Współczesna Onkologia (2009) vol. 13; 6 (339–342)

Pacjent z chorobą nowotworową i łuszczycą – trudności w trakcie postępowania onkologicznego

A patient with cancer and psoriasis – difficulties following oncology treatment

Marta Biedka[1,2], Ewa Ziółkowska[1], Roman Makarewicz[2], Elżbieta Pietrusińska[1], Maria Kubiak[1]

[1]I Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
[2]Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Łuszczyca dotyczy ok. 2–3% światowej populacji. Chorują na nią zarówno mężczyźni, jak i kobiety. Łuszczycę nasilają stres, fizyczne uszkodzenia skóry, przyjmowane leki oraz zakażenia. Schorzenie to charakteryzuje się parakeratozą i ścieńczeniem naskórka oraz obecnością blaszek łuszczycowych, które są zlokalizowane na skórze owłosionej głowy, łokciach, kolanach i pośladkach. Łuszczyca z erytrodemią to najbardziej ostra postać tej choroby. Manifestuje się zlewnym zapaleniem skóry, gorączką, dreszczami i złym samopoczuciem. U pacjentów z erytrodemią może występować hipotermia z hipoalbuminemią i towarzyszącym złuszczaniem skóry. U 10–17% pacjentów z łuszczycą występują bóle stawów, bóle mięśni, ubytki w błonie śluzowej, a u ponad 20% stwierdza się łuszczycowe zapalenie stawów. Celem pracy jest zaprezentowanie możliwych sytuacji prowadzących do zaostrzenia łuszczycy w trakcie leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: nowotwór, łuszczyca, objaw Koebnera.

Wstęp

Łuszczyca jest najczęstszą chorobą dermatologiczną w naszej strefie klimatycznej. To sprawia, że w praktyce klinicznej dość często leczy się pacjentów z chorobą nowotworową i towarzyszącą jej łuszczycą. Skupiając się na leczeniu onkologicznym, nie uwzględnia się możliwości wystąpienia powikłań związanych z chorobą dermatologiczną.

Celem tej pracy jest zasygnalizowanie problemów, które mogą się pojawić w trakcie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobą nowotworową i współistniejącą łuszczycą.

Omówienie

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych chorób zapalnych skóry. Dotyczy ok. 2–3% światowej populacji. Chorują na nią zarówno mężczyźni, jak i kobiety [1]. Częściej występuje na półkuli północnej w strefie chłodniejszego klimatu, chorują głównie osoby rasy kaukaskiej. Biorąc pod uwagę wiek pojawienia się pierwszych objawów choroby, wyróżnia się 2 typy łuszczycy: typ 1, dotyczący większości przypadków, w którym obserwuje się rodzinne występowanie, a szczyt zachorowań przypada na 20.–30. rok życia i ma ścisły związek z układem HLA [1, 2], oraz typ 2, występujący w starszym wieku, w którym nie stwierdza się rodzinnego występowania i nie obserwuje się zależności z powstawaniem kompleksów antygenów z grupy HLA. Typ 2 przebiega dużo łagodniej niż typ 1 i w jego przypadku najczęściej wystarczające jest leczenie miejscowe [3]. Łuszczyca charakteryzuje się parakeratozą i ścieńczeniem naskórka, obecne są nacieki zapalne w skórze właściwej [1, 4]. W patogenezie tej choroby za najważniejszy czynnik uważa się reakcje immunologiczne. Funkcjonują dwie hipotezy: pierwsza mówi, że kluczową rolę może odgrywać czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* α – TNF-α), wytwarzany w następstwie uszkodzenia bariery przez komórki dendrytyczne, druga zakłada, że aktywowane limfocyty T wydzielają cytokiny, które powodują proliferację keratynocytów, a następnie zaburzenia ich terminalnego różnicowania i angiogenezy [4, 5].

