

REAȚII ADVERSE PARADOXALE LA TERAPIA ANTI-TNF α ÎN PSORIAZIS

PARADOXICAL ADVERSE REACTIONS TO ANTI-TNF α THERAPY IN PSORIASIS

MĂDĂLINA MOCANU*, VERONICA MARDARI **, MĂDĂLINA HANCU **,
MIHAELA PAULA TOADER*, TATIANA ȚĂRANU*

Rezumat

Introducere

Terapia biologică cu agenți anti-TNF α utilizată în tratarea psoriazisului, dar și a altor patologii mediate imunologic, a devenit o opțiune terapeutică uzuală, ce oferă beneficii terapeutice certe, nefiind lipsită însă de reacții adverse. Cele paradoxale sunt reprezentate de semne și simptome apărute în cursul terapiei cu agenți biologici similare cu cele din condiții patologice care constituie indicație pentru terapia biologică. Incidența globală precum și mecanismul etiopatogenic ce stă la baza acestor reacții sunt încă neclare.

Material și metodă

Prezentăm cazul unei paciente cu psoriazis vulgar și artrită reumatoidă seronegativă care a urmat timp de 3 ani tratament cu un agent biologic anti-TNF α , cu efecte terapeutice favorabile până în momentul reapariției leziunilor cutanate severe și a unui sindrom algic osteo-articular exacerb, manifestări considerate în acest context reacții adverse paradoxale la terapia anti-TNF α .

Discuții și concluzii

Reacțiile adverse paradoxale (RAP) sunt rare, neobișnuite în cursul terapiei cu anti-TNF α și nu se limitează doar la agenții acestei clase. Managementul lor reprezintă o provocare și prognosticul depinde de severitate și de accesibilitatea la alternative terapeutice.

Summary

Introduction

Biological therapy with anti-TNF α agents used in the treatment of psoriasis as well as other immunologically mediated pathologies has become a common therapeutic option that offers certain therapeutic benefits but is not without adverse reactions. The paradoxical ones are signs and symptoms that occur during therapy with biological agents similar to those under the pathological conditions that constitute an indication for biological therapy. The overall incidence as well as the etiopathogenic mechanism underlying these reactions are still unclear.

Material and method

We will present a female patient with psoriasis vulgaris and seronegative rheumatoid arthritis, who followed a treatment with an anti-TNF α biological agent for 3 years, with favourable therapeutic effect until the recurrence of severe skin lesions and an exacerbated osteo-articular algic syndrome, manifestations considered in this context as paradoxical adverse reactions to the anti-TNF α therapy.

Discussions and conclusions

Paradoxical adverse reactions (PAR) are rare and unusual during anti-TNF α therapy and are not limited to agents in this class. Their management is a challenge, and prognosis depends on severity and accessibility to therapeutic alternatives.

* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar C.F. Iași, Universitatea de Medicină și Farmacie U.M.F. „Grigore T.Popa” Iași, Dermatology Clinic, C.F. Iasi University Clinical Hospital, „Grigore T.Popa” University of Medicine and Pharmacy - Iasi,

** Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar C.F. Iași, Dermatology Clinic, C.F. Iasi University Clinical Hospital.

Cuvinte cheie: agenți anti-TNF α , reacții adverse paradoxale, psoriazis, alternative terapeutice.

Intrat în redacție: 10.12.2018

Acceptat: 7.02.2019

Key words: anti-TNF α agents, paradoxical adverse reactions, psoriasis, therapeutic alternatives.

Received: 10.12.2018

Accepted: 7.02.2019

Introducere

Utilizarea terapiei cu agenți biologici în numeroase boli cu substrat imunologic a indus schimbări radicale asupra viziunii de tratament și evoluție a acestor patologii. Agenții anti-TNF α și-au dovedit eficiența în boli dermatologice mediate imun (psoriazis, hidradenita supurativă), reumatologice (poliartrita reumatoidă, spondiloartrita) sau gastroenterologice (boala Chron, colita ulcerativă) (1, 2). Experiența clinică acumulată în peste 15 ani de terapie biologică în dermatologie a permis acumularea de date importante de farmacovigilență, astfel încât se cunosc efectele secundare locale și sistemice. Mai rare și mai puțin cunoscute însă sunt efectele adverse paradoxale, precum apariția de novo sau modificări de pattern a leziunilor de psoriazis, agravarea simptomelor bolii la pacienți cunoscuți, asociind sau nu artrită psoriazică, instalarea semnelor de uveită, sclerită, sarcoidoză, granulom inelar, vasculite, vitiligo sau alopecia areata (3, 4). Psoriazisul paradoxal se întâlnește la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu agenți anti-TNF α , în majoritate de sex feminin (5).

