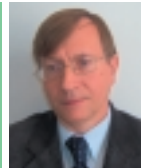


Postępowanie w łuszczycy

Prof. dr hab. med. Wiesław Gliški
Katedra i Klinika Dermatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny



WSTĘP

Łuszczycyca (Psoriasis) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, polegającą na zwiększeniu liczby dzielących się komórek naskórka (keratynocytów), co prowadzi do niecałkowitego rogowacenia i nadmiernego złuszczenia jego warstwy rogowej.

Przyczyna choroby nie jest znana, ale obserwacje kliniczne wskazują w części przypadków na jej podłoże autoimmunologiczne.

Cechy choroby

- częstość występowania w populacji – 1,5–2%
- początek – w każdym wieku
- przebieg – nawrotowy
- aktywność – aktywne zmiany wysiewne, zmiany stacjonarne, remisja
- typowa lokalizacja – owłosiona skóra głowy, łokcie i kolana, paznokcie, pępek, przewód słuchowy, szpara pośladkowa, pachy i pachwiny, grzbiety rąk, dłonie i stopy, tułów
- rokowanie – brak trwałego wyleczenia



Czynniki predysponujące do wystąpienia objawów

- obecność ognisk infekcyjnych
- alkohol
- palenie tytoniu
- zaburzenia hormonalne (tarczyca, gruczoły płciowe)
- stosowanie leków: lit, β -blokery, NLPZ, leki p/malaryczne
- stres
- stany zapalne skóry
- uraz (objaw Koebnera)



Objaw Koebnera

Zmiany łuszczycowe na łokciach
przed i po zastosowaniu leczenia



W zależności od wieku wystąpienia choroby wyróżnia się jej dwa typy:

| Cechy | Typ 1 (młodzieńczy) | Typ 2 (wieku dojrzałego) |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Początek | 15–20 r.ż. | około 50 r.ż. |
| Predyspozycja rodzinna | tak | nie |
| Związek z HLA | cw6 | cw2, B27 |
| Czynnik immunologiczny | tak | nie |
| Częstość współistnienia łuszczycy stawowej | około 10% | około 10% |
| Choroby współistniejące | | <ul style="list-style-type: none"> ● otyłość ● cukrzyca ● nadciśnienie tętnicze |

Odmiany kliniczne łuszczycy

- **zwyczajna** (*psoriasis vulgaris*)
 - „pin point”
 - drobnogrudkowa
 - plackowata
 - wysiękowa
 - zadawniona
 - erytrodermiczna – jako powikłanie lub długotrwała
- **krostkowa** (*psoriasis pustulosa*)
 - ograniczona dłoni i stóp
 - ograniczona / rozsiana
 - uogólniona typu von Zumbusch
- **stawowa** (*psoriasis arthropatica*)
- **paznokci** (*psoriasis unguium*)

