

Zmiany skórne w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis

MARIA BARANCEWICZ-ŁOSEK, JOANNA BERNY-MORENO

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a multisystem, autoimmune connective tissue disease. The hallmark of the disease is a progressive, commonly symmetric, polyarthritis that can result in destruction of joint function and premature morbidity and mortality. Extraarticular manifestations are seen, often in more aggressive forms of the disease. Multiple organs may be affected including the skin, heart, lungs and others. Dermatologic manifestations range from well-recognized rheumatoid nodule, to manifestations of cutaneous vasculitis, to associated processes such as pyoderma gangrenosum and autoimmune bullous diseases. Cutaneous ulceration, primarily of the lower extremities, is frequently found in patients with chronic, debilitating disease such as RA. Lower extremity ulceration in patients with RA may be due to rheumatoid vasculitis, pyoderma gangrenosum or necrobiosis lipoidica diabetorum. It is also important to remember the possibility of cutaneous reactions to medicines used to treat RA. Erythema nodosum, urticaria, or erythema multiforme may be seen in patients with RA. These may result as a reaction to the primary disease process or to the medications used to treat it.

Key words: Rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, rheumatoid nodules, cutaneous vasculitis.

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest wielonarządową, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej. Charakterystyczne dla tej choroby jest postępujące zapalenie, głównie symetrycznych stawów, prowadzące do postępującego niszczenia stawów oraz niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci pacjentów. W bardziej agresywnych postaciach choroby często obserwowane są zmiany pozastawowe. Objęte procesem mogą być liczne narządy, w tym skóra, serce, płuca i inne. Zmiany dermatologiczne sięgają od dobrze rozpoznawalnych guzków reumatycznych, przez zapalenie naczyń skórnych, aż do złożonych schorzeń, jak pyoderma gangrenosum czy autoimmunologiczne choroby pęcherzowe. Owrzodzenia, głównie na kończynach dolnych, często występują u pacjentów z przewlekłymi, upośledzającymi chorobami, tj. RA. U pacjentów z RA ich przyczyną mogą być rheumatoid vasculitis, pyoderma gangrenosum lub necrobiosis lipoidica diabetorum. Należy także pamiętać o możliwości wystąpienia skórnych reakcji na leki stosowane w przebiegu RA. U tych pacjentów mogą występować erythema nodosum, urticaria, erythema multiforme, przy czym mogą to być reakcje na pierwotny proces chorobowy lub na leki.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, czynnik reumatoidalny, guzki reumatyczne, zapalenie naczyń skóry.

(PDiA 2004; XXI, 6: 300–305)

Wstęp

Rheumatoid arthritis (RA) jest wielonarządową, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej. Objawy tego schorzenia zostały po raz pierwszy opisane przez Soranusa w II w., a obecnej nazwy użył po raz pierwszy w 1876 r. Garrod [1].

Nieswoiste zapalenie symetrycznych stawów jest podstawowym objawem chorobowym, ponadto w prze-

biegu RA pojawiają się zmiany pozastawowe i powikłania narządowe.

Przebieg choroby, mimo stosowanej terapii, jest przewlekły, nawrotowy i prowadzi do postępującego niszczenia stawów oraz tkanek okołostawowych, ich deformacji, niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci pacjentów [2, 3].

Uważa się, że ok. 1% dorosłej populacji choruje na RA [4]. Największa zapadalność przypada na 4. i 5. de-

Adres do korespondencji: dr med. Maria Barancewicz-Łosek, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Chalubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 22 91, faks +48 71 327 09 42, e-mail: a.moreno@wp.pl

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów wg ACR (American College of Rheumatology, 1987)