Reacțiile adverse paradoxale reale (RAP) sunt condiții patologice mediate imunologic care survin în cursul terapiei biologice și care de regulă răspund la tratamentul cu agentul biologic declanșator. Mecanismele de apariție a acestor reacții și incidența lor nu sunt încă în totalitate cunoscute (6, 7).

Aceste reacții la anti-TNF α trebuie cunoscute și monitorizate, pacienții putând beneficia actualmente de alternative ale terapiei biologice.

Material și metodă

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 55 de ani, diagnosticată cu psoriazis vulgar din 2002 și artrită reumatoidă seronegativă din 2005, cu antecedente personale patologice de hipertensiune arterială grad 2, diabet zaharat tip 2 și steatoză hepatică care este consultată în serviciul

Introduction

The use of biological therapy in many autoimmune diseases has led to radical changes in the view regarding the treatment and evolution of these pathologies. Anti-TNF α agents have proven effective in immune-mediated skin diseases (psoriasis, hidradenitis suppurativa), rheumatic diseases (rheumatoid polyarthritis, spondyloarthritis) or gastrointestinal diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) (1,2). The clinical experience accumulated during over 15 years of biological therapy in dermatology has allowed the accumulation of important pharmacovigilance data, so that local and systemic adverse reactions are known. Rarer and less known are the paradoxical adverse effects, as well as the appearance de novo or the changes in the pattern of the psoriasis lesions, the worsening of symptoms in known patients, who have associated psoriatic arthritis or not, the installation of signs of uveitis, scleritis, sarcoidosis, granuloma annulare, vasculitis, vitiligo or alopecia areata (3,4). Paradoxical psoriasis occurs in approximately 5% of patients treated with anti-TNF α agents, mostly females (5).

Real paradoxical adverse reactions (PAR) are immunologically-mediated pathological conditions arising during biological therapy and usually respond to the treatment with the triggering biological agent. The emergence mechanisms of these reactions and their incidence are not yet fully known (6, 7).

These anti-TNF α responses should be known and monitored, patients currently benefiting from alternatives to biological therapy.

Material and method

We present the case of a female patient aged 55 years, diagnosed with psoriasis in 2002 and seronegative rheumatoid arthritis in 2005, with a history of pathologic stage 2 hypertension, type 2 diabetes and fatty liver who was consulted in our department in 2012 for a severe eruption of psoriasis vulgaris.



Fig. 1. Reacție adversă paradoxală (noiembrie 2017)
Fig. 1. Paradoxical adverse reaction (November 2017)

nostru în anul 2012 pentru o erupție severă de psoriazis vulgar.

Constituind un caz eligibil pentru terapia biologică (PASI-21,DLQI-17, istoric de terapie sistemică cu Metotrexat 20mg/săptămână, per os, din 2005 cu rezultate parțiale), în ianuarie 2013 se instituie tratament cu Remicade i.v. 5mg/kgc la 8 săptămâni, menținându-se asociată terapia cu Metotrexat la recomandarea medicului reumatolog.

Timp de trei ani parametrii de eficacitate ai terapiei biologice au fost în limitele admise de protocol, însă la reevaluarea din noiembrie 2017, pacienta prezenta un scor PASI-19.2, DLQI-15 și sindromul algic osteo-articular exacerbat. Leziunile nou apărute erau dispuse în plăci și placarde eritemato-scuamoase, de aspect ostreaceu, infiltrate, intens pruriginoase, cu extindere importantă pe teritoriul toracelui (anterior/posterior), membrelor superioare (brațe/antebrațe/ coate) și inferioare (coapse/gambe/genunchi), inclusiv în regiunile palmo-plantare. Ținând cont de severitatea tabloului clinic, s-a decis întreruperea terapiei biologice și continuarea tratamentului cu Metotrexat 20mg/săptămână în asociere cu fototerapie NB-UVB.

