

Biológicos y Reacciones Cutáneas

Dra. Elena Castro Ortiz
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Lucus Augusti. Lugo

Introducción

La terapia biológica se ha demostrado útil en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, psoriasis y en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La enfermedad de Crohn tanto luminal como fistulizante y la colitis ulcerosa presentan una buena respuesta a estos tratamientos.¹⁻⁶ Actualmente solo dos fármacos biológicos, el Infliximab (IFX) y el Adalimumab (ADA), están autorizados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal por las dos agencias correspondientes, la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) en Europa. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral (TNF-alfa) Ig G1 quimérico, con una fracción constante de origen humano y una fracción variable de origen murino, mientras que el Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de origen 100% humano.

Desde que ha sido aprobado su uso en la EII, se han descrito diversos efectos adversos que pueden ser potencialmente graves. Pero el uso de estos fármacos debe ser interpretado en el contexto de sus potenciales beneficios y teniendo en cuenta que los tratamientos inmunosupresores convencionales (corticoides, tiopurinas, metotrexato) también se asocian a efectos secundarios, a veces incluso con más frecuencia.

Tras el inicio del tratamiento con la terapia anti-TNF se ha incrementado de forma significativa la incidencia de reacciones cutáneas. En ensayos clínicos controlados se ha observado que los efectos adversos cutáneos más frecuentes son la

reacción en el punto de inyección en aquellos de administración subcutánea⁷, y el rash y urticaria en los de administración intravenosa⁸. Otras reacciones cutáneas menos frecuentes son las reacciones eczemiformes y psoriasiformes, el lupus, infecciones de la piel y tumores (Tabla 1). El objetivo de este artículo es revisar las distintas reacciones cutáneas que se pueden producir durante el tratamiento con los anticuerpos anti-TNF y conocer cual es el manejo más adecuado de las mismas.

Tabla 1. Reacciones adversas cutáneas más frecuentes asociadas al tratamiento con fármacos anti-TNF.

Antagonista TNF-alfa	Reacciones adversas cutaneas
Infliximab	- Reacciones infusionales (prurito, urticaria) (>10%) - Prurito (1-10%) - Urticaria (0.1-10%) - Lesiones psoriasicas (<0.1%) - Lupus (<0.1%)
Adalimumab	- Reacciones en el punto de inyección (1-10%) - Prurito (1-10%) - Lesiones psoriasicas (<0.1%) - Lupus (<0.1%)

Reacciones Cutáneas Leves

Son las más frecuentes (1-10%). Se han descrito con todos los tratamientos anti-TNF y entre ellas destacan el prurito, el rash y la urticaria.

Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales tras la administración de infliximab pueden ser clasificadas en dos tipos:

Reacciones infusionales agudas. Son las que ocurren dentro de las primeras 24 horas aunque habitualmente aparecen entre 10 minutos y cuatro horas después del inicio de la infusión y clínicamente se caracterizan por fiebre, dolor torácico, palpitations, hipotensión o hipertensión, erupciones en la piel, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Los síntomas cutáneos varían entre sensación de ardor, eritema y erupción urticarial. Las reacciones agudas constituyen el 90% de las reacciones y la frecuencia según gravedad es 3.1% para las leves, 1.2% las moderadas y 1% las severas.⁹

Reacciones infusionales retardadas. Suceden entre las 24 horas y los 14 días posteriores a la infusión, pero típicamente ocurren después de 5 o 7 días y se manifiestan como “reacciones tipo enfermedad del suero” con artralgias, mialgias, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, edema facial, urticaria y erupción. Se presentan en el 1-2,8% de los pacientes.

