

Specifické a vzácné kožní projevy u revmatoidní artritidy

Rheumatoid arthritis-specific and rare skin manifestations

Prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Revmatoidní artritida je chronické autoimunitní onemocnění postihující zánětem periferní klouby, ale často také mimokloubní tkáně včetně kůže. Mezi poměrně často se vyskytující specifické kožní projevy patří revmatoidní uzly, vzácně se může objevit i revmatoidní vaskulitida. K méně častým patří některá granulomatózní kožní onemocnění a neutrofilní dermatózy. Tradiční, biologické i cílené syntetické léky mohou mít za následek kožní nežádoucí účinky, které v řadě případů představují diagnostické rozpaky a terapeutické potíže. V tomto přehledovém článku budou diskutovány vybrané specifické a nespecifické kožní projevy, včetně vzácných a nežádoucích dermatologických účinků souvisejících s antirevmatickou léčbou.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, kožní projevy, dermatitida, vaskulitida, revmatické uzly

Šenolt L. *Specifické a vzácné kožní projevy u revmatoidní artritidy. Farmakoter Revue 2022;7(3):253–259.*

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that affects inflammation of the peripheral joints, but often also the extra-articular tissues, including the skin. Rheumatoid nodules are among the relatively common specific skin manifestations, and rheumatoid vasculitis may also occur rarely. Uncommon include some granulomatous skin diseases and neutrophilic dermatoses. Traditional, biological and targeted synthetic drugs can result in skin side effects, which in many cases present diagnostic embarrassment and therapeutic difficulties. This review article will discuss selected specific and non-specific skin manifestations, including rare and undesirable dermatological effects associated with antirheumatic treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, skin manifestations, dermatitis, vasculitis, rheumatoid nodules

Senolt L. *Rheumatoid arthritis-specific and rare skin manifestations. Farmakoter Revue 2022;7(3):253–259.*

ÚVOD

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění postihující zánětem periferní klouby, čímž přispívá k významnému omezení pohyblivosti a zhoršené kvalitě života.¹ Prevalence onemocnění se pohybuje kolem 0,5–1,0 % a zhruba třikrát častěji onemocní ženy, většinou v produktivním věku. Je důležité zmínit, že onemocněním bývají zasaženy také mimokloubní tkáně, časté je postižení plic a kardiovaskulárního systému.²

Kožní postižení je poměrně častým, ale obvykle přehlíženým mimokloubním projevem RA (**tab. 1**). Nedávno bylo popsáno, že kožní změny se vyskytují u více než 75 % pacientů již v časně fázi onemocnění, přičemž se až v 15 % se jedná o specifické kožní projevy.³

Mezi specifické kožní projevy RA patří relativně často se vyskytující revmatoidní uzly, zatímco revmatoidní vaskulitida je vzácným projevem. Nespecifické změny se častěji vyskytují

i u jiných patologických stavů, jedná se např. o atrofii kůže, projevy sicca syndromu, palmární erytém, některé formy neutrofilních dermatóz, granulomatózní kožní onemocnění nebo Raynaudův fenomén.⁴ Diagnostika se většinou opírá o klinický obraz, v některých případech je potřebné doplnit biopsii a histologické vyšetření. Obsahem tohoto přehledového článku bude bližší charakteristika specifických, nespecifických a vzácných kožních projevů, včetně dermatologic-

kých nežádoucích účinků souvisejících s antirevmatickou léčbou.