Kryterium	Definicja
1. Sztywność poranna stawów	Sztywność poranna w stawach i wokół stawów, utrzymująca się co najmniej 1 godz. do wystąpienia znacznej poprawy
2. Zapalenie trzech lub więcej stawów	Jednoczasowy obrzęk lub wysięk w trzech stawach, stwierdzony przez lekarza. Obecność tylko kostnego pogrubienia stawu nie spełnia kryterium
3. Zapalenie stawów ręki	Zapalenie co najmniej jednego stawu (dotyczy stawu nadgarstkowego, MCP i PIP)
4. Symetryczne zapalenie stawów	Jednoczasowość i jednoimiennosc obustronnych zmian zapalnych. Obustronne zapalenie MCP, PIP, MTP spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności
5. Guzki reumatoidalne	Stwierdzone przez lekarza nad wyniosłościami kostnymi po stronie wyprostnej lub w okolicach stawów
6. Obecność czynnika reumatoidalnego	Wykrycie za pomocą metod, w których odsetek dodatnich wyników w kontroli nie przekracza 5%
7. Zmiany radiologiczne	Dotyczą obecności nadżerek i osteoporozy okołostawowej zajętych stawów w przednio-tylnym radiogramie ręki lub nadgarstka (obecność tylko osteoporozy jest wykluczeniem)

PIP – stawy międzypaliczkowe bliższe, MCP – stawy śródrečno-palcowe, MTP – stawy śródstopno-palcowe
Spełnienie 4 z 7 kryteriów ustala rozpoznanie. Kryteria od 1. do 4. muszą być spełnione co najmniej przez 6 tyg. Nie wyklucza się możliwości dwóch rozpoznań klinicznych u jednego chorego. Kryteria nie definiują klasycznej, pewnej ani prawdopodobnej postaci RZS (RA) [3]

kałą życia. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni; 5% spośród chorych cierpi na bardzo agresywną postać choroby, z mnogimi objawami pozastawowymi [5].

W wyniku stale postępującej destrukcji stawów chorzy stają się niezdolni do pracy, wymagają opieki innych osób oraz leczenia operacyjnego. Szacuje się, że co 4. chory wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby 50% pacjentów traci zdolność do pracy, a po 10 latach – 100%. Długość przeżycia wynosi 3–18 lat.

Rheumatoid arthritis jest wynikiem wieloczynnikowego procesu autoimmunologicznego. Badania bliźniąt sugerują, że w patogenezie schorzenia odgrywają rolę zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne [6]. U pacjentów uwarunkowanych genetycznie proces chorobowy mogą wyzwać urazy stawów. Ustalono związek RA z HLA-DR1 i HLA-DR-4 [7, 8].

Proces zapalny jest inicjowany przez aktywowane pod wpływem antygeny limfocyty T, które z kolei stymulują monocyty, makrofagi i fibroblasty do uwalniania prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-6, TNF-alfa itd. [9]. Pobudzone limfocyty T stymulują również limfocyty B do produkcji przeciwciał. Dochodzi w ten sposób do zaburzenia równowagi między prawidłową reakcją odpowiedzi immunologicznej a odpowiedzią nadmierną, prowadzącą do niszczenia tkanki.

Czynnik reumatoidalny (RF) jest immunoglobuliną M lub A. Jest obecny u ponad 80% pacjentów z RA, zwłaszcza u tych, u których stwierdza się agresywną postać choroby. Jego obecność sugeruje rolę kompleksów immunologicznych w procesie chorobowym. RA często zaczyna się objawami ogólnymi, jak zmęczenie, brak łaknienia, bóle mięśniowo-kostne, ogólne osłabienie. Objawy te mogą wyprzedzać objawy typowe o tygodnie

lub miesiące. Rozpoznanie ustala się na podstawie kryteriów diagnostycznych, opracowanych przez ACR (*American College of Rheumatology*).

Przebieg RA jest zmienny; u niektórych pacjentów jest to łagodna, samoograniczająca się choroba, u innych natomiast jest to szybko postępujące, ciężkie, wielonarządowe schorzenie, które szybko doprowadza do kalectwa i przedwczesnej śmierci. Wszystkie doniesienia na temat przebiegu RA wskazują na stałą progresję procesu, prowadzącą do trwałej destrukcji stawów [3].

