

Nézzünk a beteg körmére: a köröm-psoriasis klinikai jelentősége arthritis psoriaticában

Herédi Emese dr. ¹, Szegedi Andrea dr. ¹, Gaál János dr. ^{2,3}

1 Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika

2 Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház

3 Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet

A szerzők a köröm-psoriasis jelentőségét tárgyalják az arthritis psoriatica diagnosztikája és kezelése szempontjából. Kitérnek a körömr érintettség, az enthesitis és az ízületi tünetek kapcsolatára, valamint az arthritis psoriatica és a körömtünetek kezelési lehetőségeire.

LOOK AT THE NAIL OF THE PATIENT: THE CLINICAL IMPORTANCE OF NAIL PSORIASIS IN PSORIATIC ARTHRITIS

In this paper the authors discuss the significance of psoriatic nail involvement in the diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. The association between the nail involvement the enthesitis and the articular symptoms are discussed, moreover the therapeutic options of psoriatic arthritis and nail psoriasis are detailed.

KULCSSZAVAK: köröm-psoriasis, arthritis psoriatica, infliximab

KEY WORDS: Nail psoriasis, Psoriatic arthritis, Infliximab

Bevezetés

A psoriasis mai felfogásunk szerint klinikai szindrómaként értelmezendő, melyben mind a tünetek klinikai megjelenése, mind pedig súlyossága széles spektrum szerint változik. Legfontosabb manifesztációi közé tartozik a bőrtünetek mellett a köröm és az ízület érintettsége, valamint ismert, hogy a krónikus szisztémás gyulladás következtében gyakran társul metabolikus szindrómával, ischaemiás szívbetegséggel, és bizonyos immunmediált kórképekkel [1].

A köröm anatómiája

A köröm a bőr járulékos szerve, aminek alapvető feladata a körömperc védelme. Fő részei a mátrix, a körömlemez, a körömágy és a körömrödök. A mátrix folyamatosan osztódó sejtjei a körömlemez növekedését szolgálják, jórészt a hátsó körömrödő fedeti, az alóla kilátszó fehér sáv az úgynevezett lunula, melynek területe a még nem befejezett elszarusodás miatt fehér. A körömlemez a fényt áteresztő, pigmentet nem tartalmazó szarulemez, melynek körömágyhoz fixált része a kapillárisok áttűnése miatt rózsaszínű. A körömágy a körömperc hámjának körömlemez alatti része, ami szorosan rögzült a körömlemezhez [2]. A körömágy hámjá egészséges esetben nem mutat elszarusodást.

A köröm-psoriasis epidemiológiája és klinikai formái

A psoriasis bőrtüneteinek prevalenciája hazánkban az 1-2%-ot is elérheti, Európában megközelítőleg 5,1 millió, az USA-ban pedig 7 millió beteggel kell

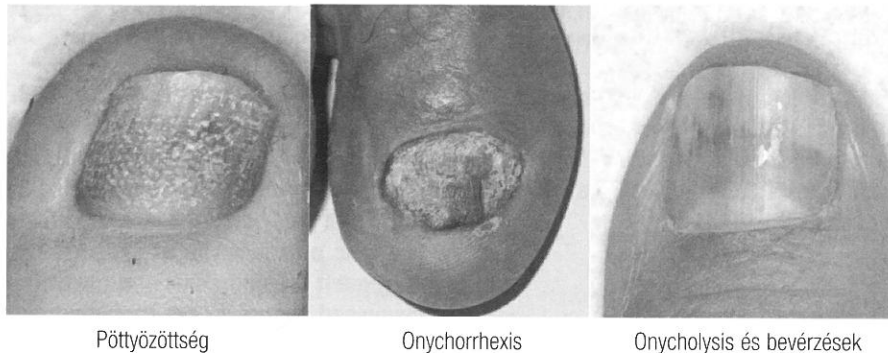
számolni [3, 4]. A bőr psoriasis önmagában is jelentős életminőség-romlással, funkcionális károsodással és pszichés stresszel jár, de a köröm érintettsége ezt erősen fokozza. A köröm-psoriasis fájdalommal is jár, lassan és rosszul reagál a konvencionális kezelésre [2, 5]. A körömr érintettség gyakoriságát psoriasisos bőrtünetekkel bíró betegekben nagy statisztikák 5–50% közötti értékre teszik [2]. A betegség hosszú ideje fennálló, súlyos bőrtünettel járó formái lényegesen gyakrabban szövődnek a körömr érintettségével. Annak a valószínűsége, hogy egy psoriasisos betegben élete során legalább egy alkalommal körömtünet fejlődik ki, akár 80–90% is lehet [2]. A köröm-psoriasisal rendelkező betegek 1–5%-ának nincs bőrtünete, emiatt a psoriasis-diagnózis is gyakran szenved késedelmet [6]. Irodalmi adatok szerint a köröm-psoriasis arthritis psoriaticában (PsA), különösen annak distalis interphalangeális (DIP) ízületi érintettséggel járó formájában még gyakrabban, akár 80%-ban is előfordulhat [7].

