

Dorota Sikorska, Renata Marcinkowska-Pięta, Ewa Mojs, Ryszard Żaba, Zygmunt Adamski,  
Włodzimierz Samborski

Department of Rheumatology and Rehabilitation, Poznań University of Medical Sciences, Poland

# Leukocytoclastic vasculitis induced by biological treatment — case description and literature review

## ABSTRACT

Biological treatment is increasingly used for a treatment of rheumatoid diseases. Anti-TNF- $\alpha$  therapy is generally well tolerated. However, there are growing number of reports of the development of autoimmune processes related to anti-TNF- $\alpha$  agents. Here, we report a case of patient with ankylosing

spondylitis, who developed leukocytoclastic vasculitis after adalimumab treatment. The manuscript also present a brief review of the literature regarding this relatively rare complication of biological treatment.

**Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 177–180**

**Key words: leukocytoclastic vasculitis; biological treatment; TNF- $\alpha$  inhibitors; adalimumab**

## INTRODUCTION

Leukocytoclastic vasculitis is the isolated inflammation of the skin capillaries without the involvement of other internal organs [1]. It most commonly manifests as exanthema and appears symmetrically on the upper and lower limbs. However, skin lesions associated with the disease can be very diverse and evolve quickly. Leukocytoclastic vasculitis can have multiple clinical manifestations: from bleeding spots the size of a pinhead, outbreaks of a few centimetres in size, to bleeding lumps with central necrosis and scarring, rashes, blistering and ulceration of the skin. These lesions can appear one after another or coexist with each other from the beginning of the illness [2].

Skin lesions are caused by the inflammation of capillaries and veins and are associated with the generation of immunological antigen-antibody complexes [3]. Soluble antigen-antibody complexes circulate in small blood vessels, causing activation of comple-

ment component C3. The entire complex is deposited under the vascular endothelium, resulting in damage to the blood vessel walls. Immune cells flow to the site of the damage — mainly neutrophils, but also lymphocytes and plasmocytes. They release numerous cytokines and lysozymes, causing further damage to the blood vessel wall and subsequent necrosis, exocytosis of erythrocytes and fragmentation of leukocytes. In response to the passing of these agents from the vessel lumen to the surrounding tissues, effusions form around the vessel [2, 3]. Histopathological analyses of the early lesions show swelling and degeneration of endothelial cells and thickening of almost all cutaneous blood vessels. In tissues surrounding the blood vessel, fibrotic effusion and inflammatory infiltrates are observed, which are composed mainly of neutrophils, eosinophils and some lymphocytes. Neutrophil degradation and erythrocyte extravasation is observed. In prolonged cases, accumulations of hemosiderin appear, accompanied by increasing numbers of lymphocytes [4].

**Correspondence address:**  
dr n. med. Dorota Sikorska  
Department of Rheumatology  
and Rehabilitation,  
Poznań University of Medical  
Sciences, Poland  
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147  
61–545 Poznań  
tel.: 61 831 02 44  
fax: 61 831 02 44  
e-mail: dorotasikorska@ump.edu.pl

The aetiology of leukocytoclastic vasculitis is not fully understood. Around half of cases consist of the primary disease of an unclear origin. The remaining cases are so-called secondary disease [3]. The formation of immune complexes can be caused by infections (of bacterial, viral, fungal or parasitic origin), cancers, other systemic diseases of connective tissues, or hypersensitivity to chemical agents or medications, including biological treatments [3, 5].

Biological treatments are increasingly used for the treatment of rheumatic diseases [6]. Inhibitors of tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) rarely cause side effects. However, with the increased use of this therapy, there is a growing number of reports about autoimmune reactions relating to treatments with anti-TNF- $\alpha$  [7, 8].

### CASE REPORT

This article describes the case of a 23-year-old patient with ankylosing spondylitis, who developed leukocytoclastic vasculitis in response to adalimumab treatment. The patient reported a history of joint pain, especially in the knees and spine, since being 10 years old. The patient's history also included surgeries to correct cleft lip, palate, and pyloric stenosis in early childhood. Family history was unaffected. In 2010 the patient was diagnosed with juvenile idiopathic arthritis and treatment was commenced. Treatment included: sulfasalazine (between 2010–2013), methotrexate (between 2010–2011) and periodic non-steroidal anti-inflammatory drugs and glyocorticosteroids. Despite these therapies, satisfactory treatment effects were not achieved. In 2013 the patient was referred to the Rheumatological and Rehabilitation Clinic in Poznań. Tests completed at this came back positive for inflammatory indicators, negative for rheumatoid factor and positive for antigen HLA-B27. Radiological tests showed bilateral inflammation of the sacroiliac joints. The complete clinical picture and results of additional testing led to the diagnosis of ankylosing spondylitis. Due to the intensity of the disease and unsatisfactory response to classical treatments, it was decided that the patient qualified for biological treatment. The patient received a 40mg subcutaneous dose of adalimumab every two weeks. After this treatment there was a notable improvement in clinical manifestations. After 35 months of treatment the patient reported pain and swelling in the lower limbs