În martie 2018 pacienta este respitalizată pentru bilanț clinic și biologic, scorul PASI având valoarea de 20.8. Consultul oftalmologic decelează o cataractă atribuită terapiei cu Infliximab. Se decide asocierea Neotigasonului, 30mg/zi, iar la șase săptămâni după inițierea terapiei cu retinoid se constată evoluția staționară a leziunilor cutanate și persistența sindromului algic osteo-articular. Cazul întrunește criteriile de diagnostic ale psoriazisului paradoxal declanșat în cursul terapiei anti-TNF α .

Discuții

Agenții biologici reprezintă opțiunea modernă de tratament a numeroase boli inflamatorii cronice, iar utilizarea lor a devenit tot mai frecventă, inclusiv în practica clinică dermatologică, psoriazisul vulgar fiind una dintre indicațiile lor. Mecanismul de acțiune țintește puncte cheie din lanțul etiopatogenic al bolii, eficiența terapeutică fiind demonstrată în formele de psoriazis vulgar moderat și sever, acompaniat sau nu de artrită psoriazică. Actualmente, agenții biologici vizează cu

As an eligible case for biological therapy (PASI-21, DLQI-17, history of systemic therapy with Methotrexate 20mg/week, per os, from 2005 with partial results), in January 2013, she was recommended a treatment with Remicade i.v. 5 mg/kg at 8 weeks, while maintaining the Methotrexate therapy on recommendation of the rheumatologist.

For three years, the efficacy parameters of the biological therapy were within the limits allowed by the protocol, but at the re-evaluation in November 2017, the patient had a PASI-19.2 score, DLQI-15 and exacerbated osteo-articular algic syndrome. The newly emerged lesions were placed in erythematous-squamous plates and plaques, with an ostraceous appearance, infiltrative, intensely itchy, with significant expansion in the territory of the thorax (anterior/posterior), upper limbs (arms/lower arms/elbows) and lower limbs (hips/legs/knees), including in the palmar-plantar regions. Considering the severity of the clinical picture, it was decided to discontinue the biological therapy and continue the treatment with Methotrexate 20mg/week in combination with NB-UVB phototherapy.

In March 2018 the patient is re-admitted for clinical and biological balance, the value of the PASI score being 20.8. The ophthalmological consultation detects a cataract attributed to Infliximab therapy. It is decided to associate Neotigason, 30mg/day, and six weeks after the initiation of retinoid therapy, there is ascertained the stagnation of skin lesions and the persistence of osteo-articular algic syndrome. The case meets the diagnostic criteria of paradoxical psoriasis triggered during anti-TNF α therapy.

Discussions

Biological agents are the modern option for the treatment of many chronic inflammatory diseases, and their use has become increasingly common, including in dermatological clinical practice, psoriasis vulgaris being one of their indications. The mechanism of action targets key points in the etiopathogenic chain of the disease, the therapeutic efficacy being demonstrated in forms of moderate and severe psoriasis vulgaris, whether or not accompanied by psoriatic arthritis. Currently, biological agents primarily



Fig. 2. Reevaluare mai 2018
Fig. 2. May 2018 revaluation

precădere inhibarea selectivă a activității factorului TNF- α , interleukinei-12/23 și interleukinei 17 (8, 9).

În pofida profilului stabil de siguranță și a mecanismului de acțiune țintit, terapia biologică nu este lipsită de efecte adverse previzibile. Experiența clinică demonstrează însă și posibile reacții paradoxale. Acestea constau în apariția unor manifestări patologice noi sau exacerbarea bolii de fond în cursul tratamentului cu agenți biologici, manifestări care în mod obișnuit ar trebui să răspundă favorabil la această clasă de medicamente. Există două mari categorii de RAP, cele adevărate (autentice) reprezentate de boli în care agenții biologici anti TNF α și-au dovedit eficacitatea (psoriazis de novo/agravit, boala Chron, hidradenita supurativă) și cele de graniță (borderline) condiții mediate imunologic ce pot fi observate în cursul terapiei biologice, dar care nu pot fi tratate (uveită, sclerită, sarcoidoză, granulom inelar, vasculite, vitiligo, alopecia areata) (10,11).