A körömr érintettségének klinikai megjelenési formái elsősorban azzal függenek össze, hogy a körömmátrix vagy a körömágy érintettsége dominál (*l. táblázat*).

A mátrixban mint gyorsan oszló hámban mutatózó, a psoriasisra jellemző gyulladásos elváltozások következtében a körömlemez szerkezetében látunk elváltozásokat. Ezek okozhatják a körömr pöttyözöttségét (pitting), fehér elszíneződését (leukonychia), a lunula területén kialakult vörös foltokat (red spots) és a lemez töredezettségét (onychorrhexis). A körömágy érintettsége esetén a körömr lemeze alatt alakul ki gyulladásos, hyperkeratotikus plakk, mely során a következő klinikai elváltozásokat láthatjuk: a körömlemez részleges leválása (onycholysis), a körömr alatti szálkás bevérzések (splinter haemorrhages), az olajfolt-tünet

Körömmátrix-érintettség körömlemez-tünetekkel	Körömágy-érintettség
1. Pöttyök (pitting)	1. Onycholysis (részleges körömleválás)
2. Fehér elszíneződés (leukonychia)	2. Szilánk jellegű vérzések (splinter haemorrhages)
3. Vörös foltok a lunula területén (red spots)	3. Olajfolt-tünet (oil drop, salmon patch)
4. A lemez letöredezése, morzsalékonysága, buckás köröm (onychorrhexis, nail plate crumbling)	4. Onychodystrophia (nail bed hyperkeratosis, köröm megvastagodása)

I. táblázat. A körömérintettség formái psoriasisban



1. ábra. Jellegzetes körömtünetek psoriasisban

(oil drop), illetve az onychodystrophia (körömágy-hyperkeratózis, a köröm megvastagodása) [2].

Néhány jellegzetes klinikai elváltozás látható az 1. ábrán.

Az arthritis psoriatica jellegzetességei

Az ízületi gyulladás (arthritis psoriatica, PsA) a psoriasis-szindróma egyik (átlagosan 6–39% gyakoriságú) igen fontos klinikai megnyilvánulása, mely a betegek életminőségének romlása szempontjából kiemelkedő jelentőségű [1]. A legrégebbi, de máig használatos Moll és Wright által megalkotott beosztás szerinti fő formái az oligoartikuláris (maximum 4 ízületet érintő), a polyartikuláris, a spondylitises, a mutiláló arthritises és a DIP-ízületeket érintő típus [8], azonban a mindennapi gyakorlatban sokkal gyakoribb ezek kombinálódása, ezt tükrözi az újabb, Gladman által leírt klasszifikáció is (II. táblázat) [9].

A PsA a rheumatoid arthritisszel és a spondylarthropathia-csoport többi formájával összehasonlítva több olyan egyedülálló klinikai és radiológiai jellegzetességgel is bír, amelyek együttesen csak a PsA-ban fordulnak elő. Ide tartozik a gerinc- és a sacroiliacalis ízület érintettsége, a kéz- és lábujj-kisízületek sugárirányú arthritise, a szalagok elmeszesedése, az ízületek ankylosisra való hajlama, a periosteális csont-újdonképződés, az ízületekben a durva eróziók és reparatív elváltozások párhuzamos jelenléte és a gyakori osteolysis. Talán mindezeknél is fontosabb azonban az inak, szalagok és az ízületi tok tapadási helyeinek, az úgynevezett enthesiseknek a gyulladása, az enthesitis. Az enthesitis leggyakrabban tendinitis/fasciitis, dactylitis és/vagy spondylitis klinikai képében jelentkezik, és változatos helyeken fordul elő. Leggyakoribb a vállon a rotátor-köpeny izmainak tendinitise, a lateralis epicondylitis, a trochanter bursitis, a térden

a quadriceps tendinitis, a ligamentum patellae és az oldalszalagok, a bokán az Achilles-ín tapadási helyeinek gyulladása, illetve a plantaris fasciitis.