Zapalenie maziówkowe, obejmujące stawy, ścięgna i kaletki, zwykle powoduje wzrost ciepłoty w zajętej okolicy, bez rumienia. Znaczny ból związany jest z rozciągnięciem torebki stawowej. Charakterystyczne jest zajęcie stawów międzypaliczkowych proksymalnych dłoni i stawów śródrečno-paliczkowych, z oszczędzeniem stawów dystalnych. Przewlekły stan zapalny może powodować charakterystyczne dla choroby zniekształcenia. *Łabędzia szyja* jest deformacją, spowodowaną przez nadmierne wyprostowanie PIP (proksymalnych stawów międzypaliczkowych) i kompensacyjne zgięcie DIP (dystalnych stawów międzypaliczkowych). Przykurcz zgięciowy PIP i wyprostowanie DIP jest określane jako deformacja *butonierowa*. Charakterystycznie dla RA palce odchylają się w stronę przeciwną do kciuka. Znacznie rzadziej podobne deformacje mogą się pojawiać w obrębie stóp.

Ponieważ *Rheumatoid arthritis* ma charakter ogólnoustrojowy, może prowadzić do objawów pozastawowych, takich jak zapalenie osierdzia i mięśnia serca, włóknienie płuc, zapalenie naczyń, reaktywna amyloidoza, zmiany nerkowe i w układzie nerwowym [3].

Ocena prognostyczna u każdego pacjenta z RA musi być dokonana przed rozpoczęciem leczenia, w celu wyboru najskuteczniejszej metody. Istnieje cały szereg kryteriów prognostycznych, opracowanych przez ACR, wraz ze standardami postępowania [3].

W leczeniu początkowo podaje się przede wszystkim środki przeciwzapalne, najlepiej kojarząc kilka. Środki przeciwbólowe, jak acetaminophen (Paracetamol) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs) zmniejszają stan zapalny i działają objawowo, ale nie zmieniają przebiegu choroby. Selektywne inhibitory COX2, takie jak rofecoxib czy celecoxib (Celebrex) są lepiej tolerowane przez pacjentów, ze względu na rzadsze występowanie powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Kolejną grupą leków, dawniej nazywanych lekami drugiego rzutu, są preparaty agresywniejsze, zmieniające przebieg choroby we wczesnym okresie, mające za cel ochronę przed trwałym uszkodzeniem stawów. Są to leki modyfikujące (DMARDs).

Należą do nich metotreksat, leki przeciwmalaryczne, sulfasalazyna, cyklosporyna, d-penicylamina, sole złota, leflunomid. Glikokortykoidy stosowane są również z uwagi na silne działanie przeciwzapalne, ale charakteryzują się wieloma objawami ubocznymi, zwłaszcza jeśli stosowane są przewlekle [2, 3].

Nowa generacja leków antyreumatycznych, tzw. biologicznych, modyfikujących odpowiedź immunologiczną, to przede wszystkim leki działające bezpośrednio na cytokiny. Najbardziej znane są leki o działaniu neutralizującym TNF: etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) i adalimumab (D2E7 – zarejestrowany w USA). Leki te blokują interakcję między TNF-alfa a jego receptorami, czyniąc go biologicznie nieaktywnym. Dają znaczące zmniejszenie zapalenia błony maziówkowej oraz opóźnienie niszczenia chrząstek [7].

Inne leki biologiczne, jak anty-IL-6, anty-IL-1, białka blokujące aktywację limfocytów T, blokujące czynnik jądrowy transkrypcyjny, inhibitory metaloproteinaz itd., są w trakcie badań [2].

