

*Pustulosis palmoplantaris*

## Pustulosis palmoplantaris

Magdalena Misiak-Gałązka, Hanna Wolska

Katedra i Klinika Dermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Glišński

Przeł Dermatol 2010, 97, 53–60

## STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:***pustulosis palmoplantaris*, nikotyna, choroba tarczycy, przeciwciała antygliadynowe, zaburzenia gospodarki wapniowej, leki biologiczne.**KEY WORDS:***pustulosis palmoplantaris*, nicotine, thyroid disease, anti-gliadin antibodies, abnormal calcium homeostasis, biologicals.

Zmiany krostkowe dłoni i stóp (*pustulosis palmoplantaris* – PPP) są jednostką chorobową o nieustalonej pozycji nozologicznej. Część badaczy zalicza je do grupy łuszczycy, inni wskazują na liczne odrębności i wyodrębniają PPP jako samodzielną jednostkę chorobową. Za wyodrębnieniem tego schorzenia z kręgu łuszczycy przemawiają badania genetyczne. Wśród koncepcji dotyczących etiopatogenezy PPP na uwagę zasługuje ta związana z wydzielaniem potu oraz teoria uznająca tę chorobę za skórny manifestację uogólnionej choroby autoimmunologicznej. Typowym pacjentem jest kobieta w 5.–6. dekadzie życia, paląca papierosy i z zaburzeniami czynności tarczycy. Wśród innych nieprawidłowości towarzyszących PPP zaobserwowano zaburzenia gospodarki wapniowej oraz występowanie przeciwciał antygliadynowych. Wśród wielu metod terapeutycznych miejscowych i ogólnych największą, chociaż nie w pełni satysfakcjonującą, skutecznością charakteryzują się ogólnie podawane retinoidy. Podejmuje się także próby stosowania leków biologicznych, jednak ze względu na skromne piśmiennictwo nie można wyciągnąć ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności. Ciekawym zagadnieniem są wysiewy zmian skórnych typu PPP albo łuszczycy zwykłej w przebiegu leczenia antagonistami TNF- $\alpha$ . Konieczne są dalsze badania nad etiopatogenezą i metodami terapii PPP.

## ABSTRACT

Pustular lesions of palms and soles (*pustulosis palmoplantaris* – PPP) are a chronic condition with an unspecified nosological position. Some researchers consider it as a variant of psoriasis, whereas others indicate numerous distinctions and consider PPP as a separate entity. Genetic investigations support exclusion of PPP from the psoriasis group. Among concepts of PPP aetiopathogenesis, the one concerning the role of sweating and the theory about PPP as a cutaneous manifestation of a generalized autoimmunological process demand attention. A typical patient is a woman 50-60 years old, a smoker, suffering from thyroid disease. Among other disorders associated with PPP disturbed calcium homeostasis and presence of anti-gliadin antibodies are observed. Among numerous systemic and topical therapies retinoids present the highest, but not satisfactory effectiveness. Attempts to use biological treatments are made as well, but due to the insufficient number of references it is impossible to draw conclusions about their effectiveness. An interesting issue is onset or exacerbation of *pustulosis palmoplantaris* type of lesions or psoriasis induced by TNF- $\alpha$  antagonist therapy. Further studies on aetiopathogenesis and treatment of PPP are necessary.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**Magdalena Misiak-Gałązka  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
ul. Koszykowa 82a  
02-008 Warszawa  
e-mail: magdamisiak@o2.pl

## WPROWADZENIE

Do lat 80. XX wieku jałowe zmiany krostkowe w obrębie dłoni i stóp łączono z łuszczycą i nazywano łuszczycą krostkową dłoni i stóp. Terminu *pustulosis palmoplantaris* (PPP) pierwszy użył Lever w 1967 roku w opisie histopatologicznym [1], jednak określenie to przyjęło się powszechnie dopiero w latach 80. XX wieku. W starej terminologii zmianom, które obecnie nazywa się PPP, najbardziej odpowiadały bakterydy krostkowe Andrewsa. W świetle ostatnich danych, PPP wydaje się odrębną jednostką chorobową, wykazującą jednak niewątpliwie, w wielu przypadkach, związek z łuszczycą. Za związkiem tym przemawia występowanie u niektórych pacjentów typowych wykwitów łuszczycowych w innych lokalizacjach i/lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy. Można jednak zaobserwować wiele odrębności, np. często współistniejące zaburzenia czynności tarczycy [2–5]. O odrębności nozologicznej PPP świadczą przede wszystkim wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w obrębie regionu PSORS1 na chromosomie 6, w których nie stwierdzono częstszego, niż w populacji ogólnej, występowania żadnego z 3 alleli silnie związanych z łuszczycą (HLA-Cw\*6, HCR\*WWCC, CDSN\*5). Szacuje się, że region ten odpowiada za 35–50% genetycznie uwarunkowanego ryzyka wystąpienia zachorowania na łuszczycę [6]. Również badania nad polimorfizmami promotora genu TNF- $\alpha$  w pozycjach -238 oraz -308 wskazują na odrębność łuszczycy i PPP. Opisano związek łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów z polimorfizmem w pozycji -238 G→A, podczas gdy polimorfizm w pozycji -308 G→A może mieć działanie ochronne i być związany z łagodniejszą postacią choroby. W grupie pacjentów z PPP (bez współistniejących ognisk łuszczycy zwykłej) częstość występowania polimorfizmu w pozycjach -238 i -308 była natomiast porównywalna z grupą kontrolną [7].

