

## Statusartikel

# Psoriasis er en sygdom med flere kliniske præsentationer

Amanda Kvist-Hansen<sup>1</sup>, Charlotte Näslund-Koch<sup>1</sup> & Lone Skov<sup>1,2</sup>

1) Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V06240401. doi: 10.61409/V06240401

## HOVEDBUDSKABER

- Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsygdom med flere kliniske undertyper.
- For plaque psoriasis har betydningen af IL-23/17-signalerings skabt målrettede og effektive behandlinger.
- Øget viden om sygdomsmekanismerne ved undertyper af psoriasis vil medføre mere individualiseret behandling.

Psoriasis er en af de hyppigste inflammatoriske hudlidelser med en prævalens på 3-4% i den danske befolkning og mere end 60 mio. afficerede på verdensplan [1]. Klinisk ses psoriasis typisk som velafgrænsede hudområder med varierende grad af rødme, infiltration og skældannelse. Psoriasis-elementerne kan optræde med kløe, og faktisk stammer ordet psoriasis fra det oldgræske ord psora, »kløe«. Psoriasis er igennem tiden blevet forvekslet med spedalskhed og anset for at være en smitsom sygdom [2]. Selv nu om dage oplever flere patienter en ubegrundet frygt for smitte i deres møde med andre [3, 4]. At have psoriasis har altid været forbundet med stigmatisering og påvirket livskvalitet [5, 6]. National og international forskning i psoriasis har revolutioneret vores opfattelse af psoriasis, der nu anses som en heterogen arveligt betinget immunmedieret sygdom [7]. Der er de seneste år især sket meget for forståelsen af sygdommens genetik og immunologi, og hvordan dette adskiller sig ved de forskellige psoriasisundertyper, hvilket har ført til betydeligt mere målrettede behandlingsmuligheder.

## Psoriasis opdeles i undertyper baseret på den kliniske præsentation

Betegnelsen psoriasis dækker over flere undertyper, baseret på den kliniske præsentation, der inkluderer plaque psoriasis, guttat psoriasis, erythroderm psoriasis og pustuløs psoriasis (**Figur 1**). Patienterne vil typisk fremstå med en af disse undertyper, men flere undertyper kan dog være til stede samtidigt hos den enkelte patient [8].

**FIGUR 1** Betegnelsen psoriasis dækker over flere undertyper baseret på den kliniske præsentation, der inkluderer plaque psoriasis (psoriasis vulgaris), guttat psoriasis, erythroderm psoriasis og pustuløs psoriasis (lokaliseret på hænder og fødder eller generaliseret). De kliniske fotos: Jørn Jørs Pedersen, fotograf på Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Rigshospitalet.

Alle patienter har givet skriftligt samtykke til brug af deres billeder til denne artikel.

## UNDERTYPER AF PSORIASIS



Hyppigst er plaque psoriasis, som udgør 90% af alle tilfælde (Figur 1) [8]. Plaque psoriasis optræder hos både voksne og børn, ligeligt fordelt mellem køn [7]. Sygdommen kan debutere i alle aldre, dog er det velkendt, at den har to alderstoppe for debut, nemlig omkring 16-22 år og igen omkring 57-60 år [9]. Plaque psoriasis findes oftest symmetrisk på knæ, albuer, lænd/baller og skalpen, men kan optræde på hele kroppen. Invers psoriasis er betegnelsen for plaque psoriasis lokaliseret på de intertriginøse områder (Figur 1). Typisk for inverse elementer er, at de mangler den ellers karakteristiske skældannelse [7, 8]. Negleforandringer er hyppige og ses hos 50% af patienterne [7]. Negleforandringerne inkluderer små punktformede fordybninger (pitting), brune/gullige misfarvninger (oliepletter), hel eller delvis negløløsning og subungval hyperkeratose.

