



Leczenie łuszczycy krostkowej – jakie propozycje przynosi konsensus Narodowej Fundacji ds. Łuszczycy?

Lilianna Kulczycka-Siennicka

W roku 2012 w Journal of the American Academy of Dermatology¹ opublikowano wyniki pracy amerykańskiego zespołu medycznego Narodowej Fundacji ds. Łuszczycy (National Psoriasis Foundation, której celem było opracowanie wytycznych dotyczących leczenia łuszczycy krostkowej, zarówno postaci uogólnionej, jak i ograniczonej. Prezentowane wyniki powstały w oparciu o analizę danych dotyczących tego zagadnienia zawartych w bazie MEDLINE. Piśmiennictwo zostało wybrane zgodnie z zasadami opracowanymi przez Shekellego i wsp. dotyczącymi poziomu wiarygodności danych. Większość danych należała jednak do klasy III, a więc pochodziły one z badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne. Wykorzystano również dane klasy IB, IIA oraz IV, ale były to pojedyncze doniesienia. W pierwszej części opracowania przedstawiono obowiązującą obecnie klasyfikację łuszczycy krostkowej oraz opisano obraz kliniczny każdej postaci choroby. Następnie dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa poświęconego leczeniu łuszczycy krostkowej, omówiono możliwości terapeutyczne, wiarygodność przedstawionych danych oraz przedyskutowano uzyskane wyniki.

Łuszczycza krostkowa (pustular psoriasis) jest rzadką chorobą skóry, spotykaną zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Wyróżnia się postać uogólnioną i ograniczoną. W postaci uogólnionej wyróżnia się odmianę von Zumbusch przebiegającą z objawami ogólnymi: wysoką gorączką, dreszczami, złym samopoczuciem. Ponadto w kręgu łuszczycy krostkowej uogólnionej znajduje się liszajec opryszczkowy (impetigo herpetiformis), który występuje u kobiet ciężarnych i u dzieci. Z kolei postać ograniczona może przebiegać jako łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (palmoplantar pustular psoriasis). Rzadziej przyjmuje formę ciągłego krostkowego zapalenia skóry palców (acrodermatitis continua Hallopeau).

W omawianej pracy przedstawiono również kryteria diagnostyczne uogólnionej łuszczycy krostkowej. Wśród nich wymieniono: występowanie jałowych krost zlokalizowanych na rumieniowym podłożu, obecność objawów ogólnych (gorączka, złe samopoczucie), obecność krost gąbczastych w badaniu histopatologicznym oraz stwierdzenie co najmniej jednego odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych (leukocytoza z przesunięciem w lewo, przyspieszone OB, podwyższone stężenie CRP, podwyższone miano ASO, zwiększone stężenie IgG lub IgA, hipokalcemia).

W przebiegu łuszczycy krostkowej ograniczonej stwierdza się obecność zmian o charakterze jałowych krost zlokalizowanych w obrębie dłoni i podeszew. Z kolei postać acrodermatitis continua Hallopeau cechuje występowanie jałowych krost na dystalnej części

Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Lilianna
Kulczycka-Siennicka
Klinika Dermatologii
i Wenerologii UM w Łodzi
Plac J. Hallera, bud. 6,
90-647 Łódź
e-mail: ilianna.kulczycka-
siennicka@umed.lodz.pl

Dermatologia po
Dyplomie 2013;4(5):17-22



palczków z towarzyszącym zajęciem płytek i wałów paznokciowych.

Dotychczas nie udało się opracować jednolitych wytycznych leczenia łuszczycy krostkowej, co wynika z rzadkiego występowania choroby i ograniczonych możliwości prowadzenia badań klinicznych. Dane z piśmiennictwa wskazują zwykle na opisy pojedynczych przypadków. Ponadto, choroba jest dość oporna na stosowane leczenie, dlatego nie ma jednej skutecznej metody terapeutycznej.