## EPIDEMIOLOGIA

Kobiety stanowią około 90% wszystkich pacjentów z PPP. Choroba typowo rozpoczyna się w piątej bądź w szóstej dekadzie życia. Na ogół nie obserwuje się zmian u dzieci [2, 5].

## CZYNNIKI WYZWALAJĄCE

Podobnie jak w łuszczycy, czynnikami wyzwalającymi mogą być infekcje, a w mniejszym stopniu stres. Rola przewlekłych ognisk zapalnych jest kontrowersyjna, gdyż ich usunięcie nie zawsze wpływa na przebieg choroby. Niektórzy autorzy uważają jednak, że ogniskowe infekcje (gardła, zatok, zębów)

są podstawowym czynnikiem wyzwalającym lub zaostrzającym zmiany [8]. Charakterystyczny dla PPP wydaje się związek z paleniem papierosów. Zależność między tą chorobą a nikotyną zaobserwowano już w latach 80. XX wieku [9]. W momencie rozpoczęcia choroby do 95% pacjentów pali lub przez wiele lat wcześniej paliło papierosy [5]. Obecnie znaczna część badań jest poświęcona poszukiwaniu związku między nikotyną a patogenezą PPP. Co ciekawe, zaprzestanie palenia papierosów w trakcie trwania choroby powoduje jedynie złagodzenie jej przebiegu, a nie całkowite ustąpienie zmian skórnych [10]. Wydaje się więc, że rola nikotyny polega głównie na zapoczątkowaniu procesu chorobowego. Być może nikotyna ułatwia ekspozycję niezidentyfikowanego jeszcze antygeny, uruchamiając tym samym całą kaskadę procesów chorobowych [5].

## OBRAZ KLINICZNY

Zmiany umiejscawiają się najczęściej na stopach, rzadziej na stopach i dłoniach, a najrzadziej na samych powierzchniach dłoniowych rąk. W obrębie stóp zajmują przede wszystkim śródstopie, ale mogą również szerzyć się na ich boczne powierzchnie, zwłaszcza na pięty, natomiast bardzo rzadko zajmują przodostopie i powierzchnie palców. W obrębie rąk wykwity lokalizują się najczęściej w okolicy kłębu kciuka, rzadziej w środkowej części powierzchni dłoniowej, a najrzadziej zajmują powierzchnię dystalną. Charakterystyczna jest bardzo częsta symetria ognisk. Wykwitami podstawowymi są krostki, jednak ze względu na umiejscowienie w okolicach pozbawionych mieszków włosowych nie przybierają one kształtu stożkowatego, charakterystycznego dla krostek w innych lokalizacjach. Najczęściej obserwuje się kilkumilimetrowej lub kilkunastomilimetrowej wielkości pęcherzyki wypełnione treścią ropną. W przypadku nagromadzenia się treści ropnej (leukocytów wielojądrzastych) w rozległych obszarach naskórka można stwierdzić duże, nawet kilkucentymetrowe powierzchnie podminowane ropą. Po złuszczeniu pokrywy krostki dochodzi wówczas do obnażenia błyszczącej, czerwonej, bardzo bolesnej powierzchni. Wykwity krostkowe lokalizują się z reguły na skórze zmienionej zapalnie z różnie zaznaczonym złuszczeniem. Przysychające elementy krostkowe przybierają charakterystyczny brązowy kolor. Z reguły obserwuje się krostki w różnych fazach rozwoju. Gojeniu się jednych towarzyszą wysiewy kolejnych zmian [2].

## Współistniejące zmiany skórne oraz paznokciowe

W różnie ocenianym odsetku przypadków (o czym wspomniano wcześniej) współistnieją pojedyncze ogniska łuszczycowe w innych okolicach cia-

ła, ale można również u pojedynczych pacjentów obserwować zmiany wypryskowe [2]. Poza tym u 1/3 pacjentów stwierdza się zajęcie paznokci w postaci podpaznokciowych krostek, onycholizy i/lub naporstkowych wgłębień. Może także dojść do całkowitego zniszczenia płytki paznokciowej. W przeciwieństwie do łuszczycy, w której obserwuje się przyspieszony liniowy wzrost paznokci, w PPP szybkość wzrostu płytki paznokciowej jest odpowiednia do wieku i płci [11].

### OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

Niektórzy badacze uważają, że istnieje możliwość rozróżnienia w badaniu histopatologicznym typowych zmian PPP od łuszczycy krostkowej. W praktyce, bez wykonania seryjnych wycinków z tej samej okolicy, jest to niemożliwe. Istotę zmian stanowi duża, ograniczona, jednokomorowa krostka śródna-skórkowa wypełniona neutrofilami i eozynofilami. W górnych warstwach skóry właściwej, pod krostami, stwierdza się nacieki z komórek tucznych i limfocytów T CD3+ [5].

