

Anti TNF- α tedavisi alan romatoloji hastalarında dermatolojik yan etkiler*Dermatological side effects in rheumatological patients taking anti TNF- α treatment*Serpil Tuna¹, Sevil Alan², Ülkü Uçar³, Mehmet İhsan Arman¹¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon³Bursa Devlet Hastanesi Romatoloji Bölümü**Özet**

GİRİŞ ve AMAÇ: Biz bu çalışmada, romatizmal hastalığı nedeniyle TNF- α bloker tedavisi alan hastalarda, tedavi süresince gelişmiş olan dermatolojik yan etkileri (DYE) saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Romatizmal hastalığı nedeniyle TNF- α bloker tedavisi alan 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarda saptanan tüm cilt lezyonları, tedavi öncesi ve sonrası olarak kaydedildi. TNF- α bloker tedavisi sürecinde gelişen dermatolojik lezyonlar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak gruplandırıldı. Tedavi sürecinde DYE geliştiren hastaların demografik ve klinik özellikleri incelendi. Ayrıca enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz DYE gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Bu çalışma da yaşları 18-74 arasında değişen 103 hasta (40 kadın) değerlendirildi. Toplam 50 (% 48,54) hastada TNF- α bloker tedavi sürecinde gelişmiş 63 cilt lezyonu tespit edildi (25 onikomikoz, 7 psoriasis, 1 diskoid lupus eritematozus, 1 basal hücreli karcinom, 1 palmoplantar pustuloz, 28 diğer cilt lezyonu). Anti TNF α tedavi sürecinde DYE gelişmiş 50 hastanın 36 (%72) 'sında enfeksiyöz, 14 (%38)' ünde non-enfeksiyöz cilt lezyonları mevcuttu. Eş zamanlı methotrexate (MTX) kullanan hastalarda DYE anlamlı olarak daha sık bulundu. Bunlar arasında enfeksiyöz DYE'lerin, non-enfeksiyöz olanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Hastalığın tanısı ve kullanılan TNF- α bloker ile DYE 'ler arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: TNF- α blokerler ile tedavi sürecinde, onikomikoz dan malignitelere kadar değişen yelpazede farklı dermatolojik yan etkiler gelişebilir. Sonuç olarak, TNF- α bloker tedavisi alan hastaların, DYE'ler açısından takip edilmesi, erken tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: TNF- α , blokerler, romatizmal hastalıklar, dermatolojik yan etkiler

Abstract

INTRODUCTION: In this study, we aimed to investigate dermatological side effects (DSE) seen in patients with rheumatic diseases taking TNF- α blocker.

METHODS: A total number of 103 patients with chronic inflammatory rheumatic diseases on TNF- α blocker treatment were included into the study. All cutaneous lesions in patients were recorded as before and after TNF- α blocker treatment. TNF- α blockers-related DSE were grouped as infectious and non-infectious. The demographic and clinical characteristics of patients with DSE examined. In addition, demographic and clinical characteristics of the patients with infectious and non-infectious DSE were compared.

RESULTS: 103 patients (40 female) between the age of 18-74 were included into the study. Totally 63 cutaneous lesions occurred during TNF- α blocker treatment were determined in 50 (% 48.54) patients. (25 onychomycosis, 7 psoriasis, 1 diskoid lupus eritematozus, 1 basal cell carcinoma, 1 palmoplantar pustulosis, 28 other cutaneous lesions.) 36 (72%) of patients with DSE had infectious skin lesions. 14 (38%) of patients with DSE had non-infectious skin. DSE were significantly higher in patients receiving concomitant methotrexate (MTX). Infectious DSE were significantly higher than non-infectious DSE in patients receiving concomitant MTX. There was no relationship between DSE with the type of TNF- α blocker and rheumatic diseases.

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a result, DSE ranging from onychomycosis to malignancies can be seen during TNF- α blocker therapy. Monitoring for DSE of the patients receiving TNF- α blocker treatment is important for early diagnosis and treatment.

Keywords: TNF- α , blockers, rheumatic diseases, dermatological side effects

Giriş

Tümör nekroz faktör – α (TNF- α) başlıca monosit ve makrofajlar tarafından salınan ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α 'nın biyolojik aktivitelerini antagonize ederek etkisini gösteren TNF- α blokerler son yıllarda romatizmal hastalıklar başta olmak

üzere, pek çok kronik hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadırlar.

