

## Słowo wstępne

---

W 2019 roku dzięki współpracy z PZWL w serii „W gabinecie lekarza specjalisty” w zakresie tematyki chorób reumatycznych udało się naszemu zespołowi z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przygotować dwa opracowania omawiające szeroko, zgodnie z najnowszą wiedzą, najczęściej występujące choroby stawów u osób dorosłych. Pierwsza pozycja dotyczyła dny moczanowej, druga choroby zwyrodnieniowej stawów.

W bieżącym opracowaniu szczegółowo omawiamy problem choroby stawów w przebiegu łuszczycy określanej jako łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). O ile łuszczycyca jest chorobą powszechnie znaną, to ŁZS często rozpoznaje się z dużym opóźnieniem, a może być jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności ruchowej u chorych na łuszczycę. Problemom dotyczącym trudnej diagnostyki, oceny aktywności oraz leczenia chorych na ŁZS chcemy poświęcić przedstawiane Państwu do lektury opracowanie, które – mamy nadzieję – pomoże dobrze rozpoznawać i leczyć chorych na ŁZS.

W prezentowanej monografii wspólnie ze współpracującą z nami, reumatologami, panią profesorem dermatolog Dorotą Krasowską z Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego, chcemy przybliżyć Czytelnikom najbardziej istotne, według naszej wiedzy, zagadnienia dotyczące patogenezy, rozpoznawania i rekomendacji leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Stale aktualizowane są międzynarodowe zalecenia dotyczące postępowania niefarmakologicznego i farmakologicznego w ŁZS. Czasem trudno za nimi nadążyć. Omawiamy je w jednym z rozdziałów publikacji. Wraz z coraz lepszym rozumieniem patogenezy choroby mamy do dyspozycji nowe leki, bardzo skutecznie opanowujące stan zapalny w układzie ruchu u chorych na ŁZS. Innowacyjne terapie w ŁZS zostały przeanalizowane w kolejnym z rozdziałów opracowania. Ostatni rozdział poświęciliśmy problemom chorób towarzyszących ŁZS, na podstawie analizy przypadku jednego z naszych chorych wymagających innowacyjnego leczenia do uzyskania klinicznej kontroli choroby.

Zapraszamy do lektury.

Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan  
z zespołem współpracowników

# Łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów jako choroba ogólnoustrojowa

Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## WPROWADZENIE

Łuszczyca (ang. *psoriasis* – PsO) jest chorobą autoimmunologiczną, należy do grupy chorób mediowanych immunologicznie, cechuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, występuje u 2–3% populacji osób dorosłych i 0,1% dzieci [1]. Klincycznie charakteryzuje się obecnością dobrze odgraniczonych, rumieniowo-naciekowych blaszek pokrytych srebrzysto-białą łuską, które lokalizują się na skórze owłosionej głowy, łokciach, kolanach, okolicy krzyżowej [2]. Procesem chorobowym może być zajęta cała skóra, w tym twarz, fałdy ciała, okolice narządów płciowych, dłonie i stopy oraz płytki paznokciowe, dlatego badanie pacjenta powinno uwzględniać wyżej wymienione okolice. Manifestacja kliniczna zależy od rozległości i nasilenia procesu chorobowego, u niektórych może przebiegać pod postacią izolowanych blaszek, u innych zajęta może być cała powierzchnia skóry. Nasilenie procesu chorobowego ocenia się przy pomocy wskaźnika PASI (Psoriasis Area and Severity Index), rozległość ocenia BSA (Body Surface Area), a jakość życia mierzy DLQI (Dermatology Life Quality Index), wartości PASI, BSA i DLQI  $\geq 10$  określają łuszczycę jako umiarkowaną lub ciężką. W takiej postaci łuszczycy dochodzi do uogólnionego stanu zapalnego w całym organizmie [3]. W łuszczycy procesem zapalnym mogą być zajęte stawy, zarówno obwodowe, jak i osiowe, a także pochewki ścięgien i przyczepy ścięgniaste. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis* – PsA) należy do seronegatywnych artropatii. PsA występuje u 6–41% chorych na łuszczycę, u 70–80% zwykle zmiany skórne na kilka lat wyprzedzają pojawienie się dolegliwości stawowych, ale u 15–20% chorych zapalenie stawów wyprzedza wysiew łuszczycy, u niewielkiej grupy pacjentów obie choroby pojawiają się jednocześnie w ciągu 1 roku [4].