Guttat psoriasis ses hos 2% af patienterne og fremstår som multiple små dråbeformede elementer spredt på kroppen (Figur 1). Mange af patienterne vil have haft en forudgående streptokoktønsillitis. De fleste tilfælde af guttat psoriasis vil gå i sig selv i løbet få uger til måneder, men op til 40% vil få et kronisk forløb og progrediere til plaque psoriasis [7, 8].

Erythroderm psoriasis er karakteriseret ved store konfluerende elementer, ofte med afskalning, der involverer  $\geq 75\%$  af hudoverfladen (Figur 1) [7]. Det er en akut og potentielt livstruende tilstand, som oftest optræder som led i en akut opstået forværring af plaque psoriasis. Denne types ses hos 2% af patienterne [7, 8].

Pustuløs psoriasis opdeles i en generaliseret type og to lokaliserede typer, kendt som pustulosis palmoplantaris og acrodermatitis continua [7]. Generaliseret pustuløs psoriasis er sjælden og karakteriseret ved udtalt rødme, tætstillede sterile pustler og udbredt afskalning (Figur 1). Sygdommens forløb er fluktuerende, og under en akut opblussen har patienterne tit påvirket almentilstand med feber [10]. Generaliseret pustuløs psoriasis kan udløses af hurtig nedtrapning af systemisk og topikal steroid, hypokalcæmi, graviditet og infektion [7]. Pustulosis palmoplantaris afficerer håndflader og fodsåler (Figur 1), hvor acrodermatitis continua er lokaliseret til fingre- og tåspidser. Begge typer er karakteriseret ved smertende elementer med rødme, pustler og varierende grad af hyperkeratose. Ca. 15% af patienter med pustulosis palmoplantaris og 40% af patienter med acrodermatitis

continua har samtidig plaque psoriasis [11]. I modsætning til andre typer af psoriasis optræder de pustuløse typer hyppigere hos kvinder, og for især pustulosis palmoplantaris er der en stærk sammenhæng med rygning [7].