TNF- α blokerler, aynı zamanda bazı deri hastalıklarının tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadırlar(1). Ancak literatürde, bu ajanların bir yan etkisi olarak % 10 'dan % 60' a kadar değişen oranlarda deri bulgularından bahsedilmektedir (2). Sıklıkla eritem, ürtiker, ekzema, döküntü, deri enfeksiyonları ve deri neoplazileri gibi



dermatolojik yan etkileri (DYE)' ler bildirilmiştir (3). Ancak literatürde, ulaşabildiğimiz kadarıyla, bu konudaki çalışmalar yetersizdir ve hastaların ayrıntılı olarak muayeneden geçirilerek deri, mukozalar ve tırnak değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir.

Biz bu çalışmamızda, romatizmal hastalığı nedeniyle TNF- α blokerler ile tedavi edilen hastalarda, tedavi süresince gelişen DYE' leri saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

İnflamatuvar romatizmal hastalıkları nedeniyle Romatoloji polikliniğinde takip edilmekte olan ve anti TNF tedavisi alan hastalar değerlendirildi. En az 6 aydır TNF- α bloker tedavisi alan ardışık 103 hasta çalışmaya dahil edildi. 6 aydan daha kısa süredir TNF- α bloker tedavisi alan hastalar ve almakta olduğu tedaviyi 1 ay ve daha fazla süre bırakmış olanlar ve aktif enfeksiyonu (hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV)) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kapsamında hastaların dosyaları taranarak ve hastalar sorgulanarak epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tanıları, aldıkları tedaviler, TNF- α bloker tedavi başlamadan önce kaydedilen hastalık şiddet skorları ve mevcut deri hastalıkları kaydedildi. Aynı dermatolog tarafından hastaların mukoza, deri ve tırnak değişiklikleri sorgulandı ve ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Dermatolojik muayenede saptanan tüm deri lezyonları kaydedildi. Bu hastalar tedavilerinin düzenlenmesi için dermatoloji polikliniğine yönlendirildi. Dermatoloji polikliniğinde hastalara kesin mantar tanısı için % 10'luk KOH ile native inceleme ve Wood ışığı bakısı yapılmıştı. Gerekli olgularda deri biyopsisi alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştı. Bu hastaların takipleri yapılarak kesin tanıları dikkate alındı.

Deri lezyonları olan hastalar tedavi öncesi deri lezyonu mevcut olan ve tedaviye bağlı DYE gelişen hastalar olarak gruplandırıldı. DYE olan hastalar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak iki gruba ayrıldı. Birden fazla DYE gelişmiş olan hastalar, herhangi bir enfeksiyöz yan etki varsa enfeksiyöz gruba dahil edildi.

Çalışmaya etik kurul izni alındıktan sonra başlandı ve tüm hastaların yazılı onamı alındı.

İstatistiksel analizler için SPSS 20.00 programı kullanıldı. DYE saptanan ve saptanmayan grup birbiri ile karşılaştırıldı. DYE saptanan grup enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak kendi içinde karşılaştırıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Sayısal değerlerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Normal dağılıma uyan değerlerin karşılaştırılması için Student T test, normal dağılıma uymayan değerler için Mann-Whitney U test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan, toplam 103 hastanın 63 (%61.2)' ü erkek ve 40 (%38.8)' ı kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 42.09 ± 1.20 (18-74 yaş aralığı) idi. 34 hasta romatoid artrit (RA), 62 hasta ankilozan spondilit (AS), 6 hasta psoriatik artrit (PsA) ve 1 hasta juvenil kronik artrit (JKA) hastasıydı. 47 (%45.6) hasta etanercept (ETN), 34 (%33.0) hasta infliksimab (IFX), 22 (%21.4) hasta adalimumab (ADA), kullanıyordu.

TNF- α bloker tedavisi öncesi mevcut deri hastalıkları sorgulandığında 7 hastada psoriasis, 6 hastada onikomikoz, 3 hastada tinea pedis, 2 hastada ekzema ve bir hastada ürtiker öyküsü mevcuttu. Muayenede hiçbir hasta da ekzema ve ürtiker saptanmadı. Hastalar tedavi sonrası şikayetlerinin düzeldiğini belirtti.



Çalışma kapsamında değerlendirilen 103 hastanın 59' unda toplam 73 DYE saptandı. 50 hastada toplam 63 deri lezyonu, TNF- α bloker ile tedavi sürecinde gelişmişti. Ayrıca 16 hasta (15.5%) döküntüsüz kaşıntı ve 10 hasta (9.7%) ilk enjeksiyon sırasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyon tarifledi. Adalimumab almakta olan bir AS hastasında bazal hücreli karsinom (BHK) tespit edildi. 14 hastada psoriasis, bir hastada diskoid lupus eritemtozus (DLE) saptandı (Tablo I).