REVMATOIDNÍ UZLY

Revmatoidní uzly patří mezi nejčastější mimokloubní projev RA a vyskytují se přibližně u třetiny pacientů s RA, většinou u dlouhotrvajících a séropozitivní formy onemocnění, ale mohou se objevit i na počátku, a to až v 10 % případů.^{3,4} Uzly bývají zpravidla nebolestivé, objevují se na místech vystavených mechanickému tlaku, charakteristicky v oblasti podkoží nad extenzorovými plochami, nejčastě-

ji nad proximální hranou ulny (**obr. 1**) a na olekranonu, na prstech rukou, ale i sakrálně nebo kolem Achillovy šlachy. Někdy mohou s léčbou mizet, ale paradoxně se po methotrexátu může objevit bolestivá akcelerovaná forma mnohočetného výskytu revmatoidní nodulózy. Vyskytuje se přibližně u 10 % pacientů léčených methotrexátem.⁵ Příčina vzniku není zcela jasná, ale protože se tato komplikace nevyskytuje u onkologických pacientů, kteří dostávají řádově vyšší dávky methotrexátu, lze předpokládat, že vývoj mnohočetné nodulózy pravdě-

podobně souvisí s patogenezi RA. Tuto teorii podporuje skutečnost, že první výskyt revmatoidní nodulózy byl popsán již v roce 1949, tedy dávno před zavedením methotrexátu do léčebného algoritmu RA.⁶ Vzácně nacházíme revmatoidní uzly i v oblasti laryngu, náhodně zjištěné bývají také na plicích nebo srdci a na dalších vnitřních orgánech.⁷

Biopsie typického revmatoidního uzlu se neprovádí. Histologicky se jedná o centrální fibrinoidní nekrózu následkem vaskulitidy malých cév. Vzácně mohou být revmatoidní uzly komplikovány bursitidou, rupturou šlachy nebo ulceracemi a rozvojem gangrény. Odlišit je třeba i další kožní léze, např. infekční nebo lymfoproliferativní příčiny během imunosupresivní léčby.⁸ Farmakologická ani chirurgická léčba revmatoidních uzlů není zcela účinná, uzly mají tendenci se vracet, zvětšovat se a tvořit se i na dalších místech.

REVMATOIDNÍ VASKULITIDA

Revmatoidní vaskulitida představuje potenciálně závažnou komplikaci a postihuje zhruba 2–5 % pacientů s RA. Má pestrý klinický obraz (**tab. 2**) projevující se v naprosté většině případů limitovanou formou s kožními lézemi – vyrážkou, ulceracemi a gangrénou – (~90 %), ale i neuropatií (~40 %), může dojít až k velmi vzácnému viscerálnímu poškození se systémovými projevy s vysokou mortalitou.⁹ Revmatoidní vaskulitida nejčastěji vzniká u pacientů s dlouhotrvajícím průběhem nemoci (> 10 let). Největším rizikem je vysoká koncentrace autoprotilátek, častěji postihuje muže

Tab. 1 Kožní projevy revmatoidní artritidy

Specifické projevy	Revmatoidní uzly
	Revmatoidní vaskulitida
	Revmatoidní neutrofilní dermatóza
Nespecifické projevy	Palisádová neutrofilní a granulomatózní dermatitida
	Intersticiální granulomatózní dermatitida
	Pyoderma gangrenosum
	Raynaudův fenomén
Nežádoucí účinky léčby	Fotosenzitivita, erytém
	Injekční a infuzní reakce
	Vaskulitida
	Ekzematózní dermatitida
	Psoriasiformní dermatitida
	Melanom a nemelanomové kožní nádory
Kožní infekce	

Zdroj: archiv autora



Obr. 1 Revmatoidní uzel u pacientky s revmatoidní artritidou nad proximální hranou ulny

Zdroj: archiv autora

Tab. 2 Klinické projevy revmatoidní vaskulitidy

Petechie
Purpura
Makulopapulózní exantém
Urtika
Hemoragické puchýře
Třískové hemoragie
Infarkty kolem nehtového lůžka
Gangrény prstů
Kožní ulcerace
Livedo reticularis
Atrophie blanche
Bywatersovy léze
Erythema elevatum diutinum

