

Kožné imunologicky mediované nežiaduce udalosti pri biologickej liečbe chronických zápalových ochorení

MUDr. Karolína Vorčáková PhD., prof. MUDr. Juraj Pěč, PhD.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin a JLF UK Martin

Imunologicky mediované nežiaduce reakcie sú novou skupinou ochorení vyvíjajúcich sa počas biologickej liečby TNF alfa inhibítormi, inhibítormi IL-12/23 a IL-17. Ich etiopatogenéza nie je jednoznačná. Väčšina autorov predpokladá, že existuje súvislosť s možnou významnou interferenciou biologického lieku s imunitným systémom, ktorý následne vyvoláva uvedené reakcie. Reakcie zahŕňajú širokú škálu nielen kožných ochorení. V práci stručne charakterizujeme najčastejšie imunologicky mediované reakcie, ako sú paradoxná psoriáza, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, vaskulitída, sarkoidóza kože, lichen a lichenoidné reakcie, lupus like syndróm, pyoderma gangrenosum a morfea.

Kľúčové slová: imunologicky mediovaná reakcia, nežiaduca udalosť, anti-TNF alfa, psoriáza

Skin immune-mediated adverse reactions in the biological treatment of chronic inflammatory diseases

Immune-mediated adverse reactions are a new group of diseases developing during anti-TNF alpha treatment, IL-12/23 and IL-17 inhibition. Their clear etiopathogenesis is not known. Most authors assume that there is a link to possible significant interference of the biologic drug with the immune system, which subsequently induces the above-mentioned responses. However, the individual genetic predisposition, which may be essential in detecting of immune-mediated reactions, must not be overlooked. The reactions include a broad variety of diseases. In this chapter, we will briefly characterise the most common skin immune-mediated reactions like paradoxical psoriasis, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, vasculitis, sarcoidosis, lichen and lichenoid reactions, lupus like syndrome, pyoderma gangrenosum and morphea.

Key words: immune-mediated reaction, adverse reaction, anti-TNF alpha, psoriasis

Dermatol. prax, 2019;13(1):6-10

Úvod

Biologické lieky, ktoré pôsobia mechanizmom inhibície tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa), inhibície interleukínu (IL)-12/23 a mechanizmom inhibície IL-17, sa stali prelomovou liečbou chronických zápalových ochorení. Táto vysokoúčinná liečba nám priniesla aj nové nežiaduce účinky, s ktorými sme sa pred érou biologickej liečby nestretli. Imunologicky mediované nežiaduce účinky sú novou skupinou ochorení, ktoré vznikli ako prvé v priebehu anti-TNF alfa liečby. Ich jednoznačná etiopatogenéza sa presne nepozná. Väčšina autorov predpokladá súvislosť s možným výrazným zásahom biologickej liečby do imunitného systému, ktorá následne vyvolá dané reakcie.

Uvedená skupina imunologických reakcií prezentuje širokú skupinu nielen kožných ochorení, ako sú autoimunitné artralgie, sarkoidóza pľúc, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizačné ochorenia a iné. V práci budeme stručne charakterizovať iba niektoré vybrané kožné imunologicky

mediované ochorenia, ako sú paradoxná psoriáza, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, vaskulitída, sarkoidóza kože, lichen a lichenoidné reakcie, lupus like syndróm, pyoderma gangrenosum a morfea (1).

Psoriáza

TNF alfa inhibítory boli v posledných rokoch revolučným liekom v terapii chronickej ložiskovej psoriázy. A, naopak, psoriáza alebo psoriziformná reakcia je jednou z najčastejších imunologicky mediovaných reakcií. Preto sa vznik psoriázy indukovanej TNF alfa inhibítormi nazýva aj paradoxná reakcia. Všetky zo spomínaných TNF alfa antagonistov môžu indukovať psoriázu, rovnako aj inhibítory IL-12/23 a IL-17 (2). V prípade anti-TNF alfa inhibítorov boli reakcie referované zo všetkých indikácií, kde sa uvedená liečba podáva. Podľa literárnych údajov výskyt paradoxnej psoriázy je 1,04 – 3,0 prípadov na 1 000 pacientorokov (PY), percentuálne sa ich výskyt pohybuje v širokom rozmedzí od 0,6 – 5,3 % (3). Incidencia prejavov nie je viazaná na vek

a pohlavie. Prejavy sa môžu vyskytnúť v ktoromkoľvek časovom období počas liečby, od týždňov, mesiacov až po roky. Priemerný čas vzniku psoriázy je 10 mesiacov (4, 5). Konkomitantná liečba inou imunosupresiou sa nejaví ako prevencia vzniku paradoxnej psoriázy, aj keď kombinovaná supresia sa využíva v liečbe imunologicky mediovaných reakcií.