Los pacientes que reciben infliximab pueden desarrollar anticuerpos anti-IFX lo que se asocia a un aumento del riesgo de reacciones de infusión y a una reducción de la duración de respuesta al fármaco.¹⁰ La administración concomitante de inmunosupresores y el tratamiento de mantenimiento con dosis regulares cada ocho semanas, evitando largos intervalos entre dosis, parecen disminuir la incidencia de estos fenómenos.¹¹

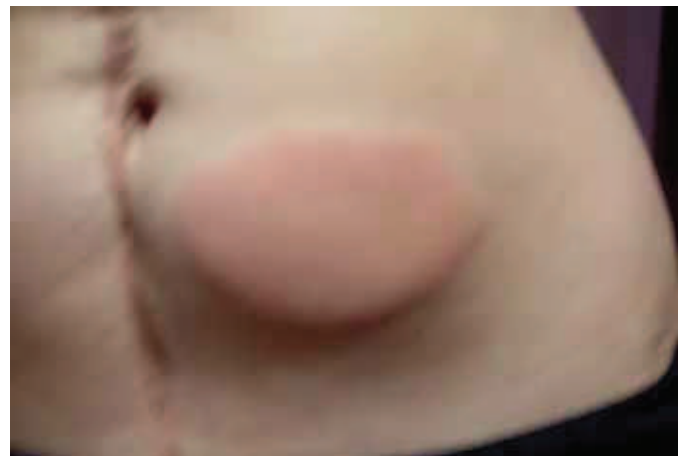
En pacientes que previamente han tenido una reacción infusional existen estrategias de **prevención**, lo que nos permite readministrar el fármaco en la mayoría de los casos. La administración de antihistamínicos en los 90 minutos previos a la infusión o antihistamínicos orales en los 5 días previos, y la infusión inicialmente lenta del fármaco (10 ml/hora) parece reducir la incidencia de estas reacciones. En caso de que no se produzca reacción, se puede aumentar del ritmo de infusión cada 15 minutos, hasta un máximo de 125 ml/hora.

Los pacientes que han presentado una reacción anafiláctica, deben premedicarse con prednisona y antihistamínicos.

El tratamiento de las reacciones infusionales va a depender de la gravedad de las mismas y la mayoría responden a la detención de la infusión de forma temporal, hidratación, paracetamol y antihistamínicos.

Reacciones en el punto de inyección. Constituyen el efecto secundario cutáneo más frecuente durante el tratamiento con terapias biológicas. Se observan hasta en el 20 % de los pacientes a tratamiento con Adalimumab y ocurren típicamente durante el primer mes de tratamiento, durando de tres a cinco días.¹² Estas reacciones disminuyen en frecuencia con la administración repetida del fármaco. Clínicamente se manifiestan como lesiones eritematosas en el lugar de la inyección que pueden producir prurito y, ocasionalmente, edema cutáneo (Foto 1). Por lo general se trata de reacciones transitorias y de intensidad leve que se resuelven de forma espontánea hasta en el 90% de los casos. Si la intensidad de la reacción es importante puede tratarse con esteroides tópicos, antihistamínicos orales o premeditar al paciente con antihistamínicos. Sólo ocasionalmente son causa de discontinuación del tratamiento.

Foto 1. Reacción en el punto de inyección tras la administración de Adalimumab.



A veces pueden aparecer lesiones en el lugar donde previamente se inyectó el fármaco, este fenómeno se conoce como “reacciones de recuerdo” (recall injection site reactions) y aunque es mucho más frecuente con otros fármacos como el etanercept, se han descrito casos con adalimumab.¹³ Este fenómeno se puede evitar variando la zona de inyección.

REACCIONES CUTANEAS GRAVES

Son menos frecuentes que las anteriores, pero su aparición es preocupante ya que, en la mayoría de los casos, lleva implícita una discontinuación del tratamiento anti-TNF.

Lesiones eczemiformes y psoriasiformes

Este tipo de lesiones se han descrito en pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti-TNF alfa por diferentes indicaciones, incluyendo, artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), psoriasis y artritis psoriasica. Constituyen el segundo efecto secundario dermatológico grave más frecuente después de la infecciones.¹⁴ Estas reacciones se producen tanto con IFX como con ADA y según datos publicados en reumatología parece que el ADA las induce con mayor frecuencia.¹⁵

A través de datos publicados en series de pacientes con EII a tratamiento con Infliximab, se estima que la incidencia de nuevos episodios de psoriasis es del 9%¹⁵ y de eczema del 16%.¹⁶

El desarrollo o empeoramiento de estas lesiones puede ocurrir en cualquier momento, desde días hasta años, tras el inicio del tratamiento.

