

Nehtová psoriáza a možné intervence biologickou léčbou

Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc, MBA

Psoriáza je chronické onemocnění, přičemž prevalence vyčázející z evropských studií činí 2–3 %. Toto onemocnění kůže, nehtů a kloubů je autoimunitního charakteru a vzniká v důsledku interakce T lymfocytů s keratinocyty a dalšími buňkami kůže. Existuje také subpopulace pacientů, která trpí pouze psoriázou nehtů, popř. je u nich psoriáza nehtů hlavní manifestací onemocnění a také důvodem vyhledat lékařskou pomoc [1]. Projevuje se buď psoriatickými změnami nehtové matrix na nehtové ploténce jako leukonychie, červené skvrny, dolíčkovaní, drolení, nebo na nehtovém lůžku jako olejové skvrny, třískovité hemoragie, subunguální hyperkeratóza či onycholýza. Odhaduje se, že 40 % pacientů s psoriázou trpí postižením nehtů, některé studie uvádějí až 80 %. U 80–90 % pacientů s psoriázou se vyvine postižení nehtů během života. Pouze 1–5 % pacientů s postižením nehtů nemá jinou symptomatologii, přibližně 80 % pacientů s psoriatickou artritidou má nehty postiženy [2].

Předpokládá se, že psoriatická artritida (PsA), která je častou komorbidity psoriázy se vyskytuje až u 30 % těchto pacientů. Vzhledem k tomu, že primárním onemocněním je právě psoriáza, získává dermatolog strategickou pozici v identifikování rizikových pacientů.

Klasické dělení psoriatické artritidy rozlišuje 5 hlavních forem onemocnění: monoartritidu, polyartritidu, distální artritidu, axiální artritidu a konečně artritidu mutilans, která se vyskytuje poměrně vzácně. S profesorem Ruzickou jsme před 20 lety popsali i samostatnou artritidu sternoklavikulárního kloubu, ta se však stále do revmatologické terminologie nedostala. Byla zavedena klasifikační kritéria pro psoriatickou artritidu. Tradičně a v mnohých případech dosud se používala jednoduchá (ale málo specifická) kritéria Molla a Wrighta z roku 1973, která vznikla na velké kohortové studii pacientů z Leedsu (Velká Británie), ale nebyla nikdy validizována, ani testována na jiných souborech pacientů. Skupina 31 expertů GRAPPA proto koncipovala studii s akronymem CASPAR (Classification Criteria for the Study of Psoriatic Arthritis), která měla za úkol vytvořit nová klasifikační kritéria PsA, jež by byla dostatečně nejen senzitivní, ale i specifická. Výsledkem jsou kritéria CASPAR se senzitivitou 98,7 % a specificitou 91,4 %. Přinesla do klasifikace několik nových pohledů:

1. Jako hlavní kritérium kromě artritidy zahrnují i zánětlivé postižení axiálního skeletu a entezitidy.
2. Pokud jde o kožní projevy, připouštějí i izolované postižení nehtů.
3. Z klinických znaků nově zavádějí i přítomnost daktylitidy.
4. Nově zavádějí rentgenové kritérium – nikoliv přítomnost erozí, ale osteoproduktivní změny (osifikace kloubních okrajů).

Tato kritéria byla validizována a začala se používat v klinických studiích i v registrech.

Psoriáza nehtů a její hodnocení

Kvalita života u pacientů s psoriázou nehtů je ovlivněna jednak z hlediska funkčního postižení, jednak mohou trpět emočními poruchami. Choroba může narušit sociální interakce i uplatnění v zaměstnání. Více než 50 % pacientů uvádí bolest a těžkosti při běžných denních úkonech, pacienti jsou často sužováni infekcemi. Více než 90 % procent nemocných udává, že změny

na nehtech se jich týkají, je známo, že závažnost postižení nehtů koreluje s vyšší úzkostí a depresemi.

Unie pacientů s psoriázou v Nizozemsku se účastnila dotazníkové akce, v níž 7 000 dotázaných uvedlo, že psoriázou nehtů trpí 1 369 z nich. Pacienti měli průměrný věk 47 let, ve 100 % trpěli kožními projevy, psoriázou byli nemocní v průměru 12 let a 48,5 % z nich mělo kloubní obtíže. Z celkového počtu postižení nehtů trpělo 75,3 % dolíčkovaním, 65,9 % deformacemi, 49,3 % odlučováním, 46,2 % onycholýzou a 29,2 % změnou barvy nehtů. Omezení denních aktivit dané psoriázou nehtů udávalo 58,9 % pacientů, 56,1 % si stěžovalo na omezení možnosti domácího úklidu a 47,9 % uvádělo omezení v zaměstnání. Bolest v důsledku změn na nehtech udávalo 51,8 % nemocných, 93,3 % uvedlo, že se jich vzhled jejich nehtů dotýká, a 77 % by rádo podstoupilo účinnou léčbu.