Klinická manifestácia paradoxnej psoriázy môže mať variabilný charakter. Za paradoxnú psoriázu sa považuje nielen de novo vzniknutá psoriáza, ale aj radikálne zhoršenie už existujúcej psoriázy. Ochorenie sa prejavuje najčastejšie v oblasti dlaní a stupajú vo forme palmo-plantárnej pustulózy, ktorá sa uvádza až v 56 % prípadov, medzi ďalšie najčastejšie formy patrí chronická ložisková forma u 50 % pacientov a guttátne prejavy má 12 % pacientov (obrázok 1). Pacienti môžu mať súčasne aj viaceré formy ochorenia (15 %) (6).

Najrozšírenejšia teória spája vzťah medzi TNF alfa a interferénom INF alfa typu 1. TNF alfa inhibuje maturáciu plazmocytoidných dendritických buniek,

Obrázok 1. Pacientka na liečbe adalimumabom pre hidradenitis suppurativa, počas liečby vznik inverznej paradoxnej psoriázy, diagnosticky dôležitým prejavom boli aj psoriatické prejavy v kapilíciu



ktoré produkujú INF alfa. Centrálna úloha INF alfa v etiopatogenéze paradoxnej psoriaziformnej reakcie je v skríženej regulácii medzi TNF alfa a INF alfa. TNF alfa blokátory môžu viesť blokádou nadmernej produkcie INF alfa. V prácach, ktoré túto teóriu potvrdzujú, bola v kožných vzorkách dokázaná zvýšená expresia interferónu oproti bežným psoriatickým nálezom (7). Rovnako sa predpokladá, že sa zvyšuje expresia chemokínových receptorov CXCL9 a CXCR3, ktoré podporujú migráciu lymfocytov do psoriatickej dermis a následne spôsobujúci poškodenie kože. INF alfa indukuje expresiu chemokínových receptorov na T lymfocytoch (3, 8). V posledných rokoch sa za zásadnú v etiopatogenéze psoriázy považuje Th 17 signálna cesta. TNF alfa môže vyvolať dysreguláciu v imunitnom systéme, ktorá môže vyvolať nasledovné zmeny. Aktiváciou IL-12/IL-23 cesty sa aktivuje Th 17 signálna cesta s následnou produkciou IL-1b, IL-17, IL-21 a IL-22, spolu so zvýšenou produkciou IL-17A a IL-22, hyperaktiváciou Th17 a Th1 cesty a redukciou Treg activity (3, 8).

Genetická predispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami nie je úplne objasnená. Ukazuje sa, že jedným z pomocných markerov môže byť izolovaná tvorba protilátok anti-dsDNA protilátok (9).

Alopecia areata

Patogenéza areátnej alopecie je spojená s TNF alfa, ktorý ako bolo doká-

zané na štúdiách in vitro, inhibuje rast vlasového folikulu. Avšak v klinických štúdiách s etanerceptom nebola potvrdená efektivita anti-TNF alfa liečby na prejavy areátnej alopecie. V literatúre sú však opisované prípady novovzniknutých prejavov areátnej, totálnej, ale aj univerzálnej alopecie, a to aj na iných biologických liekoch pri liečbe chronických zápalových ochorení.

Etiopatogenéza vzniku areátnej alopecie nie je jednoznačná. Niektorí autori vysvetľujú vznik alopecia areata podobne ako pri paradoxnej psoriáze. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy je potrebný ďalší výskum (3).

Hidradenitis suppurativa

Anti-TNF alfa inhibitory sa ukazujú efektívne v liečbe stredne ťažkých až ťažkých formách hidradenitis suppurativa. Adalimumab je toho času registrovaný na liečbu uvedených prípadov (2). Súborná práca 25 prípadov paradoxnej hidradenitídy dokázala ústup ložísk hidradenitídy po vysadení alebo zmene biologickej liečby (adalimumab = 12, infliximab = 6, etanercept = 4, rituximab = 2, tocilizumab = 1). V prípade troch pacientov, kde bola reindukcia biologika, sa prejavy hidradenitídy vrátili (11). Nesmieme však zabúdať, že hidradenitis suppurativa patrí medzi asociované ochorenia so psoriázou, ako aj s črevnými zápalovými ochoreniami a rovnako je súčasťou autoinflammatorych syndrémov (obrázok 2) (12).

