

Paradoksalna reakcja skórna u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF- α

Aleksandra Mokrzycka^{1,A,B,D,F}

ORCID: 0009-0004-9168-9479

Piotr Dąbrowski^{2,3,C,E,F}

ORCID: 0000-0001-5082-5391

Bogdan Kolarz^{2,3,C,E,F}

ORCID: 0000-0001-8496-6846

¹ Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Świętej Jadwigi Królowej w Rzeszowie,

² Zakład Reumatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski,

³ Klinika Reumatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Świętej Jadwigi Królowej w Rzeszowie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych,

D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v31.3.2025/a.mokrzycka/p.dabrowski/b.kolarz



STRESZCZENIE

Paradoksalna reakcja skórna u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF- α

Mokrzycka A.¹, Dąbrowski P.^{2,3}, Kolarz B.^{2,3}

¹ Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Świętej Jadwigi Królowej w Rzeszowie; ² Zakład Reumatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski; ³ Klinika Reumatologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Świętej Jadwigi Królowej w Rzeszowie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się postępującym uszkodzeniem stawów na podłożu postępującego procesu zapalnego. Wprowadzenie terapii innowacyjnych, w tym leków biologicznych, znacząco poprawiło jakość życia pacjentów, poprzez ograniczenie nasilenia destrukcji stawów i spowolnienie progresji choroby. U niektórych pacjentów poddanych terapii biologicznej mogą wystąpić działania niepożądane, w tym miejscowe reakcje skórne w miejscu podania leku oraz znacznie rzadziej zmiany uogólnione, jak wystąpienie łuszczycy de novo i inne paradoksalne reakcje skórne. W pracy opisano 2 przypadki pacjentek z wieloletnim wywiadem RZS (68-letniej oraz 73-letniej), u których podanie leków z grupy inhibitorów TNF- α (u pierwszej Certolizumabu pegol, u drugiej Etanerceptu) doprowadziło do wystąpienia pokrzywki alergicznej oraz łuszczycy paradoksalnej. Po przerwaniu terapii tymi lekami obserwowano stopniowe ustępowanie objawów, co pozwoliło na zastosowanie alternatywnego leczenia Tocilizumabem – lekiem z grupy inhibitorów IL-6. Użytkowano redukcję objawów choroby oraz regresję objawów skórnych. Według danych literaturowych, zastosowanie w kolejnej linii terapii leku o tym samym mechanizmie działania wiązałoby się z większym ryzykiem nawrotu zmian łuszczycowych.

Przedstawione przypadki podkreślają konieczność uważnego monitorowania działań niepożądanych leków stosowanych w terapii biologicznej, zwłaszcza w aspekcie indukcji powikłań skórnych, nie tylko miejscowych, ale także uogólnionych.

ABSTRACT

Paradoxical Skin Reaction in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with TNF- α Inhibitors

Mokrzycka A.¹, Dąbrowski P.^{2,3}, Kolarz B.^{2,3}

¹ Clinical Voivodeship Hospital No. 2 named after St Jadwiga the Queen in Rzeszów, Poland; ² Department of Rheumatology, Clinical Voivodeship Hospital No. 2 named after St Jadwiga the Queen in Rzeszów, Poland; ³ Department of Rheumatology, Collegium Medicum, University of Rzeszów, Poland

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by progressive joint damage driven by ongoing inflammation. The introduction of innovative therapies, including biologic agents, has significantly improved patients' quality of life by reducing joint destruction and slowing disease progression. However, adverse effects, including localized skin reactions at the injection site and less frequently generalized reactions such as de novo psoriasis and other paradoxical skin manifestations, can occur during biologic treatment. This study presents a case report analysis of female patients with long-standing RA (aged 68 and 73) who developed allergic urticaria and paradoxical psoriasis after receiving TNF- α inhibitors (Certolizumab pegol and Etanercept, respectively). Following the discontinuation of the TNF- α inhibitors, gradual resolution of skin symptoms was observed. Alternative treatment with Tocilizumab, an IL-6 receptor antagonist, resulted in clinical improvement and regression of skin lesions. Literature data indicate that reintroducing another TNF- α inhibitor in subsequent treatment lines is associated with a higher risk of psoriasis recurrence. These cases highlight the importance of vigilant monitoring for adverse effects associated with biologic therapies, particularly in the context of generalized skin complications. This report contributes to the understanding of potential mechanisms underlying these reactions and provides insights into therapeutic strategies for managing such complications. Implementing interdisciplinary collaboration and medical education

Praca ta wnosi wkład w zrozumienie mechanizmów ewentualnych powikłań terapii biologicznych oraz podaje przykłady standardów postępowania w tych przypadkach.