Zmiany skórne

Skóra pacjentów z RA jest na ogół delikatna, cienka, bywa brązowa lub ciemnoczerwona w obrębie dłoni i stóp. Zmiany dermatologiczne mają szeroki zasięg – od najlepiej poznanych guzków reumatycznych, przez zapalenia naczyń (*vasculitis*), aż do procesów takich, jak *pyoderma gangrenosum* i autoimmunologiczne choroby pęcherzowe.

Guzki reumatyczne

Są klasyczną skórą manifestacją RA. Nie są diagnostyczne wyłączone dla tej choroby, bowiem obserwuje się

je i w innych chorobach tkanki łącznej. Pojawiają się u 20–30% pacjentów, u których obecny jest czynnik reumatoidalny [9]. Ich pojawienie się ma duże znaczenie, ponieważ zwykle towarzyszą cięższym postaciom RA, wyższym poziomom RF i związane są z incydentami *rheumatoid vasculitis* [10].

Klinicznie przedstawiają się jako twarde, kopulaste guzki koloru skóry niezmienionej, ruchome w stosunku do podłoża i różnie bolesne. Zlokalizowane są najczęściej w miejscach ucisku, np. na wyprostnych powierzchniach przedramion, ścięgnie Achillesa, wyrostku łokciowym, mogą jednak umiejscawiać się wszędzie w tkance podskórnej, a także w obrębie narządów wewnętrznych (płuca, serce, krtań i błony surowicze) [10–13].

W obrazie histopatologicznym obecne są 3 charakterystyczne strefy – centralna, z martwicą włókien łącznotkankowych, środkowa z palisadowymi ziarniniami złożonymi z histiocytów i komórek olbrzymich oraz otaczająca strefa włóknista z obecnością fibroblastów, komórek plazmatycznych i limfocytów [2, 14].

Obecność czynnika reumatoidalnego w obrębie zmian sugeruje związek z zapaleniem naczyń (*vasculitis*), które powstało w wyniku odkładania się kompleksów immunologicznych i zainicjowało rozwój guzka reumatycznego.

Inne dermatozy o podobnym obrazie histopatologicznym

Pacjenci z RA mogą mieć inne zmiany skórne, których obraz histopatologiczny wykazuje podobieństwo do obrazu guzków reumatycznych.

Grudki reumatyczne

Mają barwę od czerwonej do fioletowej i pojawiają się najczęściej na palcach. Są podobne do *granuloma annulare*, a obraz histopatologiczny wykazuje podobieństwo do guzków reumatycznych, z tą różnicą, że zmiany zlokalizowane są w górnej części skóry właściwej, a nie w tkance podskórnej.

W aktywnym RA występują również zmiany typu *necrobiosis lipoidica*. Obecne na kończynach dolnych u pacjentów z wysokim mianem czynnika reumatoidalnego, również w obrazie histopatologicznym, prezentują palisadowate utkanie ziarniniakowe, z centralną degeneracją kolagenu i rozpadłymi neutrofilami. Obecnie przedstawiane są jako powierzchowna wrzodziejąca reumatoidalna nekrobioza (*superficial ulcerating rheumatoid necrobiosis*) [15].

Chu i wsp. sugerują podobną etiologię dla wszystkich powyższych stanów u pacjentów z RA: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń prowokowane odkładaniem się kompleksów immunologicznych, prowadzące do degeneracji kolagenu i przechodzące w formę reakcji ziarniniakowej [16].

Zapalenia naczyń skóry (*vasculitis*)

Obecność naczyniowych zmian skórnych obserwuje się u 5–15% pacjentów z RA, zwykle chorujących ciężiej. Klasyfikacja zmian skórnych pochodzenia naczyniowego może być warunkowana wielkością naczyń wciągniętych w proces chorobowy albo obecnością lub brakiem obecności zmian systemowych.