Obrázok 2. Pacientka na liečbe infliximabom pre Crohnovu chorobu, novovzniknutá hidradenitis suppurativa, preliečená antibiotickou liečbou bez nutnosti zmeny biologickej liečby



Vaskulitída

Prejavy vaskulitídy sú ďalším ochorením, ktoré sa spája s liečbou antagonistami TNF alfa. V literatúre bolo opísaných viacero kauzistických prípadov a skupín pacientov. Takmer u polovice prípadov bola histologicky opísaná leukocytoklastická vaskulitída, u ostatných pacientov boli opísané prípady nekrotizujúcej vaskulitídy, lymfocytová vaskulitída a urticaria vasculitis (13). Klinicky ani histologicky sa však prejavy asociovaných vaskulitíd od paradoxných nedajú odlišiť. Jediným dôkazom je prerušenie biologickej liečby, kedy v prípade regresie prejavov hodnotíme vaskulitídu ako indukovanú biologickou liečbou.

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) je vzácna neutrofilná dermatóza. V etiopatogenéze ochorenia sú kľúčovými IL 1B, IL-17, TNF alfa a iné chemokíny, ktoré aktivujú neutrofile na ich aktivitu. Genetické vyšetrenia poukazujú na viaceré autoinflammatory gény vrátane MEFV a PSTPIP1 (14). Asi 50 % prípadov PG súvisí so základným ochorením, ako sú zápalové ochorenia čreva, reumatoidná artritída, myelodysplastický syndróm, hematologické malignity (15). Viacero prác uvádza, že refraktérne formy PG

Obrázok 3. Pacientka so séropozitívnou reumatoidnou artritídou 5 rokov na liečbe adalimumabom, novovzniknutá ulcerácia na dolnej končatine



Poznámka: Napriek pridaniu vyšších dávok p.o. steroidov nastala progresia ochorenia. Histologicky potvrdená pyoderma gangrenosum (A). Po vysadení biologika bola prechodne nastavená na cyklosporín A s následnou rýchlou sanáciou defektu (B).

dobre reagujú na liečbu TNF alfa inhibítormi. Jedna z posledných súhrnných prác o liekmi indukovaných prejavoch pyoderma gangrenosum opisuje päť kazuistických prípadov pyoderma gangrenosum indukovaných anti-TNF alfa liečbou. Traja pacienti mali prejavy indukované infliximabom, jeden prípad PG indukovaný etanerceptom a jeden adalimumabom. U našich pacientov sme sa stretli s adalimumabom indukovanou pyoderma gangrenosum (obrázok 3). Etiopatogenéza PG indukovanej TNF alfa inhibítormi sa spája s cestou Th -17 (16).

Sarkoidóza

Medzi tzv. paradoxné reakcie môžeme zaradiť aj novovzniknutú sarkoidózu na liečbe anti-TNF alfa. Anti-TNF alfa liečba bola opísaná ako možná úspešná terapeutická modalita pri závažných prejavoch sarkoidózy a na druhej strane pribúdajú kazuistické prípady, ktoré daná liečba vyvoláva. V literatúre sa uvádza viac ako 50 prípadov sarkoidózy indukovanej TNF alfa inhibítormi. Liečba etanerceptom vyvolala takmer 2/3 prípadov, ostatné zmeny vyvolal rovnako infliximab ako adalimumab. U väčšiny pacientov sa prejavy ukázali po viacerých mesiacoch (1-69). Sprievodné ochorenie bolo v 60 % reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, v 20 % ostatné prípady psoriáza, juvenilná idiopatická artritída (JIA) a chronické zápalové ochorenia čreva (IBD). V klinickom obraze anti-TNF alfa indukovanej sarkoidózy dominuje pľúcna a kožná forma ochorenia. V súbornej práci 38 pacientov malo 74 % pľúcnu formu ochorenia a 29 % kožné prejavy. Kožné prejavy sa manifestovali

ako erythema nodosum, pigmentované jazvy a nodulárne lézie. Literárne údaje udávajú možný výskyt sarkoidózy u 0,04 % pacientov liečených TNF-alfa inhibítormi (17). Dôležitá je diferenciálna diagnostika prejavov spolu s histologickým vyšetrením.