Ograniczenie nacieku do okolic pod krostami, a nie jego równomierne rozmieszczenie, skłania do postawienia hipotezy, że w skórze jest umiejscowiona jakaś struktura, która jest punktem docelowym dla procesu chorobowego. Strukturą tą wydaje się być gruczoł potowy, a dokładnie akrosyngium, czyli spiralnie skręcona część przewodu wyprowadzającego, zlokalizowana w naskórku [5].

### DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W pełni rozwinięte ogniska typu PPP nie wymagają właściwie różnicowania. Problemy pojawiają się przy pierwszym wystąpieniu zmian, zwłaszcza jeśli dominują objawy stanu zapalnego i złuszczenie. Należy wówczas wykluczyć grzybicę oraz uwzględnić możliwość zmian wypryskowych. Różnicowanie z wypryskiem, szczególnie dyshydrotycznym, może być trudne w przypadku występowania pojedynczych, dużych wykwitów krostkowych, a także wówczas, gdy zmiany pęcherzowe wypełnione są treścią przezroczystą. W PPP pęcherzyki zawierają z reguły żółtawą treść ropną, jednak zdarzają się postaci przejściowe.

### PRZEBIEG I ROKOWANIE

Choroba ma wybitnie przewlekły, wieloletni przebieg, niemniej zdarzają się spontaniczne remisje. Częstym zjawiskiem jest stopniowe szerzenie się zmian z zajmowaniem coraz większej powierzchni podeszwowej stóp i/lub dłoni.

## KONCEPCJE DOTYCZĄCE ETIOPATOGENEZY PUSTULOSIS PALMOPLANTARIS

### Związek z wydzielaniem potu

Prawdopodobnym punktem docelowym dla procesu zapalnego jest akrosyngium, którego spiralny układ u pacjentów z PPP jest zaburzony w warstwie kolczystej [5]. Daje to podstawę do wysunięcia koncepcji, że wydzielanie potu może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie PPP. Substancją, która najsilniej pobudza wydzielanie potu, jest acetylocholina (ang. *acetylcholine* – ACh). Stężenie ACh jest regulowane przez enzym syntetyzujący – acetylotransferazę choliny (ang. *choline acetyltransferase* – ChAT), oraz enzym degradujący – acetylocholinoesterazę (ang. *acetylcholinesterase* – AChE). W dążeniu do zrozumienia mechanizmu chorobowego porównano immunoreaktywność ChAT i AChE w skórze dłoni u pacjentów z PPP, zdrowych palaczy oraz zdrowych niepalących. Acetylotransferaza choliny jest obecna w całym gruczole potowym, z wyjątkiem odcinka przewodu wyprowadzającego zlokalizowanego w warstwie rogowej naskórka. Zaobserwowano zmniejszoną liczbę akrosyngiów i ChAT-dodatnich akrosyngiów zarówno u pacjentów z PPP, jak i u zdrowych palaczy w porównaniu ze zdrowymi osobami niepalącymi. Poza tym u pacjentów z PPP neutrofile i w mniejszym stopniu eozynofile w krostkach oraz poniżej wykazywały silną immunoreaktywność ChAT [12].

W przeciwieństwie do ChAT, AChE wykazywała immunoreaktywność w akrosyngium również w warstwie rogowej. U pacjentów z PPP dystrybucja i reaktywność AChE była podobna jak u zdrowych palących i niepalących, natomiast liczba AChE-dodatnich komórek tucznych była znacznie większa w zajętej skórze u pacjentów z PPP niż w skórze zdrowych palaczy [12]. Wyniki te wskazują na zaangażowanie układu cholinergicznego w proces zapalny. Co więcej, obecność ChAT-dodatnich neutrofilów oraz AChE-dodatnich komórek tucznych wskazuje, że układ cholinergiczny może wpływać na proces zapalny także w innych jednostkach chorobowych, w których obecny jest nacieki zapalny z granulocytów lub komórek tucznych [12].

### Związek z receptorami nikotynowymi

Kolejnym krokiem w próbie zrozumienia patogenezy PPP była ocena receptorów nikotynowych dla ACh (ang. *nicotinic acetylcholine receptor* – nAChR) u pacjentów z PPP, zdrowych palących i niepalących. Receptor nikotynowy dla ACh jest pentamerem złożonym z podjednostek  $\alpha\beta\delta\gamma$ . Na keratynocytach większość receptorów w swojej budowie

zawiera podjednostkę  $\alpha 3$  lub  $\alpha 7$ . Zaobserwowano w PPP zwiększoną ekspresję  $\alpha 3$  i  $\alpha 7$  na gruczołach potowych ( $\alpha 7$  szczególnie w akrosyngium) i w mniejszym stopniu w naskórku, a także zaburzone rozmieszczenie  $\alpha 7$ . Nieprawidłowa dystrybucja  $\alpha 7$  na keratynocytach w PPP może zaburzać różnicowanie komórek, ponieważ acetylocholina reguluje ostatnie etapy keratynizacji w naskórku poprzez wpływ na cykl komórkowy, apoptozę i końcowe różnicowanie [13].