Łuszczycza krostkowa uogólniona

Autorzy opracowania zalecają, by u dorosłych pacjentów stosować leczenie ogólne. Lekiem pierwszego rzutu jest acytretyna stosowana w dawce 0,75-1 mg/kg mc./24 h. Możliwe jest również stosowanie tego leku w terapii podtrzymującej. Wówczas proponowana dawka wynosi 0,125-0,25 mg/kg mc./24 h. Dane z piśmiennictwa wskazują, że skuteczność tego rodzaju terapii szacowana jest na 84%. Alternatywę stanowi terapia metotreksatem, cyklosporyną i naświetlania metodą PUVA. Ich skuteczność jest oceniana odpowiednio na 76, 71 i 46%. Autorzy opracowania zwracają uwagę na fakt, że acytretyna nie powinna być stosowana u ciężarnych i kobiet planujących ciążę, a częstość występowania objawów niepożądanych zależy od przyjętej dawki. W przypadku braku efektu lub nietolerancji zaleca się stosowanie metotreksatu w dawce zależnej od nasilenia objawów. Proponowana dawka wynosi 5-15 mg/tydzień, przy czym należy ją zwiększać o 2,5 mg co tydzień do czasu uzyskania poprawy klinicznej. Ponadto, zgodnie z najnowszymi zaleceniami tygodniowa dawka metotreksatu nie powinna przekraczać 25 mg. Innym lekiem zalecanym w terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej jest cyklosporyna, która według danych z piśmiennictwa powinna być stosowana w dawce 2,5-5 mg/kg mc./24 h. Po uzyskaniu zadowalającej poprawy dawkę leku należy obniżyć co 2 tygodnie o 0,5 mg/kg mc./24 h. Autorzy podkreślają, że poza jednym badaniem brakuje danych porównujących skuteczność metotreksatu i cyklosporyny. Mimo dostępności danych z piśmiennictwa wskazujących na skuteczność glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo, nie zaleca się ich stosowania w terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza, że istnieją doniesienia wskazujące na możliwość zaostrzenia choroby w wyniku przyjmowania tego rodzaju leków. Ponadto opisywano również przypadki zastosowania izotretynoiny w terapii uogólnionej łuszczycy krostkowej. Mimo niewątpli-

wych korzyści wynikających z krótszego okresu półtrwania leku, w porównaniu z acytretyną, jej skuteczność jest ograniczona.

Alternatywę dla dotychczas stosowanych preparatów ogólnych stanowią leki biologiczne. Szczególną uwagę zwraca się na skuteczność infliksymabu, który może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami.

Za postępowanie drugiego rzutu autorzy, w oparciu o dane z piśmiennictwa, uznali stosowanie: adalimumabu, etanerceptu, leków miejscowych oraz fototerapię.

Uważa się, że leczenie miejscowe w tej postaci choroby pełni rolę uzupełniającą i jest ograniczone jedynie do postaci niezbyt nasilonych, o łagodnym przebiegu. Możliwe jest stosowanie pochodnych witaminy D (kalcypotriol) oraz inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus). Autorzy zwracają uwagę na fakt, że naświetlania metodą PUVA powinny być ograniczone tylko do przypadków, w których nie stwierdza się ostrych, aktywnych zmian. Wówczas fotochemioterapia może pełnić rolę podtrzymującą.

Dopuszczalne jest również stosowanie terapii złożonej. Możliwe jest skojarzenie etanerceptu i cyklosporyny, infliksymabu i metotreksatu oraz infliksymabu z wcześniej stosowanym etanerceptem. W piśmiennictwie dostępne są opisy przypadków nasilenia lub indukowania objawów łuszczycy krostkowej w wyniku terapii etanerceptem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób zapalnych jelit. Zwrócono jednak uwagę na fakt, że opisywane przypadki indukowania lub nasilania zmian w przebiegu łuszczycy krostkowej w wyniku stosowania preparatów anty-TNF α w rzeczywistości najprawdopodobniej nie są łuszczycą, a liszajową osutką polekową.