Wdrożenie interdyscyplinarnej współpracy i edukacji medycznej może znacząco poprawić wyniki leczenia i jakość życia pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, w tym RZS.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, paradoksalne reakcje skórne, łuszczyca, inhibitory TNF- α , leczenie biologiczne.

can significantly enhance treatment outcomes and the quality of life for patients with autoimmune diseases, including RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, paradoxical skin reactions, psoriasis, TNF- α inhibitors, biological therapy.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła układowa choroba autoimmunologiczna, która charakteryzuje się postępującym uszkodzeniem błony maziowej stawów. W przebiegu toczącego się przewlekłego stanu zapalnego dochodzi do obrzęku, deformacji i utraty funkcji stawów. Reumatoidalne zapalenie stawów dotyczy znacznego odsetka światowej populacji – jest to najczęstsza układowa choroba tkanki łącznej. Może wystąpić w każdym wieku, zazwyczaj jednak rozpoczyna się między 40 a 60 rokiem życia. Mechanizm choroby opiera się na przewlekłym zapaleniu błony maziowej, wywołanym nieprawidłową odpowiedzią układu odpornościowego. W patogenezie RZS kluczową rolę odgrywają cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów TNF- α i interleukiny: IL-1 i IL-6, które nasilają procesy zapalne i destrukcyjne w stawach [1, 2].

Reumatoidalne zapalenie stawów może prowadzić do powikłań ogólnoustrojowych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, śródmiąższowe włóknienie płuc, osteoporoza, zaburzenia hematologiczne [3]. Terapia obejmuje m.in. klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs), jak: Metotreksat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazyna, leki drobnocząsteczkowe z grupy inhibitorów JAK-kinaz oraz leki biologiczne (bDMARDs): inhibitory TNF- α , inhibitory IL-1, IL-6 i cząsteczek kostymulujących oraz leki blokujące limfocyty B.

Leki innowacyjne, w tym terapia biologiczna, odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu objawów choroby i umożliwiają u znacznej części chorych uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby [4, 5]. Pomimo ich wysokiej skuteczności, leczenie nie jest pozbawione ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, do których należą miejscowe reakcje skórne oraz tzw. skórne reakcje paradoksalne. Do indukowanych skórnych zmian uogólnionych zalicza się wykwity przypominające łuszcycę, które mogą znacząco wpływać na przebieg leczenia i jakość życia pacjentów. Klinicznie zmiany te mogą przybierać różną morfologię, w tym łuszczyca plackowatej, łuszczyca krostkowej (szczególnie na dłoniach i podeszwach), erythrodermii łuszczykowej [6, 7]. Mechanizmy leżące u podłoża tych reakcji nie są w pełni poznane. Przypuszcza

się, że wynikają z zaburzenia równowagi cytokinowej pomiędzy stężeniem TNF- α a aktywnością subpopulacji limfocytów Th17 i nadprodukcji IL-17/IL-22. Zmiany obejmują także nieprawidłowości funkcji komórek dendrytycznych i keratynocytów [8]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadków pacjentów, u których rozwój paradoksalnej łuszczyki w następstwie terapii lekami z grupy anty-TNF wymusił zmianę strategii leczenia [9, 10].