### ***Pustulosis palmoplantaris* jako choroba autoimmunologiczna**

Ze względu na częste współistnienie chorób autoimmunologicznych z PPP, pojawiała się koncepcja, że PPP może być jedną ze skórnych manifestacji uogólnionej choroby autoimmunologicznej [13–16]. W celu weryfikacji tej hipotezy Hagforsen i wsp. [15] ocenili za pomocą metody pośredniej immunofluorescencji (ang. *indirect immunofluorescence* – IIF) reaktywność surowic pobranych od pacjentów z PPP (45 pacjentów), z przewlekłym wypryskiem rąk (23 chorych) oraz od osób zdrowych z wycinkami ze skóry dłoni zdrowych kobiet (palących i niepalących). Wyniki badań metodą IIF wykazały, że 47% surowic pacjentów z PPP reagowało z komórkami śródbłonka naczyń w brodawkach skórnych, natomiast jedynie dwie z surowic od pacjentów z wypryskiem rąk i osób zdrowych reagowały z wycinkami skóry. W reakcji przeprowadzonej na wycinkach skóry pobranych od zdrowych, palących kobiet surowice chorych z PPP reagowały ponadto z akrosyngium.

W kolejnych badaniach oceniono reaktywność surowic PPP z wycinkami skóry z innych okolic ciała oraz innymi tkankami. Surowice, które wcześniej reagowały ze skórą dłoni, wykazywały także reaktywność (o mniejszym nasileniu) ze skórą palca, przedramienia, łokcia, pleców, natomiast nie reagowały ze skórą głowy. W reakcji z innymi tkankami

**Tabela I.** Zaburzenia czynności tarczycy stwierdzone u 17 z 39 pacjentów z PPP w materiale Eriksson i wsp. [4]

**Table I.** Abnormalities in thyroid function observed in 17/39 PPP patients in the study of Eriksson et al. [4]

Zaburzenie w czynności tarczycy	Liczba pacjentów, u których stwierdzono odchylenie w badaniu
↑ TSH	4
↓ TSH	2
↑ fT4	1
↓ fT4	6
przeciwciała przeciw tyreoglobulinie	5
przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie	10

surowice PPP wykazywały największą reaktywność ze śródbłonkiem w naczyniach przytarczyc, następnie tarczycy i trzustki. Nie stwierdzono reakcji ze śródbłonkiem naczyń wątroby i dwunastnicy [16]. Otrzymane wyniki sugerują, że PPP może być uogólnioną chorobą autoimmunologiczną dotyczącą nie tylko skóry, ale także innych narządów wewnętrznych [16].

## **INNE ZABURZENIA OBSERWOWANE**

### ***W PUSTULOSIS PALMOPLANTARIS***

#### **Choroby tarczycy**

Według Eriksson i wsp. [5] nawet do 46% (17 z 39) pacjentów z PPP ma zaburzenia czynności tarczycy w postaci nadczynności albo niedoczynności, często z obecnością przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i/lub tyreoperoksydazie. Obserwuje się także występowanie samych przeciwciał, z prawidłowym stężeniem hormonów (tab. I).

#### **Zaburzenia gospodarki wapniowej**

W badaniu Hagforsen i wsp. [17] przeprowadzonym u 60 kobiet z PPP oraz w 154-osobowej grupie kontrolnej zaobserwowano u chorych z PPP istotne statystycznie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy [2,43 vs 2,36 mmol/l ( $p < 0,001$ )] z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia parathormonu [23,2 vs 31,1 ng/l ( $p < 0,0001$ )]. Co ciekawe, nie stwierdzono zależności między nasileniem zmian skórnych a stężeniem badanych parametrów. Wiadomo, że nawet niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy oraz zaburzeń psychiatrycznych [18]. Zarówno cukrzyca, jak i zaburzenia psychiatryczne występują częściej w PPP z ilorazem szans (ang. *odds ratio* – OR) wynoszącym odpowiednio 8,7 [95% CI (ang. *confidence interval* – przedział ufności) 3,3–22,8] i 5,6 (95% CI 2,2–14,4) [17]. Wśród zaburzeń psychiatrycznych najczęściej stwierdza się depresję, co może wynikać także z przewlekłego i obniżającego jakość życia charakteru choroby. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań nad związkiem między zaburzeniami gospodarki wapniowej a wystąpieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów z PPP.

#### **Przeciwciała antygliadynowe**

Ericsson i wsp. [5] stwierdzili u 10 z 39 pacjentów (26%) z PPP w szwedzkiej populacji przeciwciała antygliadynowe w klasie IgA (ang. *antigliadin antibodies* – AGA). Wyniki te nie potwierdziły się w populacji niemieckiej. Weisenseel i wsp. [19] u żadnego z 32 pacjentów nie zaobserwowali przeciwciał anty-