İlaça bağlı DYE ortaya çıkan hastalar ile DYE görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, VKI, ilaç kullanım süreleri, hastalık aktivite skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. MTX kullanan hastalar da, DYE açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). DYE olan ve olmayan hastalar, tanılarına göre seropozitif romatizmal hastalık ve seronegatif hastalık olarak ve aldıkları tedaviye göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo II).

DYE saptanan hastalar, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında, eş zamanlı MTX

kullanan hastalarda enfeksiyöz yan etkilerin anlamlı olarak daha sık olduğu saptandı ($p= 0.042$). Diğer klinik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo III).

Tartışma

TNF- α blokerler, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda olduğu gibi, çoğu dermatolojik hastalığın tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadırlar. Ancak bazen deri üzerine olumsuz etkileri de olabilmekte ve bazı enfeksiyöz (bakteriyel/fungal/viral) ve non-enfeksiyöz (alerjik/immun aracılı) DYE' lerin ortaya çıkmasını ağırlaştırılabilmektedirler (2). Çalışmamızda da özellikle BHK, psoriasis ve onikomikoz gelişen vakalar dikkat çekicidir.

Machado ve ark.(2) yaptığı 5 yıllık prospektif bir çalışmada, inflamatuvar romatizmal hastalık nedeniyle anti TNF- α tedavisi alan 257 hastanın 71 (%27.63)' inde DYE görüldüğü, bu 71 hastanın 37 (52.1%)' sinin non-enfeksiyöz ve 34 (47.9%)' ününde enfeksiyöz olduğu ve bu enfeksiyöz ajanların ise % 47.1 'i bakteriyel, % 23.5 parazitik, %20.6' sı

Tablo I. TNF- α bloker alan 103 hastanın dermatolojik muayene bulguları			
Deri lezyonu	Tedavi öncesi dermatolojik lezyonu olan hasta sayısı n (%)	Tedavi sürecinde DYE gelişen hasta sayısı n (%)	Toplam dermatolojik lezyon sayısı n (%)
Onikomikoz	6 (% 5.83)	25 (% 24.27)	31 (%30.00)
Tinea pedis	3(% 2.91)	12 (% %11.65)	15 (% 14.56)
Psoriasis	7 (% 6. 80)	7 (% 6. 80)	14 (% 13.60)
Akne	0 (%0.00)	4 (% 3.88)	4 (% 3.88)
Liken planus	0 (%0.00)	3 (% 2.91)	3 (% 2.91)
Hipertrikoz	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Palmoplantar püstüloz	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Seboreik dermatit	0 (%0.00)	2 (% 1.94)	2 (% 1.94)
Pitriazis versikolor	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Vajinal kandidiaz	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Folikülit	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Pannikülit	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Diskoid lupus eritemtozus	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Bazal hücreli karsinom	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Herpes zoster	0 (%0.00)	1 (% 0.97)	1 (% 0.97)
Toplam deri lezyonu	16 (%15.53)	63 (%61.17)	79 (% 76.670)
Toplam dermatolojik tanıli hasta sayısı	9 (%8.74)	50 (% 48.54)	59 (% 57.28)

DYE: Dermatolojik yan etki
Not: 13 hastada iki ve daha fazla deri lezyonu saptanmıştır.



Tablo II. Dermatolojik yan etki varlığına göre hastaların klinik özellikleri

	Total (n=103)	Tedavi sürecinde DYE gelişmeyen hastalar (n=53)	Tedavi sürecinde DYE gelişen hastalar (n=50)	P
Yaş (yıl)	42.08±12.17	41.09±11.93	43.14±12.45	0.397
Kadın cinsiyet n(%)	40 (38.8)	20 (50.0)	20 (50.0)	0.487
VKI	26.74±4.68	26.00±4.22	27.60±5.06	0.084
Normal n(%)	40 (38.8)	25 (62.5)	15 (37.5)	
Obez ve kilolu kişiler n(%)	63 (61.2)	28 (44.4)	35 (55.6)	0.101
Tedavi süresi				
6-12 ay n(%)	28 (27.2)	12 (42.9)	16 (57.1)	
12 ay ve üstü n(%)	75 (72.8)	41 (54.7)	34 (45.3)	0.199
DAS28 (n=34)	5.82±1.24	5.78±1.12	5.89±1.32	0.522
BASDAI (n=62)	5.2±1.9	5.1±1.8	5.4±2.0	0.652
PASI (n=7)	8.9±4.1	8.6±3.9	9.4±4.3	0.123
Kronik İnflamatuar Artrit tipi				
Seropozitif n(%)	34 (33.0)	17 (50.0)	17(50.0)	
Seronegative n(%)	69 (67.0)	36 (52.2)	33 (47.8)	0.501
Eş zamanlı MTX kullanımı n(%)	21 (20.4)	6 (28.5)	15 (71.5)	0.017*
IFX n(%)	34 (33.0)	19 (55.8)	15 (44.2)	
ADA n(%)	22 (21.4)	8 (36.3)	14 (63.7)	
ETN n(%)	47 (45.6)	26 (55.3)	21 (44.7)	0.279
Toplam/(%)	103 / (%100)	53/ (%51.46)	50 (%48.54)	
Dermatolojik yan etki (DYE), Disease Activity Score-28 (DAS28), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), MTX: Methotrexate, RA: Romatoid artrit , AS: Ankilozan spondilit , PA: Psoriatik artrit, IFX: İnfliximab, ADA: Adalimumab, ETN: Etanercept *: p<0.05				