Lichen ruber planus a lichen planus like

V literatúre je publikovaných viacero prípadov paradoxne vzniknutých lézií typu lichen planus a lichen planus like indukovaných anti-TNF alfa liečbou. Prejavy majú rôznu klinickú variabilitu vrátane slizničných, avšak histologicky javia známky lichen planus (1).

Morfea like prejavy

Morfea, rovnako nazývaná aj lokalizovaná sklerodermia, ktorá sa manifestuje zhrubnutím kože a podkožného tkaniva v dôsledku ukladania nadmerného množstva kolagénu. V literatúre je len pár publikovaných prípadov morfeje indukovanej TNF alfa liečbou. Morfea môže byť navodená mechanickými vplyvmi alebo liekmi. Presná etiopatogenéza TNF alfa indukovanej morfeje nie je známa, aj keď existujú viaceré teórie možnej etiopatogenézy (18). TNF inhibítory môžu pôsobiť na tumor growth faktor beta (TGF beta 1), profibrotický cytokín, ktorý vplýva na zhrubnutie a akumuláciu extracelulárnej matrix pôsobením fibroblastov a endotelálnych buniek. Zvýšenie proinflamačných cytokínov Th1 a Th 17 bolo dokázané v skorom štádiu lokalizovanej sklerodermie. Th 2 lymfocyty korelujú so závažnosťou ochorenia a rozsahom fibrózy. Inhibícia Th 1 odpovede

indukovanej TNF alfa inhibítormi môže viesť k prevahe Th 2 lymfocytov, čo môže byť príčinou vzniku morfeje (18).

Vitiligo

Vitiligo predstavuje jednu z ďalších raritných kožných diagnóz, ktoré môžu vzniknúť na anti-TNF alfa liečbe. Úloha anti-TNF alfa inhibície pri vzniku vitiliga je zložitá a kontroverzná. Ako pri ostatných paradoxných imunologických mediovaných reakciách aj v prípade vitiliga sú kazuistické prípady, kde počas liečby anti-TNF alfa u pacientov s vitiligom došlo k výraznému zlepšeniu kožného nálezu. Terapeutický efekt anti-TNF alfa liečby na vitiligo sa predpokladá v blokade fyziologického efektu TNF alfa na melanogézu. Podľa literárnych údajov TNF alfa znižuje hladinu tyrozinázy. Rovnako bol dokázaný melanocytotoxický efekt TNF alfa na vitiligo (19).

„Lupus like“ syndróm

DILE (Drug-induced lupus erythematosus – DILE) indukované TNF alfa inhibítormi sa ukazuje ako samostatná skupina DILE s rozdielnymi znakmi oproti klasickému DILE. Ženy sú častejšie postihnuté ako muži, priemerný vek je medzi 46,2 až 50,9 roku. Symptómy sa prejavujú v priemere po 40,6 týždňa užívania liečby. Kožné prejavy sa vyskytujú častejšie oproti klasickému DILE a zahŕňajú motýľovitý erytém, fotosenzitivitu a iné kožné prejavy systémového a subakútneho lupusu. Presný mechanizmus vzniku DILE pri anti-TNF alfa liečbe nie je známy. Postmarketingové sledovania dokázali, že DILE indukovaný TNF alfa inhibítormi sa môže vyskytovať po všetkých anti-TNF alfa inhibítormi. Častejšie publikovaný po užití infliximabu (0,19 % - 0,22 %) a etanerceptu (0,18 %) v porovnaní s adalimumabom (0,10 %). Zvýšenie ANA protilátok alebo anti-DNA u pacientov liečených anti-TNF alfa liečbou je známe a relatívne časté (20). Frekvencia zvýšených ANA protilátok bola u väčšieho počtu pacientov liečených infliximabom v porovnaní so skupinou pacientov liečených etanerceptom (21). Protilátky anti-dsDNA ako aj ENAs (extractable nuclear antibodies) a nízke hladiny komplementu boli popísané častejšie ako pri klasickom DILE,

Obrázok 4. Pacientka na liečbe adalimumabom pre chronickú ložiskovú psoriázu s veľmi dobrým dlhodobým terapeutickým efektom, po 37 mesiacoch liečby náhly rozvoj paradoxnej palmoplantárnej pustulózy A, alopecie areata B a hidradenitis suppurativa C. Všetky uvedené prejavy po zmene biologickej liečby za ixekizumab vymizli pri pretrvávajúcej remisii chronickej ložiskovej psoriázy.



naopak, anti-histónové protilátky boli častejšie pri klasickom DILE (22, 23).