Ambas lesiones, psoriasiformes y eczemiformes, son más frecuentes en la mujeres y en aquellos con antecedentes familiares de psoriasis o atopia.

Las **lesiones psoriasiformes** son morfológicamente iguales a las lesiones típicas de psoriasis: placas bien delimitadas eritematosas y descamativas. En cuanto a su distribución, el cuero cabelludo es el más afectado, seguido por las flexuras (axilas, ingles, pliegues

glúteos y submamaros). A este fenómeno se le denomina psoriasis invertida (Fotos 2-3-4-5) y es un fenotipo poco frecuente (2-6%) en la psoriasis común.¹⁷ La psoriasis invertida no es frecuente en los pacientes con patología reumatológica predominando en su caso la pustulosis palmo-plantar (Foto 6).

Las **lesiones eczemiformes** se definen como placas mal delimitadas, pruriginosas, eritematosas, con máculas descamativas o vesículas. La localización más frecuente es el cuero cabelludo, tronco, extremidades, la cara y las flexuras (Foto 7).

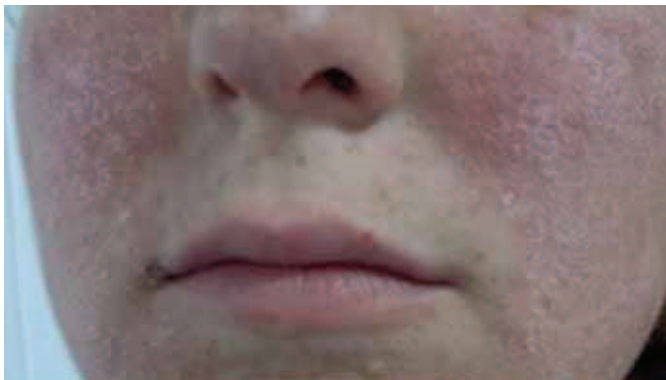
Foto 2-3-4-5. Imágenes de una psoriasis invertida en paciente que recibió tratamiento con infliximab por una enfermedad Crohn. Se observan lesiones eritematosas y descamativas en hueco poplíteo, pliegue interglúteo, axilas y pliegues inguinales.



Foto 6. Imagen de afectación cutánea tipo pustulosis palmo-plantar en paciente con artritis reumatoide tratada con infliximab.



Foto 7. Lesión cutánea eczemiforme con afectación a nivel de la cara, con áreas mal delimitadas, eritematosas y descamativas, en paciente con enfermedad de Crohn tratada con Adalimumab.



Cuando se presentan estas lesiones durante la terapia anti-TNF, los pacientes deben ser remitidos al dermatólogo para su valoración. El tratamiento se realizará con corticoides tópicos y emolientes; y en el caso de la psoriasis se pueden asociar queratolíticos, análogos de la vitamina D o terapia ultravioleta. Con este tratamiento se resuelven la mayoría de los casos pero hasta un 27% de las lesiones psoriásicas y un 18% de las eczemiformes no responden, siendo necesaria la retirada del anti-TNF. En un estudio publicado recientemente se observa que el cambio a otro anti-TNF no mejora las lesiones en 25 de 26 pacientes, sugiriendo que se trata de un efecto de clase y por tanto no se aconseja el cambio a otro fármaco tipo anti-TNF.¹⁸

Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico

La administración de fármacos anti-TNF alfa se asocia con la aparición de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) y anti-DNA de cadena única. Así el tratamiento con IFX en los pacientes con enfermedad de Crohn induce ANA en el 49% y anti-dsDNA en el 21.5% de los pacientes, en el caso del adalimumab y el certulizumab el desarrollo de ANA se produce en el 19% y entre el 1%-8% respectivamente.¹⁹ Sin embargo, a pesar de la alta incidencia de producción de autoanticuerpos, el desarrollo de un síndrome lupus-like inducido por estos fármacos es raro, con una

incidencia que varía entre el 0.19% y el 1.6%.²⁰

Las reacciones tipo lupus se presentan con más frecuencia en las mujeres y el tiempo medio de desarrollo de los síntomas es de aproximadamente 4 semanas. La manifestación clínica más habitual son las artralgias, siendo las lesiones cutáneas menos prevalentes. En caso de presentarse, lo hacen en forma de rash malar, rash discoide o fotosensibilidad. No hay casos documentados de afectación sistémica grave en pacientes con síndrome lupus-like por esta terapia.

Las lesiones se resuelven tras la discontinuación del tratamiento, si bien el uso de corticoides orales y antimaláricos pueden ser útiles para acelerar la resolución de las lesiones o si la gravedad clínica lo requiere.

Todavía existen pocos datos sobre si los pacientes que han desarrollado un síndrome lupus-like asociado a agentes anti-TNF pueden recibir de forma segura otro anti-TNF, pero según las últimas publicaciones parece que el cambio a otro anti-TNF se asocia a una baja tasa de recurrencia.²¹

Vasculitis cutánea

La vasculitis cutánea es un efecto secundario a fármacos anti-TNF con una incidencia estimada de 0.02-3.9%.²²

Este fenómeno ha sido descrito en numerosos trabajos entre los que destaca el publicado por Ramos-Casal et al.²³ En este estudio revisan 113 casos de vasculitis desarrollada durante el tratamiento con fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept) en pacientes con patología reumática o enfermedad de Crohn. El tiempo medio para el desarrollo de las lesiones desde la exposición al fármaco es de 38 semanas, siendo la vasculitis leucocitoclástica la más frecuente, seguida por la vasculitis necrotizante y la vasculitis linfocítica.

De los pacientes con vasculitis el 87% tiene afectación cutánea con lesiones tipo púrpura palpable, máculas o pápulas eritematosas, úlceras, nódulos y

vaculitis digital, siendo los miembros inferiores la localización más frecuente de estas lesiones (foto 8).

Un cuarto de los pacientes con vasculitis tiene afectación extracutánea siendo la neuropatía periférica y la vasculitis renal las dianas más frecuentes.

Es esencial realizar una biopsia cutánea de las lesiones para confirmar el diagnóstico.

La mayoría de los casos se resuelven al suspender el tratamiento anti-TNF aunque en los casos graves puede ser útil el tratamiento con corticoides. En los casos publicados se observa que tras la reintroducción del tratamiento anti-TNF las lesiones recidivan hasta en el 75% de los casos.²⁴

Enfermedad granulomatosa

Se ha descritos casos de reacciones granulomatosas cutáneas en pacientes tratados con biológicos, tanto con infliximab como con adalimumab, pero la mayor parte de los casos se presentan en pacientes con enfermedad inflamatoria reumatológica y no con EII (25). Paradójicamente la terapia anti-TNF ha demostrado ser útil en el tratamiento de la sarcoidosis y reacciones granulomatosas refractarias.

Este tipo de reacciones granulomatosas cutáneas son la sarcoidosis, la dermatitis granulomatosa intersticial y el granuloma anular diseminado.

Foto 8. Vaculitis leucocitoclástica con afectación en miembros inferiores con lesiones tipo púrpura palpable tras tratamiento con infliximab.



La **sarcoidosis** es una enfermedad granulomatosa sistémica caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes. Al ser una enfermedad sistémica se pueden asociar lesiones cutáneas que típicamente se presentan como nódulos de color marrón-rojo con una histología en la que identifican los granulomas característicos. La interrupción del tratamiento y la instauración de corticoterapia sistémica suele ser suficiente para remitir las lesiones. La reintroducción del tratamiento con fármacos anti-TNF puede asociarse a recaída de las lesiones.²⁶

La **dermatitis granulomatosa intersticial** se ha descrito fundamentalmente en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con anti-TNF. Las lesiones se presentan como máculas o pápulas eritematosas e induradas que se organizan en placas de aspecto anular. Suelen aparecer en el tronco, los hombros y las extremidades superiores. Histológicamente se caracterizan por infiltrados intersticiales granulomatosos difusos dispuestos en empalizada alrededor de colágeno degenerado. La retirada del anti-TNF es suficiente para la resolución completa de las lesiones.