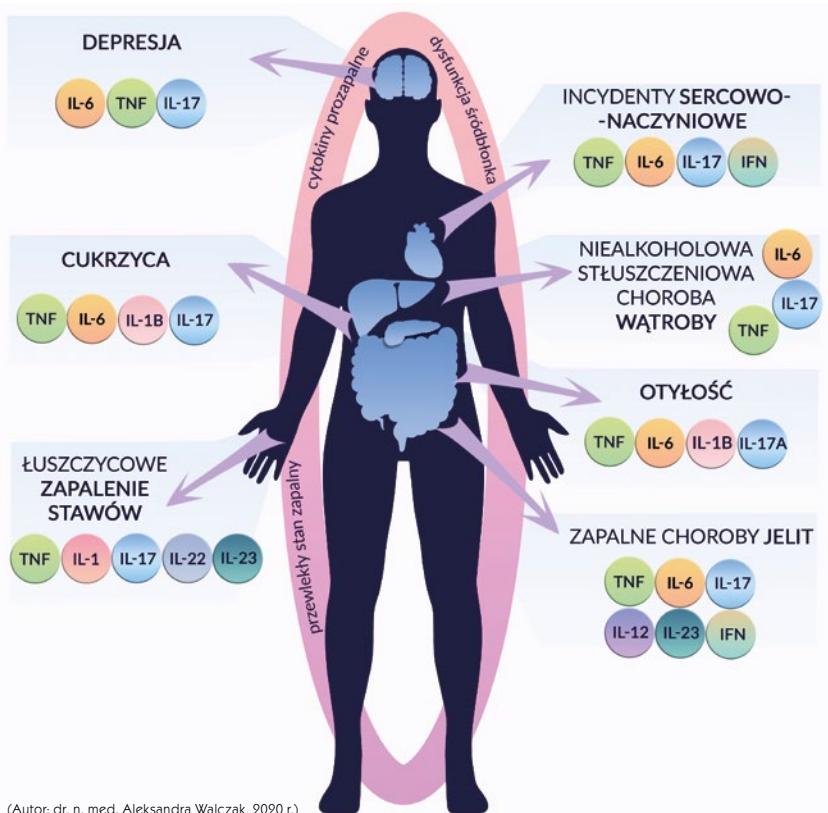
## ZWIĄZEK ZMIAN ŁUSZCZYCOWYCH Z ZAPALENIEM OGÓLNOUSTROJOWYM

W rozwoju choroby kluczową rolę odgrywają limfocyty T. W wyniku współdziałania czynników środowiskowych i epigenetycznych u osób genetycznie predysponowanych dochodzi do aktywacji komórek plazmacytoidalnych w skórze i produkcji IL-12 i IL-23, które to cytokiny promują różnicowanie naiwnych limfocytów T w kierunku limfocytów Th1, Th17 i Th22. Aktywowane limfocyty migrują do węzłów chłonnych, wydzielają szereg cytokin pobudzających limfocyty Th1 i makrofagi do produkcji IL-2, interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-18, a także limfocyty Th17 do wydzielania IL-17 i IL-22 [5]. Spośród cytokin ogromnie ważną rolę w rozwoju choroby odgrywają: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 i IL-23 [6]. Cytokiny stymulują proliferację keratynocytów, których mediatory zapalne stymulują i podtrzymują obecność przewlekłego stanu zapalnego [7]. W umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej obserwuje się podwyższone poziomy zapalnych cytokin nie tylko w skórze, ale także we krwi, co świadczy o obecności stanu

TABELA 1.

Choroby towarzyszące łuszczycy i łuszczycowemu zapaleniu stawów (zmodyfikowano na podstawie [14])

Współwystępujące	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów</li> <li>• Zapalenie błony naczyniowej</li> <li>• Zapalne choroby jelit</li> <li>• Depresja i stany lękowe</li> </ul>
Uwarunkowane przewlekłym zapaleniem systemowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół metaboliczny: otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, insulinooporność/cukrzyca</li> <li>• Miażdżyca</li> <li>• Skłonność do zakrzepicy</li> <li>• Choroby układu krążenia: zawał, udar</li> <li>• Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby</li> </ul>
Związane z przewlekłą aktywacją skórnych limfocytów T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniaki T komórkowe</li> <li>• Choroby nowotworowe</li> </ul>
Związane ze stylem życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholizm</li> <li>• Nikotynizm</li> </ul>
Związane z leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoksyczność</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Dyslipidemia</li> <li>• Nowotwory skóry</li> </ul>



RYCINA 1.

Uogólniony stan zapalny obecny w umiarkowanej/ciężkiej łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów prowadzi do rozwoju chorób towarzyszących

zapalnego w całym organizmie chorego [8, 9]. Badania pozytonowej, emisyjnej tomografii komputerowej (FDG-PET/CT) z zastosowaniem  $^{18}\text{F}$  fluodeoksyglukozy w pełni potwierdzają, że łuszczyca dotyczy nie tylko skóry, ale jest chorobą ogólnoustrojową [10]. Badania te u chorych na umiarkowaną i ciężką łuszczycę plackowatą wykazały obecność subklinicznego procesu zapalnego w wątrobie, stawach i ścięgnach oraz nasilonego procesu zapalnego w tętnicach i tkance podskórnej. Co ciekawe, także u chorych z łagodną postacią łuszczycy stwierdzono subkliniczne zapalenie w ścianie aorty [11, 12]. Badania ultrasonograficzne tętnic udowych potwierdzają obecność subklinicznej miażdżycy u chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą [13]. Wymienione obserwacje prowadzą do lepszego zrozumienia, że w przebiegu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy mediatory zapalne przenikają do krążenia, za pośrednictwem którego docierają do różnych narządów (wątroba, trzustka, tkanka pod-