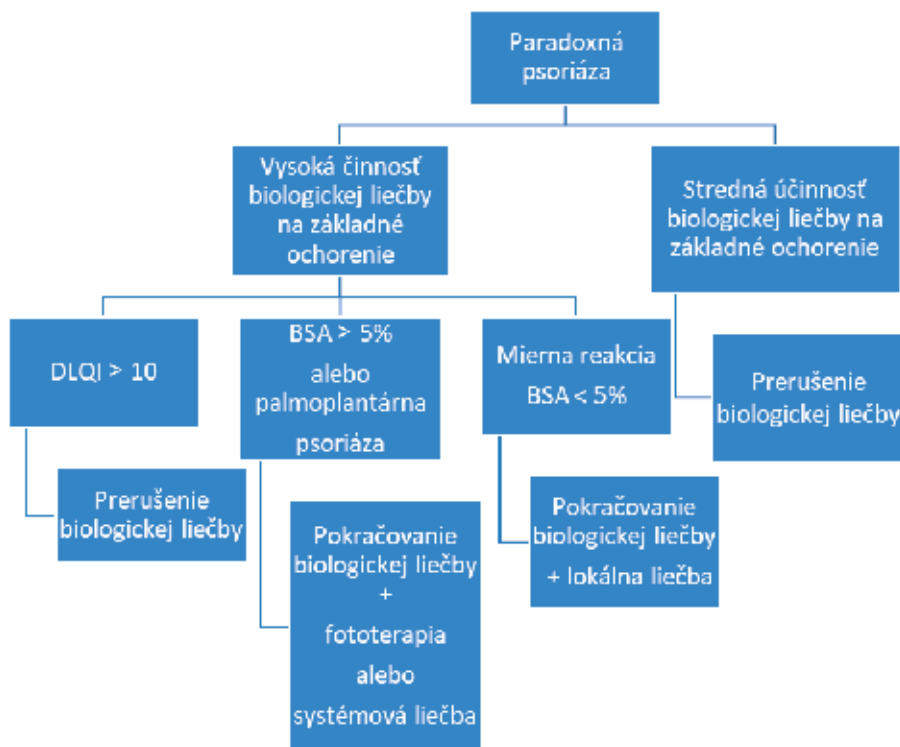
Iné kožné prejavy

Prípady novovzniknutej dermatomyozitídy a polymyozitídy boli opísané vo viacerých prácach. Väčšina pacientov patrila do skupiny pacientov liečených pre reumatické ochorenie. Autori predpokladajú možnú súvislosť prítomnosti anti-Jo-1 protilátok a anti-TNF alfa liečby vo vzťahu k novovzniknutej dermatomyozitíde a polymyozitíde u pacientov s reumatoidnou artritídou (24).

Diskusia

U pacientov na biologickej liečbe s chronickým zápalovým ochorením sa môže rozvinúť celé spektrum dermatologických komplikácií. Niektoré stavy môžu byť len prechodné a následne sa môžu sanovať bez zmeny biologickej liečby ako napr. alopecia areata (1). Iné však môžu mať dlhodobé následky a môžu viesť k trvalým komplikáciám, preto je nutné postupovať individuálne. Ako sme v úvode kapitoly uviedli, najčastejšie sa stretávame s paradoxne indukovanou psoriázou, tá však nemusí mať jednoznačné znaky a niekedy je klinický nález nejednoznačný. Dominujú prejavy palmoplantárnej pustulózy, inverznej formy psoriázy, ktoré však môžu byť kombinované s inou imunologicky me-

Schéma. Terapeutický postup v prípade vzniku paradoxnej psoriatickej reakcie



Vysvetlivky: DLQI – dermatology life quality index – index kvality života, BSA - body surface area – plocha ľudského tela

diovanou reakciou. Tento dôležitý fakt môže byť pre stanovenie správnej diagnózy zásadný. V literatúre sme sa stretli s kombinovanými prejavmi alopecia areata a paradoxnou psoriázou. V praxi sa však stretávame, že uvedené prejavy môžu byť kombinované aj s hidradenitis suppurativa, uveitídou či intenzívnou bo-

lestivosťou kĺbov, ktorá môže byť prejavom paradoxnej psoriatickej artritídy (obrázok 4). V prípade rozvoja samostatnej paradoxnej psoriázy môžeme všeobecne postupovať podľa metódy uvedenej v schéme. Pri črevných zápalových ochoreniach je situácia komplikovaná pre častú refraktérnosť ochorenia, ako aj pre

