

Psoriasisde Genetik Bulgular

GENETIC FINDINGS IN PSORIASIS

Tuğba OSKAY*, Nihal KUNDAKÇI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Psoriasis ortalama toplumun %2'sini etkileyen, kronik enflamatuvar bir dermatittir. 1801 yılında Willian tarafından ayrı bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen patogenetik mekanizmalar araştırmacıların uzun yıllardır gözünden kaçmıştır. Hastalığın ekspresyonunda genetik faktörler büyük önem taşırlar. Birçok çalışma ailesel yatkınlığı göstermektedir ancak Mendel kalıtım paternleri net olarak açıklanamamıştır. Multifaktöriyel kalıtım genetik geçişte temel alınmaktadır. Ayrıca hastalığın başlangıcında ve nüksünde çevresel faktörler belirgin rol oynarlar. Aile, ikiz, soyağacı ve HLA analizleri multifaktöriyel geçişi desteklemektedir. Son birkaç yıl içinde moleküler genetik analizleri psoriasisde yeni gelişmelere yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Genetik

T Klin Dermatoloji 2000, 10:139-145

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory dermatitis, affecting approximately 2% of the population. Although the skin disease psoriasis was first described as a distinct disease in 1801 by Willian, its pathogenic mechanisms have eluded investigators for decades. Genetic factors are likely to be of fundamental importance in the expression of the disease. Most studies have shown familial aggregation, but no clear Mendelian pattern of inheritance has emerged. It appears that genetic transmission is based on multifactorial inheritance. Environmental factors also play a significant role as triggering factors in the onset or recurrence of the disease. This is supported by census, family, twin and HLA analyses. In the last few years, molecular genetics analyses have permitted novel insights into psoriasis.

Key Words: Psoriasis, Genetics

T Klin J Dermatol 2000, 10:139-145

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, parlak sedefi-beyaz skuamlarla karakterize kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. İlk defa 1801 yılında Willian tarafından ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanan psoriasisin etyolojisi ve patogenezi günümüzde henüz net olarak aydınlatılamamıştır (1,2).

Psoriasisin tetiklenmesinde ve oluşan enflamatuvar sürecin devamında keratinositlerden ve enflamatuvar hücrelerden salgılanan sitokinlerin yer aldığı düşünülmekte, buna bağlı olarak da psoriasisin immünolojik bir deri hastalığı olduğu ileri

Geliş Tarihi: 13.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tuğba OSKAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
06100, Sımanpazarı, ANKARA

T Klin J Dermatol 2000, 10

sürülmektedir. Psoriasisin hücrel ve moleküler özelliklerinin ise halen bilinen herhangi bir tek sitokin veya hücre uyarı yolu ile açıklanması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle psoriasisin sitokinler veya eikosonoidlerin birleşik etkileri ile keratinosit, lenfosit, nötrofil, endotel hücreleri ve diğer bağ dokusu /aksesuar hücrelerde oluşan fizyolojik değişikliklerin yer aldığı bir doku fenotipi olduğu düşünülmektedir. Psoriasisin genetik olarak predispoze kişilerde yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle başladığı kabul edilmektedir. Tetikleyici faktörlerin hangi mekanizmalarla psoriasis başlattıkları henüz tam olarak açıklanmamış olmasına karşın, stres, streptokok enfeksiyonları ve çeşitli çevresel faktörler tarafından bu sürecin immünolojik mekanizmaları harekete geçirerek başlattığı düşünülmektedir (1-3,5-9).

Süperantijenler psoriasis gelişmesindeki anahtar olayları tetikleyen olasılıklar olarak belir-

lenmiştir. Efektör hücre kaskadının bakteriyel süperantijenlerle başladığı, süperantijenlerin bu işi CD4 hücre alt grubunun periferik toleransını bozarak yaptığı tartışılmaktadır. Streptokoksik M proteinleri ile myosin, vimentin ve HLA antijenleriyle ortak epitoplara taşımaktadır. Aktif psoriasisde bu ortak epitoplara karşı T helper cevabı saptanmıştır (1-3,9,11).