Reacțiile adverse paradoxale au fost descrise cu precădere la pacienții tratați cu agenți anti-TNF α , așa cum este și cazul prezentat în această lucrare. Apariția unor noi leziuni de psoriazis ca și exacerbarea celor preexistente face parte din tabloul clinic al RAP (12). Mecanismul fiziopatologic al acestor RAP este parțial elucidate datorită polimorfismului manifestărilor și profilelor imunologice individuale complexe ale pacienților cărora li se adresează terapia biologică. Ipotezele fiziopatologice care încearcă să explice apariția RAP sunt în principal dezechilibrul citokinelor cheie din lanțul fiziopatologic al bolii (TNF α , IFN α , IL 12/23, IL17), diferențele între proprietățile imunologice ale anticorpilor monoclonali și receptorului solubil al TNF α precum și schimbarea profilului imunologic de la Th1 spre Th2, cu creșterea consecutivă a producției de anticorpi (13).

Psoriazisul paradoxal apare mai frecvent la pacienții cu artrită reumatoidă, aflați sub tratament biologic. Din punct de vedere statistic din registrul britanic de boli reumatologice (BSRBR) reiese că, rata incidenței psoriazisului paradoxal la populația cu artrită reumatoidă tratată cu terapie biologică este de 1,04/1000 pacienți-ani comparativ cu populația cu artrită reumatoidă fără tratament biologic, unde rata a

target selective inhibition of activity of TNF α factor, interleukin-12/23 and interleukin 17 (8, 9).

Despite the stable safety profile and the targeted mechanism of action, biological therapy does not lack predictable adverse effects. Clinical experience also demonstrates possible paradoxical reactions. These consist in the emergence of new pathological manifestations or the exacerbation of the background disease during treatment with biological agents, manifestations that should favourable respond to this class of drugs. There are two major categories of PARs, the real (authentic) one represented by diseases where anti-TNF α biological agents have been shown to be efficacious (de novo/aggravated psoriasis, Chron's disease, hidradenitis suppurativa) and the borderline one – immunologically-mediated conditions that can be observed during biological therapy but which cannot be treated (uveitis, scleritis, sarcoidosis, granuloma annulare, vasculitis, vitiligo, alopecia areata) (10,11).

Paradoxical adverse reactions have been described primarily in patients treated with anti-TNF α agents, as is the case presented in this paper. The emergence of new psoriasis lesions as well as the exacerbation of pre-existing psoriasis lesions is part of the clinical picture of PARs (12). The pathophysiological mechanism of these PARs is partially elucidated due to the polymorphism of the complex individual immunological manifestations and profiles of the patients to whom biological therapy is addressed. The pathophysiological hypotheses that attempt to explain the occurrence of PAR are mainly the imbalance of the key cytokines in the pathophysiological chain of the disease (TNF α , IFN α , IL12/23, IL17), the differences between the immunological properties of monoclonal antibodies and soluble TNF α receptor, as well as the change of the immunological profile from Th1 to Th2, with the consequent increase in antibody production (13).

Paradoxical psoriasis occurs more frequently in patients with rheumatoid arthritis undergoing biological treatment. Statistically, the British Rheumatology Register (BSRBR), shows that the incidence rate of paradoxical psoriasis in the rheumatoid arthritis population treated with biological therapy is 1.04/1,000 patients-years

fost aproape de zero. Registrul spaniol de evidență a terapiilor biologice (BIOBADASER) evidențiază o rată a incidenței globale a psoriazisului paradoxal la pacienții sub tratament biologic de 2,31/1000 pacienți-ani (14, 15). Așadar, există date statistice concrete care susțin ipoteza apariției psoriazisului paradoxal la pacienții tratați cu biologice, față de cei care nu sunt incluși într-un astfel de protocol.