fungus ve %8.8 viral olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 103 hastanın 50 (%48.54) 'sinde istenmeyen deri lezyonu gelişmiş olup, bu 50 hastanın 14 (%28)'ünün deri lezyonları non-enfeksiyöz, 36 (%72)'sının lezyonları enfeksiyöz olarak bulunmuştur. DYE görülen 50 hastanın 34 'ünde fungus enfeksiyon gelişmiştir. Bizim çalışmamız da enfeksiyöz yan etkilerin sık olması, toplam yan etki oranını da yükseltmiştir. Bu farklılığın toplumlar arası genetik yapı ve çevresel faktörlerdeki farklılıktan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Literatürde, TNF- α blokerlerin, paradoks bir etki olarak otoimmün deri hastalıklarının (özellikle lupus ve vaskülitler) gelişimini tetikleyebildikleri bildirilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda, TNF- α blokerlerle tedavilere bağlı %46 ile %57 arasında anti-nükleer antikolar (ANA) ve % 32 ila %34 arasında değişen

oranlarda çift-şeritli DNA antikolar (anti-dsDNA) saptanmıştır ve bazı vakalarda lupus benzeri sendrom geliştiği bildirilmiştir (5).Subramanian ve ark. infliksimab kullanan 13 hastada DLE bildirmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise bir hasta da DLE saptandı.

Psoriazisin tedavisinde etkili olmasına rağmen, literatürde son yıllarda sıkça TNF- α blokerlerin tetiklediği psoriazis vakaları bildirilmektedir (7-10). Ancak bazı otoimmün mekanizmalar ve enfeksiyöz ajanların bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (11-13). İnterferon- α (INF- α) salınımı, TNF- α tarafından düzenlenen ve keratinosit hiperproliferasyonuna neden olarak, epidermal psoriaziform hiperplazi oluşturan bir sitokindir. Bir teoriye göre, TNF- α blokerler, genetik yatkınlığı olan bazı hastalarda INF- α düzeyini arttırarak



Tablo III. Dermatolojik yan etki saptanan 50 hastanın enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz yan etkilere göre klinik özellikleri				
	Toplam (n=50)	Enfeksiyöz (n=36)	Nonenfeksiyöz (n=14)	p
Yaş (yıl)	43.14±11.45	43.03±13.	45.92±10.07	0.372
Kadın cinsiyet n(%)	20 (40.0)	15 (75.0)	5 (25.0)	0.700
VKI	27.60±5.06	27.43±5.42	27.96±4.31	0.739
Tedavi süresi				
16-12 ay	16 (32.0)	11 (68.8)	5 (31.2)	
12 ay ve üstü	34 (68.0)	25 (73.5)	9 (26.5)	0.199
DAS28 (n=34)	5.89±1.32	5.96±1.45	5.82±1.22	0.734
BASDAI (n=62)	5.4±2.0	5.5±2.1	5.3±1.9	0.796
PASI (n=7)	9.4±4.3	9.5±4.6	9.1±3.9	0.821
Eş zamanlı MTX kullanımı n(%)	15 (30.0)	11 (73.3)	4 (26.7)	0.042*
Kronik İnflamatuvar Artrit tipi				
Seropozitif n(%)	17 (34.0)	12(32.4)	5 (38.5)	
Seronegatif n(%)	33 (66.0)	24 (67.6)	9 (61.5)	0.904
TNF-α bloker				
IFX n(%)	15 (30.0)	11 (73.3)	4 (26.7)	
ADA n(%)	14 (28.0)	11 (78.6)	3 (21.4)	
ETN n(%)	21 (42.0)	14 (66.7)	7 (33.3)	NA