Uogólniona łuszczycza krostkowa u dzieci

W przypadku uogólnionej łuszczycy krostkowej u dzieci autorzy zalecają, podobnie jak u dorosłych, stosowanie acytretyny. Proponowana dawka wynosi <1 mg/kg mc./24 h. Zwracają jednak uwagę, że mimo danych z piśmiennictwa dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania u dzieci z zaburzeniami rogowacenia, brakuje akceptacji tej metody terapii przez FDA. Sugerują również, że ze względu na bezpieczeństwo lekiem pierwszego rzutu powinien być etanercept. Wśród skutecznych i bezpiecznych leków wymienia się również cyklosporynę w dawkach 1-3 mg/kg mc./24 h, a także metotreksat w dawkach 0,2-0,4 mg/kg mc./tydzień. Za leki drugiego

rzutu uznaje się adalimumab, infliksymab i naświetlania UVB/NB. Fototerapia może być kontynuacją leczenia.

Uogólniona łuszczyca krostkowa w okresie ciąży

W leczeniu tej postaci choroby zaleca się stosowanie cyklosporyny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo i infliksymabu, jak również leków miejscowych – glikokortykosteroidów oraz pochodnych witaminy D (kalcypotriol). Leczenie miejscowe jest jednak postępowaniem uzupełniającym lub też zalecanym jedynie w przypadku niezbyt nasilonych zmian skórnych. Bezwzględnie przeciwwskazane są retinoidy. Terapia drugiego rzutu obejmuje stosowanie fototerapii UVB/NB. Autorzy wskazują, że cyklosporyna w dawce 2-3 mg/kg mc./24 h jest bezpieczna, a jednocześnie takie leczenie pozostaje skuteczne. W przypadku terapii glikokortykosteroidami zaleca się prednizon w dawce 30-40 mg/24 h. W piśmiennictwie dostępne są również pojedyncze doniesienia wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oraz naświetlań PUVA. Autorzy podkreślają, że fototerapia powinna być stosowana w przypadku łagodnego przebiegu choroby odpornej na miejscowe glikokortykosteroidy.

Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp

Dane z piśmiennictwa, a także obserwacje kliniczne wskazują, że w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp możliwe jest stosowanie zarówno leków miejscowych, jak i ogólnych.

W terapii miejscowej zwykle zaleca się glikokortykosteroidy, złożone preparaty glikokortykosteroidów, pochodne witaminy D, a także naświetlania metodą PUVA. Skuteczność tak prowadzonej terapii bywa różna. Autorzy podkreślają większą skuteczność stosowania miejscowych glikokortykosteroidów o średniej sile działania pod opatrunek okluzyjny w porównaniu do ich stosowania bez opatrunku. Niezależnie od tego osiągnąć efekt terapeutyczny jest krótkotrwały. Dane z piśmiennictwa wskazują również na możliwość stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneryny, zwłaszcza takrolimusu. Jednak takie postępowanie nie jest uznane za efektywne. Wykazano także dużą skuteczność opatrunków hydrokoloidowych z glikokortykosteroidami lub kalcypotriolem.

Autorzy zwracają również uwagę na trudności terapeutyczne w przypadku zajęcia płytek paznokciowych. Ustalono, że zmiany pojedyncze mogą być leczone z za-



stosowaniem miejscowych glikokortykosteroidów, ich preparatów złożonych zawierających kwas salicylowy lub kalcypotriol. Skuteczność takiego postępowania jest krótkotrwała. Z kolei w przypadku nasilonych zmian zaleca się retinoidy podawane ogólnie oraz kalcypotriol w terapii podtrzymującej.

Postępowaniem drugiego rzutu jest terapia fotodynamiczna oraz takrolimus stosowany miejscowo. W odniesieniu do terapii fotodynamicznej autorzy zwracają jednak uwagę na ograniczoną dostępność, jak również niezadowalające efekty terapeutyczne. Z kolei dane z piśmiennictwa poświęcone stosowaniu takrolimusu ograniczają się do jednego opisu przypadku, w którym lek był stosowany łącznie z kalcypotriolem.

W przypadku braku skuteczności leczenia miejscowego, możliwe jest prowadzenie terapii systemowej z użyciem przede wszystkim retinoidów (acytretyny), a także cyklosporyny w dawce 1-2 mg/kg mc./24 h oraz naświetlań metodą PUVA. Autorzy podkreślają, że poza porównaniem skuteczności metody PUVA i re-PUVA (psoraleny w połączeniu z retinoidami) brakuje danych wskazujących na większą skuteczność wymienionych terapii.