Opis przypadków

Przypadek 1

Kobieta, lat 68, z wieloletnim wywiadem RZS – diagnoza w 2011 r. – była w przeszłości leczona różnymi lekami z grupy DMARDs, w tym MTX i Leflunomidem, z dobrą odpowiedzią kliniczną, utrzymującą się do września 2024 r. W tym czasie doszło do nasilenia objawów choroby: pacjentka zgłaszała nasilony ból drobnych stawów rąk, nadgarstków, kolanowych oraz stawu barkowego lewego. Dodatkowo występowała długotrwała sztywność poranna oraz pogorszenie sprawności ogólnej. Badania laboratoryjne wykazały podwyższenie wskaźników stanu zapalnego, w tym OB i białka CRP. Chora została skierowana do Kliniki Reumatologii w Rzeszowie, gdzie wykonano podstawową oraz poszerzoną diagnostykę laboratoryjną i obrazową, stwierdzając wysoką aktywność choroby, ocenioną przy użyciu wskaźnika DAS28 na 6,6 (LBS 15, LOS 3, VAS pacjenta 60, OB 85 mm/h). W ocenie radiologicznej zajętych chorobą stawów nie stwierdzono obecności nadżerek. Wykluczono zakażenia WZW, HIV, oportunistyczne oraz kontakt z gruźlicą. W leczeniu pacjentka otrzymała kilka pulsów Solu-Medrolu, co pozwoliło uzyskać przejściową poprawę kliniczną. Na kontrolnej wizycie po 4 tygodniach dokonano ponownej oceny aktywności choroby przy pomocy wskaźnika DAS28, który oszacowano na 6,57 (LBS 19, LOS 5, VAS pacjenta 60, OB 49 mm/h). Z uwagi na stwierdzoną nieskuteczność terapii dwoma klasycznymi DMARDs oraz dużą aktywność choroby w 2-krotnej ocenie, pacjentkę zakwalifikowano do leczenia biologicznego. Po szczegółowej ocenie klinicznej zdecydowano się na zastosowanie Certolizumabu pegol, inhibitora TNF- α , jako leku pierwszej linii, który

chora otrzymała 21.08.2024. Po kilku dniach od podania pierwszej dawki pacjentka zgłosiła pojawienie się nowych zmian skórnych w postaci rozszianych zmian pokrzywkowych na skórze tułowia i kończyn oraz dodatkowo rumieniowych, złuszcających blaszek na owłosionej skórze głowy, tułowiu oraz kończynach dolnych. Chora była konsultowana dermatologicznie, postawiono diagnozę pokrzywki alergicznej oraz paradoksalnej łuszczycy indukowanej inhibitorem TNF- α (fot. 1, 2, 3).

Ze względu na charakter i nasilenie zmian skórnych, Certolizumab pegol został odstawiony, wdrożono leki p-histaminowe, a gdy zmiany ustąpiły, po 6 tygodniach obserwacji zdecydowano o zmianie leku w Programie Leczenia Biologicznego z powodu udokumentowania działań niepożądanych terapii. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia lekiem o odmiennym mechanizmie działania – antagonistą receptora IL-6 (Tocilizumab) w formie podskórnej. Lek w dawce 162 mg podawanej w odstępach cotygo-



Fotografia 1. Pokrzywka alergiczna – rumieniowe zmiany na skórze brzucha



Fotografia 2. Paradoksalna łuszczycyca – złuszczenie się skóry na podszewie stopy



Fotografia 3. Pokrzywka alergiczna – rumieniowo-obrzękowe zmiany na skórze pleców

dniowych był dobrze tolerowany. Po 12 tygodniach leczenia uzyskano remisję kliniczną choroby w postaci ustąpienia bólu/obrzęku w zajętych chorobą stawach oraz normalizacji wykładników stanu zapalnego.

Przypadek 2

Kobieta, lat 72, z rozpoznaniem wielostawowego RZS postawionym w 2012 r., leczona dotychczas różnymi lekami z grupy csDMARDs, w tym MTX do października 2018 r. – do czasu wystąpienia objawów nietolerancji pokarmowej, objawiającej się biegunkami i wymiotami. Kolejnym zastosowanym lekiem był Leflunomid, stosowany przez ok. 12 miesięcy, odstawiony z podobnych przyczyn co MTX. Terapię kontynuowano Sulfasalazyną w skojarzeniu z glikokortykosteroidem (Metypred 8 mg/d), która w ocenie 3-miesięcznej nie przyniosła oczekiwanej poprawy. Pacjentka odbyła 2 wizyty w Poradni Reumatologicznej z dokonaniem oceny aktywności choroby oraz poszerzonej diagnostyki zgodnie z wymogami Programów Lekowych.