Psoriasisde, genetik defektin T lenfositlerde, antijen sunan hücrelerde veya keratinositlerde olma veya tüm hücrelerde kombine bir bozukluk olma ihtimali vardır. T lenfositlerde TCR V geni kullanımında kısıtlama olabilir. Bu durum özellikle streptokokkal antijenlerin psoriasisdeki rolü ile ilgili olabilir. Streptokokkal M5 proteini selektif olarak T hücrelerini aktive eden süperantijen olarak davranır. Alternatif olarak epidermal hiperproliferasyonu kontrol eden inhibitör faktörlerin üretiminde rolü olan CD8 supressör T hücrelerinin fonksiyonunda bozukluk olabilir. Antisitokinler veya IL10 gibi sitokinlerin sentezini inhibe eden diğer potansiyel inhibitör faktörler, başta gama interferon ya hiç yoktur ya da çok düşük konsantrasyonda bulunur. Genetik defekt, antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu etkiliyor olabilir. Öyle ki antijenler deriden elimine edilemez ve birikir. Bu da T hücrelerini stimüle eder ve psoriatik süreç devam eder. Antijen sunan hücrelerde varlığı gösterilen HLA DR 7 antijeninin psoriasis ile güçlü birlikteliği bu görüşü desteklemektedir. Psoriasisdeki genetik defektin keratinositler ve bunların sitokinlere cevabının bozukluğu olması olasılığı bulunmaktadır. Psoriatik keratinositlerin gama interferonun büyümeyi inhibe edici etkisine cevabının azalması, TNF-alfa ve TGF-beta gibi diğer inhibitör sitokinleri de etkilemektedir. Ayrıca psoriatiklerin keratinositleri stimülatör sitokinlere anormal cevap vermektedirler. Psoriatik keratinositlerin uyardığı sitokinlerin stimülasyondaki rolleri normal derideki keratinositlerden farklıdır. Bu durum da olayı uzun süreli yapar (1,2,9-11).

Psoriasisin gelecekteki tedavisi antisitokin tedaviyi içerebilecektir. Fakat çok kompleks olan bu ağ içinde tek bir sitokin üzerinden bu tedavinin yapılması mümkün görülmemektedir. Direkt olarak T hücrelerine karşı tedavi, anti CD4 monoklonal antikorları ile veya bunların deriye migrasyonuna karşı adhezyon moleküllerinin veya bunların li-

gandlarının kullanımı ile daha etkilidir. Bununla birlikte bu tedavilerin hepsi nonspesifiktir ve normal insan immün defans mekanizmalarını etkilemektedir. Antijen spesifik T hücrelerini hedefleyen tedaviler daha uygun olabilir. Gelecekte hastalığa yol açan T hücrelerin subpatojenik dozları ile T hücre vaksinasyonunun yapılmasıyla regülasyon T hücrelerinin uyarılması, aktivitenin kontrol altına alınması, azaltılmasını sağlar. Alternatif olarak, eğer TCR V geni kullanımı kısıtlılığı gösterilmişse TCR peptidleri ile immünizasyon da mümkün olabilecektir. Diğer bir yaklaşım, MHC antijenlerinin sentetik peptidlerle bloke edilmesi olabilir. Bu peptidler hastalığı ortaya çıkaran antijenik peptidlerle değiştirir (9-11).

Psoriasisin toplumdaki gerçek sıklığı kesin saptanabilmiş değildir. Dermatozların %1-3'ünü oluşturduğu kabul edilir (4). Kuzey ülkelerinde %5 civarında iken, Çin'de 6.5 milyon kişide %0.123 olarak saptanmıştır. Psoriasis prevalansı farklı etnik toplumlarda ve coğrafik alanlarda değişiklik gösterir. Beyaz ırkta çok fazla görülürken, Japonlarda, zencilerde ve kızıl derililerde ise çok nadirdir. Birçok çalışmada iklim koşullarının dağılımda önemli bir rolünün bulunmadığı vurgulanmış, HLA sistemi ile birlikteliğin önemi üzerinde durulmuştur (1-4,6).