Zdroj: archiv autora

s aktivním a se závažným onemocněním charakterizovaným revmatoidní nodulózou, přítomností kloubních erozí a deformit.¹⁰ Revmatoidní vaskulitida se častěji vyskytuje u pacientů s Feltyho syndromem (triáda artritidy, splenomegalie a granulocytopenie), u kuřáků a pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami. V posledních letech se vlivem úspěšné léčby RA incidence revmatoidní vaskulitidy významně snížila.¹¹

Postiženy jsou malé až střední cévy. Různé typy vaskulitidy mohou být přítomny u stejného pacienta, nebo dokonce současně v téže biopsii. Revmatoidní vaskulitida malých cév je obecně leukocytoklastická vaskulitida charakterizovaná neutrofilními a méně eozinofilními infiltráty s rozpadem jader neutrofilů, extravazací erytrocytů a fibrinoidní nektrózou stěny cév.

Na kůži se revmatoidní vaskulitida klinicky projevuje různorodě (**obr. 2**), nejčastěji jako petechie, hmatná purpura, nespecifický makulopapulózní erytém, ale také jako hemoragické puchýře, přítomny mohou být i třískové hemoragie nebo infarkty kolem nehtového lůžka.¹² Na bříškách prstů a okolo nehtů mohou na podkladě leukocytoklastické vaskulitidy vznikat drobné lividní uzlíky zvané Bywatersovy léze, které většinou nevyžadují léčbu, protože se často vyskytují jen přechodně a jsou nebolestivé.¹³ Vzácně se popisují neutrofilní dermatózy, z nichž první byla popsána erythema elevatum diutinum, raritní forma leukocytoklastické vaskulitidy projevující se bolestivým, symetrickým výsevem fialových až červenohnědých, někdy nažloutlých papul nebo nodulů na končetinách.¹⁴ Jejich výskyt se popisuje u autoimunitních, zánětlivých, infekčních a nádorových onemocnění.

Postižení středních cév je histologicky neodlišitelné od polyarteriitidis nodosa, vzácně se uvádí nekrotizující granulomatózní vaskulitida připomínající erythema nodosum.¹² Mezi další vaskulitické projevy postižení středních cév patří kožní ulcerace (nejčastěji na laterálním kotníku) a gangrény prstů (**obr. 2**). Častěji se vyskytuje livedo reticularis nebo atrophie blanche (bílá atrofie), ale také urtikariální vaskulitida, která se hojí hyperpigmentací.

Vedle kožních projevů vaskulitidy se poměrně často manifestuje postižení periferních nervů v podobě mononeuritis multiplex nebo distální senzitivní neuropatie. Velmi vzácně dochází k rozvoji viscerální vaskulitidy se systémovými projevy.⁹ Laboratorní testy jsou nespecifické, jsou přítomny vysoké koncentrace reaktantů akutní fáze, leukocytóza, trombocytóza a anemie jako



Obr. 2 Heterogenní projevy revmatoidní vaskulitidy u pacientů s dlouhotrvající revmatoidní artritidou: **A)** infarkty kolem nehtového lůžka, **B)** gangréna prstů a **C)** bér-cové vředy
Zdroj: archiv autora

u chronických onemocnění, a často snížené hodnoty složek komplementu.

Chronický průběh revmatoidní vaskulitidy může být komplikován dalšími přidruženými faktory, jakými jsou žilní insuficience, otoky dolních končetin, úrazy nebo projevy dlouhodobé kortikoterapie, která zároveň zvyšuje riziko aterosklerózy. Nezbytná jsou preventivní kardiovaskulární opatření, antiagregační a hypolipidemická léčba, kontrola hypertenze a diabetu, zákaz kouření. V případě limitované vaskulitidy je dostačující léčba základního onemocnění, prevence poranění a lokální ošetřování kožních defektů. V případě progresivní systémové vaskulitidy je nezbytná vysokodávková kortikoterapie a imunosupresivní léčba, nejčastěji cyklofosamid.⁹ Obvykle se podávají infuze prostacyklinu. Úloha biologické léčby u revmatoidní vaskulitidy není jednoznačná, ale v případech refrakterního průběhu je možné úspěšně použít rituximab, v některých případech i jako indukční léčbu.¹⁵