Granuloma anular diseminado. Se caracteriza por la presencia pápulas o nódulos violáceos o rojos, congestivos, dérmicos, en forma anular o semianular, localizados o diseminados en la piel. La histología muestra histiocitos en empalizada que rodean el tejido necrótico resultante de las estructuras de colágeno alteradas. La localización típica es la superficie extensora de las manos, brazos, piernas y pies. Se han descritos lesiones de este tipo inducidas por el tratamiento anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide.²⁷ Habitualmente responden bien al tratamiento con corticoides tópicos, aunque en algún caso es necesaria la suspensión del tratamiento por la extensión de las lesiones.

Erupciones tipo liquen plano

Han sido publicados varios casos de reacciones tipo liquen plano en pacientes tratados con infliximab o

adalimumab, bien por procesos reumatoideos o por enfermedad de Crohn.²⁸ Habitualmente estas lesiones se desarrollan a los dos meses de tratamiento pero pueden aparecer entre 6 semanas y 16 meses desde el inicio del mismo.

Desde el punto de vista clínico estas lesiones se pueden presentar de forma variada. Habitualmente se presentan como lesiones cutáneo-mucosas parecidas al liquen plano común, es decir, pápulas violáceas o eritematosas poligonales, placas eritematosas o púrpura, rash papular eritematoso o placas orales blanquecinas. En otras ocasiones desarrollan lesiones menos típicas como placas en el pliegue interglúteo o erupciones palmares que pueden hacernos pensar en otro tipo de reacción cutánea pero al biopsiarla se observa una dermatitis liquenoide. Habitualmente la evolución de estas lesiones es buena y tras la suspensión del tratamiento la mayoría desaparecen, aunque en algunos casos revierten sin necesidad de suspenderlo. El cambio a otro anti-TNF o la reintroducción del mismo puede hacer que recurran las lesiones.²⁹

Infecciones cutáneas

A pesar de tener más de 10 años de experiencia en el manejo de los biológicos, todavía continua siendo una causa de debate, en que medida estos fármacos incrementan el riesgo de infecciones. Pero según el resultado de múltiples estudios parece que los biológicos administrados en monoterapia podrían aumentar el riesgo de infecciones serias en la misma medida que los inmunosupresores clásicos y el uso recurrente de corticoides.³⁰

Las infecciones cutáneas descritas en pacientes con EII que reciben tratamiento biológico suelen ser leves. La mayor parte de las infecciones son de origen bacteriano (foliculitis, abscesos, quiste piloidal, erisipela), seguido por las infecciones víricas (virus Herpes, virus varicela Zoster) y finalmente la fúngicas (pitiriasis versicolor, tiña)³¹ Hay algún caso descrito de infección cutánea por micobacterias atípicas que se resolvió tras la administración de tuberculostáticos.

La mayor parte de las infecciones cutáneas responden de forma adecuada al tratamiento antimicrobiano y permiten continuar el tratamiento anti-TNF.

Neoplasia cutáneas

Desde la introducción de los tratamientos anti-TNF existe la preocupación sobre el posible desarrollo de tumores, debido al papel del TNF sobre las células natural killer y las células T CD8+ que participan en la eliminación de células tumorales. En el año 2009 la FDA advierte sobre la posibilidad de desarrollo de linfomas, leucemias o tumores sólidos en pacientes que reciben fármacos anti-TNF.

Linfoma cutáneo

Aunque en los pacientes con artritis reumatoide se ha observado un aumento del riesgo de padecer linfomas en relación con la propia enfermedad, esto no se ha demostrado en los pacientes con EII.