NA: Not applicable (en az 2 hücrede beklenen değer 5'den az (%33.3↑), crosstabs uygulanmadı.)
 *: p<0.05
 Disease Activity Score-28 (DAS28), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), MTX: Methotrexate, RA: Romatoid artrit , AS: Ankilozan spondilit , PA: Psoriatik artrit, IFX: İnfliximab, ADA: Adalimumab, ETN: Etanercept

psoriasis oluşumunu agra ve etmektedir (14,11,15,13). Diğer bir teoriye göre, immün aracılı inflamatuvar hastalıklar da

TNF-α bloker ile tedavi, sitokinler de bir dengesizliğe neden olarak, TNF-α aracılığı ile immün bileşenlerin temizlenmesinde azalmaya neden olur ve bu durum hücrenin nükleer komponentlerine maruziyete neden olarak oto antikor oluşumunu tetikler ve böylece paradoks inflamasyon meydana gelir (13).

Farklı çalışmalara göre TNF-α bloker kullananlar da, psoriasis prevalansı %0.6 ila %5.3 arasında değişmektedir ve kontrollere göre yüksek bulunmuştur (3). RA hastalarında psoriasis görülme oranı daha siktir ve TNF-α bloker tedavisi başladıktan ortalama 10 ay sonra görülür. Ama herhangi bir zamanda da görülebilir (3). Bizim çalışmamız da, 7 hasta da tedavi öncesi olmadığı halde anti TNF tedavisinden sonra psoriasis lezyonları

gelişmişti. Bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anti TNF tedavilerin korkulan bir diğer advers etkisi de malignitelerdir. Özellikle deri kanserleri sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda TNF-α bloker alan hastalar da, almayan hastalara göre ve genel popülasyona göre deri kanserleri artmış olarak bulunmuştur (16,17). Bizim çalışmamızda, adalimumab kullanan bir AS hastamızda tedavi sürecinde gelişmiş bazosellüler deri kanseri saptandı. Bu durum anti TNF tedaviye bağlı olabileceği gibi rastlantısal da olabilir. Bu konuda kontrollü çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

Kontrol grubumuzun olmaması ve tedavi öncesi deri lezyonlarının dosya taraması ve hastaların sorgulanarak elde edilmiş olması, bizim çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.



Bu konuda kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut literatür bilgilerine göre, TNF- α blokerlere bağlı enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz DYE oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Bu oran % 10-60 arasında değişmekte olup,hiçte nadir değildir (2). TNF- α bloker tedavisi planlanan hastalarda, epidemiyolojik özellikler, çevresel ve genetik faktörler de göz önüne alınarak, özellikle enfeksiyöz ve immun advers deri hastalıkları riskinin farkında olunması ve hastaların bu yönden takibi önemlidir.

Kaynaklar

1. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol* 2014;59:425-41.
2. Machado NP, Neto ETD, Soares MR, Freitas DS, Porro A, Ciconelli RM, Pinheiro MM. The skin tissue is adversely affected by TNF-alpha blockers in patients with chronic inflammatory arthritis: a 5-year prospective analysis. *Clinics* 2013;68:1189-96.
3. Hernandez MV, Meineri M, Sanmarti R. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013;9:53-61.
4. Farkas K, Nagy F, Kovacs L, Wittmann T, Molnar T. Anti-tumor necrosis factor-alpha induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease--what is the role of anti-TNF antibody? *J Crohns Colitis* 2013;7:143-5.
5. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogezaand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, van der Woude J, Dijkstra G. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006;64:219-29.
6. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, Cullen G, Korzenik JR. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:99-104.
7. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:2513-8.
8. Osorio F, Magro F, Lisboa C, Lopes S, Macedo G, Bettencourt H, Azevedo F, Magina S. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology* 2012;225:163-7.
9. Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V, Maiani E, Carboni V, Giancristoforo S, D'Epiro S, Bruni F, Calvieri S. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online j* 2008;14:9.
10. Wendling D, Balblanc JC, Briancon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, Humbert P, Aubin F. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:315-8.
11. Glenn CJ, Kobraei KB, Russo JJ. New-onset psoriasis associated with adalimumab: a report of two cases. *Dermatol Online J* 2011;17:15.
12. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2008;59:996-1001.
13. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF-alpha agents. *Autoimmun Rev* 2014;13:15-9.



14. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2010;40:233-40.

15. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223-31.

16. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, Watson KD; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium,

Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:869-74.

17. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.