Z uwagi na dwukrotnie potwierdzoną wysoką aktywność choroby (DAS28 > 5,1) oraz nieskuteczność leczenia co najmniej 2 lekami csDMARDs, w tym MTX, pacjentka została w maju 2021 r. zakwalifikowana do leczenia biologicznego zgodnie z kryteriami Programu Lekowego B.33 oraz zaleceniami EULAR.

Z uwagi na preferencję terapii doustnej, brak obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego

oraz czynników zwiększonego ryzyka zakrzepicy, lekiem I rzutu był Baricytynib z grupy inhibitorów JAK-kinaz. Lek był dobrze tolerowany i skuteczny – już w 3-miesięcznej obserwacji udało się uzyskać stan klinicznej remisji choroby z DAS28 < 2,6. Po opublikowaniu alertów i rewizji zaleceń EULAR z 2022 r. [12] przedyskutowano z chorą potencjalne korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia wyżej wymienionym lekiem, pozostając przy dotychczasowej skutecznej terapii. Leczenie przerwano po wystąpieniu epizodu zatorowości płucnej w czerwcu 2024 r., skutecznie leczonej szpitalnie na oddziale kardiologii przy użyciu heparyny niefrakcjonowanej (HNF) z kontynuacją riiwaroksabaniem. Po przerwie w leczeniu i ustabilizowaniu stanu klinicznego chorej, wobec nadal aktywnej choroby stawów, podjęto decyzję o zmianie terapii 2 linii, wybierając Etanercept z grupy inhibitorów TNF- α .

Po podaniu pierwszej dawki Etanerceptu pacjentka nie zgłaszała działań niepożądanych. Dopiero podczas wizyty monitorującej w programie lekowym RZS po 3 miesiącach terapii, zgłosiła pojawienie się zmian skórnych w postaci rumieniowych blaszek na klatce piersiowej – plecach, brzuchu – i kończynach dolnych, których morfologia sugerowała zmiany łuszczycowe (fot. 4, 5, 6).

W trakcie konsultacji dermatologicznej potwierdzono charakter zmian typowych dla łuszczycy odwróconej. Pomimo klinicznej skuteczności w łagodzeniu objawów RZS, Etanercept został początkowo wstrzymany, a po konsultacji dermatologicznej odstawiony i zalecono wdrożenie leków p-histaminowych w celu złagodzenia świądu i nadreaktywności skóry. W listopadzie 2024 r. po ustąpieniu zmian skórnych po odstawieniu leku je wywołującego (Etanerceptu), dokonano zmiany bDMARDs na antagonistę receptora IL-6 (tocilizumab) w postaci podskórnej, uzyskując w 3-miesięcznej ocenie niską aktywność RZS w oparciu o ocenę wskaźnika DAS28.



Fotografia 4. Paradoksalna łuszczycyca odwrócona – rumieniowe blaszki na brzuchu



Fotografia 5. Paradoksalna łuszczycyca odwrócona – rumieniowe zmiany na kończynach dolnych



Fotografia 6. Paradoksalna łuszczycyca odwrócona – rumieniowe blaszki na plecach

Dyskusja

Paradoksalne reakcje skórne, takie jak łuszczyca, są rzadkimi, lecz dobrze udokumentowanymi powikłaniami terapii inhibitorami TNF- α . W literaturze wskazuje się, że blokada TNF- α , jednej z kluczowych cytokin prozapalnych, może wywoływać paradoksalną aktywację innych ścieżek immunologicznych. TNF- α odgrywa ważną rolę w regulacji równowagi między różnymi populacjami limfocytów T [7, 11]. Paradoksalne reakcje skórne mogą wystąpić u ok. 5% pacjentów poddawanych terapii anty-TNF, w postaci nowych zmian łuszczykowych lub jako zaostrzenie istniejących już zmian skórnych (łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, łuszczyca plackowata, łuszczyca kropelkowa) [5], co wskazuje na złożoność mechanizmów immunologicznych [2, 7, 11].