skórna) i układów (m.in. kostno-stawowego, pokarmowego, krążenia i nerwowego). Promuje to obecność uogólnionego stanu zapalnego, prowadzącego do rozwoju wielu chorób współistniejących, włączając łuszczycowe zapalenie stawów (PsA), choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), cukrzycę (DM), otyłość, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze (składających się na zespół metaboliczny), zapalne choroby jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD), niealkoholową, tłuszczyczeniową chorobę wątroby (NAFLD) i wiele innych [14] (tab. 1, ryc. 1).

## CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Od wielu lat badacze zastanawiali się, czy w łuszczycy istnieje charakterystyczny fenotyp zmian skórnych, który predysponowałby do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów. Systematyczny przegląd literatury dokonany przez Rouzaud i wsp. wskazuje, że pewne lokalizacje zmian łuszczycowych, takie jak: skóra owłosiona głowy, bruzda międzypośladowka, zmiany na płytkach paznokciowych, a także długiotrwała łuszczyca



RYCINA 2A–D.

Zmiany skórne w łuszczycy, które predysponują do wystąpienia łuszczycowego zapalenia stawów. Blaszki łuszczycowe na skórze owłosionej głowy, z dominującą w obrazie klinicznym srebrzystą łuską (A). Zmiany paznokciowe pod postacią naporstkowania, trachyonychii oraz dystalnej onycholizy (B). Wykwity łuszczycy odwróconej u młodego mężczyzny zlokalizowane w okolicach dołów pachowych (C) oraz narządów płciowych (D)

plackowata związane są z większym ryzykiem rozwoju zapalenia stawów [15]. Zmiany na płytkach paznokciowych obecne są u 40% chorych na łuszczycę, zaś u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów odsetek ten wzrasta do 80–90%, co wskazuje, że obecność tych zmian może być związana z rozwojem PsA [16] (ryc. 2a–d).

## ZAPALENIE BŁONY NACZYNIOWEJ

Zapalenie błony naczyniowej (ang. *uveitis*) dotyczy 7–20% chorych na łuszczycę, częściej jest obecne u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów lub u tych, u których łuszczycowe zapalenie stawów współistnieje z łuszczycą [17]. Zapalenie błony naczyniowej towarzyszące łuszczycy może zaczynać się jako jednooczne, ale często przybiera postać obuoczną, charakteryzuje się ciężkim, nawrotowym przebiegiem, trudno poddaje się terapii [17]. W przypadku zajęcia przedniej części naczyniówki manifestuje się klinicznie jako „suche oko”. Zajęcie tylnej części lub całości naczyniówki ma miejsce u 22–44% chorych na łuszczycę, może ono prowadzić do obrzęku plamki lub zapalenia naczyń siatkówki [17]. Kliniczne obserwacje wskazują, że do zapalenia naczyniówki dochodzi po kilku latach przebiegu łuszczycy, zanim pojawi się zapalenie łuszczycowe stawów u tych chorych, dlatego może być uznane jako potencjalny prekursor PsA [18]. Warto podkreślić, że chorzy na PsA i PsO wymagają okresowych kontroli okulistycznych, zaś ci, u których pojawiają się światłowstręt, ból, zaczerwienienie gałki ocznej, łzawienie i obniżenie ostrości wzroku, powinni otrzymać niezwłoczną pomoc okulisty. Złotym standardem leczenia zapalenia błony naczyniowej są miejscowo aplikowane preparaty glikokortykosteroidowe. Zapalenie błony naczyniowej należy do chorób mediowanych immunologicznie, u podłoża choroby leżą podobne mechanizmy patogenetyczne jak w łuszczycy, dlatego zastosowanie leków biologicznych okazało się wysoce skuteczną opcją terapeutyczną. Pierwszym lekiem zaaprobowanym w 2016 roku przez FDA w terapii zapalenia błony naczyniowej był adalimumab, a ostatnio sekukinumab, oba preparaty są z wielkim powodzeniem stosowane w terapii zarówno umiarkowanej/ciężkiej łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów [19, 20].

## ZAPALNE CHOROBY JELIT

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zapadalności na zapalne choroby jelit (IBD), takie jak choroba Crohna (ang. *Crohn's disease* – CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelit (ang. *ulcerative colitis* – UC). Są to choroby mediowane immunologicznie, przybierają przewlekły, nawrotowy przebieg i wymagają długotrwałej terapii. Choroba Crohna cechuje się