

Rogowiec dłoni i podeszew (*keratoderma palmare et plantare*) – klasyfikacja i leczenie

Palmoplantar keratoderma – the classification and therapy

Aleksandra Skłodowska¹, Katarzyna Korzeniowska², Mariola Pawlaczyk³

¹ Studenckie Koło Naukowe Medycyny Przeciwstarzeniowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Rogowiec dłoni i podeszew, *keratoderma palmare et plantare* (*palmoplantar keratoderma*, PPK) to schorzenie przebiegające z nadmiernym rogowaceniem dłoni i podeszew. Objaw ten jest wspólną cechą wielu zespołów, których diagnostyka różnicowa jest bardzo trudna. Klasyfikacja rogowców dłoniowo-podeszwowych opiera się na cechach morfologicznych rogowacenia, występowaniu tego schorzenia w rodzinie i sposobie dziedziczenia oraz na białkach strukturalnych, których geny uległy mutacji. Ostatni z wymienionych podziałów jest dość niestandardowy i uwzględnia między innymi białka budujące desmosomy, enzymy komórkowe, czy białka sekrecyjne. W grupie rogowców dziedzicznych, najczęściej występują zespół Unny-Thosta i Vörnera, w których mutacje dotyczą genów kodujących keratyny naskórkowe. Jedyną cechą pozwalającą zróżnicować te zespoły, jest obecność epidermolizy w zespole Vörnera, stąd prawidłowe rozpoznanie możliwe jest po wykonaniu badania histopatologicznego. Rogowiec dłoniowo-podeszwowy może mieć również postać nabytą, pojawiającą się w przebiegu chorób systemowych, klimakterium czy pod wpływem leków lub arsenu. Izolowany nabyty rogowiec dłoniowo-podeszwowy może być skórny rewelatorem nowotworów narządów wewnętrznych. Zaobserwowano współistnienie PPK z nowotworami dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, określane jako zespół Bazexa. Terapia rogowców dłoniowo-podeszwowych jest długotrwała i polega na kojarzeniu leczenia ogólnego, miejscowego i chirurgicznego. Pozwala to na osiągnięcie jak najlepszych rezultatów terapii, z jednoczesnym zminimalizowaniem jej skutków ubocznych (*Farm Współ 2012; 5: 137-145*)

Słowa kluczowe: rogowiec dłoniowo-podeszwowy, białka naskórkowe, dziedziczenie, terapia

Abstract

Palmoplantar keratoderma (PPK) is a skin disorder with excessive keratinisation of palms and soles. The symptom is observed in many syndromes making the differential diagnosis very difficult. The classification of PPK is based on the mode of inheritance, family history or proteins, whose genes underwent a mutation. The last classification is an original one and takes into account desmosomal proteins, enzymes and secretory proteins. In the group of hereditary PPK, the most frequent mutations affect epidermal keratin genes, resulting in Unna-Thost syndrome and Vörner syndrome. The only feature enabling a differentiation of these syndromes is the epidermolysis observed in the Vörner syndrome, which means that the histopathological examination is necessary for the proper diagnosis. PPK may also be an acquired disease, observed in the course of systemic disorders, climacterium, in drugs or arsenic intoxication. An isolated acquired PPK may also be a cutaneous sign of the systemic malignancy as is in the Bazex's syndrome - a coexistence of PPK with carcinoma of the respiratory or gastrointestinal tract. The therapy of PPK is long-lasting and complicated. It is based on simultaneous use of systemic, topical as well as surgical treatment which enables reaching the best therapeutical results with minimal side effects. (*Farm Współ 2012; 5: 137-145*)

Keywords: palmoplantar keratoderma, epidermal proteins, heredity, therapy

Wstęp

Rogowce dłoni i stóp (palmoplantar keratoderma, PPK) stanowią heterogenną grupę chorób skóry, których cechą charakterystyczną jest nadmierne rogowacenie występujące w tej lokalizacji. Ze względu na sposób dziedziczenia, choroby te dzieli się na autosomalne dominujące (AD) i autosomalne recesywne (AR) [1]. Wyróżnia się także grupę nabytych rogowców dłoniowo-podeszwowych, pojawiających się w przebiegu chorób nowotworowych narządów wewnętrznych, pod wpływem zatrucia lekami i arsenem oraz u kobiet w okresie klimakterium [2].

Grupa PPK dziedziczona w sposób AD jest dalej podzielona na rogowce przebiegające z lub bez epidermolizy, a podstawą do tego podziału jest obraz histopatologiczny [2].

