

REAZIONI CUTANEE PARADOSSE NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON BIOLOGICI AFFETTI DA MALATTIE REUMATOLOGICHE

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

TAKE HOME MESSAGES

- L'introduzione in terapia dei farmaci biologici ha modificato il trattamento delle malattie reumatologiche;
- Il trattamento con farmaci biologici è sempre più associato a una nuova classe di eventi avversi, le cosiddette reazioni infiammatorie paradosse immuno-mediate;
- La gestione di queste reazioni consiste in terapie dirette o sistemiche dirette alla pelle, a seconda della gravità e dell'estensione della reazione avversa cutanea, ed è generalmente associata al passaggio ad altri terapeutici per il trattamento della malattia reumatologica.

INTRODUZIONE

L'avvento dei farmaci biologici ha cambiato radicalmente il panorama terapeutico delle malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID). L'efficacia e la tollerabilità degli agenti biologici hanno determinato un cambio di paradigma nel trattamento di diverse condizioni reumatologiche, modificando la storia naturale di malattie invalidanti a decorso progressivo, come l'artrite reumatoide (RA) e le spondiloartropatie sieronegative (SpA). Tuttavia, gli agenti biologici (BA) possono causare diversi eventi avversi cutanei, di origine infettiva, infiammatoria o neoplastica (1). Inoltre, il trattamento mirato con BA è sempre più associato a una nuova classe di eventi avversi, le cosiddette reazioni infiammatorie paradosse immuno-mediate che spesso interessano la cute, come nel caso della psoriasi a placche che si sviluppa in un paziente reumatologico durante il trattamento con inibitori del TNF- α (TNFi) (2). Le reazioni paradosse (PR) cutanee sono state descritte come un effetto di classe della BA, in particolare degli TNFi, prima nei pazienti reumatologici e successivamente anche nelle altre patologie trattate con essi, come la psoriasi e le malattie infiammatorie intestinali (IBD). Le segnalazioni di diverse PR specifiche per organo sono in costante aumento, come l'uso a lungo termine di nuovi agenti anti-interleuchine (anti-IL-6, -IL-17, -IL-12/23) e biosimilari TNFi di prima e seconda generazione (3). Le PR cutanee possono anche rappresentare un nuovo tipo di reazioni avverse ai farmaci, risultante dall'interazione tra BA e predisposizione genetica del paziente (4).

REAZIONI CUTANEE PARADOSSE

La psoriasi e le sue varianti cliniche rappresentano il prototipo di PR cutanea, poiché questo è stato il primo modello di reazione paradossale descritto in pazienti reumatologici trattati con BA di prima generazione, vale a dire gli TNFi. La letteratura sull'epidemiologia delle PR nei pazienti trattati con BA è scarsa, poiché la maggior parte delle prove cliniche deriva da studi retrospettivi e case reports. La prevalenza stimata di PR cutanee varia dallo 0.6 al 5.3% nei pazienti trattati con TNFi (5-10). In uno studio osservazionale, l'incidenza della psoriasi paradossa nei pazienti con AR trattati con TNFi è stata stimata in 1.04 per 1000 persone/anno. I pazienti trattati con TNFi hanno presentato un rapporto di incidenza (IRR) di 2.0-5.94 per l'insorgenza della psoriasi paradossa rispetto ai pazienti trattati con DMARDs convenzionali (11). Nei pazienti con AR, l'incidenza della psoriasi paradossa è stata stimata in un nuovo caso ogni 550 pazienti trattati con adalimumab all'anno (12). Nel contesto delle reazioni avverse ai farmaci, le PR cutanee potrebbero essere classificate come eventi non comuni o rari. Tipicamente, le PR cutanee, come la psoriasi paradossa, possono essere indotte de novo in pazienti reumatologici senza una storia di malattia infiammatoria cutanea durante il trattamento con una BA. D'altra parte, la PR cutanea può essere un'esacerbazione, con o senza un cambiamento nella morfologia clinica, di una malattia infiammatoria cutanea preesistente in un paziente geneticamente predisposto. Questo è il caso della psoriasi pustolosa palmo-plantare paradossale che si sviluppa durante il TNFi in un paziente con AR con una storia di psoriasi a placche. Le caratteristiche chiave a supporto della relazione causale tra una PR cutanea e la terapia con una BA sono: (a) l'associazione temporale e (b) l'esito clinico della PR dopo l'interruzione della BA. La PR cutanea può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con una BA, ma è stato segnalato che oltre il 60% dei casi di psoriasi paradossa si sviluppa entro il primo anno di trattamento (13). Come per tutte le reazioni cutanee al farmaco anche per le PR cutanee si osserva un miglioramento o la risoluzione con l'interruzione del trattamento. Il ritrattamento, o la nuova recidiva del farmaco, con la stessa BA o la relativa classe BA è stata associata alla ricaduta dell'infiammazione cutanea paradossa. Nei pazienti reumatologici, le PR cutanee indotte da BA possono presentare diversi aspetti e dimensioni cliniche, coinvolgendo la pelle, le sue appendici e le superfici epiteliali di transizione. Le PR cutanee, come precedentemente definite, comprendono una varietà di manifestazioni/condizioni infiammatorie, che possono essere sia trattate che innescate con lo stesso BA mirato alle citochine. Le PR cutanee riportate nei pazienti reumatologici comprendono la psoriasi e il suo spettro di fenotipi clinici (placca, pustolosa, generalizzata, palmo-plantare, cuoio capelluto, guttato e inverso), idrasadenite suppurativa (HS), dermatosi neutrofila (le forme prototipiche pioderma gangrenoso e sindrome di Sweet) e malattia granulomatosa della pelle (granuloma, dermatite granulomatosa anulare, interstiziale, necrobiosi lipidica e sarcoidosi). Altre condizioni infiammatorie cutanee inducibili dalla BA, come dermatite atopica, vasculite cutanea, lupus eritematoso indotto da farmaci e altre reazioni allergiche e di ipersensibilità non sono strettamente considerate "paradossali" perché le loro controparti idiopatiche non sono generalmente trattate con questi agenti. Una tendenza recente nella classificazione della malattia