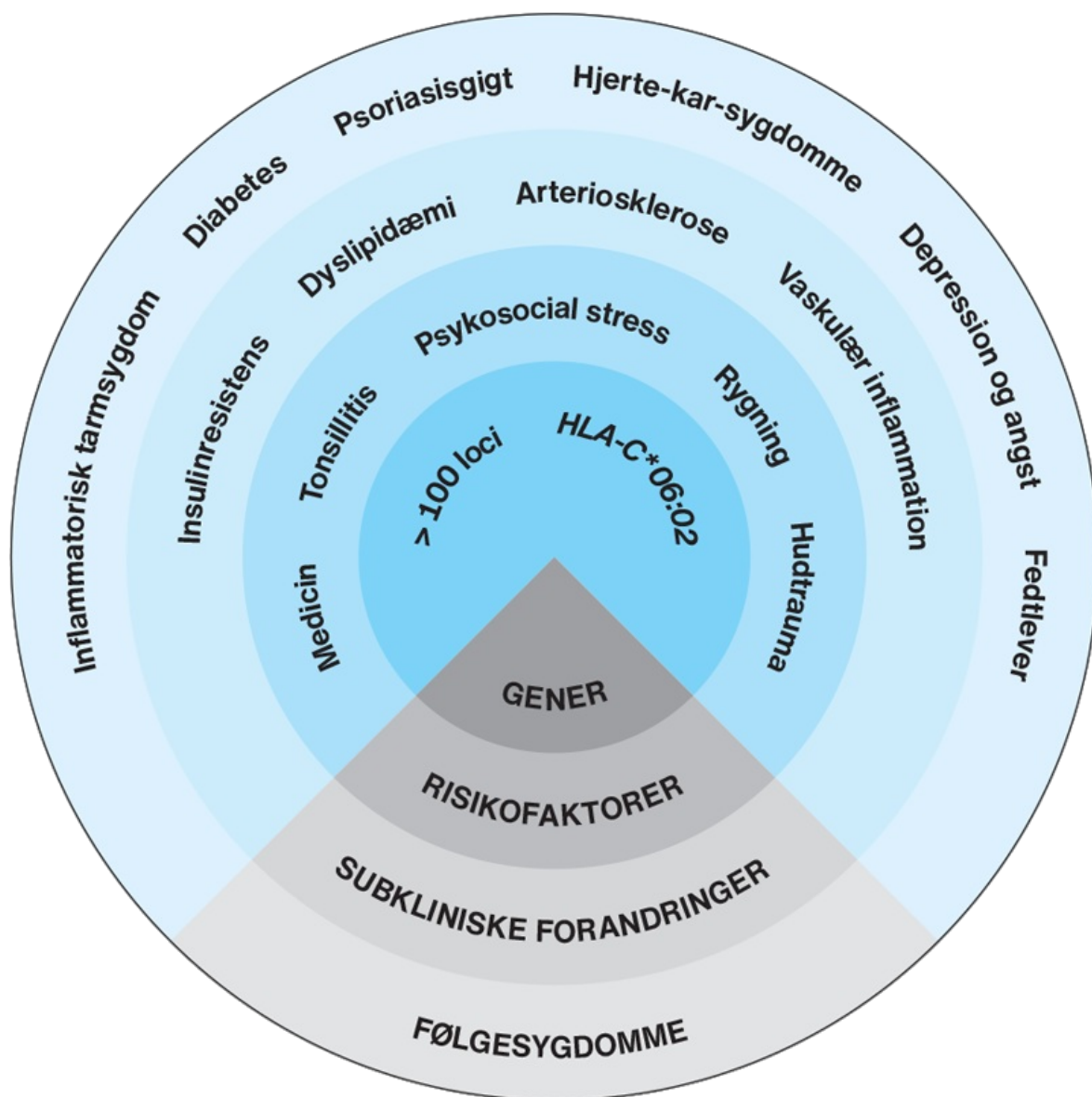
Psoriasisgigt optræder hos omkring 30% af patienterne [12, 13]. Psoriasisgigt er stærkt associeret med negleforandringer, som optræder hos op til 85% af patienter med psoriasisgigt [8, 13]. Oftest vil hud- og neglepsoriasis debutere forud for psoriasisgigt [8, 13]. Psoriasisgigt ses hyppigst som en asymmetrisk oligoarthritis, og fund som daktylitis og entesitis hos patienterne skal føre til undersøgelse for tilstanden [13].

## Et resultat af en interaktion mellem genetik og miljø

Vores forståelse for interaktionen mellem genetik og miljø stammer primært fra studier af plaque psoriasis, men menes overordnet også at være gældende for de øvrige undertyper.

Plaque psoriasis er en arveligt betinget sygdom, som manifesterer sig hos genetisk disponerede individer, der påvirkes af en eller flere miljømæssige risikofaktorer (Figur 2). Disse risikofaktorer inkluderer bl.a. streptokoktonsillitis, traumer af huden, psykosocialt stress, overvægt, visse medikamenter, alkoholoverforbrug og rygning [7]. Plaque psoriasis har et komplekst nedarvningsmønster, og risikoen for at udvikle psoriasis stiger med antallet af afficerede førstegradslægtninge. Fra genome wide association studies foretaget på befolkninger med europæisk afstamning kender vi i dag genetiske varianter på > 100 loci, som er associeret med plaque psoriasis. Den klinisk mest betydningsfulde genetiske variant er *HLA-C\*06:02*, hvor nedarvning af en enkelt allel øger risikoen for plaque psoriasis omkring fem gange [14]. Langt de fleste kendte genetiske varianter koder for funktioner og mekanismer, som er relateret til aktivering af immunsystemet og vedligeholdelse af hudens barriere [15]. Især har fund af genetiske varianter relateret til interleukin (IL)-23/IL-17-signaleringsvejen haft betydning for udviklingen af målrettede behandlinger til psoriasis [15]. Familiær forekomst, tilstedeværelse af *HLA-C\*06:02* og ofte svære sygdomsforløb er associeret med tidlig debut [9, 16]. *HLA-C\*06:02*-varianten er ikke associeret med sen debut eller pustuløs psoriasis. Inden for de seneste år har man fundet ud af, at tilstedeværelsen af *HLA-C\*06:02* også har betydning for responset til visse typer af systemisk psoriasisbehandling [15]. Flere studier peger på, at der er en association mellem *HLA-C\*06:02* og et godt behandlingsrespons på monoklonale antistoffer, der binder til den fælles p40-subunit af IL-12/23 [17, 18]. Desuden ved vi, at den genetiske variant *HLA-B27* er associeret med en øget risiko for udvikling af psoriasisgigt hos patienter med psoriasis [15].