Az utóbbi évek mikroanatómiai kutatásai igazolták, hogy a DIP-ízületi PsA és a psoriasisos körömtünetek között korábban már megfigyelt szoros epidemiológiai összefüggés a köröm és az ízület közötti, eddig fel nem tárt anatómiai kapcsolaton alapul [10].

A köröm mint enthesis-szerv

Tan és mtsai úttörő jellegű kutatásai bizonyították, hogy a DIP-ízület, a disztális ujjperc és a köröm sajátos struktúrájú funkcionális egységet alkot. Ennek kiemelt fontosságú része az extensor-ín, ami korábbi tudásunkkal ellentétben nem csupán a disztális phalanxon tapad, hanem tovább haladva, részben körülöleli a körömgökyér szerkezetét, részben egyes rostjai a köröm szarulemezében folytatódnak [10]. Emellett mind a flexor-, mind pedig az extensor-ín rostokat ad a DIP-ízület tokjához, körbefogva azt, a körömlemez pedig szintén kötőszövetes rostokkal tapad a csont-hoz az alatta elhelyezkedő vékony zsírszöveten át. Ilyen módon bonyolult szerkezetű „enthesis szerv” jön

1. Kizárólagos distalis interphalangealis ízületi érintettség
2. Oligoarthritis (maximum négy ízület)
3. Polyarthritis (minimum öt ízület)
4. Kizárólagos gerincérintettség: <ul style="list-style-type: none"> – a) sacroileitis második fokozat vagy spondylitis – b) sacroileitis első fokozat+syndesmophyta
5. Gerinc+distalis interphalangealis ízületi érintettség
6. Gerinc+oligoarthritis
7. Gerinc+polyarthritis

II. táblázat. Az arthritis psoriatica alcsoportjai Gladman szerint

létre, melynek elemei: a flexor- és extensor-ín, azok kollaterális rostjai, a DIP-ízület tokja, a köröm, illetve a körömöt lehorgonyzó kötőszöveti rostok rendszere. Ezen képletek összefonódnak, illetve szorosan egymás mellett helyezkednek el. A köröm tehát íntapadási helyül szolgál, és nem csupán a bőr függelékeként fogható fel, hanem a DIP-ízület „enthesis szervének” részeként is [11].

A köröm-psoriasis jelentősége arthritis psoriaticában

Ahogy azt már fentebb említettük, a csak bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek 1–50%-ánál érintettek a körömök, míg a PsA-ban is szenvedő betegek több mint 80%-ánál találunk körömérintettséget. Emellett kimutatták, hogy a PsA, különösen annak DIP-ízületi érintettséggel járó formája szorosabb összefüggést mutat a körömérintettséggel, mint a bőr psoriasisos tüneteivel [7]. A DIP-ízületek gyulladása az esetek többségében a körömök psoriasisával is együtt jár. A hajas fejbőr és az intergluteális/perianális régiók psoriasisos bőrtünetei mellett a körömérintettség erősen prediktív tényező a PsA kialakulására nézve [12]. Williamson és mtsai eredményei szerint azok a betegek, akiknek köröm-psoriasisos volt, nagyobb arányban szenvedtek PsA-ban, mint a csak bőrtünetekkel bíró betegek [13]. A szoros kapcsolat oka feltehetően az, hogy PsA-ban a körömtünetek legalább egy része a distalis ujjperc enthesitisének gyulladásaként alakul ki. A legújabb elképzelések szerint az ízületek körüli enthesisek – melyek normális esetben is ki vannak téve mikrosérülések tömegének – képezik azt a felületet, melyen az innate immunrendszer aktiválódása megtörténik [11]. Elképzelhető, hogy fizikai behatások okozta mikrosérüléseknek is lehet patogenetikai szerepe a PsA és a körömtünetek kialakulásában, hasonlóan a bőrtünetek létrejöttéhez a Koebner-jelenség révén. Az egyelőre nyitott kérdés, hogy a köröm érintettsége önmagában mennyiben képvisel szubklinikus enthesitist és osteitist a DIP-ízületben [11].