Z kolei lekami drugiego rzutu w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp pozostają leki biologiczne, w tym alefacept, adalimumab, etanercept i infliksymab. Dane z piśmiennictwa wskazują na porównywalną skuteczność stosowanych leków. Autorzy zwracają również uwagę na doniesienia dotyczące skuteczności terapii

złożonej z antagonistów TNF α i metotreksatu. Ponadto dostępne są opisy przypadków wskazujące na skuteczność jednoczesnego stosowania etanerceptu, acytretyny i miejscowych glikokortykosteroidów.

Podsumowanie

W podsumowaniu autorzy podkreślają, że decyzja o wyborze sposobu leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, w zależności od nasilenia zmian skórnych i występowania objawów ogólnych oraz po uwzględnieniu indywidualnych przeciwwskazań. Ze względu na ograniczoną ilość danych z piśmiennictwa zalecają prowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Obecnie za postępowanie pierwszego rzutu uznaje się terapię systemową z użyciem acytretyny, cyklosporyny, metotreksatu i infliksymabu. Natomiast lekami drugiego rzutu pozostają adalimumab, etanercept oraz naświetlania metodą PUVA. Autorzy opracowania zwracają również uwagę na możliwość indukowania nowych zmian o charakterze łuszczycy krostkowej, będących wynikiem przerwania terapii glikokortykosteroidami ogólnymi i miejscowymi oraz cyklosporyną.

Piśmiennictwo

1. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:279-88.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Hanna Wolska

Klinika Dermatologiczna,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedstawiony artykuł podsumowuje wyniki pracy Narodowej Fundacji ds Łuszczycy, której celem była ocena skuteczności stosowanego leczenia w oparciu o informacje z baz danych i uwzględnieniu czy opisywane metody terapeutyczne były oceniane w badaniach kontrolowanych.

Ponieważ praca dotyczyła łuszczycy krostkowej, która jest stosunkowo rzadką chorobą oczywiście jest, że większość danych pochodzi z doniesień klinicznych lub badań niekontrolowanych. Wpływa to jednak w sumie na nieco zafałszowany wynik podsumowań. Zaczynając od uogólnionej łuszczycy krostkowej (generalized pustular psoriasis, GPP) to panuje tu chyba na świecie zgodność poglądów, że z leków tradycyjnych najskuteczniejsze są retinoidy, a z leków nowych – lek biologiczny infliksymab. W oparciu o doświadczenie warszawskiej Kliniki Dermatologicznej wydaje się jednak, że kontynuowanie podawania retinoidu jako prewencji nawrotu nie jest niezbędne. O ile w wyniku leczenia retinoidem dochodzi do całkowitego ustąpienia zmian nie wy-

daje się, żeby korzyści z leczenia podtrzymującego przeważały nad działaniami niepożądanymi, które mogą być związane z tą terapią. Obserwacje takie poczyniliśmy już wiele lat temu podczas pierwszych prób leczenia GPP retinoidami – etretynatem (należy zaznaczyć, że obecnie stosowana acytretyna jest bezpośrednim metabolitem tego leku i mechanizm działania obu leków jest identyczny).¹⁻³

Mój stanowczy sprzeciw budzi wymienianie, nawet jako metody drugorzędowej w GPP, terapii PUVA. U pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową PUVA ma ewentualnie zastosowanie, ale wtedy, gdy po leczeniu retinoidami ustąpi faza krostkowa, a pozostaną jedynie mało aktywne ogniska rumieniowe lub zmiany typowe dla łuszczycy zwyczajnej. W bardzo rzadkich przypadkach GPP u dzieci retinoidy są również lekami z wyboru. Jak wynika z opracowania amerykańska FDA zabrania podawania retinoidów u dzieci, co wydaje się całkowicie niezasadne, ponieważ są one od lat stosowane z dużym powodzeniem u małych (nawet od pierwszego roku życia) pacjentów z zaburzeniami rogowacenia,^{4,5} a także działają wybitnie korzystnie w tych rzadkich przypadkach GPP.⁵ Dzieci tolerują retinoidy nawet lepiej od dorosłych, do okresu pokwitania nie zachodzi u dziewcząt obawa o uszkadzający wpływ na płód, a co najważniejsze nie wpływają niekorzystnie na rozwój psychomotoryczny dziecka!^{4,5} GPP w ciąży jest dużym odrębnym problemem, ale jeśli chodzi o przedstawiane przez autorów opcje terapeutyczne nie mam zastrzeżeń.