Obraz kliniczny jest różnorodny – od pojedynczych ognisk w postaci blaszek pokrytych łuską, poprzez zmiany plackowate, do uogólnionego zajęcia całej skóry (erytrodemia). Na skórze obecne są najczęściej zmiany o charakterze rumieniowo-grudkowym, o ostro odgraniczonym brzegu z nasilonym złuszczaniem. Skóra w tym miejscu jest sucha, wrażliwa na ból i krwawi nawet po niewielkich urazach [6]. Już w najmniejszych wykwitach po zdrapaniu

Psoriasis affects about 2–3% of the world's population, with men and women being equally affected. Psoriasis tends to worsen during periods of stress, skin trauma, with the administration of certain drugs, and infections. Psoriasis is characterized by parakeratosis and thickening of the epidermis and is generally referred to as chronic plaque psoriasis. Its features include silvery, scaly, erthematous plaques, ordinarily found on the scalp, elbows, knees, and buttocks. Erythrodermic psoriasis, the most severe form of disease, is characterized by diffuse erytrema and scaling, often accompanied by fever, chills, and malaise. Patients with serve cases of erythrodermic psoriasis may have hypothermia and hypoalbuminemia secondary to skin exfoliation. Between 10–17% of patients with generalized pustular psoriasis suffer from arthralgias, myalgias, and mucosal lesions. Finally, up to 20% of patients with psoriasis have psoriasis arthritis. The aim of this article is to demonstrate posibility of exacerbation of psoriasis following oncology treatment.

Key words: carcinoma, psoriasis, Koebner phenomon.

łusek obserwuje się błyszczącą, białawą powierzchnię (objaw świecy stearynowej), a po jej usunięciu punkcikowate krwawienie z powierzchownych naczyń włosowatych (objaw Auspitza). W łuszczycy zwyczajnej (*psoriasis vulgaris*) zmiany są zlokalizowane na skórze owłosionej głowy, łokciach, kolanach, pośladkach i w szparze międzypośladkowej. Dla łuszczycy nietypowe jest natomiast zajęcie skóry twarzy. Łuszczyca drobnogrudkowa (*psoriasis guttata*) występuje najczęściej w I typie łuszczycy, po infekcji streptokokowej wykwity są bardzo drobne, liczne i równomiernie rozsiane. Wyróżnia się ponadto łuszczycę drobnogrudkową, pieniążkowatą, plackowatą, łuszczycę zwyczajną dłoni i stóp, łuszczycę odwróconą oraz łuszczycę krostkową [2, 7]. Praktycznie każda odmiana łuszczycy może przejść w fazę erytrodemii.

Łuszczyca z erytrodemią to najbardziej ostra postać tego schorzenia. Charakteryzuje się zlewnym zapaleniem skóry. Tej fazie choroby często współtowarzyszą gorączka, dreszcze i złe samopoczucie [7]. Obwodowe węzły chłonne mogą być znacznie powiększone, dość często obserwuje się nasilony świąd skóry. U pacjentów z erytrodemią może występować hipotermia z hipoalbuminemią z towarzyszącym uogólnionym złuszczaniem skóry, szczególnie zaznaczonym w obrębie dłoni i stóp. Zdarzają się incydenty kardiologiczne, zapalenie płuc oraz zaburzenia w czynności nerek. Długotrwała bądź często nawracająca erytrodemia może prowadzić do amyloidozy w obrębie narządów wewnętrznych i być przyczyną przyspieszonego zgonu. Przypadki erytrodemii są trudne do leczenia i ze względu na ryzyko zagrożenia życia wymagają hospitalizacji [8]. U pacjentów z rozsianą łuszczycą krostkową może tez dochodzić do uogólnienia (typ von Zumbuscha), rozwija się erytrodemia ze złuszczaniem całych fragmentów naskórka. Pacjenci są w złym stanie ogólnym, gorączkują (temperatura dochodzi do 40–41°C), mają tachykardię. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę. Ze względu na obnażenie dużej powierzchni naskórka dochodzi do zaburzeń elektrolitowych i hipoproteinemii. Częste nawroty tej postaci choroby mogą być przyczyną rozwinięcia się amyloidozy narządowej. U 10–17% pacjentów z łuszczycą obecne są bóle stawów, bóle mięśni, ubytki w błonie śluzowej, a u ponad 20% stwierdza się łuszczycowe zapalenie stawów [2]. Czynnikami ryzyka, które mają wpływ na kliniczny przebieg łuszczycy i rokowanie, są: palenie papierosów, otyłość, nadciśnienie, hiperlipidemia i nietolerancja glukozy. U pacjentów z łuszczycą stwierdza się częściej choroby kardiologiczne, depresję, chorobę Crohna, zespół metaboliczny, zapalenie pęcherza moczowego, raka płuca, raka jelita grubego oraz nowotwory nerek [1, 2]. W terapii łuszczycy stosuje się leczenie miejscowe i/lub systemowe w monoterapii lub terapii wielolekowej. W leczeniu miejscowym podaje się kortykosteroidy, kwas salicylowy, dziegcie, analogi witaminy D_3 oraz retinoidy. Do leczenia systemowego wykorzystuje się fototerapię, fotochemioterapię (PUVA), retinoidy, cyklosporynę, metotreksat, estry kwasu fumarowego, hydroksymocznik, rekombinowane ludzkie cytokiny, przeciwciała monoklonalne (efalizumab, infliksymab), białka fuzyjne (etanercept) [9]. Leczenie jest długie i ma na celu wprowadzenie pacjenta w jak najdłuższy okres remisji. Czas do nawrotu jest zróżnicowany i bardzo indywidualny, ale nawroty pojawiają się najczęściej w odstępach 6-miesięcznych [3, 7, 8].

