki produkującego GH doszło do całkowitej remisji zmian skórnych [45]. Priestley i wsp. nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w stężeniach GH u pacjentów z łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry i w grupie kontrolnej [41].

Hormon wzrostu działa w dużej mierze za pośrednictwem GH-zależnych peptydów, zwanych insulinopodobnymi czynnikami wzrostu 1 i 2 (ang. *insulin-like growth factor-1,-2* – IGF-1,-2). Ekspresję receptorów dla GH (ang. *GH-receptor* – GHR) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *IGF-1-receptor* – IGF-1R) wykazano na keratynocytach i fibroblastach, jednak nie stwierdzono dotąd obecności GH w zmianach łuszczycowych [7]. W hiperplastycznym naskórku łuszczycowym liczba receptorów IGF-1 jest zwiększona, a ich zagęszczenie dwu-

krotnie większe niż u osób zdrowych [46]. Damasiewicz-Bodzek i wsp. [47] wykazali, że u pacjentów z jawną klinicznie fazą łuszczycy stężenia IGF-1 i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (ang. *insulin-like growth factor-binding protein-3* – IGFBP-3) w surowicy były istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną, mimo że stężenie GH było zwiększone. Stężenie IGF-1 ponadto ujemnie korelowało ze wskaźnikiem PASI [47]. Mogłoby to wskazywać na rolę IGF-1 w hiperprolifracji keratynocytów, poprzez znajdujące się na nich receptory dla IGF-1. Trudno jednak jest określić, czy powyższe zaburzenia osi somatotropinowej mają charakter pierwotny (etiologiczny) czy jedynie wtórny, związany z przebiegiem choroby. Dane uzyskane przez Björntorp i wsp. [48] wskazują, że zaburzenia osi GH/IGF-1 nie odgrywają istotnej roli w patogenezie łuszczycy. Autorzy wykonali badania surowicy, moczu, biopłatów skóry pobranych od pacjentów z łuszczycą oraz osób zdrowych, wykazując, że stężenie w surowicy IGF-1, IGFBP-3, GHBP (ang. *growth hormone-binding protein*), dobowe wydzielanie z moczem GH oraz ekspresja genu kodującego receptor naskórkowego GH były podobne w grupie badanej i kontrolnej. Nie znaleziono również żadnych dowodów lokalnej ekspresji GH czy PRL w biopłatach skóry zmienionej łuszczycowo [48].

Jak wynika z zebranych w niniejszej pracy danych, interakcje między skórą a układem neuroendokrynnym są zagadnieniem nadzwyczaj interesującym. Mimo wielu badań i publikacji udział hormonów w patogenezie łuszczycy jest nadal tematem niedostatecznie zgłębnionym i wymagającym weryfikowania często sprzecznych hipotez.

## Piśmiennictwo

1. Łuczowska M., Żaba R.: Łuszczycy. *Przew Lek* 2005, 7, 38-48.
2. Jabłońska S., Majewski S.: Łuszczycy i dermatozy łuszczycopodobne. [w:] *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. S. Jabłońska, S. Majewski (red.). Wyd. II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 205-224.
3. Traub M., Marshal K.: Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Altern Med Rev* 2007, 4, 319-330.
4. Kanda N., Watanabe S.: Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005, 38, 1-7.
5. Farber E., Nall M.: The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974, 148, 1-18.
6. Mowad C.M., Margolis D.J., Halpern A.C., Suri B., Synnestvedt M., Guzzo C.A.: Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis* 1998, 61, 257-260.
7. Damasiewicz-Bodzek A., Kos-Kudła B.: Rola hormonów w etiopatogenezie łuszczycy. *Pol Merkuriusz Lek* 2007, 22, 127-175.
8. Kanda N., Watanabe S.: 17-beta-estradiol inhibits the production of interferon-induced protein of 10kDa by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003, 120, 411-419.
9. McHugh N.J., Laurent M.R.: The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1989, 28, 50-52.