REVMATOIDNÍ NEUTROFILNÍ DERMATÓZA

Revmatoidní neutrofilní dermatóza je vzácný kožní projev RA, který byl poprvé popsán v roce 1978.⁴ Častěji se vyskytuje u žen a klinicky je charakterizována erupcí symetrických nebolestivých erytematózních papul nebo plaků na extenzorových hranách kloubů rukou, předloktí, někdy i na trupu. Histologicky se jedná o kožní neutrofilní infiltrát bez přítomnosti vaskulitidy. Kožní projevy mohou někdy vymizet spontánně, jindy ustupují se zlepšením klinické aktivity RA.

PALISÁDOVÁ NEUTROFILNÍ A GRANULOMATÓZNÍ DERMATITIDA

Palisádová neutrofilní a granulomatózní dermatitida je u pacientů s RA velmi vzácná a je charakterizována mnohočetnými bolestivými nebo asymptomatickými červenými ložisky nebo papulami, které někdy mohou ulcerovat a tvořit hemoragické krusty, většinou zasahují horní končetiny.¹⁶ Histologicky se jedná o leukocytoklastickou vaskulitidu s neutrofilními a histiocytárními infiltráty, následkem je degenerace kolagenních vláken a tvorba palisádových granulomů.

INTERSTICIÁLNÍ GRANULOMATÓZNÍ DERMATITIDA

Intersticiální granulomatózní dermatitida je další granulomatózní dermatóza, která je spojována s RA, méně často i s jinými autoimunitními onemocněními.¹⁷ Častěji postihuje ženy středního věku a projevuje se jako dobře ohrani-

čené erytematózní papuly nebo ložiska, která se mohou spojovat v lineární konfiguraci; typicky se vyskytují na trupu a proximální části končetin. Histologicky se nachází v dermis převažující histiocyty obklopující ložiska degenerovaných kolagenních vláken. Neutrofilní leukocyty se nacházejí v malém množství, vaskulitida přítomna není. Jeden pacient může mít souběh obou granulomatózních dermatóz, stále se tak vede diskuse o tom, zda se jedná o dvě nosologické jednotky, nebo o dvě varianty téhož onemocnění.¹⁸

PYODERMA GANGRENOSUM

Pyoderma gangrenosum se typicky projevuje jako vřed nebo vředy s podminovanými okraji a lividním lemem (**obr. 3**). Léze obvykle začínají jako papula nebo pustula, která se rozšiřuje na nekrotický velký bolestivý vřed nepravidelného tvaru, který může dosáhnout velikosti 5 cm až 10 cm během několika málo týdnů.¹⁹ Jedná se o vzácnou ulcerující neutrofilní dermatózu, většinou se vyskytuje na dolních končetinách, postižena může být kůže kdekoliv, agresivní léze někdy mohou postihovat i fascie, svaly a šlachy. Diagnózu podpoří pozitivní test patergické reakce, kdy se kožní léze objeví v místě vpichu nebo po poškrábání sterilní jehlou. Diagnóza není vždy jednoduchá, protože neexistuje zlatý diagnostický standard. Nedávno byl navržen diagnostický skórovací systém PARACELSUS, který tvoří anglický akronym prvních písmen navržených kritérií odrážející výše zmíněný klinický obraz a jehož sna-

hou je odlišit pyoderma gangrenosum od typických bérkových vředů žilní etiologie a zhodnocení všech diferenciálních diagnostických aspektů.²⁰ Diagnostika je klinická, provádí se *per exclusionem*, biopsie je nezbytná k vyloučení jiné příčiny kožních vředů, zejména infekce, vaskulitidy nebo malignity. Pyoderma gangrenosum se kromě RA častěji pojí s idiopatickými střevními záněty nebo s hematologickými chorobami.