Dziedziczne PPK są konsekwencją mutacji białek kluczowych dla funkcjonowania naskórka oraz niezbędnych do prawidłowego tworzenia koperty rogowej CCE (Cornified Cell Envelope) i dojrzewania keratynocyta, takich jak białka desmosomalne, strukturalne, budujące połączenia typu „gap-junction”, enzymy. Różnicowanie tych chorób sprawia trudności, ponieważ ekspresja genów o bardzo różnorodnych

mutacjach skutkuje podobnymi fenotypami [3]. Na obraz kliniczny wszystkich odmian PPK składa się nadmierne rogowacenie na powierzchni dłoni i stóp, co może prowadzić do trudności w chodzeniu, tendencje do przechodzenia na inne obszary zdrowej skóry (transgrediens) oraz narastanie objawów przez całe życie (progrediens) [1]. Natomiast każdy zespół charakteryzuje się dodatkowo specyficznymi dla siebie cechami, odróżniającymi go od innych [4]. W obrazie histopatologicznym widoczne jest nadmierne rogowacenie z cechami ortokeratozy, przerost warstwy ziarnistej naskórka, akantozą z lub bez epidermolizy oraz wyraźne pogrubienie warstwy rogowej naskórka [5,6].

Podział rogowców

Zaproponowano wiele podziałów rogowców dłoni i podeszew, jednak żadna klasyfikacja nie jest idealna, ze względu na mnogość odmian, różnice indywidualne w nasileniu zmian, różnorodność nazewnictwa oraz dużą liczbę opisanych przypadków. W celach dydaktycznych pomocne jest kryterium morfologiczne, które pozwala na wyróżnienie trzech typów PPK: rozsianego, pasmowatego i grudkowego, przy czym morfologia

Tabela 1. Podział rogowców dłoni i stóp zaproponowany przez Luckera [7]

Table 1. Lucker's classification of palmoplantar keratodermas

MORFOLOGIA ZMIAN	DZIEDZICZENIE	BEZ OBJAWÓW TOWARZYSZĄCYCH	Z OBJAWAMI TOWARZYSZĄCYMI
Rozlana (difussa)	autosomalne dominujące	Unna-Thost Vorner Greither Sybert	Vohwinkel Olmsted Clouston Hovel-Evans PPK and sensorineural deafness Papiillon-Lefevre
	autosomalne recesywne	Mal de Meleda Gamborg Nielsen Acral keratoderma	
Pieniżkowata/ Linijna (numularis/ linearis)	autosomalne dominujące	PPK numularis Wachters	Richter-Hanhart Pachyonychia congenita Focal palmoplantar and oral mucosal hyperkeratosis syndrome
	autosomalne recesywne		Pachyonychia congenita Jakac-Wolf
Grudkowata (papularis)	autosomalne dominujące	Davies-Colley Acrokeratoelastoidosis Focal acral hyperkeratosis	Hanhart
	autosomalne recesywne		Schopf-Schulz-Passarge

Tabela 2. Podział dziedzicznych rogowców dłoniowo-podeszwowych ze względu na białka, których geny uległy mutacji

Table 2. Classification of palmoplantar keratodermas according to the mutated proteins' genes

FUNKCJA SPEŁNIANA PRZEZ BIAŁKO	RODZAJ BIAŁKA	SPOSÓB DZIEDZICZENIA	CHOROBA
STRUKTURALNE BIAŁKA WEWNĄTRZKOMÓRKOWE	LORIKRYNA	AD	Zespół Vohwinkela (wariant ichtiotyczny)
		AD	Symetryczna erytrokeratodermia z progresją
	KERATYNA 1,9	AD	PPK z epidermolizą
	KERATYNA 5,14	?	Zespół Olmsteda
BIAŁKA DESMOSOMALNE	DESMOPLAKINA	AD	PPK striata
		AR	Zespół Carvajal
	PLAKTOGLOBINA	AR	Choroba Naxos
	PLAKOFILINA	AR	Skin fragility syndrome/ Ectodermal dysplasia
ENWOPLAKINA	AD	Zespół Howel-Evansa	
POŁĄCZENIA TYPU „GAP JUNCTION“	KONEKSYNA 26	AD	Zespół Vohwinkela (wariant klasyczny)
	KONEKSYNA 30	AD	Zespół Cloustona
ENZYMY	KATEPSYNA C	AR	Zespół Papillon- Lefevre
		AR	Zespół Haim-Munk
BIAŁKA SEKRECYJNE	SLURP-1	AR	Choroba Meledyjska
BIAŁKA MITOCHONDRIALNE	tRNA dla Seryny	MITOCHONDRIALNE	PPK z głuchotą

AD: autoosomalny dominujący, AR: autosomalny recesywny

zmian zależy od wieku chorego [6]. Klasyfikacja zaproponowana przez Luckera, przedstawiona w tabeli 1, uwzględnia sposób dziedziczenia, morfologię zmian oraz obecność lub brak objawów towarzyszących [7].