Cazul prezentat poate fi considerat un exemplu de reactivitate paradoxală la terapia anti-TNF α în contextul afecțiunii articulare de fond, îndelung tratate cu metotrexat. În artrita reumatoidă, inhibarea TNF- α induce migrarea preponderent a limfocitelor Th1 în circulație și un trafic scăzut spre sinovialele inflamate de boala reumatismală și concentrarea limfocitelor T în piele (cell homing) (16).

Managementul psoriazisului paradoxal diferă în funcție de gravitatea leziunilor cutanate din perspectiva intensității, extinderii, disconfortului creat pacientului. După unele date, în general, prognosticul este favorabil și debutul expresiei clinice a RAP nu necesită întotdeauna întreruperea agentului biologic, mai ales la cazurile în care boala de fond este controlată, iar leziunile noi sunt ușoare și tolerabile. În această situație este recomandat doar tratament topic specific. Studiile arată că în pofida continuării terapiei biologice, poate avea loc o rezoluție totală a leziunilor în 32,9% din cazuri sau ameliorarea parțială a lor la 57,3% dintre pacienți. Siguranța remiterii leziunilor este dată totuși de întreruperea tratamentului biologic la un procent semnificativ de cazuri (47,7%) (17).

Severitatea reacției paradoxale la cazul prezentat a impus sistarea tratamentului cu anti-TNF α și inițierea unei alte scheme terapeutice cu imunosupresor sistemic, fototerapie NB-UVB cărora li s-a asociat după 4 luni un retinoid, cu efecte clinice parțiale atât la nivel cutanat, cât și osteo-articular. S-a decis comutarea la un alt agent biologic aparținând clasei inhibitorilor de IL 17.

Concluzii

Terapia biologică cu agenți anti-TNF α este actualmente pilonul terapeutic al psoriazisului vulgar moderat-sever și al artritei psoriazice. Cu toate că deține o eficacitate terapeutică

comparată la populația de artroză reumatoidă fără tratament biologic, unde rata este aproape de zero. Registrul spaniol de evidență a terapiilor biologice (BIOBADASER) revelează o rată a incidenței globale a psoriazisului paradoxal la pacienții sub tratament biologic de 2,31/1,000 pacienți-ani (14, 15). Prin urmare, există date statistice care susțin ipoteza apariției psoriazisului paradoxal la pacienții tratați cu biologice comparativ cu cei care nu sunt incluși în astfel de protocoale.

Cazul prezentat poate fi considerat un exemplu de reactivitate paradoxală la terapia anti-TNF α în contextul afecțiunii articulare de fond tratată pentru perioade lungi cu metotrexat. În artroză reumatoidă, inhibarea TNF- α induce migrarea predominantă a limfocitelor Th1 în circulație și un trafic scăzut spre celulele sinoviale inflamate de boala reumatică și concentrarea celulelor T în piele (cell homing) (16).

Managementul psoriazisului paradoxal variază în funcție de gravitatea leziunilor cutanate din punct de vedere al intensității, extinderii, disconfortului creat pacientului. După unele date, în general, prognosticul este favorabil și debutul expresiei clinice a RAP nu necesită întotdeauna întreruperea agentului biologic, mai ales la cazurile în care boala de fond este controlată, iar leziunile noi sunt ușoare și tolerabile. În această situație este recomandat doar tratament topic specific. Studiile arată că în pofida continuării terapiei biologice, poate avea loc o rezoluție totală a leziunilor în 32,9% din cazuri sau ameliorarea parțială a lor la 57,3% dintre pacienți. Siguranța remiterii leziunilor este dată totuși de întreruperea tratamentului biologic la un procent semnificativ de cazuri (47,7%) (17).

Severitatea reacției paradoxale la cazul prezentat a impus sistarea tratamentului cu anti-TNF α și inițierea unei alte scheme terapeutice cu imunosupresor sistemic, fototerapie NB-UVB cărora li s-a asociat după 4 luni un retinoid, cu efecte clinice parțiale atât la nivel cutanat, cât și osteo-articular. S-a decis comutarea la un alt agent biologic aparținând clasei inhibitorilor de IL-17.

demonstrată și un profil farmacologic optim de siguranță, riscul de apariție a reacțiilor adverse uzuale și paradoxale nu trebuie neglijat. Reacțiile adverse paradoxale sunt rare, neobișnuite în cursul terapiei cu anti-TNF α și nu se limitează doar la agenții acestei clase. Acuratețea diagnosticării și managementul lor sunt punctele cheie pentru evoluția ulterioară a bolii de fond. Prognosticul și atitudinea terapeutică sunt într-o strânsă corelație cu severitatea leziunilor, particularitățile cazului, precum și cu accesibilitatea la alternative terapeutice.

