

Łuszczycowe zapalenie stawów

Psoriatic arthritis

Witold Tłustochowicz¹, Jerzy Świerkot², Ewa Stanisławska-Biernat³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie

²Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii, charakteryzującą się występowaniem zapalenia stawów, przyczepów ścięgniastych lub kręgosłupa u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Często nie stwierdza się korelacji między nasileniem zmian zapalnych w stawach a rozległością zmian skórnych.

Wyróżnia się następujące postacie ŁZS (wg Molla i Wright):

- asymetryczna kilkustawowa – zapalenie stawów jest zwykle niesymetryczne (ok. 70%),
- wielostawowa przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) (15–20%),
- z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych, z częstym zajęciem paznokci (ok. 5%),
- okaleczająca, o bardzo ciężkim przebiegu (ok. 5%),

- osiowa przypominająca zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), ale typowe jest asymetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ok. 5%).

Kryteria diagnostyczne

Pomocne w rozpoznaniu są kryteria CASPAR (tab. I) [1]. Należy pamiętać, że są to kryteria klasyfikacyjne, a nie diagnostyczne. Swoistość kryteriów CASPAR wynosi 98,7%, a czułość 91,4%.

Zakres badań potrzebnych do ustalenia rozpoznania:

- wywiad lekarski i badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne: OB, oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz inne niezbędne badania potrzebne w diagnostyce różnicowej,
- badania obrazowe: zdjęcie rentgenowskie stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, u chorych z zaję-

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne CASPAR łuszczycowego zapalenia stawów [1]

ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów (obwodowych, kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych) lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje ≥ 3 punkty w pięciu poniższych kategoriach:	
1. Łuszczycyca stwierdzana obecnie u chorego lub w wywiadzie u chorego bądź członków rodziny – aktualnie stwierdzone przez reumatologa lub dermatologa zmiany łuszczycowe na skórze lub skórze głowy	2 pkt
– łuszczycyca w wywiadzie u chorego na podstawie danych uzyskanych od pacjenta, lekarza rodzinnego, dermatologa, reumatologa lub innego wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia	1 pkt
– łuszczycyca w rodzinie (u krewnego I lub II stopnia)	1 pkt
2. Typowe zmiany łuszczycowe paznokci (odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie) stwierdzone w badaniu przedmiotowym	1 pkt
3. Negatywny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy	1 pkt
4. <i>Dactylitis</i> (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kietbaskowaty), obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa	1 pkt
5. Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy	1 pkt

Adres do korespondencji:

Witold Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, e-mail: tlustochowicz@o2.pl

ciem kręgosłupa: zdjęcie stawów krzyżowo-biodrowych (lub rezonans magnetyczny) i kręgosłupa, badania ultrasonograficzne (USG),

- konsultacja dermatologiczna w razie wątpliwości dotyczących rozpoznania łuszczycy skóry lub paznokci,
- w uzasadnionych klinicznie przypadkach: oznaczenie HLA-B27, HLA-Cw6.

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub jeżeli nie może zostać ona osiągnięta, alter-

natywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby. Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR (tab. II i III) [2].

Komentarze:

Ad Zasady nadrzędne. Optymalne leczenie chorego powinno zawierać także leczenie niefarmakologiczne, w tym edukację i regularne ćwiczenia. Przy podejmowaniu decyzji powinny być wzięte pod uwagę takie aspekty, jak skuteczność i bezpieczeństwo, a także koszt leczenia.

Tabela II. Zalecenia EULAR dotyczące leczenia ŁZS [2]

Zasady nadrzędne	
A	ŁZS jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego
B	Leczenie ŁZS powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i musi być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza reumatologa, z uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów
C	Objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego powinni się zajmować przede wszystkim reumatolodzy; przy znamienym klinicznie zajęciu skóry, reumatolog i dermatolog powinni ze sobą współpracować w procesie rozpoznawania i leczenia
D	Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest maksymalizacja jakości zdrowotnej życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym; zniesienie zapalenia jest ważnym elementem w osiągnięciu tego celu
E	W czasie leczenia chorego na ŁZS powinny być wzięte pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące
Zalecenia	
1	Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie celu, jakim jest osiągnięcie remisji lub, alternatywnie, minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i odpowiednie dostosowywanie terapii
2	U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego
3	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą ksLMPCh; u chorych z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat
4	Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w ŁZS; ostrożnie można rozważyć podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce
5	U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF
6	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17
7	U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh (usLMPCh), takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4)
8	U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF
9	U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF
10	U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF

bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; usLMPCh – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Tabela III. Fazy leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR [2]