Az arthritis psoriatica és társuló köröm-psoriasis kezelési lehetőségei

A PsA kezelésére első lépcsőben az úgynevezett konvencionális kezelés javasolt (nem szteroid gyulladásgátlók [NSAID-ok], betegségmódosító terápiás szerek, intraartikuláris kortikoszteroidok, esetleg foto-kemoterápia). A Group for the Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) legfrissebb ajánlásai szerint a perifériás arthritis a konvencionális kezelés, ennek hatástalansága, intolerancia vagy mellékhatások jelentkezése esetén különféle biológiai terápiás szerek bevezetése javasolt. Axiális érintettség esetén NSAID-ok, fizioterápia, gyógytorna, ezek ineffektivitása esetén a TNF- α -gátló-kezelés javasolt [14]. A köröm tekintetében a konvencionális kezelési formák (intraleszionális

szteroid, methotrexat, lokális D3-vitamin-derivátumok, tazaroten, kalcineurin-gátlók, ditanol, szisztémás methotrexat és cyclosporin-A) hatékonysága mélyen alulmarad a parenterális biológiai terápiás, illetve az orális célzott terápiás készítmények hatékonyságához képest. A körömtünetek kezelésében a TNF- α -gátlók közül megbízható hatást elsőként az infliximab esetén mutattak ki [14, 15]. Az EXPRESS-tanulmányban az infliximab-kezelés hatását vizsgálták köröm-psoriasisos klinikai tüneteire nézve, és már a 24. hétre 56,5%-os javulást észleltek a körömtünetek súlyosságát jelző NAPSÍ-indexben, szemben a placebo csoport 3,2%-os romlásával [16]. A GO-REVEAL-vizsgálat a 4 hetente adott 50 mg golimumab hatását vizsgálta PsA-ban. A tanulmány külön erőssége, hogy a végpontok között szerepelt a dactylitis score, a MASES enthesitis-index és a körömérintettséget mérő NAPSÍ egyaránt, melyek javulása (65,5%, 32,6%, illetve 40,3%) szintén meggyőző volt már a vizsgálat 14. hetére [17]. Etanercept adásával szintén kedvező tapasztalatok gyűltek össze, a CRYSTEL-tanulmány adatai szerint heti 50 mg egyéves adása mellett 51%-nyit javult a NAPSÍ, emelt dózisu (heti 2x50 mg) kezelés mellett még ennél is jelentősebb (72%-os) javulást láttak (NAIL-study) [18, 19]. Az adalimumabbal végzett vizsgálatok hasonló hatékonyságot igazoltak, a STEREO-vizsgálat 12. hetére a kéthetente adott subcutan 40 mg adalimumab mellett átlagosan 44%-os javulást észleltek a NAPSÍ-score-ban [20], de hasonló nagyságrendű hatást demonstráltak a BELIEVE- és a REACH-vizsgálatokkal is [21, 22]. Friss adatok szerint az adalimumab-kezelés a betegek 84%-ánál eredményezett legalább 50%-os javulást a NAPSÍ értékekben [23]. Az újabb biológiai terápiák bevonása a klinikai gyakorlatba a körömérintettség kezelési lehetőségeinek körét is bővítette. Az IL-17-gátlók közül a secukinumab köröm-psoriasisra kifejtett hatásait vizsgálta a TRANSFIGURE-study, mely négyhetente adott 150, illetve 300 mg secukinumab-terápia mellett a vizsgálat 16. hetére 38,9%-os, illetve 45,4%-os javulást mutatott ki a NAPSÍ-értékekben [24]. Még ennél is jelentősebb javulást írtak le 4 hetente 120 mg ixekizumab mellett, a 24. hétre 78%-os volt a NAPSÍ csökkenése [25]. Az IL-12-/23-gátló ustekinumab 3 havonta 45 mg dózisban adva hasonlóan hatékonyan bizonyult a PHOENIX-1-vizsgálat adatai szerint [26], sőt egyes open-label studyk ennél jelentősebb, akár 97%-os javulásról is beszámolnak 40 hét kezelés után [27]. Az IL-23-/IL-17-tengelyszignál transzdukcióját gátló Janus-kináz- (JAK-) gátlók közül a tofacitinib esetében mutattak ki kisebb mértékű, de a placeboval szemben szignifikáns javulást a NAPSÍ-értékekben, a napi 2x5 mg tofacitinib-dózist kapó betegek 32,8%-a, a 2x10 mg-ot kapók 44,2%-a érte el a NAPSÍ50-értéket a vizsgálat 16. hetére [28]. Az újabb orális terápiák közül a foszfodiesteráz-gátló apremilast napi 2x30 mg dózisban hosszú ideig adva 42, illetve 60% NAPSÍ-csökkenést volt képes elérni az ESTEEM-1, illetve ESTEEM-2-vizsgálat adatai szerint [29, 30].