Mechanizmy reakcji paradoksalnych obserwowane w trakcie terapii inhibitorami TNF- α , są wynikiem zakłócenia równowagi cytokinowej (TNF- α vs IFN- α), nadreaktywności limfocytów Th17 oraz nadprodukcji cytokin, takich jak IL-17 i IL-22. Zjawiska te prowadzą do istotnych zmian w funkcji komórek dendrytycznych i keratynocytów, skutkując aktywacją prozapalnych szlaków molekularnych, takich jak IFN- α /STAT1, IL-17/IL-23 oraz NF- κ B. W konsekwencji rozwijają się kliniczne objawy łuszczycy i innych reakcji skórnych.

Podczas terapii inhibitorami TNF- α dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy TNF- α a innymi szlakami sygnałowymi układu immunologicznego, co prowadzi do nadreaktywności wybranych ścieżek prozapalnych i manifestuje się wystąpieniem paradoksalnych reakcji skórnych [1, 11]. TNF- α , fizjologicznie hamujący aktywność IFN- α – cytokiny wydzielanej przez plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC) w odpowiedzi na infekcje wirusowe, traci swoje działanie pod wpływem swoistej blokady. Powoduje to nadprodukcję IFN- α , który aktywuje limfocyty T cytotoksyczne i stymuluje keratynocyty do nadmiernej proliferacji, charakterystycznej dla łuszczycy. TNF- α odgrywa kluczową rolę w regulacji równowagi między subpopulacjami limfocytów T pomocniczych (Th1, Th17 i Th2). Jego hamowanie prowadzi do przewagi Th17, która skutkuje nadprodukcją IL-17 i IL-22. Interleukina 17 aktywuje keratynocyty do syntezy cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i IL-6, natomiast IL-22 stymuluje ich proliferację, co prowadzi do powstawania blaszek łuszczykowych [2, 7, 8].

Pod wpływem inhibitorów TNF- α keratynocyty stają się nadreaktywne, produkując mediatory zapalne, takie jak CXCL10 (IP-10) i CCL20, które rekrutują komórki dendrytyczne i limfocyty T. To nasila reakcję zapalną w skórze, co prowadzi do progresji zmian łuszczykowych. TNF- α , a poprzez receptor TNFR2 wpływa także na modulację limfocytów T regulatorowych (Treg),

które tłumią odpowiedzi autoimmunologiczne. Inhibicja TNFR2 osłabia funkcję Treg, co dodatkowo nasila procesy zapalne w obrębie skóry [5, 8]. U podłoża reakcji paradoksalnych leżą również inne szlaki molekularne. Interferon α aktywuje białka STAT1 i STAT2, indukując transkrypcję genów prozapalnych. Wzmocniona aktywność STAT1 w keratynocytach i komórkach dendrytycznych jest silnie związana z rozwojem blaszek łuszczykowych. Limfocyty Th17, aktywowane przez IL-23, produkują IL-17, która pobudza keratynocyty i fibroblasty do wydzielania chemokin, takich jak IL-8, co przyciąga neutrofile. Neutrofile gromadzą się w skórze, tworząc mikroropnie Munro, charakterystyczne dla łuszczycy krostkowej. Szlak NF- κ B, zazwyczaj hamowany przez inhibitory TNF- α , może w pewnych sytuacjach ulegać niekontrolowanej aktywacji, co przyczynia się do utrwalenia stanu zapalnego i powstawania zmian skórnych [1, 8].

Podsumowując, zrozumienie molekularnych mechanizmów paradoksalnych reakcji skórnych ma kluczowe znaczenie dla identyfikacji pacjentów narażonych na to powikłanie oraz opracowania bardziej spersonalizowanych strategii leczniczych. Pacjenci z RZS wymagają indywidualnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego historię choroby, odpowiedź na leczenie oraz oszacowanie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych terapii [1, 2, 8, 11, 12].

Paradoksalna łuszczyca, czyli wystąpienie zmian łuszczykowych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α , stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne, zwłaszcza w kontekście leczenia RZS [12, 13].

Zalecenia EULAR 2023, dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (PsA), proponują czterofazowe podejście terapeutyczne, uwzględniające fenotyp kliniczny, stopień aktywności choroby i odpowiedź na leczenie. Wśród nich kluczową rolę odgrywają inhibitory TNF- α (np. Adalimumab, Infliksymab, Certolizumab pegol, Golimumab). Stanowią one rekomendowany wybór szczególnie u pacjentów z dominującym zajęciem stawów obwodowych, obecnością daktylitis lub entezopatii.