**FIGUR 2** Holistisk illustration af den aktuelle forståelse af plaque psoriasis med årsager – gener og miljømæssige risikofaktorer – samt subkliniske forandringer og følgesygdomme.



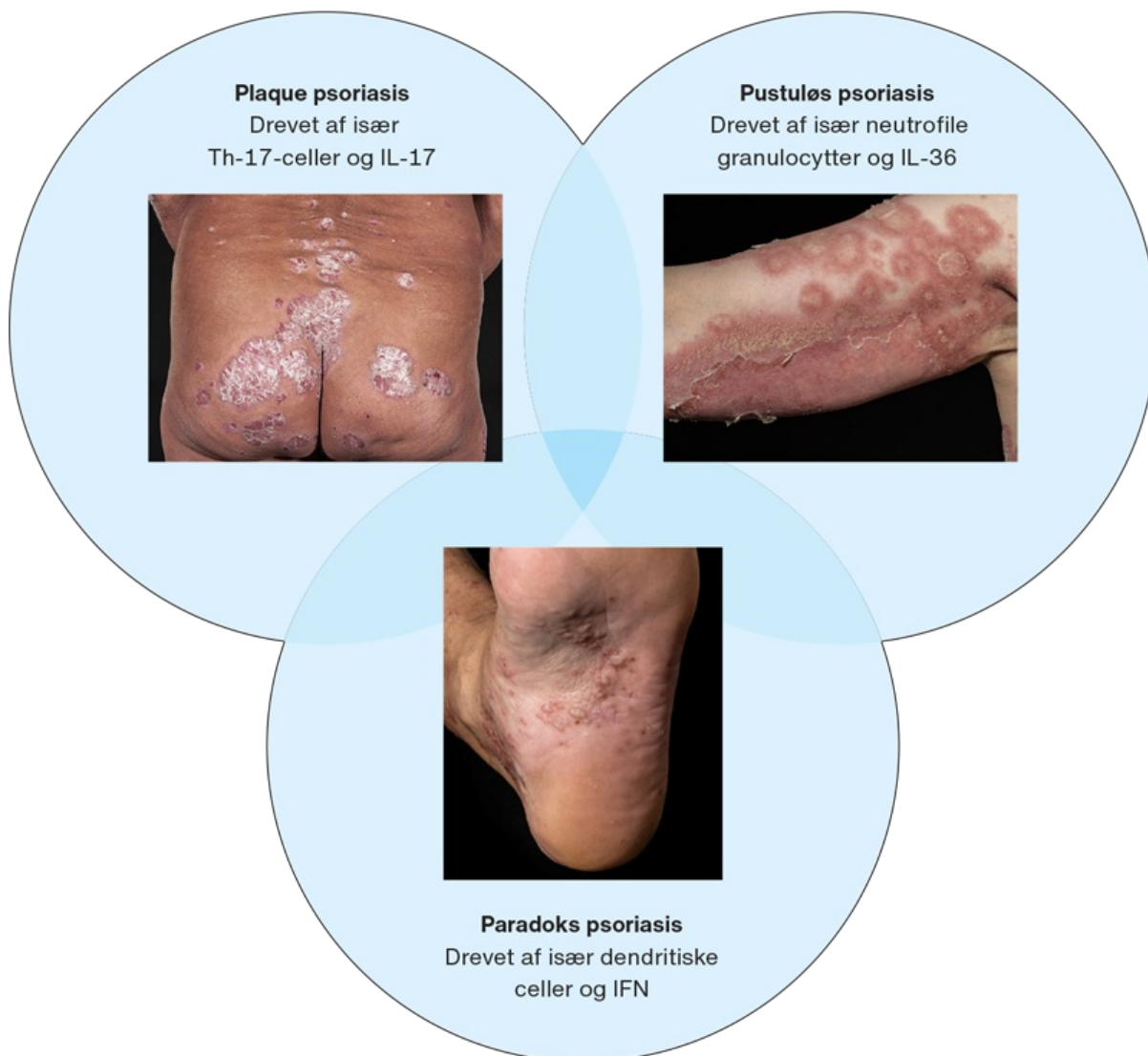
Pustuløs psoriasis er forbundet med mutationer i *IL36RN* og *APIS3* [10, 15]. Frekvensen af patienter med mutationer i *APIS3* er den samme for generaliseret pustuløs psoriasis og de lokaliserede typer. Derimod er frekvensen af patienter med mutationer i *IL36RN* størst for generaliseret pustuløs psoriasis [11]. Begge gener spiller en rolle i det innate immunsystem, specifikt i IL-36- og IL-1-signalering [15]. Denne viden har bidraget til en forståelse af, at innate immunmekanismer har en stor betydning ved pustuløs psoriasis.