úzke terapeutické spektrum. Preto pri miernych kožných reakciách môžeme do systémovej liečby pridať injekčnú formu metotrexátu. V posledných rokoch však máme možnosť liečby Crohnovej choroby aj ustekinumabom (v inom dávkovacom režime ako pri psoriáze), ktorý je vhodnou terapeutickou modalitou v prípade vzniku paradoxnej psoriázy indukovanej anti-TNF alfa preparátom. V prípade rozvoja kožných zmien, ktoré suponujú sarkoidózu, lupus či lokalizovanú sklerodermiu, je vhodné doplnenie histologického vyšetrenia s cieľom verifikácie ochorenia. Vaskulitické prejavy môžu byť primárne asociované s reumatologickým či črevnými zápalovými ochoreniami, preto je ich paradoxný pôvod niekedy ťažko dokázateľný. V prípade progresie ochorenia napriek kombinovanej supresii je vhodné prerušenie a zmena biologickej liečby. Riziko progresie ochorenia hrozí pri histologizácii ložiska pyoderma gangrenosum, ktoré môže byť súčasťou extraintestinálnych prejavov pri chronických zápalových ochoreniach čreva.

Záver

Terapeutický postup pri riešení imunologicky mediovaných reakcií závisí od základného ochorenia, na ktoré bola biologická liečba indikovaná a jeho spektra biologických liekov, od charakteru a závažnosti kožného nežiaduceho účinku a od ďalších komorbidít pacienta. Preto je v ich liečbe nevyhnutný indivi-

duálny prístup a najmä interdisciplinárna spolupráca reumatológa, dermatológa a gastroenterológa.

Literatúra

- 1 Vorčáková K, Pěč J, Pěčová T, et al. Immune-Mediated Skin Reactions Induced by Recombinant Antibodies and Other TNF-Alpha Inhibitors. In: *Antibody Engineering*. InTech 2018. doi:10.5772/intechopen.72449
- 2 Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol*. 2017;53:49-63.
- 3 Ciccarelli F, Martinis M De, et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: A comprehensive review of the literature. *hrcaak.srce.hr*. <https://hrcaak.srce.hr/165611> (accessed 2 Mar 2019).
- 4 Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor-Induced Psoriasis or Psoriasiform Exanthemata. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):1-14.
- 5 Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J. Dermatolog. Treat*. 2009;20(2):100-108.
- 6 Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):233-240.
- 7 de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-(alpha) inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):223-231.
- 8 Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(1):159-169.
- 9 Vorcakova K, Pecova T, Turonova L. Anti-dsDNA antibodies and their association with paradoxical psoriasis induced by TNF alfa inhibitors. *Bratisl. Lek. Listy*. 2017;118(4):250.
- 10 Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Skin Lesions and Treatment With Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists. *Reumatol Clínica*. 2013;9(1):53-61.
- 11 Faivre C, Villani AP, Aubin F, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1153-9.

- 12 Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):811-818.
- 13 Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Jt Bone Spine*. 2006;73(6):710-713.
- 14 Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1588-1598.
- 15 Neil Crowson A, C. Mihm Jr M, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol*. 2003;30(2):97-107.
- 16 Wang JY, French LE, Shear NH, et al. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):67-77.
- 17 Daien CI, Monnier A, Claudepierre P, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*. 2009;48(8):883-886.
- 18 Ramírez J, Hernández MV, Galve J, et al. Morphea associated with the use of adalimumab: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):602-604.
- 19 Jung JM, Lee YJ, Won CH, et al. Development of Vitiligo during Treatment with Adalimumab: A Plausible or Paradoxical Response? *Ann Dermatol*. 2015;27(5):620.
- 20 Vedove CD, Simon J, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *JDDG*. 2012;10(12):889-897.
- 21 Atzeni F, Turiel M, Casponi F, et al. Autoimmunity and Anti-TNF- α Agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:559-569.
- 22 Costa M, Said N, rheumatism BZ-S in arthritis and, et al. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor α agents. *Semin Arthritis Reum*. 2008;37(6):381-7. Epub 2007 Oct 30.
- 23 Williams E, Gadola S, Rheumatology CE, et al. Anti-TNF- α -induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):716-20.
- 24 Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):563-566.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Dermatovenerologická klinika UNM a JLF UK Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
karolina.vorcakova@gmail.com