Możliwe trudności w trakcie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Wiele różnorodnych czynników endogennych oraz egzogennych może wyzwalać wysiew wykwitów łuszczycowych, powodując przejście choroby od postaci utajonej do objawowej. Dane wskazują, że stres oraz infekcje bakteryjne to główne czynniki wywołujące tę chorobę, ale nie jedyne [1]. Wiadomo, że stres związany z samą diagnozą choroby nowotworowej może powodować kolejny wysiew zmian łuszczycowych. Każde zlecone przez lekarza badanie dodatkowe, a także wizyta kontrolna wiążą się z narastaniem poziomu stresu, co może mieć wpływ na przebieg łuszczycy. Dlatego w miarę możliwości takie sytuacje należy ograniczać do minimum.

Chorobę mogą prowokować wszystkie mechaniczne uszkodzenia skóry, takie jak tatuaż, iniekcje czy skaleczenia (tab. 1.–2.) [2].

Każde kolejne badanie laboratoryjne, podanie kontrastu do badań obrazowych czy tatuaż wykonany przy planowaniu radioterapii mogą spowodować powstanie blaszki łuszczycowej w miejscu urazu. Takie miejscowe pojawienie się zmian łuszczycowych określa się objawem Koebnera, który opisał to zjawisko w 1876 r. [2, 10]. Na świecie pojawiły się prace mówiące o możliwości wystąpienia tego objawu w trakcie leczenia energią promienistą, choć znane są też prace, w których nie obserwowano tego zjawiska [10–13]. Przypuszcza się, że najważniejszym czynnikiem nie jest dawka całkowita podana pacjentowi, lecz dawka frakcyjna. U chorych w trakcie radioterapii, u których dzienna dawka wynosiła 1,8 Gy, nie obserwowano objawu Koebnera, natomiast występował on, gdy dawka frakcyjna przekraczała 2,5 Gy [10, 11]. Obecnie u pacjentów z łuszczycą, którzy mają wskazania do radioterapii, zaleca się stosowanie niskich dawek frakcyjnych, aby uniknąć pojawienia się objawu Koebnera. Należy o tym pamiętać, ustalając plan leczenia u tych chorych.

Z wielką rozwagą u pacjentów z łuszczycą należy włączać leczenie farmakologiczne, ponieważ może ono prowadzić do zaostrzenia łuszczycy lub ciężkiej postaci erytrodemii. Są substancje, o których wiadomo, że wywołują lub nasilają łuszczycę. Należą do nich: leki z grupy β-blokerów, sole litu, leki stosowane w malarii, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensynowej, tetracykliny, interferon [1, 8, 14]. Opisuje się również przypadki nasilenia po podaniu: opioidów, wybranych antybiotyków, H2-blokerów, steroidów anabolicznych, progesteronu i innych leków hormonalnych [14–16]. W grupie tych leków znajdują się preparaty, które stosuje się na co dzień w onkologii, co wymusza na lekarzu prowadzącym unikanie w miarę możliwości środków, o których wiadomo, że mogą prowadzić do zaostrzenia łuszczycy. Czujność jest wskazana przy włączaniu każdego leku, nawet takiego, o którym nie ma doniesień, aby nasilał łuszczycę, ponieważ istnieją duże rozbieżności osobnicze. Po włączeniu leczenia farmakologicznego pacjent powinien pozostać pod stałą opieką lekarską, a w trakcie badania przedmiotowego powinno oglądać się skórę całego ciała w celu wykrycia pierwszych objawów erytrodemii, pojawienia się nowych zmian łuszczycowych lub nasilenia się już istniejących. W przypadku złej tolerancji stosowanego leczenia farmakologicznego zaleca się stałą współpracę z dermatologiem, aby włączyć odpowiednie leczenie zmian łuszczycowych. W przypadku braku poprawy lub w sytuacjach, w których zaostrzenie łuszczycy przebiega bardzo burzliwie, konieczne może być odstawienie włączonego leku lub nawet przerwanie terapii onkologicznej.