Ciężkie *rheumatoid vasculitis* może dotyczyć wielu średnich lub dużych naczyń tętniczych. Histopatologicznie jest to zapalenie leukocytoklastyczne, z obrzękiem endotelialnym, nacieczeniem ścian naczyń przez leukocyty wielojądrzaste i wynaczynieniem erytrocytów. Obwodowa neuropatia jest rezultatem zapalenia *vasa nervorum*. Obserwuje się zgorzel palców, zakrzepy obrąbków paznokciowych, martwicę niedokrwienną z głębokimi owrzodzeniami.

Rzadziej występuje zajęcie większych naczyń narządów wewnętrznych (jelita grubego, mózgu, płuc, nerek) [17]. Lżejsze postacie reumatoidalnego zapalenia naczyń wynikają z ograniczonego zajęcia naczyń krwionośnych mniejszego kalibru i manifestują się wybroczynami. Zapalenie małych naczyń może występować w różnych stadiach RA. Jego przyczyną mogą być infekcje, leki, obce białko.

Lekkie postacie reumatoidalnego zapalenia naczyń dotyczą naczyń krwionośnych skóry i przedstawiają się jako rozszerzenia naczyniowe obrąbka paznokciowego z zakrzepami, *minutowe* owrzodzenia palców, wybroczyny na palcach, *livedo reticularis* oraz grudki na opuszkach palców (tzw. zmiany Bywatersa) [10]. Są to purpurowe grudki, histologicznie odpowiadające innym *rheumatoid vasculitis* (leukocytoklastycznym zapaleniom naczyń).

Zmiany skórne neutrofilowe

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum jest stanem, charakteryzującym się szybko poszerzającymi się owrzodzeniami skóry. Najczęściej zmiany umiejscawiają się na kończynach dolnych i brzuchu, ale mogą wystąpić w każdym miejscu. Początkowo obserwuje się wykwity rumieniowo-grudkowo-krostkowe, które powiększając się szybko tworzą bolesne owrzodzenia o ciemnych, podminowanych brzegach. Po wygojeniu pozostają charakterystyczne, atroficzne, pergaminowe blizny. *Pyoderma gangrenosum* może występować w przebiegu różnych chorób systemowych, jak choroba Crohna, *colitis ulcerosa*, *rheumatoid arthritis*, złośliwe rozrosty układu krwionośnego [18].

U pacjentów z RA zmiany mogą być połączone z owrzodzeniami żylnymi podudzi, *necrobiosis lipoidica diabetorum* i bakteryjnymi piodermiami.

W obrazie histopatologicznym nie ma cech patognomicznych dla PG, więc rozpoznanie stawia się głównie w oparciu o obraz kliniczny. Pomocna może być jednak obecność neutrofilów w skórze właściwej, objawy obrzęku endotelialnego oraz depozyty immunoglobulin i/albo składowych komplementu w naczyniach skóry [19].

Rheumatoid neutrophilic dermatosis

Jest to skórna manifestacja, obserwowana u pacjentów z ciężkim RA i na ogół obecnym czynnikiem reumatoidalnym. Zmiany skórne to przewlekłe, rumieniowe, pokrzywkowate, płaskowyniosłe grudki na wyprostnych powierzchniach kończyn i tułowiu. Zwykle są niebolesne, gładkie i nieprzesuwalne. Mogą się utrzymywać tygodnie lub miesiące oraz mogą się na nich tworzyć owrzodzenia. W obrazie histopatologicznym obserwuje się głęboki, neutrofilowy naciek w skórze właściwej, bez towarzyszącego zapalenia naczyń [20]. Odróżnienie od zespołu Sweeta może być trudne.

Acute febrile neutrophilic dermatosis (zespół Sweeta)

Jest to reaktywny stan, związany z innymi autoimmunologicznymi chorobami systemowymi, infekcjami lub rozrostami mielodysplastycznymi. W obrazie klinicznym występuje podwyższona temperatura ciała, zmęczenie, czerwone, płaskowyniosłe zmiany skórne, które mogą się utrzymywać kilka tygodni, tworzyć na powierzchni pęcherze, krosty lub owrzodzenia, a czasami mieć kształt obrączkowaty.