gliadynowych, a także u żadnego z 18 badanych nie odnotowali przeciwciał IgA przeciw tkankowej transglutaminazie (ang. *anti-tissue transglutaminase IgA* – IgA tTG). Wyniki powtórzonych i rozszerzonych badań w populacji szwedzkiej (tab. II) potwierdziły częste występowanie IgA AGA i IgA tTG u pacjentów z PPP. U 3 ze 123 badanych pacjentów rozpoznawano wcześniej celiakię. Poza tym u 12 pacjentów z IgA AGA i/lub IgA tTG oraz u 11 bez przeciwciał przeprowadzono gastroduodenoskopię i pobrano wycinki do badania histopatologicznego. U 4 pacjentów (wszyscy z obecnymi przeciwciałami) stwierdzono różnego stopnia zanik kosmków jelitowych – całkowity (1), subtotalny (2), częściowy (1) – i we wszystkich tych przypadkach rozpoznano chorobę trzewną. Co ciekawe, u pacjentów z celiakią bądź jedynie z obecnością IgA AGA, bądź IgA tTG po zastosowaniu diety bezglutenowej zaobserwowano poprawę stanu skóry prowadzącą w części przypadków do całkowitego ustąpienia zmian [20]. W polskiej populacji pacjentów z PPP nie ma badań określających częstość występowania przeciwciał antygliadynowych i przeciwciał przeciw tkankowej transglutaminazie.

## LECZENIE

W przypadku zmian krostkowych w obrębie dłoni i stóp, niezależnie od nazewnictwa, próbuje się wszystkich leków miejscowych aplikowanych w łuszczycy. Najczęściej stosuje się miejscowe kortykosteroidy. Leki te, w pojedynczych przypadkach, mogą spowodować bardzo krótkotrwałe zmniejszenie odczynu zapalnego, ale z reguły nie wpływają istotnie na zmiany krostkowe. Pojedyncze doniesienia o skuteczności pochodnych witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriol) i witaminy A (tazaroten) [21] również nie znalazły potwierdzenia w praktyce [22]. Próby leczenia za pomocą preparatu złożonego, zawierającego kalcypotriol i betametazon, są też rozczarowujące. Jeśli obserwuje się poprawę (zmniejszenie stanu zapalnego, zahamowanie wysiewu zmian krostkowych), to jest to efekt bardzo krótkotrwały. Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) są również nieskuteczne, mimo pojedynczych doniesień o uzyskaniu poprawy w przypadkach typowej, dystalnie zlokalizowanej łuszczycy krostkowej [23]. Leczenie miejscowe, zwłaszcza kortykosteroidami, chociaż cechuje się niewielką skutecznością, może ograniczyć uczucie bólu, pieczenia i swędzenia.

W leczeniu ogólnym próbowano i próbuje się podawania różnych preparatów działających antychemotaktycznie, takich jak tetracykliny [24, 25], hydroksymocznik [26], kolchicina [27], metotreksat [22], cyklosporyna [28, 29] i mykofenolan mofetilu

**Tabela II.** Częstość występowania przeciwciał antygliadynowych (IgA AGA), przeciw tkankowej transglutaminazie (IgA tTG) oraz celiakii u pacjentów z PPP w materiale Michaelsson i wsp. [11]  
\*objaśnienie w tekście

**Table II.** Frequency of anti-gliadin antibodies (IgA AGA), anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA tTG) and coeliac disease in ppp patients in the study of Michaelsson et al. (11)

\*see text

Badanie	Liczba pacjentów, u których stwierdzono odchylenie w badaniu	Odsetek [%]
IgA AGA	22 z 123	18
IgA tTG	9 z 94	10
atrofia kosmków	4 z (12 + 11)*	17
celiakia	7 z 123	6

[za 22]. Leki te w pojedynczych przypadkach PPP mogą powodować poprawę, jednak generalnie nie charakteryzują się istotną i powtarzalną skutecznością [22]. W trakcie terapii cyklosporyną (w dawkach do 4 mg/kg m.c.) może dochodzić do spektakularnej, lecz krótkotrwałej poprawy [28, 29], natomiast po zaprzestaniu leczenia do gwałtownego pogorszenia (opisano nawet wysiew uogólnionej łuszczycy krostkowej [30]).

Ostatnio pojawiło się doniesienie o próbie zastosowania itrakonazolu (doustnie w dawce 100 mg/dzień przez miesiąc, a przez kolejny 100 mg co drugi dzień) w grupie 6 pacjentów z PPP. U 3 chorych uzyskano całkowite ustąpienie zmian krostkowych, podczas gdy u pozostałych 3 zahamowanie wysiewu nowych zmian. Po zakończeniu terapii u wszystkich pacjentów nastąpił nawrót zmian skórnych w ciągu miesiąca [31].

Jedynymi lekami, które dotychczas w większości przypadków PPP charakteryzują się skutecznością, są retinoidy. Wykazano to już pod koniec lat 70. XX wieku w odniesieniu do etretynatu [32, 33]. Okazał się on lekiem z wyboru w przypadku łuszczycy krostkowej, powodując u większości pacjentów bardzo szybkie, w ciągu kilkunastu, kilkudziesięciu godzin, zahamowanie wysiewu zmian krostkowych. Już w pierwszych latach stosowania retinoidów stwierdzono, że powodują one zmniejszenie aktywności chemotaktycznej leukocytów wielojądrzastych obojętnochłonnych [34] i ich znikanie w obrębie skóry i naskórka [35]. Uzyskanie szybkiej i nawet długotrwałej remisji obserwuje się jednak jedynie w przypadkach rozsianej lub uogólnionej postaci łuszczycy krostkowej [36]. Paradoksalnie, w przypadku zmian ograniczonych do niewielkiej powierzchni, tak jak to ma miejsce w PPP, efekt terapii nie jest już tak spektakularny. Po pierwsze, nie zawsze udaje się doprowadzić do remisji zmian, po drugie, konieczne jest stosowanie maksymalnych