Psoriasisde genetik predispozisyona ilişkin araştırmalar uzun süredir yapılmaktadır. Populasyon çalışmaları, ikiz çalışmaları, aile ağacı incelenmesi, HLA asosiasyonları ve moleküler biyoloji alanındaki çalışmalar psoriasisin kalıtsal bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ancak hastalığın belirli bir derecede kalıtsal geçişli olduğu kabul edilmekte ve psoriasisli ailelere bir çok toplumda rastlanabilmektedir. Bu kalıtsal geçişin hastalar arasındaki yüzdesi bilinmediği gibi geçişin şekli de net olarak saptanamamıştır. Her ne kadar herediter mekanizmalar tam olarak bilinmiyorsa da bazı çalışmalarda otozomal dominant bir geçiş yanında komplike resesif bir geçişten de söz edilmektedir (1,2,4-7). Fakat son yıllarda psoriasisde kalıtımın, klasik Mendel kurallarından farklı olarak multipl lokusta multifaktöriyel ve poligenik olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu şekilde, aktarılanın psoriasisde yatkınlık olduğu, bu zemin üzerinde hastalığın çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmakta olduğu görüşü kabul edilmektedir (1-4,8).

Psoriasis bazen ailede birden fazla kişide bulunduğu uzun zamandır dikkat çekmektedir. Familial çalışmalar birinci derece akrabalarda ve akraba evliliği olanlarda belirgin bir risk oranı fazlalığını vurgulamaktadır. Psoriasisde aile anamnezinin pozitifliği çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında bulunmaktadır. Anne ve babasında hastalığın bulunması halinde çocuklarda ortaya çıkma oranı %15-25 arasında değişmektedir. Anne ve babasında hastalığın bulunmaması durumunda diğer kardeşlerde psoriasis görülme oranı %7-8 olmaktadır (1-3,8,15). Birkaç geniş toplum taramasında parental cinsiyetin etkili olduğunu düşündürülen bulgular elde edilmiştir. Genomik "imprinting" yöntemiyle hasta kişinin anne ya da baba olmasının çocuklar üzerindeki riski araştırıldığında babanın psoriasisli olmasının riski arttırdığı ve birden fazla genin etkilendiği anlaşılmaktadır (8).

Psoriasisde genetik bulgular ilk defa epidemiyolojik anket çalışmaları ile sağlanmıştır. Hellgren'in İsveç'te yaptığı bir çalışmada 39 000 kişide prevalans %1.97, birinci derece akrabalarda prevalans %7.8, ikinci derece akrabalarda ise %2.29 oranında bulunmuştur. Lomholt, Faroe adalarında yaptığı 11 000 kişiyi içeren çalışmasında psoriasis prevalansını %2.8 olarak bulmuş, psoriasisli olguların %91'inde birinci veya ikinci derece akrabalarının birinde psoriasis olduğunu saptamıştır (1-3,7,8).

İkizlerde de psoriasis görülme oranında artış olmaktadır. 1974'de Farber, Stanford'da yaptığı retrospektif bir çalışmada 80 monozigotda konkordans oranını %70, 60 dizigotta ise %23 olarak saptamıştır (12). Danimarkalı ikiz kayıtlarına dayanan iki çalışmaya göre "pair-wise" uyum oranı dizigot ikizlerde 0.14 iken, monozigot ikizlerde 0.64 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda psoriasis monozigot ikizlerdeki konkordans oranı %65-72, dizigot ikizlerde ise %15-30 olarak saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın %100'e ulaşmaması çevresel faktörlerin önemini vurgulamaktadır (1-3,8,13).

Çeşitli soyağacı incelemelerinde psoriasis Mendel kanunlarına göre geçiş göstermektedir. Abele, çalışmasında A.B.D'de 815 kişiden 537'sinin akraba ve sadece 44 kişinin psoriasis olduğunu saptamış, akrabalarda psoriasis otozomal dominant kalıtım paterniyle ve %60 inkom-

plet penetrans göstererek oluştuğunu ileri sürmüştür (5). Watson, çalışmasında ebeveynler psoriasisli ise otozomal dominant tek gen modelini, Steinberg ise "double" resesif modeli savunmaktadır (7). Ancak bu çalışmalar bütün psoriasisli olgular aile öyküsü vermedikleri için ebeveynler etkilenmediğinde çocuklarda psoriasis oluşumunu açıklayamamaktadır. Otörler sporadik olguların küçük akraba topluluklarında birden fazla genin etkilenmesiyle sonradan oluştuğunu düşünmektedirler(1,8,14-17).