#### Inflammationen ved psoriasis er drevet af både innate og adaptive immunmekanismer

Vores viden om de immunologiske mekanismer, som driver hudinflammationen ved psoriasis, er eksploderet

gennem de seneste årtier, og dette har medført en revolution af behandlingen af psoriasis. Der findes aktuelt flere effektive lægemidler rettet mod specifikke immunmekanismer ved psoriasis [7, 8]. Psoriasis beskrives klassisk som en T-cellemediert sygdom, på trods af at både andre immunceller og hudceller også er vigtige for inflammationsprocessen. Inflammationsprocessen kan overordnet inddeles i tre signaleringsveje drevet af hhv. dendritiske celler og interferon (IFN), neutrofile granulocytter og IL-36 samt Th17-celler og IL-23/17 [7]. Selv om alle tre signaleringsveje er vigtige ved psoriasis, ser der ud til at være forskel på, hvilken signaleringsvej der er mest betydningsfuld i de forskellige undertyper af psoriasis (**Figur 3**). Man mener, at flere autoantigener kan spille en rolle for initieringen af inflammationsprocessen, såsom melanocytantigenet ADAMTSL5 og det antimikrobielle peptid LL-37 [7, 19]. Proinflammatoriske cytokiner som TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  og IL-36 frigives i den initiale fase af forskellige celletyper som dendritiske celler, natural killer-T-celler, makrofager, neutrofile granulocytter og keratinocytter. Dette medfører en aktivering af myloide dendritiske celler til produktion og frigivelse af IL-12 og IL-23, der påvirker naive T-cellers differentiering til Th-celler af subtyperne Th1, Th17 og Th22. Fra disse Th-celler frigives yderligere proinflammatoriske cytokiner, hvoraf de vigtigste er IL-17, IL-22 og TNF- $\alpha$ , som påvirker keratinocytterne til proliferation, øget kardannelse i huden og tiltrækning af yderligere immunceller. Hermed opretholdes inflammationen ved en klassisk feed-forward-mekanisme [7, 8, 10].

**FIGUR 3** Psoriasis er en immunmedieret sygdom, som involverer både det innate og adaptive immunsystem. Ved plaque psoriasis har især IL-23/17-signaleringsvejen vist sig at have stor betydning, mens de pustuløse former er drevet af neutrofile granulocytter og IL-36-signaleringsvejen. Ved paradoks psoriasis er et kraftigt IFN-respons fremtrædende.