Bardziej niestandardowa klasyfikacja zestawiona w tabeli 2. dzieli dziedziczne PPK ze względu na białka, których geny uległy mutacji [3].

Poniżej wymieniono najważniejsze cechy zespołów uwzględnionych w tym podziale, związanych z mutacjami poszczególnych białek.

• Lorikryna

Jest to białko stanowiące 70% koperty rogowej, wraz z filagryną i inwolukryną jest wskaźnikiem późnego różnicowania keratynocytów [6]. Mutację lorikryny stwierdzono w ichtiotycznym wariantcie zespołu Vohwinkela, o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia, bez głuchoty, którego charakterystyczną cechą są zaciskające pierścienie na palcach, najczęściej V, rąk i stóp skutkujące autoamputacją. Inny związany

z tym białkiem rogowiec dłoniowo-podeszwowy to dziedziczny AD PPK, z symetrycznymi, rumienionymi, hiperkeratocycznymi łuskami na kończynach, twarzy i pośladkach, określane jako symetryczna erytrokeratodermia z progresją [6,7].

• Keratyny

Mutacje keratyn występują w zespole Unny-Thosta, na którego obraz kliniczny składa się rozlany, ograniczony rogowiec dłoni i podeszew, o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia. Zespół Voerneras dziedziczony autosomalnie dominująco nie różni się klinicznie od zespołu Unny-Thosta, z wyjątkiem występującej dodatkowo epidermolizy [3]. Dla zespołu Olmsteda, o nieznanym sposobie dziedziczenia z nieprawidłową ekspresją keratyny 5 i 14, charakterystyczne jest rogowacenie wokół otworów naturalnych [4].

- **Białka desmosomalne**

Mutacja genu desmoplakiny i kadheryny powoduje wystąpienie PPK z linijnymi, zrogowaciałymi pasmami, przechodzącymi na palce rąk, określanego jako *keratodermia palmo-plantaris striata* (Brunauer-Fush-Siemens Syndrome), zespół autosomalny dominujący. Zespół Carvajal, dziedziczony AR, z mutacją genu desmoplakiny, obejmuje występowanie włnistych włosów, PPK z epidermolizą oraz kardiomiopatii rozrzeniowej lewej komory. Choroba Naxos, dziedziczona AR, wiąże się z mutacją plaktoglobiny, czego skutkiem jest postępujący PPK oraz arytmogenna, prawokomorowa kardiomiopatia. Autosomalny recesywny zespół *Skin Fragility Syndrome*, z mutacją plakofiliny 1, charakteryzuje się uszkodzeniami skóry pod wpływem bodźców mechanicznych o niewielkiej sile i towarzyszącym występowaniem bardzo rzadkich włosów [3]. Na zespół Howel-Evansa, dziedziczony AD, z mutacją enwoplakiny, składają się ogniskowy PPK i leukoplakia w jamie ustnej, oraz rozwijający się z czasem rak przełyku [2].

- **Koneksyny**

Mutacja koneksyny 26 prowadzi do wystąpienia klasycznego zespołu Vohvinkela, dziedziczonego AD, na który składają się rozlany PPK o fakturze plastra miodu, hiperkeratotyczne grudki i krostki na łokciach i kolanach oraz występowanie zaciskających pierścieni amputacyjnych (*pseudoainhum*) na palcach, szczególnie małych palcach stóp. Objawom tym towarzyszy postępująca utrata słuchu w zakresie wysokich tonów. Z mutacją genu koneksyny 30 wiąże się zespół Cloustonea, dziedziczony autosomalnie dominująco, w którym PPK ma tendencje do transgredencji i progredencji a dodatkowo dochodzi do utraty włosów w obrębie pach i na głowie, dystrofii paznokci oraz zaćmy.

- **Lizosomalne katepsyny**

Katepsyna C jest proteinazą o kluczowym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania naskórka. Jej brak skutkuje rogowcem dłoniowo-podeszwowym z tendencją do transgredencji, dziedziczonym AR, w zespole Papillon-Lefevr, z towarzyszącym poważnym zapaleniem ozębnej i przedwczesną utratą zębów a także niekiedy z bezobjawowym zwapnieniem opony twardej i namiotu mózgu [7]. Kolejny zespół, Haim-Munk, obejmuje PPK AR i dodatkowo zapalenie

ozębnej oraz występowanie takich anomalii, jak: pająkowatość palców (arachnodaktylia), zapalny przerost płytek paznokciowych (onychogryfoza) i deformacje kostne paliczek palców [3].

- **Białka sekrecyjne**

Odpowiadają za chorobę Meledyjską, PPK dziedziczony AR, z tendencją do transgredencji i progredencji rogowca dłoni i stóp, o wyglądzie „skarpetek i rękawiczek” z towarzyszącą onychogryfozą, nadpotliwością oraz rumieniem wokół ust [7].