156 psoriasislinin ailelerinde saptanan 496 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %2'sinin hem anne hem babasında, %34'ünün ise anne ve babasından birinde hastalık saptanırken, %64'ünün ebeveynlerinin hiçbirinde hastalık bulunmamıştır (1,3,8). Çeşitli çalışmalarda ailesinde psoriasis olanlarda hastalığın daha erken başladığı saptanmıştır. Özellikle kadınlarda başlama yaşının 10 yıl kadar daha erkene indiği, psoriasisli olguların kardeşlerinde 15 yaşından önce başlama 30 yaşından sonra başlamaya göre üç kat daha fazla görülmüştür (1,2,14,15). Watson ve arkadaşları 698 psoriasisli olgunun kardeşlerinde psoriasis insidansını analiz etmişlerdir. 1.grupta ebeveynlerin hiçbirinde psoriasis yokken, kardeşlerde %7.5, 2.grupta ebeveynlerden birinde psoriasis varken, kardeşlerde %15, 3. grupta ebeveynlerin ikisinde de varsa kardeşlerde %50 oranında saptamışlardır (1-3,8).

Patogenezinde immünogenetik faktörlerin olduğundan şüphelenilen ve insan lökosit antijenleri (HLA) birlikteliğinin belirgin olduğu çok sayıda hastalıktan biri de psoriasisdir. Aile hikayesi olmayan olgularda HLA alellerinin bulunması ebeveynleri psoriasisli olmadığında çocuklarda oluşan psoriasisli açıklamaktadır (1-3,16,19-21). Psoriasisli olgularda HLA antijen ekspresyonunun T lenfositleri üzerinde artması antijenlerin algılanarak hastalığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Genel toplumdaki orana göre HLA taşıyan kişinin psoriasis olma zorunluluğu bulunmamakla birlikte, hastalığın göreceli riski önemli derecede artmaktadır (3,20-22,24).

Sınıf 1 Antijenler: Russel ve arkadaşları, ilk defa 1972 yılında psoriasis ile HLA B13 antijeni birlikteliğini bildirmişlerdir (23). Aynı yıllarda, Zacharia, olgularında HLA B27 ve B37 antijen-

lerinin normal popülasyona göre fazla olduğunu saptamıştır. 1977 de ilk defa B aleline ek olarak C aleli birlikteliği Reyder, Svejgard, Tiilikainen ve Brenner tarafından yayınlanmış, 1980'de BW57, BW58 birlikteliği bildirilmiştir. HLA CW6 ile birliktelik gösteren tek hastalık psoriasis olduğu için hastalığın spesifik markırı olarak kabul edilmektedir. Otörler CW6 ile birlikteliğin yanısıra erken başlangıç ile HLA B13, B17, B37, CW6 arasında bir korelasyon kurmuşlardır. Karvonen HLA B13, B37 paterni ile hastalığın klinik ekspresyonu, başlangıç yaşı ve relapsların sıklığı arasında bir bağıntı kurmaya çalışmıştır. Svejgard ise geniş serili olgularında ilk defa HLA sıklığı ile psoriasis başlangıç paterni arasında farklılığa dikkat çekmiştir (1-3,20-26,28).

1985'de Henseler ve Christophers psoriasisde başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında saptanan bazı ilişkilere dayanarak psoriasisin klinik bulguları tamamen aynı fakat, başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (1-3,21).

Tip I psoriasis; erken başlangıç, şiddetli klinik seyir, sık relaps, familial özellik ve HLA CW6, DR7, B13,B57 ile sıklıkla birliktelik göstermektedir.

Tip II psoriasisde ise geç başlangıç, aile öyküsünün olmaması, HLA CW2 ve B27 ile birliktelik görülmektedir.

Birçok çalışma HLA CW6 ile tip 1 psoriasis arasındaki güçlü birlikteliği desteklemektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada hastalarda %76 oranında CW6 birlikteliği ve psoriasisin erken yaşta başladığı saptanmıştır. Bu topluluklarda CW6 kontrol grubunda ise %20 olarak bulunmuş ve hastalık için relatif risk 11 olarak hesaplanmıştır. Japonlarda ise bu antijen nadir olduğu için, kontrol grubunda %2.7, psoriatik olgularda ise %23 olarak bulunduğu görülmüş ve hastalık için relatif risk 10.7 olarak saptanmıştır (21-26,28,30). 2100 psoriasis vulgarisli olguda başlangıç yaşı değerlendirildiğinde 2 pik saptanmıştır. 1. pik kadınlarda 16 yaşında, erkeklerde ise 22 yaşında gözlenirken 2. pik 50-60 yaş arasında her iki cinsiyette görülmüştür. Erken başlayan olgularda %85 oranında HLA CW6 pozitifliği saptanırken geç başlayanlarda ise HLA CW6 %15 oranında bulunmuştur (30).