IFN = interferon; IL = interleukin.

Ved plaque psoriasis har især IL-23/17-signaleringsvejen vist sig at have stor betydning (Figur 3). Dette understøttes af, at de mest effektive behandlinger til plaque psoriasis, vi har i dag, netop hæmmer IL-23 og IL-17, hvorved påvirkningen af keratinocytter normaliseres og feed-forward-mekanismen brydes [7].

Behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere bruges hyppigt til behandling af plaque psoriasis og andre inflammatoriske sygdomme som f.eks. inflammatorisk tarmsygdom med god effekt. Dog er det velkendt, at behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere kan udløse paradokse reaktioner [20]. Disse reaktioner kan ses både som forværring af eksisterende psoriasis eller som nyopstået psoriasis. Især et kraftigt IFN-respons fra dysfunktionelle dendritiske celler menes at være fremtrædende ved paradoks psoriasis (Figur 3) [7, 21].

Ved de pustuløse typer ser det ud til, at især det innate immunrespons relateret til neutrofile granulocytter og IL-

36-signalering har stor betydning (Figur 3). Dette understøttes af de genetiske fund ved pustuløs psoriasis og har givet anledning til udviklingen af et monoklonalt antistof rettet mod IL-36-receptoren. Lægemidlet har vist god effekt ved generaliseret pustuløs psoriasis [22]. Man har dog ikke kunnet vise den samme gode effekt af IL-36-hæmning på de lokaliserede pustuløse typer [23], hvilket indikerer, at disse typer nok adskiller sig både genetisk og immunologisk fra den generaliserede type [11].

## Psoriasis er mere end en hudsygdom

Det er velkendt, at patienter med psoriasis ofte har multimorbiditet (Figur 2). Epidemiologiske studier har vist, at patienter med psoriasis ud over øget risiko for psoriasisgigt har en øget risiko for diabetes, hjerte-kar-sygdom, metabolisk syndrom, inflammatorisk tarmsygdom, leversygdom, nyresygdom og depression [24, 25]. Der er fortsat diskussion om, hvorvidt dette overvejende skyldes livsstilfaktorer, eller om psoriasis udgør en selvstændig risikofaktor. Dog er den generelle opfattelse, at begge dele har betydning. Patienter med psoriasis har ud over den synlige inflammation i huden også low-grade systemisk inflammation, som kan måles i blodet ved bl.a. forhøjede niveauer af high-sensitivity C-reaktivt protein og proinflammatoriske cytokiner [26-28]. Genetikken ser ud til have betydning for udvikling af følgesygdomme. F.eks. er det at være *HLA-C\*06:02*-negativ blevet forbundet med en højere prævalens af kardiometabolisk sygdom hos patienter med psoriasis [29].

## Konklusion

Der er sket meget med vores viden og opfattelse af psoriasis de seneste år. Især har fremskridt inden for genetik og immunologi gjort, at vi i dag har flere meget effektive behandlinger til plaque psoriasis. Det meste af vores viden stammer fra og er relateret til plaque psoriasis, men der begynder også at komme mere viden om de andre undertyper, og hvordan de adskiller sig fra plaque psoriasis. En fortsat aktiv forskningsinteresse i sammenhænge mellem kliniske præsentationer, genetik, immunologi, behandlingsrespons og følgesygdomme vil bane vejen for stratificeret og personlig medicin i fremtidens behandling af psoriasis.