Histopatologické rysy jsou nespecifické, obvykle se vykazují smíšený buněčný infiltrát s převahou neutrofilních leukocytů. Patogeneze je multifaktoriální, zahrnuje genetickou predispozici, narušenou funkci neutrofilních leukocytů a aktivaci inflammasomu s tvorbou prozánětlivých cytokinů, převážně interleukinu (IL) 1 a 18.²¹ Léčebně se v mírnějších případech využívají lokální nebo intralezionální glukokortikoidy, důležitá je také lokální podpora epitelizace. V těžších případech je nezbytná systémová imunosupresivní léčba, vysokodávková kortikoterapie, cyklosporin, existují kazuistická sdělení o účinnosti biologické léčby blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) a receptoru pro IL-6 (IL-6R), včetně inhibitorů Janusových kináz (JAK).²²

RAYNAUDŮV FENOMÉN

Raynaudův fenomén představuje přehnanou vazospastickou reakci periferních cév na chlad nebo emocionální stres a typicky se projevuje akrálně, většinou na prstech rukou, opakujícími se s reverzibilními epizodami vyblednutí (ischemie), zmodrání (cyanóza) a zčervenání (reperfuze).



Obr. 3 Pyoderma gangrenosum u pacienta s revmatoidní artritidou

Zdroj: MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., Dermatologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V populaci převládá primární Raynaudův fenomén, postihuje až 5 % populace, častěji ženy a zpravidla nevede k ireverzibilnímu tkáňovému poškození.²³ V přítomnosti přidruženého onemocnění hovoříme o sekundárním Raynaudovu fenoménu, který se vyskytuje přibližně u 11 % jedinců s RA, zpravidla nekoreluje s aktivitou základního onemocnění a klinický průběh bývá mírnější ve srovnání např. s pacienty se systémovou sklerodermií.²⁴ Při těžkém průběhu vznikají trofické defekty, vředy či gangréna prstů. U pacientů s mírnou formou postačuje úprava životního stylu spolu s dalšími nefarmakologickými intervencemi (abstinence kouření, vyvarování se prochlazení a eliminace stresu). Farmakologicky se uplatňují s určitými limitacemi blokátory kalciových kanálů a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, účinnější jsou analoga prostaglandinů nebo antagonisté endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5, případně je možné zvážit sympatektomii.²⁴

LÉKY NAVOZENÉ KOŽNÍ NEŽÁDOUCÍ PROJEVY

Léčba antirevmatickými přípravky může být provázena kožními nežádoucími projevy (tab. 3). Po konvenčních chorobu modifikujících antirevmatických léčivech typu methotrexátu, leflunomidu nebo sulfasalazinu, ale i po antimalaricích se mohou objevit vyrážky, svědění kůže, fotosenzitivní dermatitida, v některých případech až kožní ulcerace. Nejčastěji se po methotrexátu může dostavit alopecie

(1–3 %). Velmi vzácně se může objevit Stevensův–Johnsonův syndrom, který při rozsáhlém postižení může vyústit až v toxickou epidermální nekrolýzu.²⁵ Důležité je zmínit, že před začátkem podávání sulfasalazinu je nutné pátrat po alergii na sulfonamidy, která zvyšuje rozvoj kožní nežádoucí reakce.

INJEKČNÍ A INFUZÍ REAKCE

V kontextu biologické léčby se relativně často setkáváme s reakcemi v místě vpichu, většinou kolem 10–20 %, a to nejčastěji v podobě svědění, bolesti, zarudnutí, podráždění, někdy i modřin nebo otoku v místě aplikace podkožně podávaného biologického léku. Obvykle se projeví během prvního měsíce a odeznívají do několika málo dnů, bývají většinou dobře zvládnutelné ledováním a antihistaminiky, většinou bez nutnosti biologickou léčbu ukončovat. Infuzní reakce bývají většinou mírné (bledost, škrábání v krku, kašel, nevolnost, palpitace atp.) a lze je zvládnout zpomalením rychlosti kapání infuze, podáním antihistaminik a hydrokortisonu.²⁶ Při vystupňované nebo anafylaktické reakci může otékat obličej a jazyk, dostavuje se dušnost a porucha vědomí. Aplikace biologické léčby se v těchto případech musí zastavit a dále se již nesmí podávat.