Según el registro TREAT no se ha observado una diferencia significativa en la tasa de linfomas entre los pacientes con EII que reciben tratamiento con infliximab con respecto a los que no lo reciben.

Se han publicado algunos casos de linfomas cutáneos de células T en pacientes con este tratamiento, especialmente en pacientes con patología reumatológica, aunque existe algún caso en pacientes con enfermedad de Crohn.³² Se caracterizan por tener un inicio rápido con afectación sistémica precoz y un curso clínico agresivo. Tras la suspensión de tratamiento se puede observar una mejoría clínica.

Cáncer de piel no melanoma

En la mayoría de los estudios parece confirmarse que la incidencia de cáncer de piel no melanoma en pacientes con tratamiento activo con anti-TNF es igual a la incidencia de éste en la población general. Sin embargo hay casos aislados publicados en los que existe una relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de un carcinoma epidermoide, así como

casos que describen la regresión tumoral tras la suspensión del tratamiento biológico.³³

Melanoma

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el post-transplante de órganos, se ha observado el desarrollo o recurrencia de melanomas. Con respecto al desarrollo de melanoma en relación con el tratamiento biológico los datos de que disponemos proceden de casos aislados publicados en la literatura. Se han descrito casos de recurrencia metastática de un melanoma, así como el desarrollo de múltiples nevus melanóticos eruptivos tras el inicio de anti-TNF.³⁴

CONCLUSIÓN

Los fármacos anti-TNF constituyen una opción terapéutica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada, pero no están exentos de efectos adversos entre los que se incluyen las reacciones cutáneas. Este tipo de lesiones habitualmente son de intensidad leve, aunque se han descrito lesiones de mayor gravedad que incluso pueden llevarnos a discontinuar el tratamiento. Parece que la incidencia de las reacciones cutáneas graves es baja, pero la incidencia real resulta difícil de calcular, dado que no se han diseñado estudios destinados a proporcionar más información sobre ellos y los datos publicados al respecto se limitan a series cortas y casos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
4. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1127-1136.
5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
6. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.

9. Cheifetz, A, Smedley, M, Martin, S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1315.
10. 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;348:601–608.
11. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone medication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917–924.
12. Seiderer J, Brand S, Dambacher J, et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease - Safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 787–796.
13. Gonzalez-Lopez MA, Martinz-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, et al. Recall injection-site reaction-associated with etanercept therapy: report of two new cases with immunohistochemical analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:672-4.
14. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol.* 2007;156:486-491.
15. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-215.
16. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, et al. Predictive factors of eczema-like eruptions patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2009;219:263-267.
17. Avila Alvarez A GAL, Solar Boga A, et al. Flexural psoriasis induced by infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J An Pediatr (Barc)* 2009;70:278-281.
18. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1048-55.
19. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF alpha agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:559-569.
20. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:32–39.
21. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, et al. Characterization of patients with infliximab-induced Lupus Erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):99-104
22. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. Dermatological conditions during TNF-alpha blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R666–76.
23. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapy: analysis of 233 cases. *Medicine.* 2007;86:242.
24. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, et al. Skin Manifestations Induced by TNF-Alpha Inhibitors in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Mar 15.
25. Metyas SK, Tadros RM, Arkfeld DG. Adalimumab-induced noncaseating granuloma in the bone marrow of a patient being treated for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009. 29(4):437-9.

26. Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, et al. Sarcoid-like granulomas in patients treated with anti-TNF alfa factors. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011; 30:581-583.
27. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):567-70.
28. Moss AC, Treister NS, Marsee DK, et al. Clinical challenges and images in GI: oral lichenoid reaction in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *Gastroenterology* 2007;132:488, 829.
29. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, et al. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:626-7
30. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr;24(2):167-82.
31. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):486-504.
32. Outlaw W, Fleischer A, Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):965-6.
33. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:953-6.
34. Fulchiero GJ, Salvaggio H, Drabick JJ, et al. Eruptive latent metastatic melanomas alter initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:S65-7