10. **Boyd A., Morris L.F., Phillips C.M., Menter M.A.:** Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996, 35, 169-172.
11. **Raychaudhuri S.P., Navare T., Gross J., Raychaudhuri S.K.:** Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* 2003, 42, 518-520.
12. **Dąbrowska-Członka M., Chodorowska G.:** Przebieg łuszczycy w ciąży. *Nowa Med* 2006, 1, 20-23.
13. **Rogers A., Eastell R.:** The effect of 17-beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 2001, 29, 30-34.
14. **Murase J.E., Chan K.K., Garite T.J., Cooper D.M., Winestein G.D.:** Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005, 141, 601-606.
15. **Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G., Polgar B., Palkovics T., Szereday L.:** Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol* 2001, 1, 1037-1048.
16. **Malinowski A., Wilczyński J.:** Immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży. *Ginekol Prakt* 2003, 2, 47-56.
17. **Tauscher A.E., Fleischer A.B. Jr, Phelps K.C., Feldman S.R.:** Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002, 6, 561-570.
18. **Ben-David G., Sheiner E., Hallak M., Levy A.:** Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med* 2008, 53, 183-187.
19. **Wolska H.:** Łuszczycy i choroby z jej kręgu. [w:] *Dermatologia w praktyce*. Wyd. II. M. Błaszczak-Kostanecka, H. Wolska (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2009, 126-137.
20. **Schwarz W., Schell H., Hornstein O.P.:** Testosterone serum levels in male psoriatics. *Arch Dermatol Res* 1981, 270, 370-379.
21. **Humphreys M.S., Waddell J.L.:** Lithium, psoriasis, abnormal glucose tolerance and thyroiddysfunction. *Br J Psychiatry* 1988, 152, 437-438.
22. **Safer J.D., Fraser L.M., Ray S., Holick M.F.:** Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 2001, 11, 717-724.
23. **Safer J.D., Crawford T.M., Fraser L.M., Hoa M., Ray S., Chen T.C. i inni:** Thyroid hormone action on skin: diverging effects of topical versus intraperitoneal administration. *Thyroid* 2003, 13, 159-165.
24. **Arican O., Bilgic K., Koc K.:** The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004, 6, 353-356.
25. **Elias A.R., Barr R.J.:** Low dose oral propylthiouracil in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 1995, 34, 519-520.
26. **Chowdhury M.M., Marks R.:** Oral propylthiouracil for the treatment of resistant plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2001, 12, 81-85.
27. **Abe M., Ohnishi K., Hasegawa M., Aoyama K., Tamura A., Kan C. i inni:** The antipsoriatic effect of thiamazole is not accompanied either by significant changes in blood lymphocyte subsets nor by serum concentration of TNF-alpha. *Eur J Dermatol* 2002, 12, 335-339.
28. **Gul U., Gonul M., Kaya I., Aslan E.:** Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009, 19, 221-223.
29. **Weigl B.A.:** The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. *Int J Dermatol* 2000, 39, 678-688.
30. **Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G.:** Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005, 67, 259-284.
31. **Kim J., Cho D.H., Kim H.S., Kim H.J., Lee J.Y., Cho B.K. i inni:** Expression of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007, 16, 104-109.
32. **Cao J., Papadopoulou N., Kempuraj D., Boucher W.S., Sugimoto K., Cetrulo C.L. i inni:** Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 2005, 174, 7665-7675.
33. **Zbytek B., Mysliwski A., Slominski A., Wortsman J., Wei E.T., Mysliwska J.:** Corticotropin-releasing hormone affects cytokine production in human HaCaT keratinocytes. *Life Sci* 2002, 70, 1013-1021.
34. **Slomiński A., Mihm M.C.:** Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol* 1996, 35, 849-851.
35. **Gorpelioglu C., Gungor E., Alli N.:** Is prolactin involved in ethiopathogenesis of psoriasis? *JEADV* 2008, 22, 1135-1136.
36. **Girolomoni G., Philips J.:** Prolactin stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998, 197, 119-122.
37. **Giausddin A.S., El-Sherif A.I., El-Ojali S.I.:** Prolactin: does it have a role in the pathogenesis of psoriasis? *Dermatologica* 1998, 197, 119-122.
38. **Regana M., Millet P.:** Psoriasis in association with prolactinoma: three cases. *Br J Dermatol* 2000, 143, 864-867.
39. **Buskila D., Sukenik S., Holcberg G., Horowitz J.:** Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptin for hyperprolactinaemia. *J Rheumatol* 1991, 18, 611-612.
40. **Hedman M., Nilsson E., de la Torre B.:** Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992, 10, 25-30.
41. **Priestley G.C., Gawkrödger D.J., Seth J., Going S.M., Hunter J.A.:** Growth hormone levels in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1984, 276, 147-150.
42. **Weber G., Neidhardt M., Schmidt A., Geiger A.:** Correlation of growth hormone and aetiology of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1981, 270, 129-140.
43. **Weber G., Heitz P.U.:** Cytoendocrinological findings in the pituitary glands of patients with psoriasis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988, 119, 501-505.
44. **Maghine M., Borroni G., Larizza D., Lorini R., Girani M.A., Rabbiosi G. i inni:** Relapsing eruptive psoriasis and immunological changes triggered by growth hormone therapy in a growth hormone-deficient girl. *Dermatologica* 1990, 181, 139-141.
45. **Todd D.J., Eedy D.J., McMillan J.C.:** Acromegaly and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1991, 16, 222-223.
46. **Ristow H.J.:** Increased synergistic effect of EGF and IGF-1 on DNA synthesis of cultured psoriatic keratinocytes. *Dermatologica* 1997, 195, 213-219.
47. **Damasiewicz-Bodzek A., Kos-Kudła B., Suwała-Jurczyk B.:** Somatotrophic axis hormones in patients affected with psoriasis. *Neuro Endocrinol Lett* 2005, 26, 724-728.
48. **Björntorp E., Wickelgren R., Bjarnason R., Swanbeck G., Carlsson L.M., Lindahl A.:** No evidence involvement of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997, 109, 661-665.