Sınıf 2 Antijenler: Psoriasisde DR7 antijeni birlikteliği ilk defa Hawkins ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.Yapılan bir prospektif çalışmada 91 olgu üzerinde serolojik metodlarla HLA sınıf 1 ve 2, başlangıç yaşına göre araştırılmıştır. %91.6 oranında CW6 ve DR7 birlikteliği bulunmuştur. Erken başlangıç gösteren grupta CW6 %70, DR7 %80.4 belirgin olarak yüksek bulunurken, geç başlangıç gösteren grupta ise CW6 negatif, DR7 ise %28.6 olarak saptanmıştır (1-3,21-24,27).

NonHLA Antijenleri: Psoriasis ile sınıf 1 ve 2 antijenlerinin birlikteliği sadece genetik yatkınlığın bir kısmını açıklamaktadır. Diğer belirleyici genlerin MHC'nin farklı komponentleriyle ilişkide olduğu düşünülmektedir. 6. kromozom üzerinde kompleman ile HLA antijenleri arasında yer alan TNF, HSP 60, S genlerindeki yapısal farklılıklar ve ekspresyonlarındaki değişikliğin genetik yatkınlıkta rol oynayabileceği de düşünülmektedir (3). Nakagawa ve arkadaşları normal popülasyonda %7 oranında görülen A2-CW11-BW46-C2C-HSP-C4A4-C4B2-DRW8 haplotiplerini 79 psoriasisli Japon hastada %23 oranında saptamışlardır (21).

Psoriatik fenotipte bir homojenite olmaması, HLA ve kalıtsallıkla birlikteliğinde artış olması, juvenil çıkışlı hastalığın insüline bağımlı diabetes mellitusa benzetilmesi yanında psoriasis genetik olarak karmaşık bir hastalıktır ve "linkage" analiz yoluyla da günümüzde yeterli veri elde edilememektedir. Kalıtsallık, epidemiyolojik verilerle beraber ele alındığında HLA'ya ek olarak bir veya daha fazla sayıda lokusun psoriasis gelişiminden veya predispozisyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3,33).

Moleküler biyoloji yöntemleri sayesinde 1994'ten beri farklı genetik lokuslar belirlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarla tanımlanan kromozomlar üzerindeki eğilim geninin varlığı doğrulanmıştır. Birçok çalışmada parametrik ve nonparametrik bağlantı analizleriyle psoriasis yatkınlığında rolü olan 2p, 4q, 6p, 8q, 17q, 20p gen lokuslarının haritası çıkarılmıştır. Gen defektlerinin restriksiyon enzimi parça uzunluk polimorfizmi, PCR metoduyla gen amplifikasyonu, allel spesifik oligonükleotid problemlerle mikrosatellit tekrarların kullanılması gibi yöntemlerde polimorfik DNA markırlarıyla psoriasis neden olan DNA bölgesi kontrollerle karşılaştırılarak elde edilebilmektedir (1-3,8,32-36).

Bhlareo ve arkadaşları A.B.D.'de 8 ayrı aile üzerinde polimorfik satellit yöntemiyle genom araştırmasında psoriasis yatkınlığının 17q kromozomunun uzun bacağındaki loküsdeki genle ilişkili olduğunu saptamışlardır. Daha sonra Trembath ve arkadaşları da 78 ailede aynı loküsde gen defektini saptamışlar psoriasisin otozomal dominant inkomplet penetrans kalıtım gösterdiğini iddia etmişler ve bu gen defektini PSORS2- D17S784 olarak tanımlamışlardır (3,33,36). Matthews ise 5 İrlandalı ve 1 İngiliz ailede 4 nolu kromozomun uzun bacağında PSORS3-D4S1535 gen defektini tanımlamıştır. 78 ailede yapılan başka bir çalışmada ise 6. kromozomun kısa bacağında HLA C lokusunda PSORS1 gen defektini tanımlanmıştır. HLA CW6 ile sık birlikteliğin görülmesi gen defektini desteklemektedir (3,33). Enlund ve arkadaşları 104 İsveçli ailede bağlantı analiz çalışmalarında 6.kromozomun D6S276 lokusunda gen defektini saptamışlardır (35). Capon, 22 İtalyan ailede mikrosatellit yöntemiyle 6p, 17q gen defektlerini bulmuş, genom "wide scan" incelemesinde ise bu lokuslardan farklı olarak 1q21'de (D1S305) de bağlantı bulunmuştur (34). Psoriasis (S100A7), S100 gen ailesinin yeni bir üyesi olarak 1q21 de lokalize epidermal diferansiyasyon kompleksi olarak tanımlanmıştır. İlk defa psoriasisli olgularda bulunan psoriasis spinal hücreli karsinoma ve meme karsinomunda da tanısal markır olarak kullanılmaktadır (37).