dawek leku (50 mg acytretyny na dobę), a także, w większości przypadków, zaprzestanie terapii skutkuje natychmiastowym nawrotem zmian. W efekcie niezbędna jest długotrwała terapia podtrzymująca. Zjawisko to zaobserwowano już przy pierwszych próbach leczenia retinoidami w przypadku etretynatu, ale ma ono w pełni odniesienie również w stosunku do acytretyny. Analizując długotrwałe wyniki leczenia etretynatem 32 pacjentów z łuszczycą krostkową dłoni i stóp (nie rozróżniano wówczas zmian typu PPP ze współistniejącymi zmianami łuszczycowymi i bez nich), tylko u 10 można było odstawić lek bez natychmiastowego nawrotu zmian krostkowych, natomiast u pozostałych 22 konieczne było kontynuowanie terapii podtrzymującej od 9 miesięcy do 4 lat [37]. Ze względu na konieczność stosowania w PPP maksymalnych dawek retinoidu, próbuje się wprowadzać terapię skojarzoną z miejscowymi naświetlaniami metodą PUVA. Mimo że metoda ta jest wspominana w publikacjach dotyczących terapii [21, 38], wydaje się, że istotną rolę odgrywają tu głównie ogólnie podawane retinoidy.

Wprowadzenie leków biologicznych dało nadzieję na postęp w terapii omawianej dermatozy. Okazuje się jednak, że leki te mogą zarówno powodować korzystny efekt terapeutyczny, jak i, stosowane z powodu innych schorzeń, wyzwalają zmiany typu PPP.

Istnieje niewiele doniesień dotyczących zastosowania antagonistów TNF- $\alpha$  (adalimumab, infliksymab, etanercept) w leczeniu PPP. W kontrolowanym placebo 24-tygodniowym badaniu u 10 pacjentów leczonych etanerceptem (50 mg 2 razy w tygodniu) wykazano statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z grupą 5 pacjentów otrzymujących placebo [39]. Pozostałe doniesienia dotyczą pojedynczych pacjentów i ich efektywność nie została w pełni potwierdzona [40]. Wydaje się, że w leczeniu zmian o charakterze PPP większą skutecznością charakteryzują się leki hamujące aktywację limfocytów T, tj. alefacept oraz efalizumab. W otwartym badaniu klinicznym alefacept podawany raz na tydzień w dawce 15 mg *i.m.* przez 16 tygodni u 15 pacjentów z nasilonymi zmianami PPP spowodował istotną redukcję liczby zmian krostkowych i zahamowanie wysiewu nowych [41]. Leczenie tym ostatnim preparatem okazało się skuteczne także w jednym przypadku nieodpowiadającym na leczenie infliksymabem [42]. Niestety, piśmiennictwo dotyczące tej grupy leków jest zbyt ubogie, żeby można było wyciągnąć ogólne wnioski. Nie ma także danych dotyczących długości remisji u pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie.

Ciekawym lekiem biologicznym, nad którym trwają badania, jest HuMab 10F8 – ludzkie przeciw-

ciało monoklonalne przeciwko interleukinie 8 (IL-8). Interleukina 8 jest chemokiną, która – pobudzając chemotaksję oraz aktywację neutrofilów – odgrywa kluczową rolę w patogenezie PPP. W badaniu Skov i wsp. [43] zaobserwowano znaczące zmniejszenie aktywności choroby ocenianej liczbą nowo powstałych krostek (redukcja tych krostek  $\geq 50\%$ ) oraz ogólnie przyjętymi kryteriami (ang. *PPP composite severity index*, *physician's global assessment* oraz *patient's symptom assessment*). Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną na leczenie mieścił się w przedziale między 37% w 4. a 61% w 8. tygodniu badania. Niezbędne są dalsze badania oceniające ten lek w terapii PPP.

Coraz powszechniejsze stosowanie leków biologicznych, szczególnie w reumatologii, przyczyniło się do zaobserwowania wysiewu zmian skórnych typu PPP bądź typu łuszczycy zwykłej w przebiegu terapii antagonistami TNF- $\alpha$ . Dotyczy to także pacjentów bez wywiadu osobniczego i rodzinnego w kierunku łuszczycy, leczonych np. z powodu schorzeń reumatologicznych. Spośród 120 pierwszych opisanych w piśmiennictwie przypadków wysiewu zmian skórnych podczas terapii lekami biologicznymi 37 (30,8%) stanowiły przypadki PPP, a 60,8% wysiewy zmian typu łuszczycy zwykłej. Zmiany skórne mogą pojawić się na każdym etapie leczenia, zwykle ustępują po zaprzestaniu terapii i mogą reagować na leczenie przeciwłuszczycowe [44].