Faza leczenia	Zalecenia
Faza 1.	Jeśli rozpoznano aktywne tłuszczycowe zapalenie stawów, podać NLPZ, ewentualnie miejscowe wstrzyknięcia GKS. Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy 2. Jeśli występują czynniki złego rokowania (z lub bez zmian skórnych), przejść do fazy 2. od razu. Jeśli nasilone są zmiany skórne, skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz).
Faza 2.	Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 1. Podać metotreksat we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać leflunomid lub sulfasalazynę (lub cyklosporynę A). Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować. Jeśli nie, przejść do fazy 3. Jeśli stwierdzi się dominujące objawy osiowe lub ciężkie <i>entesitis</i> , przejść bezpośrednio do fazy 3.
Faza 3.	Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 2. Jeśli u chorego wystąpią czynniki złego rokowania, przejść do leczenia bLMPCh, zwykle iTNF. Jeśli jego stosowanie jest przeciwwskazane, można zastosować inhibitor IL-12/IL-23 lub IL-17, w wybranych przypadkach także usLMPCh (wszystkie z lub bez ksLMPCh). Podobnie postępować, jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie <i>entesitis</i> . Jeśli nie ma czynników złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim ksLMPCh lub leczenie skojarzone nimi. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować. Jeśli celu nie osiągnięto, dołączyć bLMPCh, zwykle inhibitor TNF. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego efektu, należy przejść do fazy 4.
Faza 4.	Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie 3. Zmienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny lub bLMPCh o innym mechanizmie działania, lub usLMPCh (+ ksLMPCh). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zastosować kolejny bLMPCh

ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; usLMPCh – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; GKS – glikokortykosteroidy; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)

Ad 1. Remisja oznacza brak klinicznych i laboratoryjnych dowodów na istotną aktywność choroby zapalnej. Minimalna/niska aktywność choroby może być także celem, zwłaszcza u chorych z długotrwałą chorobą. Minimalna aktywność choroby została zdefiniowana jako spełnienie 5 z następujących 7 kryteriów:

1. Liczba bolesnych stawów ≤ 1 .
2. Liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 .
3. Nasilenie zmian skórnych: wskaźnik aktywności i ciężkości tłuszczycy (PASI) ≤ 1 lub pokrycie powierzchni ciała (*body surface area* – BSA) $\leq 3\%$.
4. Ocena bólu przez chorego na wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS) $\leq 15/100$.
5. Ocena ogólna choroby przez chorego $\leq 20/100$.
6. Wynik w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (HAQ) $\leq 0,5/3$.
7. Liczba bolesnych przyczepów ścięgniętych ≤ 1 .

Ad 2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne w łagodzeniu dolegliwości bólowych stawów, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby. Korzyści muszą być jednak widoczne już po kilku tygodniach, a podawanie NLPZ nie powinno stanowić jedynej metody leczenia, jeśli trwa ono ponad 3 miesiące oraz u chorych z aktywnym przebiegiem choroby.

Ad 3. Metotreksat powinien być stosowany doustnie lub podskórnie w skutecznej dawce, która zazwyczaj mieści się w zakresie 15–25 mg/tydzień. Inne ksLMPCh to: sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna (należy uwzględ-

nić jej toksyczność), w niektórych przypadkach sole złota i azatiopryna. Ich wpływ na zmiany skórne jest jednak zwykle mniejszy. Można także rozważyć leczenie skojarzone ksLMPCh.