Mimo że zgodnie z rekomendacjami EULAR 2023, dotyczącymi leczenia łuszczykowego zapalenia stawów, inhibitory TNF- α są skuteczne w terapii łuszczycy i łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), u niektórych pacjentów mogą wywoływać nowe zmiany łuszczykowe. Paradoksalna łuszczyca występuje u ok. 1,5–5% pacjentów otrzymujących inhibitory TNF- α . Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany, ale sugeruje się, że blokada TNF- α może prowadzić do nadmiernej aktywacji interferonu typu I przez plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC), co przyczynia się do rozwoju zmian łuszczykowych [13].

Należy wyraźnie podkreślić, że TNF- α odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy, a jego blokowanie stanowi jeden z fundamentów skutecznej terapii tej choroby.

Leki anty-TNF, takie jak infliksymab, etanercept, certolizumab czy adalimumab, należą do najlepiej udokumentowanych terapii biologicznych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy oraz ŁZS. Choć istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach paradoksalnego nasilenia zmian skórnych pod wpływem tej grupy leków, nie zmienia to ich ugruntowanej pozycji skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych w leczeniu zarówno RZS, jak i ŁZS.

Leczenie łuszczycy paradoksalnej jest często wyzwaniem dla klinicysty i wymaga co najmniej zamiany stosowanego dotąd inhibitora TNF- α lub bezpieczniejszej zmiany bDMARD na lek o innym mechanizmie działania. Przy zastosowaniu w terapii kolejnego leku z tej grupy w większym odsetku przypadków obserwowano ponowną indukcję zmian skórnych [1, 2, 4, 5, 7].

W sytuacji, gdy leczenie inhibitorami TNF- α staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane, lepszą opcją wydaje się zmiana terapii na lek o innym mechanizmie działania. Jedną z kluczowych alternatyw, zwłaszcza wśród pacjentów powyżej 65 roku życia, z obciążającym wywiadem lub czynnikami ryzyka zakrzepicy lub chorób sercowo-naczyniowych, osób palących obecnie lub w przeszłości, a zwłaszcza nietolerujących terapii skojarzonej z MTX, jest Tocilizumab – inhibitor receptora IL-6 [1, 2, 3, 5, 9]. Lek ten blokuje sygnalizację IL-6, która również odgrywa istotną rolę w procesach zapalnych i destrukcji stawów u pacjentów z RZS. W licznych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność tocilizumabu także w 2 linii u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie inhibitorami TNF- α , zwłaszcza wymagających leczenia monoterapią [1, 3, 9].

Po wykluczeniu przeciwwskazań, alternatywą w terapii dla chorych na RZS są także inhibitory JAK-kinaz: tofacitinib, baricitinib, upadacynib i filgotynib oraz rituksimab, blokujący swoistą subpopulację limfocytów B [10, 11].

Zarówno lekarze, jak i pacjenci powinni być świadomi potencjalnych działań niepożądanych innowacyjnych terapii. Przedstawienie pacjentom objawów wymagających niezwłocznej konsultacji specjalistycznej, może znacząco przyczynić się do wcześniejszego wykrycia ewentualnych powikłań i wdrożenia odpowiednich działań prewencyjnych [11].

Wnioski

Paradoksalne reakcje skórne na leki z grupy inhibitorów TNF- α są istotnym wyzwaniem terapeutycznym

dla klinicystów [5]. Opisane przypadki pokazują, że leki takie jak certolizumab i etanercept, które są skuteczne w leczeniu RZS, mogą również prowadzić do rzadkich, ale istotnych działań niepożądanych [10]. Paradoksalne reakcje skórne, takie jak łuszczycyca, podkreślają wielopłaszczyznowy wpływ leków na układ immunologiczny. Znajomość tych reakcji jest kluczowa z perspektywy klinicznej, ponieważ ich wczesna identyfikacja oraz wdrożenie odpowiednich strategii terapeutycznych, mogą znacząco wpłynąć na skuteczność leczenia oraz istotną poprawę jakości życia pacjentów [7].