Prawdopodobny mechanizm wyzwalający zmiany skórne podczas leczenia antagonistami TNF- $\alpha$  polega na niekontrolowanej proliferacji i dojrzewaniu plazmatycznych komórek dendrytycznych (ang. *plasmacytoid dendritic cells* – PDCs) oraz nadmiernej produkcji przez nie interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). W warunkach prawidłowych aktywność PDCs jest hamowana przez TNF- $\alpha$ . Plazmatyczne komórki dendrytyczne znaleziono zarówno w zmianach łuszczycowych, jak i w skórze pozornie zdrowej, przed pojawieniem się zmian skórnych. Poza tym u pacjentów otrzymujących terapię inhibitorami TNF- $\alpha$ , u których w przebiegu leczenia pojawiły się zmiany łuszczycowe, zwiększenie ekspresji IFN- $\alpha$  stwierdzono w naczyniach skóry zmienionej chorobowo oraz w okołonaczyniowym nacieku limfocytarnym, co sugeruje jego udział w pojawieniu się zmian skórnych. Zahamowanie aktywności TNF- $\alpha$  zmniejsza migrację limfocytów Th1 do zajętych chorobowo stawów, tym samym zwiększając ich populację w krążeniu obwodowym. Wykazano, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów IFN- $\alpha$  pobudza ekspresję receptora CXCR3 na limfocytach T, ułatwiając przenikanie ich do skóry [45, 46]. Wydaje się więc, że za pojawienie się zmian skórnych typu PPP lub łuszczycy w przebiegu leczenia antagonistami TNF- $\alpha$  odpowiada nadmierna ekspresja IFN- $\alpha$  i migracja

limfocytów Th1 do skóry, wynikające z zablokowania aktywności tej cytokiny [45].

## PODSUMOWANIE

Dotychczasowe metody leczenia zmian krostkowych w lokalizacji dłoniowo-podeszwowej są nadal niezadowolające, jednak poznanie pewnych faktów mogących odgrywać rolę w patomechanizmie powstawania zmian w PPP powinno ukierunkować postępowanie w tej chorobie. Należy zalecać pacjentom rzucenie palenia, które jest u nich wybitnie szkodliwe, wykonywanie badań w kierunku chorób tarczycy, a także ewentualne oznaczanie stężenia wapnia i przeciwciał antygliadynowych.

## Piśmiennictwo

1. **Lever W.F.:** Histopathology of the skin. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1967, 149.
2. **Wolska H., Langner A.:** Obraz kliniczny i przebieg łuszczycy. [w:] H. Wolska, A. Langner (red.). Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 44.
3. **Christophers E.:** Etiopatogeneza łuszczycy. [w:] H. Wolska, A. Langner (red.). Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 18-19.
4. **Ammoury A., El Sayed F., Dhaybi R., Bazex J.:** Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008, 22, 393.
5. **Eriksson M.O., Hagforsen E., Lundin I.P., Michaëlsson G.:** Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998, 138, 390-398.
6. **Asumalahti K., Ameen M., Suomela S., Hagforsen E., Michaëlsson G., Evans J. i inni:** Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003, 120, 627-632.
7. **Mössner R., Kingo K., Kleensang A., Krüger U., König I.R., Silm H. i inni:** Association of TNF -238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris. *J Invest Dermatol* 2005, 124, 282-284.
8. **Jamamoto T.:** Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009, 23, 1227-1232.
9. **O'Doherty C.J., MacIntyre C.:** Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985, 291, 861-864.
10. **Michaëlsson G., Gustafsson K., Hagforsen E.:** The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 737-738.
11. **Burden A.D., Kemmett D.:** The spectrum of nail involvement in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1996, 134, 1079-1082.
12. **Hagforsen E., Einarsson A., Aronsson F., Nordlind K., Michaëlsson G.:** The distribution of choline acetyltransferase- and acetylcholinesterase-like immunoreactivity in palmar skin from patients with palmo-plantar pustulosis. *Br J Dermatol* 2000, 142, 234-242.
13. **Hagforsen E., Edvinsson M., Nordlind K., Michaëlsson G.:** Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 2002, 146, 383-391.
14. **Hagforsen E.:** The cutaneous non-neuronal cholinergic system and smoking related dermatoses: studies of the psoriasis variant palmoplantar pustulosis. *Life Sci* 2007, 80, 2227-2234.
15. **Hagforsen E., Awder M., Lefvert A.K., Nordlind K., Michaëlsson G.:** Palmoplantar pustulosis – an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol* 2002, 82, 341-346.
16. **Hagforsen E., Hedstrand H., Rönnelid J., Nilsson B., Michaëlsson G.:** Sera from patients with palmoplantar pustulosis show immunoreactivity against endothelial cells. *Acta Derm Venereol* 2007, 87, 261-263.
17. **Hagforsen E., Michaëlsson K., Lundgren E., Olofsson H., Petersson A., Lagumdzija A. i inni:** Women with palmoplantar pustulosis have disturbed calcium homeostasis and a high prevalence of diabetes mellitus and psychiatric disorders: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, 225-232.
18. **Lundgren E., Ljunghall S., Akerström G., Hetta J., Mallmin H., Rastad J.:** Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998, 124, 980-985.
19. **Weisenseel P., Kuznetsov A.V., Puzicka T., Prinz J.C.:** Palmoplantar pustulosis is not inevitably associated with anti-gliadin antibodies. *Br J Dermatol* 2007, 156, 1399-1400.
20. **Michaëlsson G., Kristjánsson G., Pihl Lundin I., Hagforsen E.:** Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: a study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet. *Br J Dermatol* 2007, 156, 659-666.
21. **Adişen E., Tekin O., Gülekon A., Güler M.A.:** A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009, 23, 814-819.
22. **Spuls P.I., Hadi S., Rivera L., Lebwohl M.:** Retrospective analysis of the treatment of psoriasis of the palms and soles. *J Dermatolog Treat* 2003, 14, Suppl 2, 21-25.
23. **Wilsmann-Theis D., Hagemann T., Dederer H., Wenzel J., Bieber T., Novak N.:** Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0,1% ointment. *Br J Dermatol* 2004, 150, 1194-1197.
24. **Thomsen K., Oesterbye P.:** Pustulosis palmaris et plantaris. *Br J Dermatol* 1973, 89, 293-296.
25. **Ward J.M., Corbett M.F., Hanna M.J.:** A double-blind trial of clomocycline in the treatment of persistent palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1976, 95, 317-322.
26. **Boyd A.S., Neldner K.H.:** Hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991, 25, 518-524.
27. **Wong S.S., Tan K.C., Goh C.L.:** Long-term colchicine for recalcitrant palmoplantar pustulosis: treatment outcome in 3 patients. *Cutis* 2001, 68, 216-218.
28. **Erkko P., Granlund H., Remitz A., Rosen K., Mobacken H., Lindelöf B. i inni:** Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998, 139, 997-1004.
29. **Reitamo S., Erkko P., Remitz A., Lauerma A.I., Montonen O., Harjula K.:** Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1993, 129, 1273-1279.
30. **De Silva B.D., Benton E.C., Tidman M.J.:** Generalized pustular psoriasis following withdrawal of oral cyclosporin treatment for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 1999, 24, 10-13.
31. **Vlckova-Laskoska M.T., Caca-Biljanovska N.G., Laskoski D.S., Kamberova S.J.:** Palmoplantar pustulosis treated with itraconazole: a single, active-arm pilot study. *Dermatol Ther* 2009, 22, 85-89.
32. **Fredriksson T.:** Oral treatment of psoriasis and pustulosis palmo-plantaris with Ro 10-9359. *Dermatologica* 1978, 157, Suppl 1, 13-18.
33. **Wolska H., Jabłonska S., Bounameaux Y.:** Etretinate in severe psoriasis. Results of double-blind study and maintenance