Ad 5 i 6. Aby leczenie ksLMPCh można było uznać za nieskuteczne, musi ono trwać odpowiednio długo (3–6 miesięcy). Wszystkie inhibitory TNF wykazują podobną skuteczność w stosunku do zapalenia stawów, ale w leczeniu zmian skórnych wydaje się, że etanercept jest mniej skuteczny. Kontynuowanie podawania ksLMPCh jednocześnie z inhibitorem TNF może się okazać korzystne dla dłuższego, skutecznego leczenia inhibitorami TNF, szczególnie u chorych otrzymujących przeciwciała monoklonalne. Nie ma potrzeby odstawiania ksLMPCh i nie jest błędem kontynuowanie ich stosowania.

Ad 7. Apremilast jest ukierunkowanym syntetycznym LMPCh (usLMPCh) działającym jako inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4). Charakteryzuje go umiarkowana/niska skuteczność w przypadku zapalenia stawów, ścięgien i zmian skórnych w ŁZS. Jego stosowanie powinno być ograniczone tylko do chorych, u których nie uzyskano celu leczenia po zastosowaniu ksLMPCh i są przeciwwskazania do bLMPCh. Niekiedy można rozważyć użycie apremilastu wcześniej, np. u chorych bez czynników złego rokowania lub u tych, którzy nie chcą przyjmować leku parenteralnie – pozostawiono to do decyzji lekarza prowadzącego.

Ad 10. Zastosowanie leku o innym mechanizmie działania nie wydaje się skuteczniejsze od zastosowa-

nia drugiego inhibitora TNF. Zmiany leków są możliwe więcej niż jeden raz, zarówno między grupami (w tym bLMPCh na uLMPCh), jak i w grupach. W chwili obecnej jest zbyt mało danych na temat obniżenia dawki leków po uzyskaniu celu i eksperci nie sformułowali oddzielnej rekomendacji tego dotyczącej.

Monitorowanie leczenia

Częstość wizyt lekarskich zależy od stanu chorego, aktywności choroby, objawów pozastawowych oraz stosowanego leczenia. W aktywnym okresie choroby wizyty powinny być wyznaczane co 1–3 miesiące [3].

W czasie wizyt kontrolnych wskazane jest:

- zebranie wywiadu dotyczącego nasilenia dolegliwości, zmian w stawach obwodowych i kręgosłupa, zmian tłuszczycowych, występowania innych objawów pozastawowych oraz działań niepożądanych leków,
- ocena liczby bolesnych i obrzękniętych stawów (68/66), liczby palców kietbaskowatych, liczby zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych,
- wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych [OB, CRP, morfologia krwi, badanie ogólne moczu, oznaczenie stężeń aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT) oraz kreatyniny],
- ocena wskaźników aktywności choroby, np. DAS, SDAI, CDAI, lub swoistych dla łZS DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*), który uwzględni liczbę bolesnych stawów (z 68), liczbę obrzękniętych stawów (z 66), ocenę bólu przez pacjenta, ogólną ocenę stanu zdrowia przez pacjenta oraz CRP [4],
- ocena nasilenia tłuszczycowych zmian skórnych:
 - BSA (*body surface area*) – powierzchnia ciała ze zmianami tłuszczycowymi,
 - PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik nasilenia objawów skórnych (0–72) – ocena powierzchni ciała, charakteru zmian tłuszczycowych i ich nasilenia,
- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza,
- ocena stanu funkcjonalnego i jakości życia,
- ocena postępu zmian strukturalnych (zdjęcia radiologiczne, USG),
- w postaci osiowej postępowanie jak w ZZSK,
- określenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ich modyfikacja i leczenie,
- zachęcanie do rzucenia palenia papierosów,
- zachęcanie do utrzymywania prawidłowego wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI),
- zwracanie uwagi na objawy depresji i ich leczenie [5].

U chorych leczonych inhibitorem TNF konieczna jest ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach, a następnie co kolejne 3 miesiące. W Polsce leczenie inhibitorami

TNF jest refundowane w ramach tzw. programów lekowych. Przepisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programu są regularnie aktualizowane. Należy śledzić te zmiany, aby dostosować się do aktualnie obowiązujących przepisów refundacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-2673.
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* December 7, 2015 online.
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015 Epub ahead of print 30 Sept 2015.
4. Schoels M, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2015. Published Online First 12 Aug 2015.
5. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015; 42: 1767-1780.