Birlikte görülebilen psoriasis ve Crohn hastalığına neden olan gen defektini 16 kromozomda saptanmıştır (33). Ayrıca, 2q-8q-20q da gen defektini olan aileler incelendiğinde 3 generasyon boyunca psoriasis ve multipl eksozoz birlikteliği de bildirilmiştir (33). 17 kromozomda psoriasisden başka HIV geninde de defekt saptanmıştır. Bu da son yıllarda psoriasis ve psoriatik artrit ile HIV enfeksiyonu birlikteliğinin sık görülmesini açıklamaktadır (11,36).

Generalize püstüleri psoriasis ile HLA B27 arasında kuvvetli birliktelik birçok olguda bildirilmiştir. Püstüleri psoriasisli olgularda güçlü bir aile anamnezi vardır (1,2,25). Japonya'da 26 olguda HLA B46 özellikle generalize püstüleri psoriasislilerde ve psoriasis vulgaris öyküsü olanlarda yüksek bulunmuştur. Ayrıca psoriasis vulgarisi olmayan olgularda bağlantı analiziyle genotip incelemesinde HLA DQB1*0303 alelinin 55.

pozisyonunda prolin aminoasitinde bozukluk olduğu saptanmıştır (38).

Lokalize püstüleri psoriasisde genellikle palmoplantar lezyonların dışında klasik bir psoriasis vulgaris lezyonu bulunur. HLA antijenleriyle birliktelik gösteren olgularda tırnak ve artrit görülme oranı vulgar tipe göre daha fazladır (16). Word ve arkadaşları 93 palmoplantar püstüleri psoriasis olgusunda HLA B13, BW17 birlikteliğinde belirgin düşüklük; B8, BW35, B27'de ise belirgin yükseklik saptamışlardır(39). Svejgard 156 psoriasis vulgaris, 31 püstüleri psoriasisli olguda HLA incelemelerinde benzer sonuçlar bildirmiştir (40). Zachariae, 97 püstüleri psoriasisli olguda, lokalize seyir ve HLA BW35 antijen birlikteliğini normal popülasyona göre oldukça anlamlı bulmuştur (25). HLA B27 psoriatik artrit, Reiter sendromu, ankilozan spondilit, enflamatuar barsak hastalıkları, HIV enfeksiyonu ve iritisde de artmış sıklıkta bulunmaktadır. HLA B27 pozitif olgularda ileri yaşlarda seronegatif artrit gelişmesi yönünden dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (1-3,31,33,41,42). HLA ile birliktelik göstermeyen püstüleri psoriasisli olguların akrabalarında yüksek oranda püstüleri psoriasis ve psoriasis vulgaris saptanması genetik yatkınlıkta HLA antijenlerinin tek başına sorumlu olmadığını göstermektedir. Ancak henüz böyle bir gen defektini tanımlanmamıştır. Bu bulgulara göre püstüleri psoriasis ile HLA birlikteliğinin vurgulanması dışında psoriasis vulgaris ve püstüleri psoriasisin farklı immünogenetik mekanizmalarla oluştuğu ve iki ayrı hastalık antitesi olduğu ileri sürülmüştür (38-40).