Cazul prezentat este un exemplu de reacție paradoxală severă survenită după o perioadă îndelungată de tratament cu un agent anti-TNF α însoțită de o reacție adversă tip borderline (cataracta) și subliniază importanța măsurilor de farmacovigilanță în cursul terapiei cu agenți biologici.

Conclusions

The biological therapy with anti-TNF α agents is currently the therapeutic pillar of moderately-severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. Although it has a demonstrated therapeutic efficacy and an optimal pharmacological safety profile, the risk of occurrence of common and paradoxical adverse reactions should not be neglected. Paradoxical adverse reactions are rare and unusual during anti-TNF α therapy and are not limited to agents in this class. The accuracy of their diagnosis and management are the key points for the subsequent development of background disease. The prognosis and therapeutic attitude are closely correlated with the severity of the lesions, the particularities of the case, as well as the accessibility to therapeutic alternatives.

The case presented above is an example of a severe paradoxical reaction occurring after a prolonged period of treatment with an anti-TNF α agent accompanied by a borderline adverse reaction (cataract) and underlines the importance of pharmacovigilance measures during biotherapy.

Bibliografie/Bibliography

1. Kazuhisa F, Takamichi I, Masutaka F, Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis, *Cytokine* 2018; 111: 182-188.,
2. Furue M, Kadono T, Psoriasis: behind the scenes, *J. Dermatol.* 2016; 43 (1): 4–8.
3. Bruzzese V, De Francesco V, Hassan C, Lorenzetti R, Scolieri P et al. New onset or worsening of psoriasis following biologic therapy: A case series, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2017; 30(1): 70–72.
4. Toussiroit E, Aubin F, Paradoxical reactions under TNF alfa blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016; 15; 2(2):e000239.
5. Jaqueline B.V, Pereira D.N, Thiago J.S, Roger A.L et al. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis, *An Bras Dermatol.* 2016;91(5 Supl 1):S137-139.
6. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30: 700-706.
7. Wendling D, Prati C, Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Reviews of Clinical Immunology* 2014; 10: 159-169.
8. Moustou A.E, Matekovits A, Dessinioti C, MD, Antoniou C, Sfikakis P.P, Stratigos A.J, Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review, *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3): 486-502.
9. Collamer AN, Battafarano DF, Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis, *Semin. Arthritis Rheum.* 2010; 40: 233–240.
10. Kelly G, Sweeney C.M, Tobin A.M et al. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation, *Int J Dermatol* 2014; 53:1186–1196.
11. Cleynen I, Vermeire S, Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;9:496–503.

12. Thomas L, Canoui-Poitrine F, Gottenberg JE et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry, *J Rheumatol* 2012; 39:893–898.
13. Toussiroit É, Houvenagel É, Goëb V et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012;79:457–463.
14. Hernandez M.V, Sanmarti R, Canete J.D, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases, *Arthritis Care Res.* 2013;65:2024–2031.
15. Collamer A.N, Guerrero K.T, Henning J.S et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996–1001.
16. Blanco P, Palucka A.K, Pascual V et al. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases, *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19:41–52.
17. Grine L, Dejager L, Libert C et al. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26:25–33.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Dr. Toader Mihaela Paula
Universitatea de Medicină și Farmacie U.M.F. "Grigore T.Popa" Iași
Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar CF Iași;
Tel: 0749.159.196
Email: toaderpaula@gmail.com

Correspondance address:

Dr. Toader Mihaela Paula
Universitatea de Medicină și Farmacie U.M.F. "Grigore T.Popa" Iași
Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar CF Iași;
Tel: 0749.159.196
Email: toaderpaula@gmail.com