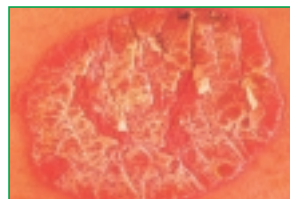
Łuszczycyca zwyczajna



Drobnogrudkowa

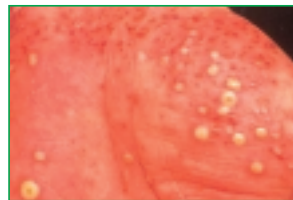


Plackowata

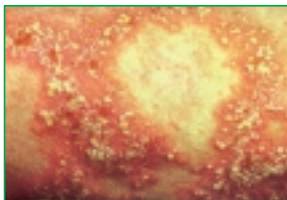


Plackowata

Łuszczycyca krostkowa



Ograniczona dłoni i stóp



Ograniczona rozsiana



Uogólniona typu von Zumbusch

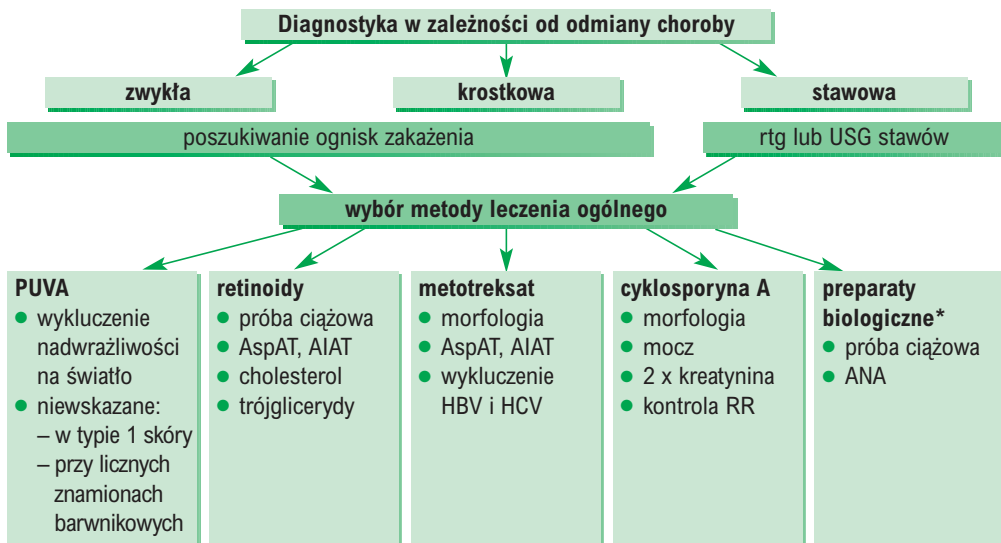
Łuszczycyca stawowa



Łuszczycyca paznokci



Badania przeprowadzane w celu wykluczenia przeciwwskazań i monitorowania leczenia



*Preparaty biologiczne to uzyskane dzięki inżynierii genetycznej rekombinowane ludzkie cytokiny, przeciwciała monoklonalne lub białka fuzyjne. Ich działanie polega na blokowaniu reakcji immunologicznych na poziomie molekularnym. Przed zastosowaniem należy wykluczyć współistnienie gruźlicy, zakażeń, chorób neurologicznych i nowotworowych.

Postępowanie lecznicze

A. Leczenie zewnętrzne:

- przygotowawcze (złuszczenie):
 - ☞ kwas salicylowy: głowa – olej 3%, ciało – maść 5%
- redukujące (przeciwzapalne/antyproliferacyjne):
 - ☞ cygnolina:
 - tradycyjnie – maść w małych stężeniach 0,05–0,1% (do 1%), stosowane na 1–2 h
 - terapia minutowa – maść w wyższych stężeniach 0,5–1–2%, stosowana na 10–30 min.
 - ☞ dziegieć:
 - tradycyjnie – mieszanki z 5–20% olejem brzozowym, 3–10% *liquor carbonis detergens*, 5% pirogalol
 - gotowe preparaty – Cocois, Delatar, szampony – Denorex, Polytar
 - ☞ kortykosteroidy (Grupy I–VII wg Staughtona) – maści, kremy, żele, płyny
- przeciwzapalne/receptorowe:
 - ☞ pochodne witaminy A (retinoidy): tazaroten
 - ☞ pochodne witaminy D₃: takalcytol, kalcypotriol, kalcytriol
- immunomodulujące inhibitory kalcyneuryny:
 - ☞ pimekromilus – krem 1%, takromilus – maść 0,1%

B. Leczenie ogólne:

- **Retinoidy:**
 - ☞ Acytretyna w dawce 0,5–1 mg/kg/dobę
 - Uwaga: monitorowanie funkcji wątroby i poziomu lipidów; wymagana antykoncepcja w czasie terapii i 2 lata po zakończeniu leczenia.
- **Cytostatyki:**
 - ☞ Metotreksat w dawce 1 x 25 mg lub 2 x 12,5 mg i.m. co 7 dni; 7,5–12,5 mg/tydzień doustnie.
 - Uwaga: monitorowanie funkcji wątroby i szpiku; wymagana antykoncepcja.
- **Leki immunosupresyjne:**
 - ☞ Cyklosporyna A w dawce 2,5–4 mg/kg/dobę w dwóch dawkach przez 6 tyg.; nie stosować dłużej niż przez 3 miesiące.
 - Uwaga: monitorowanie funkcji nerek, wątroby, stężenia kwasu moczowego i lipidów oraz pomiary ciśnienia tętniczego.
- **Preparaty biologiczne:** eftalizumab, etanercept, infliksymab, adalimumab, alefacept.