Závažnost změn na nehtech vyvolaných psoriázou lze posuzovat podle NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index, který posuzuje přítomnost změn nehtové matrix (onycholýza, třískovité hemoragie, olejové skvrny a hyperkeratóza nehtového lůžka) a/nebo v nehtovém lůžku (dolíčkovaní, leukonychie a červené skvrny v lunule a drolivost nehtů) v každém kvadrantu nehtu v rozmezí 0–8 pro každý nehet [2].

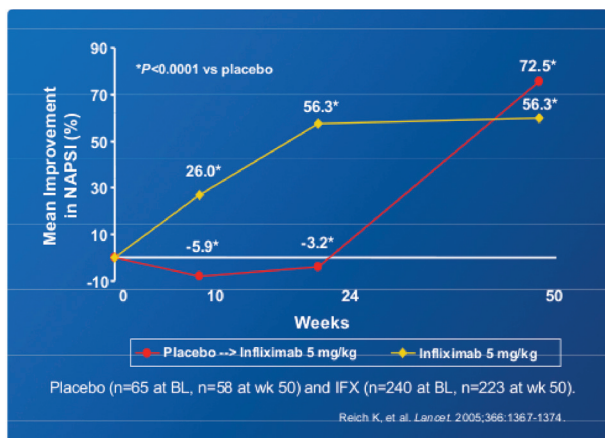
Neht jako součást muskuloskeletálního systému

Neht je považován za specializované kožní adnexum, které vývojově vzniká jako vchlípenina epidermis. Nejnovější histologické studie však prokázaly, že nehet je funkčně integrován s muskuloskeletálním systémem. Funkčně souvisí s distální falangou a distálními interfalangeálními kloubními strukturami včetně extenzorových šlach. Extenzorová šlacha propojuje kost s nehtovou matrix a kolaterální ligamenta vytvářejí integrovanou síť na obou stranách kloubu, čímž pomáhají ukotvit nehtové okraje. Pokračování vaziva splývá s periostem distální falangy a četnými kožními ligamenty ukotvujícími bříška prstů s kůží [3].

Neht psoriatického pacienta je jakýmsi průhledem do kloubu, a to právě díky jeho anatomicko-fyziologickému spojení s distálním článkem a interfalangeálním kloubem. Psoriatická entezitida může být příčinou psoriázy nehtů nebo artritidy distálního interfalangeálního kloubu. Závažnost choroby zkoumaná na souboru 1 511 pacientů, z nichž 48,1 % mělo postižení nehtů, byla těžká u 61,2 %, pokud tyto pacienti trpěli současně psoriázou nehtů ve srovnání s 19,4 % těžkých psoriatických bez postižení nehtů. Rovněž středně těžkou formou trpělo podstatně více pacientů se současným postižením nehtů, než tomu bylo u pacientů bez nehtového postižení (54,2 % vs. 29,5 %) [2].

Je tedy jasné, že mezi postižením nehtů a závažností psoriázy musí existovat souvislost. Tato skutečnost byla prokázána na souboru 69 pacientů, z nichž 83 % mělo hodnotitelné změny na nehtech. Závažnější postižení nehtů bylo spojeno se závažnějšími kožními projevy a se zvýšeným počtem nevratných změn v rámci psoriatické artritidy s funkčním dopadem.

Na souboru 1 593 pacientů, z nichž méně než deset procent trpělo psoriatickou artritidou, byly prokázány projevy psoriázy, které jsou spojené se signifikantně vyšším rizikem rozvoje psoriatické artritidy. Patří sem projevy v capillitiu, dystrofie nehtů a projevy v perianální oblasti a intergluteálně [2].



Obr. 1. Procento zlepšení v NAPSI skóre v 50. týdnu a hodnocení účinnosti infliximabu v léčbě psoriázy nehtů

Skutečnost, že zánět v oblasti distálního interfalangeálního kloubu má u psoriatiků vztah k postižení nehtů, objasnili další studie, která pomocí histologie a magnetické rezonance ukázala, že kloubní pouzdro distálního interfalangeálního kloubu je spojeno s nehtovou jednotkou a že dorzální napojení pouzdra bylo v popředí zánětlivé reakce šířící se do přilehlých měkkých tkání a nehtu, a to u většiny případů psoriatické artritidy.

Studie nedala odpověď na otázku, zda izolované postižení nehtu u psoriázy je spojeno se subklinicky probíhající entezitidou. Souvislost mezi postižením nehtu a projevy na distálním interfalangeálním kloubu posuzovaly další dvě studie. Studie zahrnující pacienty bez psoriatické artritidy byla uzavřena s tím, že prevalence kostního postižení distálního interfalangeálního kloubu byla vyšší (jak u pacientů s postižením nehtů na ruce, tak i na nohou ($p = 0,039$, respektive $p = 0,021$)) a s pozitivní korelací závažnosti psoriázy nehtů rukou i nohou se stupněm postižení kosti [2].