Psoriasis gibi psoriatik artrit de etyopatogenezini net olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Kalıtımın psoriasis gibi multifaktöriyel ve poligenik olarak oluştuğu düşünülmektedir. Psoriatik artritli hastaların birinci derece akrabalarında psoriatik artrit ve psoriasis vulgaris oldukça sık görülmektedir (1,2,31,41,42). HLA B27 spinal tutulumu olanlarda %80 oranında, periferik eklem tutulumunda %20 oranında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada psoriatik artrit sıklığı incelendiğinde psoriasisli olgularda %21, psoriatik artritli olgularda ise %5.5 olarak saptanmıştır. Periferik eklem tutulumuyla HLA B38 arasında kuvvetli birliktelik görülürken DR4 antijeni sap-

tanalarda artrit şiddetli olmaktadır. HLA B13, HLA B27 ve HLA A2 birlikteliği görülen olgularda periferik artirit ve sakroileit birlikte sık görülür ve kliniği ağır seyretmektedir (31,41,42). McEven ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 76 psoriatik artritli olguda 51'inin distal interfalangial eklem tutulumu ve psoriatik tırnak değişikliği gösterdiği, RF incelemesinin negatif olduğu ve HLA B27 ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır (31). Reed ve Becker ise artritin püstüler psoriasis ve HLA B27 ile birlikteliğine dikkat çekmişlerdir. Ağır şekil bozukluğu ve destrüksiyonla seyreden Arthritis mutilans tablosunda HLA B27 pozitifliği belirgin derecede yüksek bulunmuştur (41,42).

Psoriasis multifaktöriyel poligenik birçok hastalık ile birlikte sık görülür. Epidemiyolojik anketlerle 159 200 İsveçli üzerinde yapılan çalışmada belirlenen 372 psoriasisli olgunun yüksek oranda viral enfeksiyon, ürtiker, alkolizm, hipertansiyon, pnömoni, siroz ve romatoid artrit beraberliği gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca diabetes mellitus, obesite, myokard enfarktüsü, asthmanın kadınlarda, ankilozan spondilit ve iritis ise erkeklerde sık görülmüştür (3,43). Atopik dermatit, ekzema herpetikum, ürtiker, impetigo kontagiyosa ve allerjik kontakt dermatit gibi deri hastalıkları psoriasisli olgularda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Psoriasis subtiplerinin birliktelik gösterdiği hastalıklar incelendiğinde birinci grupta immünolojik, bakteriyel ve viral hastalıkların; ikinci grupta ise sadece immünolojik hastalıkların düşük olduğu görülmüştür. 1. gruptaki hastalarda enfeksiyon hastalıkları ile atopik dermatit, kontakt dermatit gibi T hücreleriyle ilişkili hastalıkların belirgin düşük oranları, psoriasisin immüdisreguluar proses sonucu oluştuğu görüşünü desteklemektedir. Tip 1 psoriasis olgularında bakteriyel ve viral enfeksiyonların düşük insidansı enfeksiyona rezistansın HLA CW6 ve HLA sınıf 2 antijen fenotipleriyle genetik olarak belirlendiğini düşündürmektedir (3).

Psoriasisde çeşitli tedavilerin kullanılmasına rağmen hiçbirisi hastalığı tamamen düzeltmediği gibi, tedaviden sonra sık nüks görülmekte ve ilaçların birçok yan etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda gen defektlerin bulunması hastalığın tamamen kontrol altına alınması yönünden önemli olan gen tedavisi konusunda yeni ufukların açılmasına olanak sağlamaktadır. Birkaç yıl içinde duyarlı gen-

lerin pozisyonel klonlanması sonucu neden olan tüm defektler aydınlığa kavuşacağı gibi psoriasis kalıtım modelinin net bir şekilde belirleneceği ümit edilmektedir (1, 9,33).

KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: Disorders cell kinetics and differentiation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw Hill Inc, 1999: 495-8.
2. Camp RDR. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. *Textbook of Dermatology* 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1997: 1589-94.
3. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:1-11.
4. Naldi L, Cainelli T. Epidemiology and heredity. In: Dubertret L, ed. *Psoriasis*, Brescia: ISED 1994: 3-9.
5. Abele DC, Dabson RL, Graham JB, Hill C. Heredity and psoriasis. *Arch Dermatol* 1963; 88:90-9.
6. Dobson RL. The inheritance of psoriasis. *Arch Dermatol* 1980; 116:657.
7. Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall L. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105:197-207.
8. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T et al. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130:216-24.
9. Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Derm* 1992; 126:1-9.
10. Kundakçı N. Psoriasisin immunpatogenezi. *T Klin Dermatoloji* 1995; 5:152-7.
11. Ortanne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Derm* 1996; 135:1-5.
12. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 106:207-11.
13. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 62:229-36.
14. Kavli G, Forde OH, Arnesen E, Stenvold SE. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J* 1985; 291:999-1000.
15. Görgülü A, Akgün N. Psoriasisde familyal yansımalar. *T Klin Dermatoloji* 1998; 8:81-3.
16. Camisa C. *Psoriasis*. Blackwell Scientific Publications 1st ed. Oxford London Edinburgh, 1994: 55-6.
17. Marufi M. İki olgu münasebetiyle psoriasisde yaş ve genetik faktörleri. IX Ulusal Dermatoloji Kongresi 1982; 574-7.
18. Erboz S, Kabakçı T. Psoriasisli hastalarda HLA B27 araştırması. IX Ulusal Dermatoloji Kongresi 1982; 708-11.
19. Baker BS, Swain AF, Fry L, Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and HLA DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110:555-64.