PARADOXNÍ IMUNOLOGICKÉ REAKCE

Paradoxní imunologické reakce jsou vzácně popisovány po biologické léčbě,

nejčastěji po inhibitech TNF. Jsou způsobeny nadměrnou tvorbou interferonu alfa a mohou být příčinou nového vzniku psoriázy, uveitidy, idiopatického střevního zánětu, ale také vaskulitidy, alopecie, sarkoidózy nebo dalších autoimunitních chorob.²⁷

DERMATITIDY

Při léčbě inhibitory TNF se uvádí až v 5 % případů rozvoj psoriasiformní dermatitidy, obvykle jako ložiskové formy nebo palmoplantární pustulózy (obr. 4).²⁸ Histologicky léze nelze odlišit od psoriázy, někdy může nálezn připomínat alergickou dermatitidu, seboroickou nebo atopickou dermatitidu, pityriasis rubra pilaris nebo lichen planus. Psoriasiformní dermatitida se zpravidla objeví během prvního roku léčby. Většinou není nutné léčbu ukončit, ke zlepšení může někdy vést přerušování léčby inhibitory TNF a topická léčba lupénky, ale při těžkém průběhu je vhodné léčbu inhibitorem TNF ukončit a změnit za přípravek s jiným mechanismem účinku.²⁸ Po léčbě inhibitory TNF se také častěji nově objeví nebo zhorší projevy ekzému na kůži.

LEUKOCYTOTOKLASTICKÁ VASKULITIDA

Leukocytoklastická vaskulitida se častěji může objevit při léčbě TNF inhibitory než při použití ostatních biologických přípravků.²⁹ Většinou vede k ukončení této léčby.

Tab. 3 Kožní nežádoucí projevy antirevmatické léčby

Kožní nežádoucí reakce	Léčebná opatření
Exantém	Kryoterapie, antihistaminika
Pruritus	Kryoterapie, antihistaminika, topická léčba
Fotosenzitivní dermatitida	Kryoterapie, antihistaminika, topická léčba
Kožní ulcerace	Lokální léčba, ukončení přípravku
Alopecie	Topická léčba, redukce dávky <i>nebo</i> přerušování podávání přípravku / změna přípravku
Stevensův–Johnsonův syndrom	Ukončení podávání přípravku
Toxická epidermální nekrolýza	Ukončení podávání přípravku
Injekční a infuzní reakce	Premedikace (paracetamol, antihistaminika a glukokortikoidy)
Psoriasiformní dermatitida	Topická léčba, redukce dávky, přerušování podávání přípravku <i>nebo</i> změna přípravku
Léky indukovaný lupus	Topická léčba, ukončení podávání přípravku
Atopický ekzém	Topická léčba
Leukocytoklastická vaskulitida	Systémová kortikoterapie, přerušování léčby, změna přípravku
Melanom a nemelanomové kožní nádory	Preventivní opatření, pravidelné dermatologické kontroly, přerušování léčby
Kožní infekce (virové, bakteriální)	Dermatologické kontroly, topická <i>nebo</i> systémová antimikrobiální / antivirová léčba

Zdroj: archiv autora



Obr. 4 Psoriasiformní dermatitida charakteru plantární pustulózy u pacienta s revmatoidní artritidou na biologické léčbě inhibitory TNF

TNF – tumor nekrotizující faktor

Zdroj: archiv autora

LÉKY INDUKOVANÝ LUPUS ERYTHEMATODES

Léky indukovaný lupus zahrnuje klinické projevy podobné systémovému lupus erythematos, ale většinou bez závažných komplikací.³⁰ Častější je asymptomatické narušení imunologické odpovědi s pozitivitou antinukleárních protilátek nebo protilátek proti dvouvláknové DNA, typicky také antihistaminové protilátky. Obvykle není v těchto případech nutné měnit zavedenou léčbu, ale v případě, že se objeví symptomy lupus-like syndromu, je doporučováno biologickou léčbu ukončit.

NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ NÁDORY

Nemelanomové kožní nádory mohou být u pacientů s RA léčených inhibitory TNF na podkladě recentní metaanalýzy četnější,³¹ proto je nezbytné rizikové pacienty pečlivě sledovat. Zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů může být navíc

spojeno s léčbou methotrexátem, a to v závislosti na jeho kumulativní dávce.³²

MELANOM

Melanom byl v minulosti pozorován zhruba dvakrát častěji u pacientů s RA na biologické léčbě, ale rozsáhlá analýza z 11 evropských registrů biologické léčby z poslední doby zvýšený výskyt melanomu po žádném z biologických přípravků neuvádí.^{33,34} Nicméně recentní postmarketingová analýza odhalila o 58 % vyšší riziko melanomu po abataceptu oproti ostatním biologickým přípravkům.³⁵ Je proto nezbytné na riziko vzniku melanomu myslet a nepodceňovat prevenci a pravidelné dermatologické kontroly v případě suspektního nálezu.

KOŽNÍ INFEKCE

Kožní infekce jsou při podávání biologické a cílené syntetické léčby relativně časté, riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími

imunosupresivními léky, s věkem a přidruženými chorobami, jakými jsou např. diabetes mellitus, chronická onemocnění plic, alkoholismus, malnutrice atd. Mezi nejčastější bakteriální kožní infekce patří stafylokokové infekce, které se manifestují v podobě folikulitidy, erysipelu, celulitidy nebo abscesů. Kožní infekce většinou nevedou k přerušení léčby.³⁶ Kandidóvé infekce postihují kůži častěji, pokud je souběžně s biologickou léčbou podávána kortikoterapie. V rámci virových infekcí se při TNF blokující léčbě může objevit herpes zoster (většinou méně než 1 případ na 100 pacientoroků), který je častější při léčbě inhibitory JAK (3–4 případy na 100 pacientoroků).^{36,37} Riziko výskytu herpes zoster se zvyšuje s věkem, při souběžné kortikoterapii a podávání methotrexátu. Imunosupresivní léčba může přispívat k diseminaci infekce, bakteriální superinfekci, případně postherpetickému neuralgickému syndromu. Nedávno byl po tofacitinibu popsán vzácný Ramsayův–Huntův syndrom, který vzniká v důsledku reaktivace viru *Varicella zoster* a je provázen herpetickou kožní vyrážkou na obličeji, případně na uchu, ztrátou sluchu, závratěmi a parézou lícního nervu.³⁸ Před zahájením léčby inhibitory JAK je doporučována vakcinace proti herpes zoster, ideálně přípravkem Shingrix.³⁹

ZÁVĚR

Revmatoidní artritida bývá poměrně často asociována s výskytem kožních projevů, nejčastěji se vyskytují revmatoidní uzly, které mohou představovat rizikový faktor závažného onemocnění. V některých případech se může objevit revmatoidní nodulóza navozená methotrexátem. Revmatoidní vaskulitida je vzácnou komplikací, ve většině případů je limitovaná na kůži, může být provázena neuropatií, velmi vzácně se mohou dostavit systémové projevy a orgánové postižení. V menší míře se mohou u RA objevit neutrofilní dermatózy nebo granulomatózní kožní projevy. Je třeba odlišit poměrně široké spektrum nežádoucích kožních projevů antirevmatické léčby. Základem úspěšné terapie je včasné rozpoznání a diagnostika kožních projevů, pro kterou je nezbytná mezioborová spolupráce revmatologa a dermatologa.