Druhá studie s pacienty s psoriatickou artritidou se změnami na nehtech nebo bez nich prokázala magnetickou rezonancí vyšší stupeň postižení nehtu a distálního článku u pacientů s onychopatií a taktéž kloubní postižení distálního článku a téměř výlučné spojení s postižením nehtu a distálního článku.

Nehet léčí biologika

Současné léčebné možnosti psoriázy nehtů lze rozdělit do několika úrovní. Místně lze aplikovat kortikosteroidy v monoterapii nebo s kyselinou salicylovou, kalcitriol a další deriváty vitamínu D₃, případně jejich kombinace. Do léze lze aplikovat injekčně kortikosteroidy. Celkově se podává metotrexát, cyklosporin či acitretin. Poslední dobou mohou pacienti profitovat z biologické léčby adalimumabem, etanerceptem, infliximabem či ustekinumabem.

Cílem biologické léčby u psoriázy nehtů je normalizace nálezu vyjádřená nulou na NAPSI skóre, biologická léčba je u nehtů stejně účinná jako u kožních projevů, pacient i lékař se však musí připravit na pozdější nástup účinku, neboť k ústupu obtíží dochází až zhruba po 24 týdnech léčby. Léčba má nicméně dlouhotrvající efekty.

Léčebná doporučení GRAPPA (Group for Research and Assessment of PsA) vybrala na základě přehledu literatury a konsenzuálních závěrů jako lék první volby pro entezitidu a daktylitidu infliximab v možné kombinaci s nesteroidními antiflogistiky intraartikulárně a fyzikální terapií. Okolím nehtových plotének nebo lůžka, postižená psoriatickými změnami, lze účinně ozařovat UV laserem 308 nm, který používáme na našem pracovišti.

Letos byla publikována také metaanalýza Cochrane – Intervence pro léčbu nehtové psoriázy, jejímž cílem bylo zhodnocení důkazů o účinnosti a bezpečnosti léčby nehtové psoriázy (de Avries). Do této analýzy bylo zahrnuto 18 studií se 1 266 pacienty. Primárním cílem byla tato hodnocení: celkové zlepšení nehtové psoriázy podle lékaře, zlepšení skóre nehtové psoriázy podle NAPSI a zlepšení nehtové psoriázy podle pacienta. Dalšími hodnoticími parametry byly nežádoucí účinky, kvalita života a další. Hodnocení probíhalo v různých časových intervalech – krátkodobě (3–6 měsíců), středně dlouhá doba (6–12 měsíců) a dlouhodobě (více než 12 měsíců) [1].

Pouze dvě studie hodnotící systémovou biologickou léčbu prokázaly signifikantní výsledky z hlediska prvních dvou hodnocených primárních cílů – zlepšení nehtové psoriázy podle lékaře a podle skóre NAPSI.

Infliximab 5 mg/kg prokázal 57,2% zlepšení skóre oproti -4,1 % zhoršení tohoto skóre u pacientů s placebem ($p < 0,001$) po 6–12 měsících léčby (obr. 1). Golimumab 50 mg a 100 mg prokázal 33% a 54% zlepšení skóre oproti 0% placebu ($p < 0,001$) po 6–12 měsících léčby. Infliximab i golimumab prokázaly signifikantní výsledky po 3–6 měsících léčby. V literatuře najdeme i další publikace, které popisují příznivý efekt i jiných biologik, např. adalimumabu [4].

Studie s cyklosporinem vs. etretinát, metotrexátem vs. cyklosporin a ustekinumabem vs. placebo prokázaly srovnatelnou účinnost se svým komparátorem [1].

Závěrem lze říci, že postižení nehtů je u psoriázy a psoriatické artritidy velmi časté a může předcházet těžké formě psoriázy a postižení kloubů. Lékem volby je dnes infliximab, který v randomizované, placebem kontrolované studii prokázal rychlý nástup účinku s úplným zhojením téměř u všech pacientů. Daný závěr je i v souladu s metaanalýzou Cochrane, která shrnuje, že nehtovou psoriázu podle dosavadních randomizovaných klinických studií statisticky signifikantně ovlivňuje infliximab a golimumab.

LITERATURA

1. de Vries ACQ, et al. *Interventions for nail psoriasis*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art.No.: CD007633. DOI: 10.1002/14651858.CD007633.pub2.
2. VAŠKŮ, V. Psoriáza nehtů a psychosociální důsledky tohoto onemocnění. *Medical Tribune* 14/2010.
3. McGONAGLE, D. et al. The Nail as a Musculoskeletal Appendage – Implications for an Improved Understanding of the Link between Psoriasis and Arthritis. *Dermatology*, 2009, 218, p. 97–102.
4. RIGOUPOULOS, D. et al. Treatment of nail psoriasis. *JEADV*, 2009, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03453.x.