Zdarzają się sytuacje, w których w przebiegu ostrej erytrodemii dochodzi do powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, co może być interpretowane jako progresja choroby nowotworowej w trakcie leczenia. Może mieć to kolosalne konsekwencje w postaci podjęcia decyzji o przerwaniu „nieskutecznej" terapii. Oczywiście, nie można wykluczyć, że erytrodemia z powiększeniem węzłów chłonnych współistnieje z progresją choroby, interpretacja takiej sytuacji klinicznej nie jest prosta i zmusza lekarza prowadzącego do wdrożenia dodatkowych badań diagnostycznych, w tym do badań cytologicznych i/lub histopatologicznych.

Tabela 1. Egzogenne czynniki wywołujące łuszczycę
Table 1. *Exogenous exacerbating factors of psoriasis*

Czynniki fizyczne	Czynniki chemiczne	Dermatozy zapalne
promieniowanie (UV, RTG)	oparzenia chemiczne	ospa wietrzna
kriochirurgia	substancje toksyczne	półpasiec
dermabrazja	leki miejscowe	trądzik różowaty
iniekcje	przewlekłe drażnienie skóry	kontaktowe alergiczne zapalenie skóry
operacje		
oparzenia		
akupunktura		
tatuaż		
ukłucia owadów		

Tabela 2. Endogenne czynniki wywołujące łuszczycę
Table 2. *Endogenous exacerbating factors of psoriasis*

Czynniki endogenne
infekcje, głównie gronkowcowe
HIV/AIDS
leki (najczęściej tetracykliny, β-blokery, sole litu)
stres
zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne (m.in. choroby tarczycy, cukrzyca)
ciąża i poród
dieta, alkohol, palenie papierosów
hipokalcemia

U pacjenta w trakcie terapii onkologicznej może dojść do burzliwego zaostrzenia łuszczycy, w postaci znacznego pogorszenia się stanu ogólnego, gorączki i leukocytozy w badaniach laboratoryjnych. Ustalenie przyczyny zaostrzenia u takiego pacjenta jest trudne i może być interpretowane jako ciężkie zakażenie bakteryjne i/lub grzybicze w trakcie terapii onkologicznej. Samo włączenie antybiotykoterapii może być niewystarczające, a ponadto może pogarszać przebieg łuszczycy. W takich sytuacjach konieczna jest ścisła współpraca z dermatologami, aby ustalić odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Często jedyną szansą na poprawienie stanu ogólnego u takiego chorego jest przerwanie leczenia onkologicznego i przekazanie go pod opiekę oddziału dermatologicznego.

Należy wspomnieć, że część leków stosowanych w terapii onkologicznej może również przynosić dobroczynny efekt leczniczy u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi. Takimi przykładami są gemcytabina, winorelbina czy cisplatyna, stosowane w leczeniu systemowym raka płuca, raka jajni-

ka, raka trzustki czy raka piersi, gdzie u części chorych opisywano przypadki całkowitej remisji zmian łuszczycowych [17, 18]. Do innych leków mających korzystny wpływ na przebieg łuszczycy należą metotreksat, stosowany w leczeniu nowotworów regionu głowy i szyi, chłoniaków, białaczek, mięsaków, oraz denileukin diftitox, podawany w chłoniakach skóry, głównie T-komórkowych [19, 20].