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace (023728). Poděkování patří MUDr. Ondřeji Kodetovi, Ph.D., z Dermatologické kliniky VFN v Praze za odbornou konzultaci.

LITERATURA

- Šenolt L. Revmatoidní artritida. *Vnitr Lek* 2018;64:98–106.
- Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* 2021;20:102776.
- Sánchez-Cárdenas G, Contreras-Yáñez I, Guaracha-Basáñez G, et al. Cutaneous manifestations are frequent and diverse among patients with rheumatoid arthritis and impact their quality of life: a cross-sectional study in a cohort of patients with recent-onset disease. *Clin Rheumatol* 2021;40:3581–3590.
- Hata T, Kavanaugh A. Rheumatoid arthritis in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24:430–437.
- Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev* 2011;11:123–131.
- Bywaters EG. A Variant of rheumatoid arthritis resembling palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis* 1949;8:1–30.
- Suzuki A, Morita S, Ohshima M, et al. Simultaneous occurrence of accelerated nodulosis in lungs, liver, and kidneys, and acute exacerbation of interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis: an autopsy case report. *BMC Pulm Med* 2022;22:10.
- Nakamura T, Inaba M, Yoshinaga T, et al. Nodules in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate treatment. *Mod Rheumatol* 2015;25:812–813.
- Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:63–70.
- Voskuyl AE, Zwiderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190–192.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001.
- Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002;147:905–913.
- Herron MD, Florell S. What is your diagnosis? Bywaters lesions of rheumatoid vasculitis. *Cutis* 2003;71:439, 462, 464.
- Zhao J, Wang Y. Erythema elevatum diutinum: an unusual cutaneous vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020 [online ahead of print].
- Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, et al. Rituximab therapy for systemic rheumatoid vasculitis: indications, outcomes, and adverse events. *J Rheumatol* 2020;47:518–523.
- Cardenas-de la Garza JA, Arvizu-Rivera RI, Skinner-Taylor CM, et al. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1570–1571.
- Peroni A, Colato C, Schena D, et al. Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern. *Br J Dermatol* 2012;166:775–783.
- Kern M, Shiver MB, Addis KM, et al. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis/interstitial granulomatous dermatitis overlap: a striking clinical and histologic presentation with “burning rope sign” and subsequent mirror-image contralateral recurrence. *Am J Dermatopathol* 2017;39:e141–e146.
- Brooklyn T, Dunnill G, Robert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *Brit Med J* 2006;333:181–184.
- Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al. The PARACELsus score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2019;180:615–620.
- Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:691–698.
- Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, et al. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:157–161.
- Nawaz I, Nawaz Y, Nawaz E, et al. Raynaud's phenomenon: reviewing the pathophysiology and management strategies. *Cureus* 2022;14:e21681.
- Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:752–754.
- Hassikou H, El Haouri M, Tabache F, et al. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:597–599.
- Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:383–389.
- Jani M, Dixon WG, Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1896–1907.
- Brown G, Wang E, Leon A, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:334–341.
- Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, et al. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012;87:739–745.
- Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, et al. Drug-induced lupus: traditional and new concepts. *Autoimmun Rev* 2018;17:912–918.
- Wang JL, Yin WJ, Zhou LY, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2020;39:769–778.
- Lange E, Blizzard L, Venn A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1594–600.
- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886–2895.
- Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:386–391.
- De Gernay S, Bagheri H, Despas F, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:2360–2367.
- Pasady SR, Knabel D, Fernandez AP, et al. Cutaneous adverse effects of biologic medications. *Cleve Clin J Med* 2020;87:288–299.
- Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: is expectation the root of all headache? *Drugs* 2020;80:1183–1201.
- Kobak S. Tofacitinib-induced Ramsay-Hunt syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Curr Drug Saf* 2021;16:107–109.
- Winthrop KL, Tanaka Y, Lee EB, et al. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:162–172.