- **Dziedziczenie mitochondrialne**

Rogowiec dłoniowo-podeszwy z występującą głuchotą. Mutacja dotyczy genu mitochondrialnego dla tRNA przenoszącego serynę.

Najczęściej występujące PPK

Zespół Unny-Thosta i zespół Vornera to najczęściej występujące genodermatozy z nadmiernym rogowaceniem dłoni i podeszew. Obraz kliniczny obu zespołów jest bardzo podobny, stąd w celu prawidłowego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego. Przyczyna zaburzeń rogowacenia wiąże się z mutacją genów kodujących keratyny naskórkowe dłoni i podeszew. Keratyny są białkami należącymi do filamentów pośrednich cytoszkieletu komórek naskórka i odpowiadają za utrzymanie jego integralności. Keratyny typu I (K 9-20) są mniejsze, mają charakter kwaśny, natomiast keratyny typu II (K 1-8) obojętne, lub zasadowe i są większe [6,8]. Każda z keratyn typu I tworzy heterodimer z keratyną typu II, a tak utworzone struktury mają wysoką specyficzność dla lokalizacji i stopnia zróżnicowania komórek naskórka [9,10]. Dimer K5 i K14 jest charakterystyczny dla warstwy podstawnej naskórka, natomiast K1 i K10 dla warstw suprabazalnych, szczególnie kolczystej [5]. Dla naskórka dłoni i podeszew specyficzny jest dimer składający się z K9 i K1. Białka keratynowe są kodowane przez geny zlokalizowane na chromosomach 17q (typ I) i 12q (typII) [5]. Mutacje w obrębie tych genów zaburzają prawidłowe tworzenie heterodimerów, makrofilamentów oraz wiązań krzyżowych keratyn z innymi elementami koperty rogowej [2]. Mutacje te leżą u podstaw szerokiej grupy rogowców dłoniowo-podeszgowych, zarówno z epidermolizą (Epidemolytic

Palmoplantar Keratoderma, EPPK), jak i bez niej (Non-Epidermolytic Palmoplantar Keratoderma, NEPPK). Reis i wsp. zlokalizowali u chorych z EPPK mutację w genie keratyny 9 i 1 [11], natomiast u podłoża NEPPK, Shaisher i wsp. wykazali mutacje keratyn 6, 16 i 1 [12]. Identyfikacja mutacji w różnych PPK wskazuje na fakt, że całkowicie odmienne funkcjonalnie białka w wyniku mutacji odpowiedzialne są za choroby o bardzo zbliżonych fenotypach. Keratyna 9 wykazuje wysoką specyficzność dla naskórka dłoni i podeszew, stąd jej mutacje leżą u podstaw najczęściej występujących rogowców [13].

Genetyczne sekwencjonowanie DNA wykazało, że mutacje genów keratyn naskórka dłoni i podeszew są przyczyną kilku AD genodermatoz, między innymi zespołu Unny-Thosta (NEPPK) i zespołu Vornera (EPPK).

Zespół Unny-Thosta, dziedziczny AD, jest najczęstszą postacią dziedzicznego rogowca dłoni i stóp. Częstość występowania schorzenia szacuje się na 1: 200 - 1: 400 000, zależnie od grupy etnicznej. Pierwsze objawy pojawiają się około 2 roku życia i z czasem ulegają nasileniu, ze szczytem około 14-16 roku życia [14]. Obraz kliniczny zespołu obejmuje symetryczny rozlany rogowiec, dobrze odgraniczony rumieniową obwódka, zanikającą po kilku latach. Zmiany początkowo dotyczą jedynie brzeżnych okolic dłoni i stóp, a z czasem zajmują zlewnie całą ich powierzchnię. Rogowacenie jest najbardziej nasilone na piętach, przodostopiu oraz kłębce, gdzie naskórek przyjmuje barwę żółto-szarą, ulega maceracji z tworzeniem bolesnych szczelin i rozpadlin. Zmianom tym często towarzyszy nadpotliwość, nieprzyjemny zapach, oraz pogrubienie płytek paznokciowych [1-3,6,15-18].

Brak oznak choroby w obrębie reszty skóry, zębów, włosów, oraz innych narządów. Obraz histologiczny uwidacznia hiperkeratozę, akantozę, niewielki naciek wokół naczyń krwionośnych oraz hipergranulozę. Zwiększona ilość ziaren keratohialiny sprawia wrażenie, że proces rogowacenia ma miejsce już w połowie grubości naskórka. Brak oznak epidermolizy, atypowych komórek, zmian naczyniowych i akantokeratolizy [14, 16].

Przyczyną zespołu Unny-Thosta jest mutacja w obrębie genu keratyny 1, dotycząca regionu zmiennego końca łańcucha keratyny 1. Region ten odpowiedzialny jest za tworzenie wiązań krzyżowych koperty rogowej przez transglutaminazę. Konsekwencją tej mutacji jest więc brak poprawnego umieszczenia filamentów kera-

tynowych w strukturach CCE [3]. Wśród chorych na NEPPK obserwowano późny początek zmian skórnych choroby, brak wszystkich cech zespołu czy współistnienie z atopowym zapaleniem skóry. Przyczyny takich zjawisk upatruje się w spontanicznej mutacji, niekompletnej penetracji mutacji, oraz udziału innych genów [19,15].

W 1901 roku Hans Vorner zdiagnozował i opisał przypadek rodziny cierpiącej na dłoniowo-podeszwowy rozlany rogowiec, o dziedziczeniu AD, z epidermolizą stwierdzoną w badaniu histopatologicznym, co jest kryterium diagnostycznym zespołu Vornera. Ultrastrukturalnie widoczna jest wakuolizacja cytoplazmy, nieprawidłowa sieć filamentów pośrednich, hipergranuloza, wydłużenie brodawek skóry właściwej oraz nieregularne rozmieszczenie wielkich ziaren keretiohialiny [3, 17]. Epidermoliza, degeneracja ziaren w warstwie Malpighiego, wraz z jej pogrubieniem, są cechami typowymi. Warstwa podstawna naskórka jest wolna od zmian [14,20]. Obraz kliniczny nie różni się natomiast od występującego w zespole Unny-Thosta. Nadmierne rogowacenie dotyczące dłoni i podeszew pojawia się w życiu płodowym, bądź też krótko po urodzeniu. Rogowce są symetryczne, dobrze odgraniczone, barwy żółto-szarej, z tendencją do pęknięcia. Skóra w pozostałych lokalizacjach, zęby, włosy i paznokcie, są wolne od zmian [5,17]. Zakażenia skóry dermatofitami są znacznie częstsze u ludzi z PPK, niż u zdrowej populacji [17]. Mutacje w EPPK dotyczą genu kodującego keratyny 1 lub 9 na chromosomie 17q, a ich konsekwencją jest ekspresja osłabionych filamentów pośrednich, które nie odpowiadają strukturalnym wymogom naskórka, co ostatecznie prowadzi do epidermolizy [5,7].

Badania z 2010 roku przemawiają za istnieniem nowego typu, PPK, który zawiera cechy charakterystyczne dla zespołu Unny-Thosta i Vornera. Nie zidentyfikowano jednak jeszcze genetycznych podstaw tej choroby [16].

Rogowiec dłoniowo-podeszwowy nabyty jest schorzeniem niedziedzicznym, objawiającym się nadmiernym rogowaceniem dłoni i stóp, obejmującym więcej niż 50% ich powierzchni. W obrazie histologicznym nadmiernemu rogowaceniu mogą towarzyszyć objawy zapalenia [21]. Etiologia tej dermatozy nie jest jednoznaczna. Nabyty rogowiec dłoni i stóp może rozwinąć się na podłożu innych chorób lub wynikać z działania różnych czynników egzogennych. We współczesnej literaturze opisuje się rogowiec związany z menopauzą

i klimakterium, spowodowany lekami, substancjami chemicznymi, towarzyszący chorobom nowotworowym i systemowym oraz rogowiec idiopatyczny [21].

W przeciwieństwie do rogowca dziedzicznego, rogowiec nabyty pojawia się częściej w życiu dorosłym i brak jest dodatniego wywiadu rodzinnego. Ze względu na obraz kliniczny, rozróżnia się rogowiec nabyty rozlany, punktowy i ogniskowy [21]. Izolowany rogowiec dłoniowo-podeszwowy jest skórny rewelatorem chorób nowotworowych narządów wewnętrznych: przełyku, płuc, oskrzeli, piersi, pęcherza moczowego, żołądka, okrężnicy oraz skóry. Występowanie nabytego rogowca wraz z nowotworem górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego zostało opisane, jako zespół Bazexa w 1980 roku przez Bazexa i Griffithsa [21]. Dziedziczny rogowiec dłoniowo-podeszwowy może również wykazywać częstsze występowanie z określonymi jednostkami chorobowymi.

Robbins i wsp. wykazali częstsze występowanie nabytego rogowca dłoni i podeszew, wraz z zespołem Charcot-Marie-Tooth typu II z czuciową i ruchową neuropatią [13]. Blanchet-Barden i wsp. opisali dużą rodzinę z EPPK współistniejącego z rakiem piersi, jajnika lub oboma nowotworami jednocześnie [13]. Keratyna 9, odpowiedzialna za rozwój EPPK jest kodowana przez gen leżący na chromosomie 17q12-q21, region ten obejmuje również gen BRCA1. Sugeruje się, że współistnienie EPPK z nowotworami nie jest przypadkowe i wynika z bliskiego położenia genów [22]. Opisane są też stale nowe przypadki PPK występujące z innymi chorobami [23,24].

Leczenie

Leczenie chorób z zaburzeniami rogowacenia uzależnione jest od nasilenia zmian skórnych. Wieloletni przebieg choroby, z bardzo uciążliwymi rozległymi zmianami, wymusza leczenie ogólne, natomiast u pacjentów z chorobą o przebiegu łagodnym terapia może być ograniczona do leczenia miejscowego. Niestety, w terapii tych PPK brak jest nowych środków leczniczych, dlatego w procesie terapeutycznym wykorzystuje się stare leki, często wywołujące niezbyt dobrze tolerowane przez pacjentów działania niepożądane.

W przypadku rogowców nabytych kluczowe znaczenie ma wykrycie choroby towarzyszącej, szczególnie procesu nowotworowego, z jej następnym leczeniem [25,26]. Terapia miejscowa oparta jest na preparatach o działaniu złuszczeniowym, czyli keratolitycznym, któ-

rych aktywnymi składnikami są głównie: mocznik, kwas salicylowy i mlekowy w odpowiednio dobranych stężeniach. Zawartość mocznika musi wynosić powyżej 10%, gdyż w stężeniu mniejszym działa jedynie nawilżająco. W stężeniach powyżej 10% przeważa działanie keratolityczne mocznika, przy czym maksymalne stężenie to 50%. W celu wzmocnienia działania keratolitycznego, mocznik łączony jest często z kwasem salicylowym, glikolowym czy mlekowym. Niewielkie, 5-10%, stężenie kwasu salicylowego zapewnia jego działanie złuszczeniowe, podczas gdy w stężeniach 1-2% warunkują właściwości bakterioobójcze, antyseptyczne, przeciwzapalne i przeciwgrzybicze leku [27,28].

Te standardowe preparaty keratolityczne stosuje się na zmianę z preparatami zawierającymi retinoidy, kortykosteroidy lub aktywną witaminę D, która hamuje nadmierną proliferację i wspomaga różnicowanie komórek naskórka. Efekty terapii widoczne są po około 2-6 tygodni. Hiperkalcemia i zwiększona wrażliwość dotykowa skóry towarzyszące aplikacji preparatów z witaminą D niejednokrotnie są powodem przerwania terapii [29].

Retinoidy wykorzystywane są w leczeniu dermatologicznym od 1976 roku. Retinol (witamina A) wpływa na wzrost i prawidłowy stan komórek nabłonka. Działając na swoiste receptory, retinoidy posiadają zdolność regulowania procesów rogowacenia i różnicowania keratynocytów, zmniejszają przyleganie i ułatwiają złuszczenie martwych komórek naskórka, pobudzają także syntezę kolagenu i angiogenezę oraz zmniejszają stan zapalny, co wynika z hamowania zależnej od lipooksygenazy przemiany kwasu arachidonowego [30].

U pacjentów ze zmianami pęcherzowymi, śączeniami w fałdach skóry lub głębokimi pęknięciami naskórka, oprócz okładów odkażających, stosuje się leki miejscowe z antybiotykami [4].

Do właściwej pielęgnacji skóry wykorzystuje się również właściwości keratolityczne i odkażające siarki [31].

U niektórych pacjentów nasilenie zmian skórnych wymusza stosowanie metod chirurgicznych w celu utrzymania prawidłowej higieny zmian skórnych [2]. Usuwanie nawarstwień rogowych metodą chirurgiczną lub dermabrazji, poza redukcją nawarstwionych mas rogowych, zwiększa penetrację preparatów miejscowych. Działanie drażniące miejscowo stosowanych retinoidów znacznie ogranicza ich stosowanie w przewlekłym leczeniu PPK [32,33].

Alternatywną metodą terapeutyczną w PPK, ze względu na brak działań niepożądanych i wysoką skuteczność jest PUVA-bath terapia, wykorzystująca antyproliferacyjne i immunomodulujące działania psolarenów (substancji fotoaktywnych) wraz z promieniami UVA. Skojarzenie leczenia keratolitycznego i PUVA-kąpieli zatrzymuje progresję rogowca, nadmierne złuszczenie, prowadząc do remisji zmian chorobowych [34].

Terapię ogólną stosuje się w wybranych przypadkach klinicznych najczęściej z wykorzystaniem doustnych retinoidów, działających stymulująco na różnicowanie keratynocytów. Wyraźne cofanie się zmian hiperkeratocytycznych widoczne przy ich stosowaniu, a w niektórych przypadkach 100% remisja, wpływają istotnie na poprawę jakości życia chorych i ich stan psychiczny. Stosuje się zwykle retinoidy II generacji: etretynat albo acytretynę [35]. Mniej powikłań rejestruje się u chorych leczonych preparatami z acytretyną [36]. Być może z czasem zastosowanie w leczeniu PPK znajdzie także alitretynoina [37,38]. Niestety, retinoidy stosowane ogólnoustrojowo wykazują także działanie teratogenne.

„Embriopatia retinoidowa” obejmować może nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym, uszkodzenia układu słuchowego, wady układu sercowo-naczyniowego, wady gałki ocznej oraz wady szkieletu, części twarzowej czaszki, a także grasicę [32,39].

Konsekwencją tych wad w większości przypadków jest przedwczesny poród, spontaniczne poronienia lub śmierci płodu [40].

Najwcześniej i najszybciej obserwowanymi powikłaniami doustnego podawania retinoidów są: wysuszenie warg, zapalenie czerwieni wargowej, suchość błon śluzowych jamy ustnej i nosa, suchość skóry, świąd oraz łuszczenie skóry dłoni i stóp. U pacjentów leczonych etretynatem lub acytretyną odnotowuje się przejściowe podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej, wzrost stężenia bilirubiny w osoczu oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym terapii retinoidowej jest hipertriglicydemia ze współistniejącym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji o małej gęstości (LDL) [32,40].

Używanie systemowych retinoidów jest bardzo skuteczne, lecz powinno być stosowane głównie w zaostrzeniach rogowca a uzyskany efekt poprawy utrzymywany następnie leczeniem miejscowym środkami keratolitycznymi i emolientami [35,36].

Nieskuteczność terapii ogólnej i miejscowej wymusza stosowanie metod chirurgicznych (usuwanie rogowców i przeszczepianie skóry). Lokalizacja i nasilenie zmiany decyduje o intensywności interwencji - od usunięcia naskórka z hiperkeratozą, skóry właściwej oraz często tkanki podskórnej, aż do powięzi [20]. Mimo że nadmiernym rogowacieniem objęta jest jedynie warstwa Malpighiego naskórka, to wszystkie komórki wywodzą się z warstwy bazalnej i mają ten sam genetyczny defekt. Zatem nie tylko naskórek, ale też przydatki, gruczoły potowe sięgające do skóry właściwej i tkanki podskórnej, mogą stać się źródłem komórek powodujących nawrót choroby u pacjenta [2]. W większości przypadków efekty chirurgicznej interwencji są zadowalające dla chorego, bez nawrotów rogowacenia [20]. Podobne efekty do zabiegu chirurgicznego ma dermabrazja obszarów objętych hiperkeratozą, która jest szybką, prostą i łatwą metodą, dzięki której widać natychmiastowy efekt. Usunięcie zrogowaciałego naskórka umożliwia lepszą penetrację leków miejscowych, co przyspiesza terapię [25].

Leczenie, obok przywracania funkcji narządom dotkniętym nadmiernym rogowacieniem, ma istotne znaczenie dla jakości życia chorych i zapewnia im prawidłowe funkcjonowanie psychospołeczne.

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 854 92 16
✉ katarorz@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Jabłońska S. Choroby związane z nadmiernym i nieprawidłowym rogowaceniem. Inne zaburzenia rogowacenia. W: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Warszawa: PZWL; 2005. str. 353-356.
2. Stypczyńska E. Dziedziczny rogowiec dłoni i podeszew Unny-Thosta – cztery przypadki choroby w jednej rodzinie. *Derm Estet* 2002;19:72-9.
3. Kimyai-Asaidi A, Kocher L.B, Jih M.H. The molecular basis of hereditary palmoplantar keratodermas. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:327-43.
4. Rakowska A, Tarajkowska-Olejnik A, Walczak-Czuba T, Rudnicka L. Rogowiec dłoni i stóp – doświadczenie własne i przegląd literatury. *Dermatol Klin* 2005;7:221-7.
5. Jun-Mo Y, Seewoo L, Hyo-Jung K, Jeung-Hoon L. Mutation in the 1A rod domain segment of the keratin 9 gene in epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78:412-6.
6. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia. Wyd. II polskie Gliński W (red.). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2010. str. 855-862.
7. Lucker GP H, Van de Kerkhof PCM. The hereditary palmoplantar keratoses: an update review and classification. *J Dermatol* 1994;131:1-14.
8. Kimonis V, DiGiovanna J, Yang J. A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic PPK. *J Invest Dermatol* 1994;103:764-9.
9. Paller AS. The molecular bases for the palmoplantar keratodermas. *Ped Dermatol* 1999;16:483-6.
10. Kelsell DP, Stevens HP. The palmoplantar keratodermas: much more than palms and soles. *Mol Med Today* 1999;5:107-13.
11. Reis A, Hennies H.C, Langbein L, et al. Keratin 9 gene mutation in epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Nat Genet* 1994;6:174-9.
12. Smith FJD, Steijlen PM, et al. Cloning of multiple K16 genes and genotype-phenotype correlation in pachyonychia congenita type I and focal PPK. *J Invest Dermatol* 1998;16:31.
13. Reis A, Kuster W, Eckardt R. Mapping of gene for epidermolytic palmoplantar keratoderma to the region of the acidic keratin gene cluster at 17q12-q21. *Hum Genet* 1992;90:113-6.
14. Kuster W, Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna-Thost with type Vorner. Thost's family revisited 110 years later. *Acta Derm Venerol* 1992;72:120-2.
15. Loh TH, Yosipovitch G, Tay YK. Palmar-plantar keratoderma of Unna-Thost associated with atopic dermatitis: an underrecognized entity? *Ped Dermatol* 2003;20:195-8.
16. Karadag AS, Simsek GG. A family of Unna-Thost disease with one of them showing findings of epidermolytic keratoderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:85-8.
17. Kuster W, Reis A, Hennies HC. Epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vorner: reevaluation of Vorner's original family and identification of a novel keratin 9 mutation. *Arch Dermatol Res* 2002;294:268-72.
18. Lucker GP, van de Kerkhof PC, Steilen PM. Topical calcipotriol in the treatment of epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vorner. *Br J Dermatol* 1994;130:543-5.
19. Devos SA, Delescluse J. An unusual case of palmoplantar keratoderma. *J Eur Acad Derm Venerol* 2003;17:68-9.
20. Tropet Y, Zultak M, Blanc R. Surgical treatment of epidermolytic hereditary palmoplantar keratoderma. *J Hand Surg* 1989;14A:143-9.
21. Patel S, Zirwas M. Acquired palmoplantar keratoderma. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:1-11.
22. Stevens HP, Kelsell DP, Leigh IM. Punctate palmoplantar keratoderma and malignancy in four-generation family. *Brit J Dermatol* 1996;134:720-6.
23. Akasaka E, Nakano H, Nakano A. Diffuse and focal palmoplantar keratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol* 2011;165:1290-2.
24. Alshami M, Bawazir MA. A new variant of ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia (IFAP) syndrome with coexisting psoriasiform lesions and palmoplantar keratoderma. IFAP-PPK syndrome? *J Dermatol Case Rep* 2011;26:14-6.
25. Daoud MS, Randle HW, Yarborough JM. Dermabrasion of the hyperkeratotic foot. *Dermatol Surg* 1995;21:243-44.
26. Błaszczyk-Kostanecka M, Wolska H (red.) *Dermatologia w praktyce*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
27. Szepietowski J, Kaszuba A, Adamski Z, Placek W, Salomon J. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów. *Dermatol Klin* 2011;13:209-14.
28. Noga A. Kwas salicylowy jako składnik produktów kosmetycznych. <http://www.gazetadobryznak.pl/index>
29. Thiers BH. The use of topical calcipotriol/calcipotriene in conditions other than plaque- type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:69-71.
30. Roziewska D, Szczerkowska-Dobosz A, Komorowska O. Rozsiana powierzchowna porokeratoza – skuteczne leczenie miejscowe retinoidami. *Przegl Dermatol* 2010;97:191-5.
31. Juszkiewicz-Borowiec M, Chodorowska G, Wojnowska D. Wody siarczkowo-siarkowodorowe słone ze źródeł mineralnych uzdrowiska Busko-Solec w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej głowy i łojotokowego zapalenia skóry głowy. *Balneol Pol* 2005;3-4:84-7.

32. Mazurkiewicz-Ziętek M, Puszczewicz M. Reumatologiczne objawy niepożądane stosowania retinoidów. *Reumatologia* 2008;46:235-9.
33. Bronikowska A, Wojnowska D. Zastosowanie retinoidów w dermatologii. *Nowa Med* 2003;1.
34. Kaskel P, Leiter U, Krahn G. PUVA- bath phototherapy of congenital palmoplantar keratoderma in a 11-year old girl. *Br J Dermatol* 2000;143:464-5.
35. Al-Khenaizan S. Papillon-Lefevre syndrome: the response to acitretin. *Int J Dermatol* 2002;41:938-41.
36. Brechter AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
37. Graham-Brown R. Case study 3--A 41-year-old male with hyperkeratotic changes to the hands and feet. *Clin Exp Dermatol* 2011;36 Suppl:7.
38. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Schoetzau A. Oral alitretinoin: a review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:373-88.
39. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, et al. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet* 2005;136:117-21.
40. Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Post Dermatol Alergol* 2006;23:161-74.