- nance therapy in pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1983, 9, 883-889.
34. **Langner A., Frączykowska M., Jabłońska S., Szymańczyk J., Chorzelski T.:** The effect of etretinate on chemotactic activity of polymorphonuclear leukocytes in various forms of psoriasis. [w:] W.J. Cunliffe, A.J. Niller (red.). *Retinoid therapy. A review of clinical and laboratory research.* MTP Press Limited, Lancaster 1984, 53-158.
  35. **Jabłońska S., Wolska H., Dąbrowski J., Haftek M., Groniowska M., Jarząbek-Chorzelska M.:** Aromatic retinoids in psoriasis: clinical, histological, histochemical, electron microscopical and immunological investigations. [w:] C.E. Orfanos (red.). *Retinoids. Advances in basic research and therapy.* Springer-Verlag, Berlin, 1981, 165-173.
  36. **Wolska H.:** Retinoidy. [w:] H. Wolska, A. Langner (red.). *Łuszczyca.* Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 161-168.
  37. **Wolska H., Jabłońska S., Langner A., Frączykowska M.:** Wyniki leczenia tigasonem łuszczyca na podstawie doświadczeń Warszawskiej Kliniki Dermatologicznej. *Przegl Dermatol* 1987, 64, 215-222.
  38. **Matsunami E., Takashima A., Mizuno N., Jinno T., Ito H.:** Topical PUVA, etretinate, and combined PUVA and etretinate for palmoplantar pustulosis: comparison of therapeutic efficacy and the influences of tonsillar and dental focal infections. *J Dermatol* 1990, 17, 92-96.
  39. **Bissonnette R., Poulin Y., Bolduc C., Maari C., Provost N., Syrotuik J. i inni:** Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol* 2008, 7, 940-946.
  40. **Yawalkar N., Hunger R.E.:** Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology* 2009, 218, 79-83.
  41. **Guenther L.C.:** Alefacept is safe and efficacious in the treatment of palmar plantar pustulosis. *J Cutan Med Surg* 2007, 11, 202-205.
  42. **Wozel G., Vitéz L., Meurer M.:** Palmoplantar pustular psoriasis: successful therapy with efalizumab after non-response to infliximab. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008, 17, 133-136.
  43. **Skov L., Beurskens F., Zachariae C.O.C., Reitano S., Teeling J., Satijn D. i inni:** IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol* 2008, 181, 669-679.
  44. **Wollina U., Hansel G., Koch A., Schönlebe J., Köstler E., Haroske G.:** Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008, 9, 1-14.
  45. **Collamer A.N., Guerrero K.T., Henning J.S., Battafarano D.F.:** Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008, 59, 996-1001.
  46. **Wendling D., Balblanc J.C., Briançon D., Brousse A., Lohse A., Deprez P. i inni:** Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008, 75, 315-318.

**Otrzymano:** 23 X 2009 r.  
**Zaakceptowano:** 10 XII 2009 r.