20. Beckman L, Bergdahl K, Cedergren B, Liden S. Genetic markers in psoriasis. *Acta Derm Venereol*(Stochk)1977; 57:247-51.
21. Henseler T, Christophers E. HLA and psoriasis. In: Dubertret L, ed. *Psoriasis, Brescia:ISED, 1994: 10-7.*
22. Woodrow JC, Dove VK, Usher N, Anderson J. The HLA system and psoriasis. *Br J Dermatol* 1975; 92:427-35.
23. Russell TJ, Schuller LM, Kuban DJ. HLA antigens associated with psoriasis. *The New Eng J Med* 1972; 12:738-9.
24. Krulig L, Farber EM, Grunet C, Rayne RO. HLA antigens in psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 111:857-60.
25. Zachariae H, Peterson O, Nielsen FK, Lanin L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977; 154:73-7.
26. White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki RI. Disturbance of HLA antigen frequency in psoriasis. *New Eng J Med* 1972; 12:740-3.
27. Tiwari JL, Lowe NJ, Abramovits W, Hawkins BR, Park MS. Association of psoriasis with HLA DR7. *Br J Dermatol* 1982; 106:227-30.
28. Brenner W, Gschnait F, Mayr WR. HLA B13, B17, B37 and CW6 in psoriasis vulgaris. Association with the age of onset. *Arch Dermatol Res* 1978; 262:337-9.
29. Ikaheimo I, Tiilikainen A, Karvonen J, Kassinen SS. HLA risk haplotype CW6, DR7, DQA1*0201 and HLA CW6 with reference to the clinical picture of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:363-5.
30. Szczerkowska-Dobosz A, Placek W, Szczerkowska Z, Roszkiewicz J. Psoriasis vulgaris with the early and late onset, HLA phenotype correlations. *Arch Immunol Ther Exp* 1996; 44:265-9.
31. Kammer GM, Soter NA, Gibson DJ, Schur PH. Psoriatic arthritis a clinical immunologic and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9:75-95.
32. Leder RO, Mansbridge JN, Hollmayer J, Hodge SE. Familial psoriasis and HLA B:unambiguous support for linkage in 97 published families. *Hum Hered* 1998; 48:198-211.
33. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1537-45.
34. Capon F, Novelli G, Semprini S et al. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112:32-5.
35. Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A et al. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to chromosome 6p, and to 17q, but not to 4q. *Hum Hered* 1999; 49:2-8.
36. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264:1141-4.
37. Watson PH, Leygue ER, Murphy LC. Psoriasis. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:1-10. Svejgaard A, Nielsen LS, Svejgaard E, Nielsen FK, Hjartshoj A, Zachariae H. HLA in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis- population and family studies. *Br J Dermatol* 1974; 91:145-53.
38. Ozawa A, Miyahara M, Sugai J. HLA class I and II alleles and susceptibility to generalized pustular psoriasis: significant associations with HLA CW1 and HLA DQB1*0303. *J Dermatol* 1998; 25:573-81.
39. Word JM, Barnes RMR. HLA antigens in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 99:477-81.
41. Sayers ME, Wilke WS. Psoriatic Arthritis. In: Camisa C, ed. *Psoriasis. Cambridge Blackwell Scientific Publications* 1994; 120; 30:567-71.
42. Finzi AF, Pigatto PD, Gibelli E. Psoriatic Arthritis. In: Dubertret L, ed. *Psoriasis. Brescia, ISED* 1994: 208-16.
43. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:982-6.