**Figure 1.** Skin changes in the course of leukocytoclastic dermatitis



**Figure 2.** Skin changes in the course of leukocytoclastic dermatitis

and skin lesions similar to purpura. The skin lesions initially surrounded the ankles, but later spread to cover the full surface of the lower limbs. The patient reported to a dermatologist. Dermatological testing revealed purpura with ulcerations and vesicles filled with serum-like fluid (Figs. 1 and 2). The patient did not report any other clinical symptoms or exposure to any agents that may have caused the observed symptoms. No other abnormalities were found in the physical examination. Basic laboratory tests came back negative for inflammatory markers and did not show significant deviations from norm. Serological analyses found the presence of antinuclear antibodies (ANA) with titre of 1/320 and granulocyte-like illumination pattern and were negative for antibodies against neutrophil cytoplasm. Histopathological analyses found changes that could correspond to leukocytoclastic dermatitis. Due to the clinical manifestations and the results of the additional tests, the patient was diagnosed with leukocytoclastic dermatitis, most likely caused by adalimumab treatment. As a result, the adalimumab treatment was stopped. Additionally, methylprednisolon (at a dosage of 8 mg/day) and cefuroxim (at a dosage of 500 mg/day) were administered. Topical treatment was also ad-

ministered (betamethasone and gentamycin). After four weeks of treatment a complete clearance of symptoms was reported.

## CONCLUSION

Tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is a cytokine which plays a key role in the development of an inflammatory response, mainly in response to tissue damaged caused by T lymphocytes. Slowing down TNF $\alpha$  activity proved to be a successful method for treating rheumatic diseases [9], which is also apparent in the case described here. However with the growing use of TNF- $\alpha$  inhibitors and the lengthening of observation time for various cases, a new spectrum of side effects is becoming apparent, including infections, increased risk of malignant tumours and lymphoma, demyelinating diseases, and vascular diseases [10]. There is also an increasing number of reports of the development of autoimmune conditions relating to treatments with TNF- $\alpha$  inhibitors, from asymptomatic immune disorders to life-threatening systemic immune diseases and vasculitis [11]. Probably the most common type of vasculitis relating to treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors is leukocytoclastic vasculitis. The reasons for some patients developing mild inflammation of the capillaries, while others develop vasculitis of inner organs or full-blown systemic vasculitis are not clear, suggesting a possible genetic basis for the symptoms [11].

Available data relating to the development of autoimmune disease induced by biological treatment originate mostly from case descriptions, therefore the information about their pathophysiological mechanism is very limited [11]. However, several factors confirm the significant role of TNA- $\alpha$  inhibitors in the development of vasculitis. Data originating from the literature suggest that the first skin lesions often occurred after starting treatment, and sometimes emerged at the site of injection. Importantly, after withdrawal of the medication, the symptoms of most of the patients cleared completely [12], which is also supported by the case described here. The development of an autoimmune reaction in response to biological treatment is probably caused by antibodies for the TNF- $\alpha$  inhibitor [13, 14]. It is suggested that the TNF- $\alpha$ /TNF- $\alpha$ -antibody immune complexes formed accumulate in blood vessels, activating a type III hypersensitivity reaction. The presence of antibodies for TNF- $\alpha$  inhibitors may also relate to the appearance of antinuclear antibodies [15].

In summary, post-treatment leukocytoclastic vasculitis is a rare complication which, along with the rising prevalence of treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors, will most likely be encountered increasingly often. It seems that the early diagnosis, detailed understanding of pathophysiological mechanisms and treatment are key for improved patient prognosis.