W przypadku opisanych pacjentek kluczowe było szybkie przerwanie leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α oraz zmiana terapii na lek o innym mechanizmie działania. W opisanych przypadkach był to tocilizumab, co pozwoliło uniknąć dalszych komplikacji [8]. Regularne monitorowanie pacjentów leczonych biologicznie jest niezbędne do wykrycia wczesnych objawów działań niepożądanych. Sukces terapeutyczny w opisanych przypadkach był możliwy dzięki efektywnej współpracy między specjalistami z 2 różnych dziedzin medycyny – dermatologii i reumatologii [5, 10].

Paradoksalne reakcje są zjawiskiem coraz lepiej poznanym, natomiast mechanizmy leżące u jego podstaw wciąż pozostają częściowo niewyjaśnione. Dalsze badania w tej dziedzinie mogłyby pomóc w identyfikacji pacjentów podatnych na te reakcje, co umożliwiłoby wdrożenie zindywidualizowanego leczenia [1]. Zrozumienie genetycznych i immunologicznych czynników ryzyka może w przyszłości pomóc w identyfikacji pacjentów szczególnie predysponowanych do wystąpienia tego zjawiska oraz przyczynić się do opracowania bardziej spersonalizowanych strategii terapeutycznych [11, 12, 13].

W przyszłości dalsze badania nad mechanizmami tych reakcji mogą pomóc w precyzyjniejszej indywidualizacji ryzyka u pacjentów oraz opracowywaniu bardziej ukierunkowanych metod leczenia [10]. Przedstawione przypadki wskazują także na złożoność terapii biologicznej w RZS i konieczność stałego monitorowania chorych w aspekcie potencjalnie możliwych efektów ubocznych terapii [2]. Podkreśla się także wagę terapii spersonalizowanej, która wymaga elastycznego podejścia, uwzględniającego zarówno skuteczność kliniczną, jak i tolerancję pacjenta. Dostępność innowacyjnych terapii RZS otwiera możliwość lepszego ich dostosowania do indywidualnych potrzeb chorego [5, 12]. Jednocześnie podkreślić należy rolę interdyscyplinarnej współpracy pomiędzy specjalistami z różnych dziedzin medycyny, która może znacząco poprawić wyniki leczenia i jakość życia pacjentów z chorobami reumatycznymi [10].

Piśmiennictwo

1. Jani M., Dixon W.G., Chinoy H.: Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Reumatology* 2018; 57(11): 1896–1907.
2. Navarro R., Daudén E.: Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Dermatología Práctica* 2014; 105(8): 752–761.
3. Bucalo A., Rega F., Zangrilli A. i in.: Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF α treatment: Evaluation of disease-specific clinical and genetic markers. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7873–7879.
4. Joyau C., Veyrac G., Dixneuf V. i in.: Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 700–706.
5. Li S.J., Perez-Chada L.M., Merola J.F.: TNF inhibitor-induced psoriasis: Proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2019; 4(2): 70–80.
6. Vasconcellos J.B., Pereira D.D., Vargas T.J. i in.: Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol* 2016; 91(Suppl 1): 137–139.
7. Conrad C., Di Domizio J., Mylonas A. i in.: TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun* 2018; 9(1): 25.
8. Lelonek E., Dębicka M., Maj J. i in.: Adalimumab induced psoriasis during the treatment of inflammatory bowel disease – case report. *Przegl Dermat* 2015; 102(4): 331–335.
9. Joulfayan H., Makunts T., Abagyan R.: Anti-TNF- α therapy induced psoriasis in rheumatoid arthritis patients according to FDA postmarketing surveillance data. *Sci Rep* 2023; 13(1): 10448–10455.
10. Budair F., Alhemli H., Zeidan A. i in.: The immunological implications of paradoxical reactions in rheumatoid arthritis and psoriasis treatment: A case report. *EJGM* 2024; 21(6): 610–616.
11. Lian N., Zhang L., Chen M.: Tumor necrosis factors- α inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e14225–e14230.
12. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. i in.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022; 82(1): 3–18.
13. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. i in.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 3–18.
14. Gossec L., Kerschbaumer A., Ferreira R.J.O. i in.: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83(6): 706–719.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Mokrzycka
alexandramokrzycka1998@gmail.com
tel. 605 406 477