**Korrespondance** Lone Skov. E-mail: [lone.skov.02@regionh.dk](mailto:lone.skov.02@regionh.dk)

**Antaget** 6. august 2024

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 11. november 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V06240401

**doi** 10.61409/V06240401

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Psoriasis is a disease with several clinical presentations

Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease with several clinical subtypes. Recent discoveries in the genetics and immunology of the disease, particularly in plaque psoriasis, have revolutionised the treatment of patients with psoriasis. An understanding of the differences in genetics and immunology between different psoriasis subtypes is emerging. This review finds that the unraveling of the links between clinical presentation,

genetics, immunology, treatment response, and comorbidities will allow for more individualised treatment of patients with psoriasis in the future.

## REFERENCER

1. World Health Organization. Global report on psoriasis, 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565189> (5. jun 2024)
2. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(5 Pt 1):863-6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70101-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70101-1)
3. Pearl RL, Wan MT, Takeshita J, Gelfand JM. Stigmatizing attitudes toward persons with psoriasis among laypersons and medical students. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1556-1563. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.014>
4. Rasmussen MK, Enger M, Dahlborn AK et al. The importance of achieving clear or almost clear skin for patients: results from the Nordic countries of the global. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(2):158-163. <https://doi.org/10.2340/00015555-3048>
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401-7. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70112-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70112-x)
6. Randa H, Todberg T, Skov L et al. Health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):555-563. <https://doi.org/10.2340/00015555-2600>
7. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10251):1301-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA.* 2020;323(19):1945-1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
9. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(85\)70188-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(85)70188-0)
10. Bachelez H, Barker J, Burden AD et al. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(10):1033-1047. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2116003>
11. Twelves S, Mostafa A, Dand N et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.038>
12. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-265.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>
13. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>
14. Dand N, Stuart PE, Bowes J et al. GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. medRxiv. 2023:2023.10.04.23296543. <https://doi.org/10.1101/2023.10.04.23296543> (preprint).
15. Dand N, Mahil SK, Capon F et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00030. <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
16. Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A et al. Significantly earlier age at onset for the HLA-Cw6-positive than for the Cw6-negative psoriatic sibling. *J Invest Dermatol.* 1997;109(5):695-6. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338329>
17. Van Vugt LJ, van Den Reek JMPA, Hannink G et al. Association of HLA-C\*06:02 status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):708-715. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0098>
18. Siewertsen M, Al-Sofi R, Dridi H et al. Association between HLA-Cw6 and response to treatment with biologics in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(5):e611-e614. <https://doi.org/10.1111/jdv.18870>
19. Monreal MTM, Kvist-Hansen A, Massarenti L et al. Characterization of circulating extracellular traps and immune responses to citrullinated LL37 in psoriasis. *Front Immunol.* 2023;14:1247592. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1247592>
20. Thein D, Egeberg A, Skov L, Loft N. Absolute and relative risk of new-onset psoriasis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$



- inhibitor treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2022;158(9):997-1004. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.2360>
21. Maronese CA, Costanzo A, Gilliet M, Marzano AV. Paradoxical psoriasis: from its many faces to possible shared therapeutic targets. *J Invest Dermatol.* 2024;144(9):2084-2085. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.03.007>
  22. Morita A, Strober B, Burden AD et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10412):1541-1551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01378-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01378-8)
  23. Burden AD, Bissonnette R, Navarini AA et al. Spesolimab efficacy and safety in patients with moderate-to-severe palmoplantar pustulosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb, dose-finding study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(10):2279-2297. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01002-1>
  24. Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>
  25. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Skov L, Hansen PR. Psoriasisikomorbiditet er mere end psoriasisarthritis. *Ugeskr Læger.* 2018;180:V07170526
  26. Niknezhad N, Haghghatkah HR, Zargari O et al. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in detecting subclinical atherosclerosis in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13628. <https://doi.org/10.1111/dth.13628>
  27. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-9. <https://doi.org/10.1155/MI.2005.273>
  28. Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6111. <https://doi.org/10.3390/ijms24076111>
  29. Douroudis K, Ramessur R, Barbosa IA et al. Differences in clinical features and comorbid burden between HLA-C\*06:02 carrier groups in >9,000 people with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2022;142(6):1617-1628.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.446>