## REFERENCES

1. Kossard S. Defining lymphocytic vasculitis. *Australas J Dermatol*. 2000; 41(3): 149–155, indexed in Pubmed: [10954985](#).
2. Micheletti RG, Werth VP, Micheletti RG, et al. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(1): 21–32, vii, doi: [10.1016/j.rdc.2014.09.006](#), indexed in Pubmed: [25399937](#).
3. Chen KR, Carlson JA, Chen KR, et al. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(2): 71–92, indexed in Pubmed: [18284262](#).
4. Carlson JA, Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010; 56(1): 3–23, doi: [10.1111/j.1365-2559.2009.03443.x](#), indexed in Pubmed: [20055902](#).
5. Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, et al. Drug-induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015; 150(2): 203–210, indexed in Pubmed: [25776141](#).
6. Chew AL, Bennett A, Smith CH, et al. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol*. 2004; 151(2): 492–496, doi: [10.1111/j.1365-2133.2004.06105.x](#), indexed in Pubmed: [15327561](#).
7. Fiorino G, Danese S, Pariente B, et al. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(1): 15–19, doi: [10.1016/j.autrev.2013.06.005](#), indexed in Pubmed: [23777821](#).
8. Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M, et al. BIOGEAS study group, BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(1): 56–64, doi: [10.1097/BOR.0b013e32835b1366](#), indexed in Pubmed: [23114587](#).
9. Haraoui B, Haraoui B, Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2005; 74(5 Suppl1): 3–7, indexed in Pubmed: [15742457](#).
10. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(3): 373–382, doi: [10.1002/acr.20372](#), indexed in Pubmed: [20957659](#).
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(4):

- 242–251, doi: [10.1097/MD.0b013e3181441a68](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181441a68), indexed in Pubmed: [17632266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632266/).
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(5): 847–861, doi: [10.1016/j.berh.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.008), indexed in Pubmed: [19028367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028367/).
  13. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(7): 601–608, doi: [10.1056/NEJMoa020888](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020888), indexed in Pubmed: [12584368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584368/).
  14. Numakura T, Tamada T, Nara M, et al. Simultaneous development of sarcoidosis and cutaneous vasculitis in a patient with refractory Crohn's disease during infliximab therapy. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 30, doi: [10.1186/s12890-016-0193-5](https://doi.org/10.1186/s12890-016-0193-5), indexed in Pubmed: [26864464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864464/).
  15. Pink AE, Fonia A, Allen MH, et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol.* 2010; 162(4): 780–785, doi: [10.1111/j.1365-2133.2009.09563.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09563.x), indexed in Pubmed: [19863499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863499/).

Dorota Sikorska, Renata Marcinkowska-Pięta, Ewa Mojs, Ryszard Żaba, Zygmunt Adamski,  
Włodzimierz Samborski

Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

## Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń indukowane leczeniem biologicznym — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Doroty Sikorskiej i wsp. Leukocytoclastic vasculitis induced by biological treatment — case description and literature review. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr 3: 177–180.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 179–180.

### STRESZCZENIE

Leczenie biologiczne jest coraz częściej stosowane w leczeniu chorób reumatycznych. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) są zazwyczaj dobrze tolerowane i stosunkowo rzadko powodują działania niepożądane. Jednakże pojawia się coraz więcej doniesień o rozwoju procesów autoimmunologicznych związanych z leczeniem anti-TNF- $\alpha$ . W niniejszym artykule przedstawiono

przypadek pacjenta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u którego doszło do rozwoju leukocytoklastycznego zapalenia naczyń po leczeniu adalimumabem. Dokonano także krótkiego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego tego stosunkowo rzadkiego powikłania leczenia biologicznego.

**Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 181–183**

**Słowa kluczowe:** leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; leczenie biologiczne; inhibitory TNF- $\alpha$ ; adalimumab

### WSTĘP

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń to izolowane zapalenie małych naczyń skóry bez zajęcia narządów wewnętrznych [1]. Najczęściej objawia się jako plamicza osutka, występująca symetrycznie na kończynach górnych i dolnych. Jednak, zmiany skórne mogą być bardzo różnorodne i szybko ewoluować. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń może przybierać różnorodny obraz kliniczny: krwotoczne plamy wielkości łebka od szpilki do kilkucentymetrowych ognisk, krwotoczne grudki z centralną martwicą i strupkiem (pozostawiające blizny), wykwity rumieniowe, obrzękowe i pokrzywkowe, a także pęcherzyki, pęcherze oraz owrzodzenia. Opisane zmiany skórne mogą następować jedno po drugim lub współistnieć ze sobą od samego początku choroby [2].