C. Fototerapia (światłolecznictwo) i fotochemioterapia:

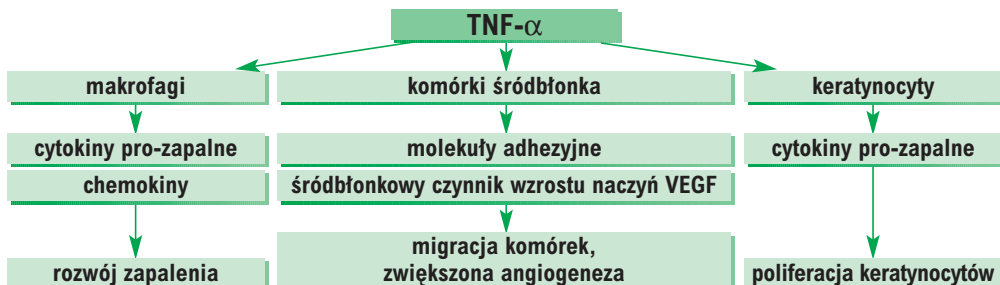
- **UVA** – naświetlenie ultrafioletem A o długości fali 330–360 nm,
- **UVB** – naświetlenie ultrafioletem B o długości fali 280–320 nm lub wąskopasmowe (długość fali – 311 nm),
- **UVB/SUP** (Selective Ultraviolet Phototherapy) – naświetlenie ultrafioletem B o długości fali 320 nm,
- **PUVA** (psolaren + UVA) – naświetlenie ultrafioletem A przy użyciu psolarenów – związków chemicznych zwiększających wrażliwość na ten rodzaj fali światła:
 - ☞ miejscowe (kąpiele) z użyciem roztworów 8-MOP (8-metoksypsolarenu),
 - ☞ klasyczne: 8-MOP w dawce 1 mg/kg/dobę + po upływie 2 h UVA; zabiegi 2–3/tydz.
- **RePUVA:** retinoidy w dawce 0,5–1 mg/kg/dobę przez 2 tyg., a następnie PUVA.

Preparaty biologiczne – nowa alternatywa lecznicza

Preparaty biologiczne to uzyskane dzięki inżynierii genetycznej rekombinowane ludzkie cytokiny, przeciwciała monoklinalne lub białka fuzyjne. Ich działanie polega na blokowaniu kaskady reakcji zapalnej na poziomie molekularnym. Efektem jest modyfikacja odpowiedzi immunologicznej i z tego powodu grupa preparatów nazywana jest często IRM (Immune Response Modifiers).

Inhibitory TNF- α tj. infliksymab, adalimumab, etanercept oraz molekuly wpływające na limfocyty T – alefacept i eftalizumab znajdują coraz częstsze zastosowanie w leczeniu łuszczycy zwykłej oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Ich skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania zostały wykazane w kontrolowanych badaniach klinicznych, między innymi ADEPT, REVEAL, CHAMPION, CLEAR.

Rola TNF- α w aktywacji kaskady immunologicznej w łuszczycy



INFLIKSYMAB (Remicade) – chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, o wysokim powinowactwie do rozpuszczalnego i błonowego TNF- α . Hamuje jego aktywność biologiczną poprzez stworzenie stabilnego kompleksu. W badaniach klinicznych wykazano dużą skuteczność preparatu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz łuszczycowego zapalenia stawów, uzyskując redukcję wskaźnika PASI o 50% nawet u 95% pacjentów. Ponadto w badaniach IMPACT, SPIRIT, EXPRESS stwierdzono znaczną poprawę jakości życia chorych, wynikającą z szybkiego ustępowania zmian skórnych. Preparat jest przeciwwskazany w gruźlicy i innych ciężkich zakażeniach (w posocznicy, ropniach, zakażeniach oportunistycznych) oraz niewydolności serca (klasa III/IV wg NYHA).

ADALIMUMAB (Humira) – pierwsze w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne anty – TNF- α . Umożliwiło zminimalizowanie immunizacji pacjentów podczas stosowania preparatu. Mechanizm działania polega na swoistym związaniu się z TNF- α , czego skutkiem jest zablokowanie jego przyłączenia do receptorów p55 i p75 na powierzchni komórek. W przeprowadzonych badaniach klinicznych lek wykazał wysoką skuteczność i dobrą tolerancję, prowadząc do znacznej poprawy jakości życia chorych z łuszczycą plackowatą oraz stawową (badanie ADEPT). Adalimumab wskazany jest do stosowania w czynnym i postępującym łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca. Działania niepożądane to zazwyczaj miejscowy odczyn w miejscu podania preparatu, natomiast większa podatność na infekcje (gruźlica i zakażenia grzybicze) oraz na rozwój chłoniaków, są stwierdzane sporadycznie.