Erythema elevatum diutinum

To przewlekła forma leukocytoklastycznego *vasculitis*, z płaskowyniosłymi zmianami skórnymi. Częściej dotyczy pacjentów z ciężkim przebiegiem RA [10, 22].

Do innych zmian skórnych o typie neutrofilowym zalicza się *subcorneal pustular dermatitis* (choroba Sneddon-Wilkinsona) oraz *neutrophilic lobular panniculitis (pustular panniculitis)* [23].

Owrzodzenia podudzi

Owrzodzenia, głównie na kończynach dolnych, często występują u pacjentów z przewlekłymi, upośledzającymi chorobami. U pacjentów z RA przyczyną owrzodzeń mogą być *rheumatoid vasculitis*, *pyoderma gangrenosum* lub *necrobiosis lipoidica diabetorum* [15]. Częściej jednak owrzodzenia są wynikiem zastoju żylnego lub odleżyn.

Zespół Felty'ego

Występuje u pacjentów z RA; cechuje się granulocytopenią, splenomegalią i obecnością opornych na le-

czenie owrzodzeń podudzi. Może dotyczyć ok. 1% wszystkich chorych na RA [24]. Patogeneza nie jest pewna, jednak uważa się, że rolę odgrywa zaburzona odpowiedź immunologiczna. Z uwagi na zaburzenia hematologiczne stwierdza się u tych pacjentów skłonność do infekcji bakteryjnych.

Skórne zmiany zanikowe z gwiaździstymi bliznami

Czasami u pacjentów z RA obserwuje się sinicę marmurkową (*livedo reticularis*), czyli siateczkowate rozszerzenia naczyń krwionośnych. Zmiany takie pojawiają się głównie na tułowie i całych kończynach. Często są płaskie i delikatne. Siateczkowaty układ powstaje w wyniku zamknięcia naczyń końcowych, które zaopatrują w krew powierzchnię skóry oraz kompensacyjnego rozszerzenia naczyń okolicznych. Powikłaniem powyższych zmian mogą być owrzodzenia i bliznowacenie. W przebiegu RA notowane są także przypadki *livedo vasculitis*, znane także jako *atrophie blanche*. Te, początkowo płaskie teleangiektazje i wybroczyny, mogą ulegać martwicy, a następnie, po wygojeniu, pozostawiać blizny o gwiaździstym kształcie.

Inne dermatozy

U pacjentów z RA notowano również występowanie autoimmunologicznych chorób pęcherzowych. Najczęściej obserwowano *pemfigoid* pęcherzowy, rzadziej *pemfigoid* bliznowaciejący, *pemfigoid cicatrisans*, *pemphigus vulgaris* i *foliaceus* oraz *dermatitis herpetiformis* [10]. Opisano również współistnienie RA i *epidermolysis bullosa aquisata* [26], *lichen sclerosus et atrophicus*, zmiany typu guzkowej mucynozy oraz *porphyria cutanea tarda* [27–29]. Na dystalnych odcinkach kończyn obserwowano zespół żółtych paznokci (*yellow nail syndrome*), zaczerwienienie obłączków paznokciowych, bruzdowanie podłużne paznokci, rumień palców dłoni i erytromelalgę.

Należy także pamiętać o możliwości wystąpienia skórnych reakcji na leki stosowane w przebiegu RA. U tych pacjentów mogą występować *erythema nodosum*, *urticaria*, *erythema multiforme*, przy czym mogą to być reakcje na pierwotny proces chorobowy lub na leki.

Zespoły nakładania (*overlap syndrome*) mogą występować pomiędzy RA i innymi chorobami tkanki łącznej. W takich przypadkach pacjenci mogą manifestować zmiany skórne typowe dla tych chorób [2].