Otrzymano: 26 X 2009 r.  
Zaakceptowano: 17 XI 2009 r.

# Rola naskórkowego czynnika wzrostu w łuszczycy

## The role of epidermal growth factor in psoriasis

Małgorzata Szterling-Jaworowska, Iwona Flisiak, Anna Baran, Bożena Chodyncka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodyncka

Przegl Dermatol 2009, 96, 435–439

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
łuszczycy, czynniki wzrostu,  
EGF, EGFR.

**KEY WORDS:**  
psoriasis, growth factors, EGF,  
EGFR.

Łuszczycy jest przewlekłą chorobą cechującą się łagodną proliferacją komórek naskórka. Istotą procesu są nadmierne podziały keratynocytów w warstwie podstawnej, przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania oraz nasilenie angiogenezy. Jednym z czynników, na którego rolę w patogenezie łuszczycy zwraca się ostatnio uwagę, jest naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF). Reguluje on wzrost komórek, pobudza ich proliferację i różnicowanie poprzez łączenie się z receptorem EGF (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). W aktywnych zmianach łuszczycowych obserwuje się wzrost zagęszczenia EGFR, równomiernie we wszystkich warstwach naskórka. Zablokowanie przeciwciałem monoklonalnym EGFR hamuje proliferację komórek naskórka. Przedstawione w niniejszej pracy dane potwierdzają znaczenie EGF w organizmie człowieka i patogenezie chorób skóry, wskazując przy tym na celowość pogłębienia badań nad jego rolą w łuszczycy.

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin disease characterized by benign proliferation of epidermal cells. The most important seems to be: excessive divisions of keratinocytes in the basal-cell layer, its abnormal maturation and increase of angiogenesis. Epidermal growth factor (EGF) is regarded as a factor playing probably the major role in pathogenesis of psoriasis. It regulates cell growth, and stimulates proliferation and differentiation through binding with the EGF receptor (EGFR). In active psoriatic lesions regular increase of EGFR expression in all layers of the epidermis is observed. Blockage of EGFR with monoclonal antibodies inhibits proliferation of keratinocytes. In this review article we present data on the importance of EGF in pathogenesis of human skin diseases, indicating the need for further studies on its role in the pathogenesis of psoriasis.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Małgorzata Szterling-  
-Jaworowska  
Klinika Dermatologii  
i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok  
e-mail:  
malgorzataszterling@o2.pl

### WPROWADZENIE

W ostatnich latach przy omawianiu patogenezy różnych chorób coraz więcej uwagi poświęca się roli

czynników wzrostu, których działanie opiera się na mechanizmach autokrynych i parakrynych [1–4]. Czynniki wzrostu są wytwarzane przez różne tkanki, stymulują podziały komórek, związane są z regu-