EFTALIZUMAB (Raptiva) – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, należące do IgG1. Lek hamuje migrację pozanaczyniową limfocytów poprzez zablokowanie antygeny powierzchniowego CD11a. W efekcie nie dochodzi do przemieszczenia limfocytów do skóry oraz do stymulacji proliferacji keratynocytów. Stosuje się go w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów, którzy nie reagują lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych, jak też u chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo preparatu (badanie CLEAR). Podobnie, jak pozostałe leki z tej grupy, poprawia znacząco jakość życia chorych, a działania niepożądane ograniczają się zazwyczaj do odczynu miejscowego w obrębie wkłucia lub do wystąpienia objawów grypopodobnych.

ETANERCEPT (Enbrel) – chimeryczne, fuzyjne białko receptorowe p75 FC, którego funkcja to blokowanie przyłączenia TNF- α do receptora. Preparat moduluje też odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki np. cytokiny, prokinazy i molekuly adhezyjne. Dodatkowym mechanizmem działania jest indukcja apoptozy w komórkach dendrytycznych naskórka. Lek stosowany jest z powodzeniem nie tylko w przypadku łuszczycy zwykłej, lecz również łuszczycy stawowej, gdy nie uzyskano skutecznej remisji po zastosowaniu innych preparatów, używanych w terapii układowej. Wysokiej skuteczności preparatu towarzyszy dobry profil jego tolerancji. Działania niepożądane to głównie objawy rzekomogrypowe oraz odczyn w miejscu podania leku, pokrzywka, wysypka skórna, o przemijającym charakterze. U pacjentów występuje większa podatność na infekcje (górných dróg oddechowych, pęcherza moczowego, skórne), jak w przypadku innych preparatów z tej grupy.

ALEFACEPT (Amevive) – białko fuzyjne, blokujące przyłączanie antygenów do limfocytów T. Hamuje to aktywację i proliferację limfocytów T, prowadząc do ograniczenia procesu zapalnego. Zmniejsza się proliferacja keratynocytów w obrębie łuski łuszczycowej, powodując ustępowanie zmian. Poprawia to jakość życia pacjentów, którzy uprzednio nie reagowali na stosowanie metotreksatu, cyklosporyna A, retinoidów oraz ultrafioletu. Lek charakteryzuje się dobrą tolerancją, a występujące działania niepożądane (objawy rzekomogrypowe, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, wzrost aktywności enzymów wątrobowych) pojawiają się sporadycznie i są przemijające. Do poważnych, choć rzadko występujących powikłań terapii należą uogólnione infekcje.

Preparaty biologiczne stanowią obiecującą grupę preparatów do leczenia łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów, jednakże doświadczenie z ich stosowaniem jest dość ograniczone i wymaga potwierdzenia w kolejnych próbach klinicznych.

Leczenie łuszczycy zwykłej

We wszystkich przypadkach obowiązuje wstępne leczenie p/bakteryjne, wstępne miejscowe (5% maść salicylowa), a także eliminacja czynników powodujących wystąpienie zmian.

| POSTAĆ | | Stacjonarna PASI >5 | Wysiewna | Plackowata PASI 5–18 | Plackowata PASI >18 | Rozległa plackowata >30% pow. | Erytrodermia 100% pow. |
|------------|---------------------------------|---------------------|----------|----------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| TERAPIA | | | | | | | |
| zewnątrzne | dziecie | + | | | | | |
| | kortykosteroidy | + | | + | | | |
| | poходne witaminy D ₃ | + | | + | | | |
| | emolienty | | | + | + | + | + |
| | tazaroten | + | | | | | |
| światło UV | PUVA/UVB | | + | + | + | + | |
| | RePUVA | | | | + | + | + |
| ogólne | retinoidy | + | | | + | + | + |
| | cyklosporyna A | | | | + | + | + |
| | metotreksat | | | | + | + | + |
| | preparaty biologiczne | | | | + | + | + |