Zmiany skórne są spowodowane zapaleniem kapilar i naczyń żylnych skóry związanych z tworzeniem kompleksów immunologicznych antygen-przeciwciała [3]. Rozpuszczalne kompleksy antygen-przeciwciała krążą w drobnych naczyniach krwionośnych, doprowadzając do aktywacji składowej dopełniacza C3. Cały kompleks odkłada się pod śródbłonkiem naczyń, na skutek czego dochodzi do uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych. Do miejsca uszkodzenia napływają komórki zapalne, głównie neutrofile, ale także limfocyty i komórki plazmatyczne. Uwalniane przez nie liczne cytokiny i enzymy lizosomalne powodują zniszczenie ściany naczynia i martwicę, egzocytozę erytrocytów oraz rozfragmentowanie leukocytów. Na skutek przechodzenia tych elementów ze światła uszkodzonego naczynia do otaczających tkanek, wokół naczyń tworzy się wysięk [2, 3]. W obrazie histopatologicznym wczesnych

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Sikorska  
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147  
61–545 Poznań  
tel.: 61 831 02 44  
faks: 61 831 02 44  
e-mail: dorotasikorska@ump.edu.pl

zmian stwierdza się obrzęk i zwyrodnienie komórek śródbłonna oraz pogrubienie ściany niemal wszystkich naczyń krwionośnych skóry. W tkance okołonaczyniowej występuje wysięk włóknikowaty oraz nacieki zapalne, składające się głównie z granulocytów obojętnochłonnych, kwasochłonnych oraz nielicznych limfocytów. Obserwuje się rozpad neutrofilii i wynaczynienie erytrocytów. W dłużej trwających zmianach pojawiają się złogi hemosyderyny oraz coraz liczniejsze limfocyty [4].

Etiologia leukocytoklastycznego zapalenia naczyń nie jest do tej pory dokładnie poznana. Około połowę przypadków stanowi postać pierwotna, o niejasnym pochodzeniu. Pozostałe przypadki to tak zwana postać wtórna [3]. Czynniki powodującymi powstanie kompleksów immunologicznych mogą być infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze), choroby nowotworowe, inne choroby układowe tkanki łącznej lub reakcje nadwrażliwości na środki chemiczne czy leki, także leki biologiczne [3, 5].

Leczenie biologiczne jest coraz częściej stosowane w leczeniu chorób reumatycznych [6]. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) rzadko powodują działania niepożądane. Jednak, wraz ze wzrostem częstości stosowania tego leczenia, pojawia się coraz więcej doniesień o rozwoju procesów autoimmunologicznych związanych z leczeniem anty-TNF- $\alpha$  [7, 8].

## OPIS PRZYPADKU

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 23-letniego pacjenta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u którego doszło do rozwoju leukocytoklastycznego zapalenia naczyń po leczeniu adalimumabem. W wywiadzie bóle stawów, zwłaszcza stawów kolanowych i kręgosłupa, od 10. roku życia. Ponadto w wywiadzie stan po leczeniu operacyjnym rozszczepu wargi i podniebienia oraz stan po chirurgicznym leczeniu zwężenia odźwierzniaka we wczesnym dzieciństwie. Wywiad rodzinny nieobciążony. W 2010 roku postawiono rozpoznanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i rozpoczęto leczenie. W procesie leczenia stosowano: sulfasalazynę (w latach 2010–2013), metotreksat (w latach 2010–2011) oraz okresowo niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy. Mimo terapii nie uzyskano zadowalających efektów leczenia. W 2013 roku pacjenta skierowano do Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji w Pozna-



**Rycina 1.** Zmiany skórne w przebiegu leukocytoklastycznego zapalenia skóry



**Rycina 2.** Zmiany skórne w przebiegu leukocytoklastycznego zapalenia skóry

niu. W wykonanych wówczas badaniach dodatkowych stwierdzono obecność wykładników stanu zapalnego, z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym oraz obecnością antygeny HLA-B27. Ponadto badania radiologiczne wykazały obustronnie typowe zmiany zapalne stawów krzyżowo-biodrowych. Na podstawie całości obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych, postawiono rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Z uwagi na wysoką aktywność choroby i niezadowalające efekty leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, zdecydowano o kwalifikacji chorego do leczenia biologicznego. Pacjent otrzymał adalimumab w dawce 40 mg podskórnie co dwa tygodnie. Po zastosowanym leczeniu uzyskano znaczną poprawę stanu klinicznego. Po 35. miesiącach leczenia chory zgłosił ból i obrzęk kończyn dolnych z obecnością zmian skórnych o charakterze plamicy. Zmiany skórne obejmowały początkowo okolicę kostek, a następnie całe kończyny dolne. Chory zgłosił się do dermatologa. Badanie dermatologiczne wykazało plamicę z obecnością nadżerek i pęcherzyków wypełnionych treścią surowiczą (ryc. 1 i 2). Pacjent nie zgłaszał żadnych innych objawów klinicznych ani narażenia na czynniki mogące spowodować wyżej wymienione objawy. Nie wykazano także

innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym. Podstawowe badania laboratoryjne nie wykazały obecności wykładników stanu zapalnego ani żadnych istotnych odchyśleń. Badania serologiczne wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*) w mianie 1/320 o granulocytarnym typie świecenia, przy ujemnych przeciwciałach przeciw cytoplazmie granulocytów obojętno-chłonnych (ANCA, *antibodies to neutrophil cytoplasm*). W badaniu histopatologicznym skóry stwierdzono zmiany mogące odpowiadać leukocytoklastycznemu zapaleniu skóry. Z uwagi na obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych postawiono rozpoznanie leukocytoklastycznego zapalenia skóry, najprawdopodobniej w wyniku leczenia adalimumabem. W związku z tym przerwano leczenie adalimumabem. Ponadto zastosowano metyloprednizon (w dawce 8 mg/dobę) oraz cefuroksym (w dawce 500 mg/dobę). Stosowano również leczenie miejscowe (betametazon i gentamycyna). Po 4 tygodniach leczenia uzyskano całkowite ustąpienie objawów.

## PODSUMOWANIE

Czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  jest cytokiną, która odgrywa decydującą rolę w rozwoju stanu zapalnego, głównie przez uszkodzenie tkanek za pośrednictwem limfocytów T. Hamowanie aktywności TNF- $\alpha$  okazało się skuteczną metodą leczenia chorób reumatycznych [9], co widać także w opisanym przypadku. Jednak wraz z rozpowszechnieniem leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  i wydłużaniem czasu obserwacji, ujawnia się nowy zakres stwierdzanych działań niepożądanych. Stale rośnie liczba doniesień na temat działań niepożądanych obejmujących: zakażenia, wzrost ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych i chłoniaków, chorób demielinizacyjnych, czy chorób układu krążenia [10]. Wzrasta również liczba doniesień dotyczących rozwoju chorób autoimmunologicznych, związanych z leczeniem inhibitorami TNF- $\alpha$ , począwszy od bezobjawowych

zaburzeń immunologicznych, po zagrażające życiu układowe choroby immunologiczne oraz zapalenia naczyń [11]. Prawdopodobnie najczęstszym typem zapalenia naczyń związanego z leczeniem inhibitorami TNF- $\alpha$  jest leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Przyczyny, dla których u części chorych rozwinęło się łagodne ograniczone zapalenie naczyń skórnych, u innych zapalenie naczyń narządów wewnętrznych, a u jeszcze innych pełnoobjawowe układowe zapalenie naczyń, nie są jasne, co może wskazywać na znaczenie podłoża genetycznego [11].

Dostępne dane dotyczące rozwoju chorób autoimmunologicznych indukowanych leczeniem biologicznym pochodzą głównie z opisów przypadków, dlatego informacje na temat ich patomechanizmu są bardzo ograniczone [11]. Jednak wiele czynników potwierdza istotną rolę inhibitorów TNF- $\alpha$  w rozwoju zapalenia naczyń. W danych pochodzących z piśmiennictwa można zauważyć, że pierwsze zmiany skórne występowały często po rozpoczęciu leczenia, a czasem pojawiały się najpierw w miejscu iniekcji. Co ważne, po odstawieniu leku, u większości pacjentów zmiany całkowicie ustępowały [12], co potwierdza także opisany w niniejszej pracy przypadek. Prawdopodobnie za rozwój autoimmunizacji w przebiegu leczenia biologicznego mogą odpowiadać przeciwciała przeciwko inhibitorowi TNF- $\alpha$  [13, 14]. Sugeruje się, że powstające kompleksy immunologiczne TNF- $\alpha$ /TNF- $\alpha$ -przeciwciało odkładają się w naczyniach krwionośnych, aktywując reakcję nadwrażliwości typu III. Prawdopodobnie obecność przeciwciał przeciwko inhibitorom TNF- $\alpha$  może wiązać się także z pojawieniem się przeciwciał przeciwjądrowych [15].

Podsumowując, polekowe leukocytoklastyczne zapalenie naczyń jest rzadkim powikłaniem, które prawdopodobnie, wraz z rozpowszechnieniem leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ , będzie coraz częściej obserwowane. Wydaje się, że wczesne rozpoznanie, dokładne poznanie patomechanizmu oraz leczenie są kluczowe dla dalszego rokowania pacjentów.