Autorzy przyjmując proponowaną klasyfikację nie wyodrębnili jednostki chorobowej określanej jako pustulosis palmoplantaris (PPP). Wykazuje ona pewien związek z łuszczycą, jednakże według wielu obserwacji charakteryzuje się wieloma odrębnościami⁶ i występuje względnie często, w przeciwieństwie do zmian krostkowych typu acrodermatitis continua Hallopeau lub zmian towarzyszących uogólnionej łuszczycy krostkowej. W oparciu o nasze doświadczenie również w tych postaciach łuszczycy krostkowej tradycyjnymi lekami z wyboru są retinoidy. W PPP stosuje się wszystkie możliwe terapie miejscowe (przede wszystkim kortykosteroidy, pochodne witaminy D3), jednak na ogół z niezadowalającym efektem. Wymieniany takrolimus wydaje się całkowicie nieskuteczny. Przy rozległych nasilonych zmianach jedyną poprawę



osiąga się podczas ogólnego podawania retinoidów w maksymalnych dawkach, a także u niektórych pacjentów – metotrekstu. W przypadku terapii retinoidami w PPP obserwuje się jednak istotną różnicę w porównaniu do postaci uogólnionej. W tej ostatniej po przygaszeniu zmian krostkowych dawkę retinoidu można zmniejszyć nie obserwując (w większości przypadków) natychmiastowego nawrotu, podczas gdy paradoksalnie w postaci z mniej rozległymi zmianami po zmniejszeniu dawki leku z reguły dochodzi do nasilenia choroby. Ta postać łuszczycy krostkowej jest więc wskazaniem do terapii podtrzymującej, co zaobserwowaliśmy już przed laty podczas leczenia etretynatem.² Problem stanowi jednak przewlekłość choroby i konieczność często wieloletniego podawania leku, co już łączy się z różnymi działaniami niepożądanymi. Według naszych obserwacji miejscowa PUVA (po moczeniu lub aplikacji psoralenu w maści) ma zastosowanie jedynie po wygaszeniu ostrych zmian, a w fazie ostrej jest całkowicie nieskuteczna.

Podsumowując należy zaznaczyć, że obecnie w łuszczycy krostkowej lekami z wyboru pozostają nadal retinoidy, ponieważ dostępność do leków biologicznych w tym wskazaniu jest w Polsce znacznie ograniczona.

Piśmiennictwo:

1. Wolska H, Jabłońska S, Langner A, Frączykowska M. Etretinate therapy in generalized pustular psoriasis (von Zumbush type). *Dermatologica* 1985; 171: 297-304.
2. Wolska H, Jabłońska J, Langner A, Frączykowska M. Wyniki leczenia Tigasonem łuszczycy na podstawie doświadczeń warszawskiej Kliniki Dermatologicznej. *Przegl Dermatol* 1987; 74: 215-222.
3. Rosińska D, Wolska H, Jabłońska S, Konca I. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988; 5: 266-272.
4. Ruiz-Maldonado R, Tamaro L. Retinoids in keratinizing diseases and acne. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 721-734.
5. Rosińska D, Wolska H, Konca I. Wyniki leczenia tigasonem u dzieci z ciężkimi postaciami łuszczycy i zaburzeniami rogowacenia. *Przegl Dermatol* 1987; 74: 344-351.
6. Misiak-Gałązka M, Wolska H. Pustulosis palmoplantaris. *Przegl Dermatol* 2010; 97: 53-60.