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) to powszechnie stosowany wskaźnik określający stopień zaawansowania łuszczycy, którego wartość stanowi sumę wskaźników obliczonych osobno dla 4 obszarów skóry (A = area), przyjmując następujący ich udział procentowy: kończyny dolne (legs) – 40%, tułów (body) – 30%, kończyny górne (arms) – 20%, głowa (head) – 10%. Dla każdego obszaru z osobna ocenia się jego powierzchnię objętą procesem chorobowym, uzyskując wskaźnik 0–6.

| obszar | 0% | <10% | 10–29% | 30–49% | 50–69% | 70–89% | 90–100% |
|----------|----|------|--------|--------|--------|--------|---------|
| wskaźnik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Dla każdego obszaru z osobna ocenia się również stopień nasilenia w skali 0–4 – osobno dla każdego z następujących parametrów: świądu (I = itching), zaczerwienienia (E = erythema), stopnia złuszczenia skóry (S = scaling) i grubości w obrębie zmian (T = thickness).

| nasilenie | 0 | małe | umiarkowane | znaczne | maksymalne |
|-----------|---|------|-------------|---------|------------|
| wskaźnik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Następnie oblicza się wskaźniki dla poszczególnych obszarów skóry: głowy, kończyn górnych, tułowia, kończyn i sumuje.

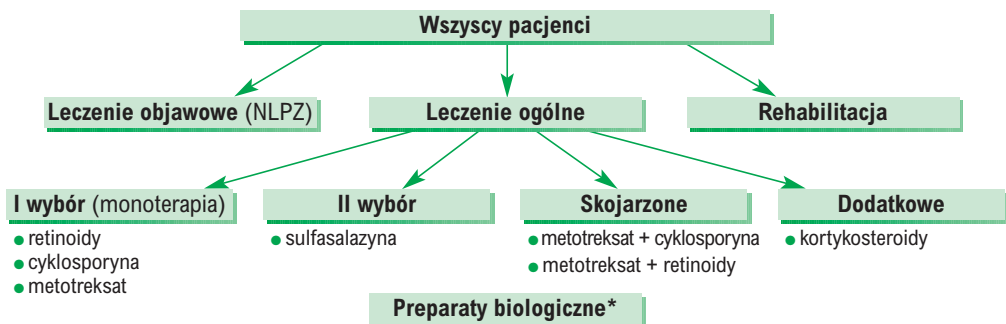
$$\text{PASI} = \text{Total}_{\text{head}} + \text{Total}_{\text{arms}} + \text{Total}_{\text{body}} + \text{Total}_{\text{legs}}$$

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● głowa: $(I_{\text{head}} + E_{\text{head}} + S_{\text{head}} + T_{\text{head}}) \times A_{\text{head}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{head}}$ ● kk. górne: $(I_{\text{arms}} + E_{\text{arms}} + S_{\text{arms}} + T_{\text{arms}}) \times A_{\text{arms}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{arms}}$ ● tułów: $(I_{\text{body}} + E_{\text{body}} + S_{\text{body}} + T_{\text{body}}) \times A_{\text{body}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{body}}$ ● kk. dolne: $(I_{\text{legs}} + E_{\text{legs}} + S_{\text{legs}} + T_{\text{legs}}) \times A_{\text{legs}} \times 0,1 = \text{Total}_{\text{legs}}$ | } | PASI |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------|

Leczenie łuszczycy krostkowej

| | <i>p. palmo-plantaris</i> | <i>p. disseminata (provocata)</i> | <i>p. generalisata</i> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| I wybór | <ul style="list-style-type: none"> ● retinoidy ogólnie ● PUVA | <ul style="list-style-type: none"> ● retinoidy ogólnie | |
| II wybór | <ul style="list-style-type: none"> ● metotreksat | <ul style="list-style-type: none"> ● metotreksat | <ul style="list-style-type: none"> ● cyklosporyna A ● metotreksat |
| Wspomagające | | <ul style="list-style-type: none"> ● dziegieć ● kortykosteroidy ● pochodne wit. D₃ ● pochodne wit. D₃ + kortykosteroidy ● retinoidy zewnętrzne (tazaroten) | |

Leczenie łuszczycy stawowej



*Preparaty biologiczne są stosowane w leczeniu czynnego, postępującego łuszczycowego zapalenia stawów dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające.