

Súčasná poznatky o psoriatickej artritíde

MUDr. Kristína Brázdilová, PhD., MUDr. Daniel Čierny, PhD., doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD., prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Psoriatická artritída je systémové zápalové ochorenie zo skupiny séronegatívnych spondylartritíd, ktoré primárne postihuje kĺby a je typicky spojené so psoriázou. Ide o ochorenie, ktoré vo významnej miere ovplyvňuje kvalitu života pacientov a zhoršuje morbiditu aj mortalitu. Psoriatická artritída postihuje prevažne kožu a kĺby, môže mať však aj extraartikulárne manifestácie, ktoré sú v mnohých prípadoch nemenej závažné. Adekvátne a účinné liečenie zabráňuje vzniku nezvratných kĺbových zmien vrátane ťažkých deformít a výrazne zlepšuje kvalitu života.

Kľúčové slová: psoriatická artritída, DMARDs, biologická liečba

Actual knowledges of psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis is a systemic inflammatory disease from the group of seronegative spondylarthritis, which primarily affects the joints, and is typically associated with psoriasis. It is a disease that significantly affects the quality of life of patients and worsens morbidity and mortality. Psoriatic arthritis primarily affects the skin and joints, but also can have extraarticular manifestations, which in many cases are not minor. Adequate and effective treatment prevents irreversible articular changes including severe deformities and significantly improves the quality of life.

Key words: psoriatic arthritis, DMARD, biologic therapies

Via pract., 2017, 14(2): 76–78

Úvod

Psoriatická artritída (PsA) je systémové zápalové ochorenie zo skupiny séronegatívnych spondylartritíd, ktoré primárne postihuje kĺby a je typicky spojené so psoriázou. Vyznačuje sa asymetrickým postihnutím často distálnych interfalangeálnych kĺbov, daktylitídou, axiálnym postihnutím a extraartikulárnymi prejavmi. Udávaný výskyt artritídy u pacientov so psoriázou sa pohybuje medzi 10 – 30 % a incidencia psoriatickej artritídy v populácii je cca 0,2 až 1 %. Na rozdiel od reumatoidnej artritídy nie je tak výrazná odlišnosť v postihnutí mužov a žien. Psoriatická artritída sa obvykle manifestuje v 3. dekáde života. Etiológia ochorenia nie je jednoznačne známa. Uvažuje sa o genetickej predispozícii, existuje i asociácia s niektorými antigénmi HLA (HLA-B27, B 38, B39, DR4). Z faktorov vonkajšieho prostredia sa v etiológii uvádzajú infekcie, traumy, lieky a stres. Pri vzniku kožných psoriatických lézií môže hrať úlohu trauma (jav sa označuje ako Koebnerov fenomén) a podobný mechanizmus sa uvažuje i pri vzniku artritídy pri psoriáze. Z liekov boli exacerbácie psoriatických lézií opísané napríklad pri beta-blokátoroch, antimalariikách a lítiu. Istú úlohu pri vzniku kožného a kĺbového postihnutia môže zohrávať i stres (1, 2).

Kožný nález väčšinou predchádza postihnutiu kĺbov (udáva sa až u 75 % pacientov). V menšom percente sa kožné a kĺbové postihnutie manifestuje súčasne, ojedinele sa kĺbové

postihnutie prejavuje pred vznikom kožných zmien. Riziko rozvoja PsA u pacientov so psoriázou zvyšuje lokalizácia kožných zmien v oblasti kapilícia, rozsiahle postihnutie kože, dĺžka trvania ochorenia, postihnutie nechtov a vyšší BMI (3).

Klinický obraz

Pri psoriáze existuje niekoľko foriem kĺbového postihnutia – asymetrická oligoartritída (asymetrické postihnutie DIP a PIP, daktylitídy), symetrická polyartikulárna forma (podobá sa reumatoidnej artritíde), subtyp s prevažujúcim postihnutím DIP a typ s mutilujúcim postihnutím (rozvoj ťažkých deformít až s rozpadom architektiky kĺbu). Výnimkou nie je ani axiálne postihnutie, ktoré sa manifestuje postihnutím sakroiliakálnych kĺbov (sakroiliitída) a chrčtice (spondylitída). Pri tomto type je častejšie postihnutie krčnej chrčtice aj s výskytom atlantoaxiálnej dislokácie, pri ktorom dochádza k posunu medzi prvým a druhým krčným stavcom s rizikom ťažkých neurologických komplikácií (4).

Z ďalších charakteristických črt je pre PsA typické postihnutie šliach vo forme entezitíd, t. j. zápalových zmien v oblasti šlachových úponov. Typicky sú postihnuté Achillove šlachy a úpony plantárnej fascie, ale aj úpony v oblasti veľkých trochanterov a laktov. Daktylitída je manifestovaná difúznym opuchom celého prsta, ktorý je podmienený artritídou DIP, PIP i MCP a súčasťou tenosynovitídou šliach a vytvára obraz „párkového prsta“. Extraartikulárne manifestácie pri PsA

zahŕňajú očné postihnutie vo forme konjunktivitíd, iridocyklitíd, uveitíd, postihnutie aortálnej chlopne v zmysle aortálnej insuficiencie a zápalové zmeny čreva až s obrazom IBD (nešpecifický črevný zápal charakteru ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby) (5). U pacientov s PsA môžeme pozorovať aj zvýšené riziko arteriálnej hypertenzie, kardiovaskulárnych ochorení, chronickej bronchopulmonálnej choroby a osteoporózy. Významné je, že tieto komorbidity prispievajú k ďalšiemu znižovaniu kvality života (6).

Približne polovica pacientov hodnotí vplyv ochorenia na kvalitu života ako závažný. Aktívna a neliečená PsA môže viesť k nezvratnému poškodeniu kĺbov s postupnou stratou funkčnosti a sebestačnosti a významne zvyšuje morbiditu a mortalitu (2).

Diagnostika

Pri vyšetrení pacienta s možným ochorením zo skupiny séronegatívnych spondylartritíd pátrame po prítomnosti periférnej artritídy, pri ktorej hodnotíme počet postihnutých kĺbov, ich lokalizáciu, symetrickosť postihnutia. V prípade prítomných entezitíd pozorujeme bolesť a opuch v mieste postihnutia (typicky Achillova šľacha). Pri vyšetrení pacienta je dôležité myslieť i na možné mimokĺbové manifestácie a fyzikálne vyšetrenie zamerať aj týmto smerom. Pátrame po typických kožných zmenách (vrátane poškodenia nechtov), erythema nodosum (môže sa vyskytovať pri nešpecifických zápaloch

čriev), prípadne očných manifestáciách (konjunktivitídy, uveitídy).

Laboratórnym vyšetrením zisťujeme predovšetkým aktivitu markerov akútnej fázy zápalu – sedimentácia erytrocytov, C-reaktívny proteín (CRP), alfa-2-globulínov a niektorých ďalších. Vo všeobecnosti veľkosť laboratórnej odpovede odráža aktivitu a rozsah zápalu. Pri chronickom zápale však môže byť odpoveď reaktantov akútnej fázy zápalu premenlivá, skôr nižšia. Z ďalších laboratórných vyšetrení v diferenciálnej diagnostickom procese využívame stanovenie titra protilátok proti yersíniám, chlamýdiám, mykoplazmám, kultivačné vyšetrenia moču, stolice a výterov z dýchacích ciest. Pri diferenciálnej diagnostike oproti ďalším nozologickým jednotkám z okruhu systémových zápalových chorôb využívame stanovenie titra orgánovo-nešpecifických autoprotilátok (ANA, protilátky proti extrahovateľným nukleárnym antigénom) i hladinu reumatoidného faktora a anticitrulínových protilátok. Pre psoriatickú artritídu je typická neprítomnosť reumatoidného faktora a dokázaný môže byť antigén HLA B27. Prítomnosť alebo neprítomnosť týchto laboratórných ukazovateľov ale ochorenie nedokáže potvrdiť ani vylúčiť (7).

V diferenciálnej diagnostickom postupe pri stanovovaní diagnózy ochorenia zo skupiny PsA a tiež sakroiliitídy a jej etiológie máme k dispozícii viacero zobrazovacích vyšetrení líšiacich sa prínosom v diagnostike, radiačnou záťažou a v neposlednom rade úlohu zohrávajú i ekonomické faktory a dostupnosť niektorých metód. Ich správna indikácia a korektná interpretácia nálezu urýchlí a spresní diagnostický proces. K základným zobrazovacím metódam patrí konvenčná röntgenová snímka a nukleárna magnetická rezonancia, v menšej miere ultrasonografia, prípadne scintigrafia (8).

Röntgenologické vyšetrenie je nevyhnutnou súčasťou diagnostického procesu. Zisťujeme ním rozsah a štádium zápalového alebo degeneratívneho procesu postihujúceho kĺbové štruktúry. Röntgenologické vyšetrenie má význam v diagnostike ochorenia, v určení jeho štádia a v určení dynamiky a efektívnosti liečby. Pri psoriatickej artritíde môžeme pozorovať viacero typických RTG zmien, od ľahkých (kombinácia lokalizovanej osteoporózy a osteoproduktívnych zmien) až po závažné vrátane ťažkých deformácií (dezaxácie, luxácie, deformity charakteru teleskopických prstov) (8).

Nukleárna magnetická rezonancia (MRI) sa v posledných rokoch etablovala ako významná zobrazovacia metóda v diagnostike včasných

štádií séronegatívnych spondylartritíd vrátane sakroiliitídy. Bolo dokumentované, že postihnutie sakroiliakálnych kĺbov zistiteľné pomocou MRI ďaleko predchádza zmeny detegovateľné konvenčnou röntgenovou snímkou. Benefit MRI bol reflektovaný i zaradením tohto vyšetrenia do nových klasifikačných kritérií spondylartritíd. Prínos MRI vyšetrenia je najmä v odhalení včasných štádií ochorenia, keď ešte nedošlo k výraznejším štrukturálnym zmenám kĺbov (9).

Ultrasonografia zohráva úlohu pri hodnotení postihnutia mäkkých tkanív, detekcii entezitídy a tiež pri posúdení možnej prítomnosti subklinickej synovitídy. Táto metóda má svoj význam aj pri odhadovaní terapeutickú odpovede na liečbu, pri ktorej sa zisťuje stav vaskularizácie v postihnutých tkanivách. Navyiac, za USG kontroly možno presnejšie realizovať instilácie do sakroiliakálnych kĺbov. Výhodou USG vyšetrenia je jeho dostupnosť, rýchlosť, neinvazívnosť a nulová radiačná záťaž (10).

Liečba

Tak ako pri všetkých reumatických ochoreniach, musí byť aj liečba psoriatickej artritídy komplexná a okrem farmakoterapie zahŕňať i rehabilitáciu a fyzikálnu liečbu, a takisto spoluprácu s dermatológom, fyzioterapeutom, prípadne ortopédom (11).

Nesteroidné antiflogistiká sa využívajú pri potlačení bolesti, pri monoartikulárnom či oligoartikulárnom postihnutí. Väčšina pacientov však vyžaduje liečbu DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Najčastejšie používanými liekmi z tejto skupiny sú sulfasalazín, metotrexát, leflunomid a cyklosporín A. Sulfasalazín sa používa skôr pri ľahších formách, uvádza sa i priaznivý efekt na kožný syndróm. Metotrexát je účinný liek v potlačení zápalovej aktivity. Priaznivý efekt má najmä pri včasnom nasadení, kým nedošlo k závažnejším deštrukciám kĺbov. Pomerne významne dokáže ovplyvniť aj kožný nálež, využíva sa aj v systémovej liečbe psoriázy. Leflunomid účinkuje podobne ako metotrexát na kĺbové prejavy ochorenia v zmysle potlačenia zápalovej aktivity. Cyklosporín A má štúdiami taktiež dokumentovaný efekt na potlačenie aktivity ochorenia, uvádza sa aj zlepšenie kožného syndrómu pri jeho použití. Podáva sa pri obzvlášť závažných formách sprevádzaných ťažkým kožným postihnutím. Liečba DMARDs však môže pre pacienta predstavovať riziko vzniku nežiaducich účinkov, ktoré môžu byť pomerne závažné. Nežiaduce účinky metotrexátu predstavujú širokú škálu od pomerne benigných dyspeptických ťažkostí, ktoré však môžu výrazne ovplyvňovať

kvalitu života i compliance pacienta (eventualitou je parenterálne podávanie metotrexátu s nižším výskytom dyspeptického syndrómu), taktiež ťažkosti hematopoetického systému (leukopénie), hepato- a nefrotoxicitu a postihnutie respiračného systému (intersticiálna pľúcna fibróza, pneumonitída). Leflunomid môže zvyšovať hepatálne parametre a nemal by sa podávať u pacientov so známou hepatopatiou, eventuálne u pacientov užívajúcich iné hepatotoxické lieky. K hlavným nežiaducim účinkom cyklosporínu A patrí nefrotoxicita a hypertenzia. Systémové podanie kortikoidov nemá pri tomto ochorení uplatnenie, najmä pre negatívny vplyv na kožný nálež. Využíva sa jedine lokálna kortikoterapia vo forme instilácií do aktívnych kĺbov (12, 13).

V prípade neúčinnosti liečby DMARDs sú v indikovaných prípadoch rovnako ako aj pri iných systémových zápalových ochoreniach k dispozícii prípravky biologickej liečby. Ide väčšinou o monoklonálne protilátky, ktoré svojím pôsobením ovplyvňujú jednotlivé cytokíny (TNF α , IL-12, 22, 23, 17) podieľajúce sa na patogenéze ochorenia a mediácii zápalovej reakcie v postihnutých štruktúrach (2). Spoločnou črtou týchto liečiv je cieľový zásah do jednotlivých etiopatogenetických procesov, ktoré prebiehajú v poškodenom organizme. Uskutočňuje sa pomocou vysokoúčinných látok biologickej povahy, ktoré sa vyznačujú vysokou špecificitou účinku a pôsobia na presne definovaný cieľ. Je ním regulačná molekula alebo receptor (14, 15).

Monoklonálne protilátky sú imonoglobulíny získavané z klonálnej populácie jednej plazmatickej bunky. Majú preto tú istú primárnu štruktúru, špecifickosť väzbových miest a rovnaké výkonné funkcie. Každá monoklonálne protilátka má presne definované vlastnosti a špecificky sa viaže na svoj substrát, preto iné molekuly neovplyvňuje (16).

Jednotlivé protilátky sa pri svojom pôsobení naväzujú na špecifické povrchové antigény s následným ovplyvnením jednotlivých procesov, ktoré sú cestou týchto antigénov mediované. Sú monošpecifické a účinné v nízkych koncentráciách. Výsledkom ich pôsobenia je priamy cieľový zásah do jednotlivých patogenetických mechanizmov. V tomto zmysle ale nesmieme zabúdať aj na možné nežiaduce účinky vyplývajúce z potlačenia imunitných reakcií, prípadne obmedzenia pôsobenia týchto molekúl aj vo fyziologických procesoch (16). Okrem potlačenia imunitných reakcií sa možno stretnúť aj s nešpecifickými nežiaducimi účinkami, ktoré sú porovnateľné s bežne pozorovanými toxicitami pri liekoch obsahujúcich proteíny. Medzi ne

patria hypersenzitívne reakcie, reakcie spojené s parenterálnym podávaním, lokálne reakcie v mieste vpichu a imunogenicitu (17).

Najčastejším nežiaducim účinkom a zároveň aj najväčším rizikom pri biologickej liečbe sú častejšie vírusové a bakteriálne infekcie vrátane závažných, ale aj mykotické a tiež oportúnne. Toto riziko vyplýva z blokády pôsobenia molekúl, ktoré sa za normálnych okolností zúčastňujú zápalových reakcií a v boji proti infekcii. U týchto pacientov je nutné tiež venovať zvýšenú pozornosť prípadnej aktivácii latentnej tuberkulózy, eventuálne hepatitídy B. Preto sa pred začatím liečby a v prípade tuberkulózy pravidelne aj počas liečby realizujú vyšetrenia na vylúčenie prítomnosti týchto infekcií. Okrem infekcií môže byť pri biologickej liečbe o niečo vyššie riziko následného rozvoja nádorových ochorení, vyvolanie iného autoimunitného ochorenia (napríklad liekmi indukovaný systémový lupus erythematosus), prípadne už spomínané hypersenzitívne reakcie. Zriedkavejšie boli pozorované aj demyelinizačné syndrómy, kožné zmeny alebo vzostup hepatálnych parametrov a cholesterolu. Ako raritný, ale o to závažnejší bol zaznamenaný aj vplyv na gastrointestinálny trakt v zmysle divertikulitíd a krvácaní do GIT-u. Napriek riziku vyššie uvedených nežiaducich účinkov je ale pri dostatočnej kontrole pacientov a dodržiavaní kontraindikácií biologická liečba bezpečná a dobre tolerovaná (18, 19).

Na liečbu psoriatickej artritídy môžeme v súčasnosti využívať viacero preparátov biologickej liečby – etanercept (anti-TNF receptor), infliximab (chimérická monoklonálna protilátka proti TNF-alfa), adalimumab (humánna monoklonálna protilátka proti TNF-alfa), golimumab (humanizovaná monoklonálna protilátka proti TNF-alfa), certolizumab (humanizovaná monoklonálna protilátka proti TNF-alfa) a od roku 2015 aj uste-

kinumab (humanizovaná monoklonálna protilátka proti IL-12/23) (19). Ustekinumab účinkuje naviazaním na proteín p40, podjednotku IL-12 a IL-23, čím výrazne zabraňuje podielu týchto interleukínov na aktivácii a diferenciácii buniek imunitného systému a tým dochádza k prerušeniu signálnej cesty, ktorá sa podieľa na patogenéze ochorenia. Jeho veľkou výhodou v liečbe PsA je iný mechanizmus účinku, preto možno očakávať dobrý efekt aj u pacientov, u ktorých liečba anti-TNF zlyhala. V úvode bol indikovaný len na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých boli vyčerpané možnosti lokálnej aj systémovej liečby (2). U pacientov s psoriatickou artritídou sa využíva ako biologický liek druhej voľby v prípade zlyhania anti-TNF. V biologickej liečbe psoriatickej artritídy sa stále objavujú aj nové perspektívne biologické lieky (najbližšie secukinumab).

Záver

Psoriatiká artritída je chronické zápalové ochorenie, ktoré vo významnej miere ovplyvňuje kvalitu života pacientov a zhoršuje morbiditu aj mortalitu. Adekvátna a účinná liečba zabraňuje vzniku nezvratných kĺbových zmien vrátane ťažkých deformít. V súčasnosti poznáme viacero liečiv, ktoré sú dostatočne účinné na potlačenie aktivity ochorenia a pri pravidelnej kontrole pacientov a dodržaní kontraindikácií aj dobre tolerované a bezpečné.

Literatúra

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl 2): 14–17.
2. Ciferská H, Štolfa J. Ustekinumab v terapii psoriatickej artritídy. *Dermatol praxi*. 2015; 9(3): 99–103.
3. Ogdie A, Gelfand JM. Identification of risk factors for psoriatic arthritis: scientific opportunity meets clinical need. *Arch Dermatol*. 2010; 146(7): 785–788.

4. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(3): 287–296.
5. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010; 35(12): 680–690.
6. Boehncke WH, Boehncke S. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol*. 2013; 72(8): 779–783.
7. Kumar A. How to investigate new-onset polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014; 28(6): 844–859.
8. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998; 24(4): 697–735.
9. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann A et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1520–1527.
10. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle E. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(8): 988–994.
11. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(3 Suppl 2): S85–91.
12. Mease P, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic arthritis: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014; 74: 423–441.
13. Mease P. A short history of biological therapy for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(5 Suppl 93):104–108.
14. Killinger Z, Čierny D, Brázdilová K, Payer J. Biologická liečba reumatoidnej artritídy. *Via pract*. 2009; 6(9): 342–346.
15. Cush J, Kavanaugh A. TNF-alfa blocking therapies. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen J, eds. *Rheumatology*. 4th ed. London: Elsevier; 2008.
16. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med*. 2003; 9(3): 269–277.
17. Tabrizi MA, Roskos LK. Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2007; 12(13–14): 540–547.
18. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatol*. 2012; 51: 37–43.
19. Brázdilová K, Čierny D, Killinger Z, Payer J. Monoklonálne protilátky v internej medicíne. *AtheroRev*. 2016; 1(2): 65–68.

MUDr. Kristína Brázdilová, PhD.

V. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
kristina.brazdilova@gmail.com