Irodalom

- [1] Richlin, C.: Psoriatic disease-from skin to bone. *Nature Clin Pract* 2007, 12, 698–705.
- [2] Jiaravuthisan, M. M., Dasseville, D., Vender, R. B., et al.: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 1–27.
- [3] Christophers, E.: Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26, 4, 314–320.
- [4] AAD. <http://www.skincarephysicians.com/psoriasisnet/FAQs.html>.
- [5] de Jong, E. M. J. G., Seegers, B. A. M. P. A., Gulinck, M. K., et al.: Psoriasis of the nails associated with disability in a larger number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 1996, 193, 4, 300–303.
- [6] Van Laborde, S., Scher, R. K.: Developments in the treatment of nail psoriasis, melonychia striata, and onychomycosis. *Dermatol Clin* 2000, 18, 37–46.
- [7] Lawry, M.: Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2007, 20, 60–67.
- [8] Moll, J. M. H., Wright, V.: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3, 55–78.
- [9] Gladman, D. D.: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 14–17.
- [10] Tan, A. L., Benjamin, M., Toumi, H., et al.: The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology* 2007, 46, 2, 253–256.
- [11] McGonagle, D., Tan, L. A., Benjamin, M.: The biomechanical link between skin and joint disease is psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1–4.
- [12] Wilson, F. C., Icen, M., Crowson, C. S., et al.: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 233–239.
- [13] Williamson, L., Dalbeth, N., Dockerty, J. L., et al.: Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology* 2004, 43, 790–794.
- [14] Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., et al.: Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheum* 2016, 68, 5, 1060–1071.
- [15] Helliwell, P. S.: Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006, 33, 1439–1441.
- [16] Reich, K., Nestle, F. O., Papp, K., et al.: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005, 366, 9494, 1367–1374.
- [17] Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., et al.: Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 4, 976–986.
- [18] Luger, T. A., Barker, J., Lambert, J., et al.: Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23, 8, 896–904.
- [19] Ortonne, J. P., Paul, C., Berardesca, E., et al.: A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol* 2013, 168, 5, 1080–1087.
- [20] Van den Bosch, F., Manger, B., Goupille, P., et al.: Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 394–399.
- [21] Thaci, D., Ortonne, J. P., Chimenti, S., et al.: A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010, 163, 2, 402–411.
- [22] Leonardi, C., Langley, R. G., Papp, K., et al.: Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011, 147, 4, 429–436.
- [23] Khobzey, K., Liskova, I., Szegedi, A., et al.: Effectiveness of adalimumab in the treatment of scalp and nail affection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical practice. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2017, 26, 1, 11–14.
- [24] Reich, K., Sullivan, J., Arenberger, P., et al.: Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: 16 week results from the TRANSFIGURE study. Presented at: 23rd World Congress of Dermatology; Vancouver, Canada; June 8–15, 2015.
- [25] Langley, R. G., Rich, P., Menter, A., et al.: Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 9, 1763–1770.
- [26] Patsatsi, A., Kyriakou, A., Sotiriadis, D.: Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatol Treat* 2013, 24, 2, 96–100.
- [27] Rich, P., Bourcier, M., Sofen, H., et al.: Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014, 170, 2, 398–407.
- [28] Merola, J. F., Elewski, B., Tatulych, S., et al.: Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 1, 79–87.
- [29] Papp, K., Reich, K., Leonardi, C. L., et al.: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1) *J Am Acad Dermatol* 2015, 73, 1, 37–49.
- [30] Paul, C., Cather, J., Gooderham, M., et al.: Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) *Br J Dermatol* 2015, 173, 6, 1387–1399.

Levezés: Gaál János dr., 4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26., e-mail: gaalja@freemail.hu