Podsumowanie

W codziennej praktyce lekarza onkologa leczenie pacjenta z rozpoznaniem łuszczycy nie należy do rzadkości. Skupiając się na leczeniu onkologicznym, zapomina się o możliwości pogorszenia stanu zdrowia w przebiegu choroby dermatologicznej. Pogorszenie stanu ogólnego pacjenta w tych przypadkach interpretowane jest jako niepowodzenie stosowanej terapii lub progresja choroby nowotworowej. Sytuacja ta rzutuje na dalsze postępowanie i prowadzi do niepotrzebnego przerwania leczenia onkologicznego. Priorytet leczenia nowotworu złośliwego stwarza możliwość przeoczenia symptomów będących właściwą przyczyną braku efektu stosowanej terapii przeciwnowotworowej. Nieznajomość objawów świadczących o stanie zagrożenia życia w przebiegu choroby dermatologicznej uniemożliwia ustalenie prawidłowego rozpoznania, co rzutuje brakiem wdrożenia odpowiedniego leczenia w odpowiednim czasie.

Prowadzenie pacjenta z chorobą nowotworową i łuszczycą jest trudne, dlatego z wielką rozwagą należy planować całe leczenie onkologiczne – pamiętając o możliwym zaostrzeniu stanu miejscowego do erytrodermii łuszczycowej włącznie podczas wykonywanych zabiegów i badań diagnostycznych oraz wdrożonego leczenia onkologicznego.

Piśmiennictwo

1. Gudjonsson J. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007; 25: 535-46.
2. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin Dermatol 2007; 25: 510-8.
3. Elder J. Genome-wide association scan yields new insight into the immunopathogenesis of psioriasis. Genes Immun 2009; 10: 201-9.
4. Ardiago M, Cota C, Berardesca E, Gonzalez S. Concordance between in vivo reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009; 23: 660-7.
5. Heidenreich R, Rocken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. Int J Exp Pathol 2009; 90: 232-248.
6. Bilac C, Turel E, Bayraktar Bilac D, Deveci A, Dinc Horasan G. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2009; 75: 551-7.
7. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical feautures and quality of life. Ann Rheum Dis 2005; 64: ii18-ii23.
8. Elke de Jong. The course of psoriasis. Clin Dermatol 1997; 15: 687-92.
9. Mendonca C, Burden A. Current concepts in psoriasis and its treatment. Pharmacol Therapeutics 2003; 99: 133-47.
10. Ben-Yosef R, Soyfer V, Vexler A. Radiation therapy in cancer patients with psoriasis. The fractionated daily dose and the Koebner phenomenon. Radiother Oncol 2005; 74: 21-3.
11. Charalambous H, Bloomfield D. Psoriasis and radiotherapy: exacerbation of psoriasis following radiotherapy for carcinoma of the breast (the Koebner phenomenon). Clin Oncol 2000; 12: 192-3.
12. Schreiber GJ, Muller-Runkel R. Exacerbation of psoriasis after megavoltage irradiation. Cancer 1991; 67: 588-9.
13. Tomlinson M. Psoriasis and radiotherapy. Clin Oncol 2001; 13: 145-6.
14. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Am J Clin Dermatol 2000; 1: 159-65.
15. Fry L, Baker B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007; 25: 606-15.
16. Damasiewicz-Bodzek A, Kos-Kudła B. Rola hormonów w etiopatogenezie łuszczycy. Pol Merk Lek 2007; 127: 75-8.
17. Genvresse I, Flath B, Akrivakis K, Beinert T, Spath-Schwalbe E, Possinger K. Resolution of psoriatic skin lesions after chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine. Br J Dermatol 2000; 143: 1326.
18. Cagiano R, Bera I, Vermesan D, Flace P, Sabatini R, Bottalico L, Auteri P, Santacroce L. Psoriasis disappearance after the first phase of an oncologic treatment: a serendipity case report. Clin Ter 2008; 159: 421-5.
19. Martin A, Gutierrez E, Muglia J, et al. A multicenter dose-escalation trial with denileukon diftitox (ONTAK, DAB389 IL-2) in patients with severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 871-81.
20. Kalb R, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 824-37.

Adres do korespondencji

dr med. **Marta Biedka**
Oddział Radioterapii I
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 33 74
e-mail: martabiedka@tlen.pl