Piśmiennictwo

1. Harris ED: Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, et al.: Kelley's textbook of rheumatology. WB Saunders, Philadelphia 2000: 967-1000.
2. Hollar CB, Jorizzo JL: Rheumatoid arthritis. In: Cutaneous manifestations of rheumatic diseases. Sontheimer RD, Provost

- TT (ed.). Second edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 153-158.
3. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A: Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna po Dyplomie 2004; 13: 9-21.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-99.
5. Winchester R, Dwyer E, Rose S: The genetic basis of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 761-83.
6. Ollier W, Thompson W: Population genetics of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 741-59.
7. Kalden JR: How do the biologics fit into the current DMARD armamentarium? J Rheumatol 2001; 62 (suppl): 27-35.
8. Filipowicz-Sosnowska A: Współczesne i przyszłościowe terapie biologiczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Medycyna po Dyplomie 2004; 13: 26-35.
9. Yamamoto T, Ohkubo H, Nishioka K: Skin manifestations associated with rheumatoid arthritis. J Dermatol 1995; 22: 324-9.
10. Jorizzo JL, Daniels JC: Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 439-57.
11. Laloux L, Chevalier X, Maitre B, et al.: Unusual onset of rheumatoid arthritis with diffuse pulmonary nodules: a diagnostic problem. J Rheumatol 1999; 26: 920-2.
12. Woo P, Mendelsohn J, Humphrey D: Rheumatoid nodules of the larynx. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 147-50.
13. Abbas A, Byrd BF 3rd: Right-sided heart failure due to right ventricular cavity obliteration by rheumatoid nodules. Am J Cardiol 2000; 86: 711-2.
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp.: Choroby ziarniniakowe. W: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp.: Dermatologia, t. 2. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004: 1295-314.
15. Jorizzo JL, Olansky AJ, Stanley RJ: Superficial ulcerating necrobiosis in rheumatoid arthritis: a variant of the necrobiosis lipoidica-rheumatoid nodule spectrum? Arch Dermatol 1982; 118: 255-9.
16. Chu P, Connolly MK, LeBoit PE: The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. Arch Dermatol 1994; 130: 1278-83.
17. Danning CL, Illei GG, Boumpas DT: Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 58-65.
18. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al.: Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission-case review of 86 patients from 2 institutions. Medicine 2000; 79: 37-46.
19. von den Driesch P: Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. Br J Dermatol 1997; 137: 1000-5.
20. Brown TS, Fearneyhough PK, Burruss JB, et al.: Rheumatoid neutrophilic dermatitis in a woman with seronegative rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 596-600.
21. Gay-Crosier F, Dayer JM, Chavaz P, et al.: Rheumatoid neutrophilic dermatitis/sweet's syndrome in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. Dermatology 2000; 201: 185-7.
22. Balbir-Gurman A, Schapira D, Bergman R, et al.: Erythema elevation diutinum – a rare cause of nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2291-3.
23. Tran TA, Dupree M, Carlson A: Neutrophilic lobular (pustular) panniculitis associated with rheumatoid arthritis. Am J Dermatopathol 1999; 21: 247-52.
24. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. Semin Arthritis Rheum 1991; 21: 129-42.

25. Milstone LM, Braverman IM: PURPLE (oops! Atrophie blanche) revisited. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1634.
26. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al.: Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1 laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999; 135: 569-73.
27. Albornoz MA, Greenblatt JM, Myers AR: The development of rheumatoid arthritis in a patient with lichen sclerosus et atrophicus (letter). *Int J Dermatol* 1999; 38: 238-9.
28. Nihei Y: Cutaneous mucinous nodules associated with proliferating synovitis of rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 1999; 26: 229-35.
29. Chalem P, Ghnassia AM, Nordmann Y, et al.: Porphyria cutanea tarda affecting a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate: association or coincidence? *Rheumatology* 1999; 38: 453-6.