infiammatoria della pelle è l'integrazione dei dati clinico-patologici con informazioni molecolari-immunologiche, i modelli di espressione delle citochine e i biomarcatori molecolari (14,15). Nel 2018, Eyerich e Eyerich (16) hanno riassunto i modelli di risposta immunitaria cutanea (cellule Th1-, Th2-, Th17 / Th22- e Treg e relative citochine) associati a specifici modelli di risposta del tessuto cutaneo (lichenoidi, eczematoso/vesciche, psoriasico, fibrogenico/granulomatoso), fornendo un approccio molecolare-fisiopatologico alla nosologia dermatologica tradizionale e complessa. Questa classificazione concettuale può essere utilizzata per la descrizione della PR cutanea. Secondo le indicazioni di questi studiosi, le PR cutanee possono essere considerate quasi identiche alla loro corrispondente "classica" malattia infiammatoria della pelle in termini di presentazione clinica, istologica e immunologica. Nei pazienti trattati con BA, il quadro clinico della PR cutanea può variare dalle tipiche lesioni infiammatorie della pelle - clinicamente e istologicamente identiche alla corrispondente malattia cutanea primaria non indotta da BA - a manifestazioni infiammatorie atipiche della pelle, con caratteristiche cliniche ed istologiche "sovrapposte". Ad esempio, la psoriasi paradossa indotta da TNFi può presentare un ampio spettro clinico, con tipiche lesioni eritematose-squamose o pustolose, clinicamente indistinguibili dalla placca convenzionale o psoriasi pustolosa, a eruzioni papulo-squamose atipiche con "psoriasiforme", "eczematoso" della lesione lichenoidi (17). La correlazione con gli aspetti istologici della pelle lesionata è cruciale per la diagnosi del tipo di PR e la differenziazione con altri eventi avversi cutanei. L'alopecia psoriasica è stata recentemente descritta come un fenotipo clinico distinto della psoriasi paradossa anti-TNF- α -indotta, con alopecia irregolare e non cicatriziale dovuta al marcato coinvolgimento infiammatorio della cute del cuoio capelluto e dei follicoli piliferi (18,19). Istologicamente, sono state osservate caratteristiche sia della psoriasi del cuoio capelluto convenzionale sia dell'alopecia areata (20). Eruzioni paradossali e lichenoidi sono state riportate in pazienti con AR e artrite psoriasica (PsA) durante il trattamento con TNFi, che coinvolgono in modo variabile pelle, mucosa orale/genitale, unghie e follicoli piliferi (21-23). L' HS è una malattia infiammatoria cronica dell'epitelio follicolare, che presenta lesioni suppurative (noduli, ascessi, pustole, fistole, e cicatrici ipertrofiche) che colpiscono le pieghe della pelle e l'area anogenitale. HS paradossale è stata recentemente riportata in pazienti con AR o spondiloartropatie durante il trattamento a lungo termine (media 25 mesi) con TNFi e altri BA (tocilizumab, rituximab) (24,25). La maggior parte dei pazienti presentava noti fattori di rischio per le spondiloartropatie (fumo, sovrappeso), ma la ricaduta di PR dopo un nuovo trattamento con BA coinvolto supporta la causalità. La psoriasi pustolosa e le dermatosi neutrofile (pioderma gangrenoso, sindrome di Sweet) presentano una pustola sterile come lesione cutanea caratteristica dell'infiammazione neutrofila. Entrambe le condizioni infiammatorie "neutrofile" condividono mediatori infiammatori comuni, come TNF- α , IL-8, IL-17, IL12/23 e IL-36, che promuovono l'attivazione e la migrazione dei neutrofili nella pelle. Il pioderma gangrenoso, può essere sia trattato che paradossalmente innescato da quasi tutti i TNFi (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (26,27). Le malattie granulomatosi della pelle sono un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie croniche, che includono anche processi reattivi o indotti da farmaci. Le eruzioni cutanee granulomatosi reattive presentano un ampio spettro di morfologie cliniche con

diverse entità cliniche, come la dermatite granulomatosa interstiziale (IGD) e la dermatite neutrofila e granulomatosa (PNGD). Queste condizioni reattive possono essere innescate da condizioni infiammatorie sistemiche, come la malattia del tessuto connettivo e la malattia reumatica, e da diversi farmaci, come il TNFi (28). Forme localizzate e generalizzate di granuloma anulare sono state riportate in pazienti reumatologici durante il trattamento con TNFi (29). Lo sviluppo paradossale di lesioni cutanee simili alla sarcoidosi è stato riportato in pazienti reumatologici trattati con TNFi, in particolare con etanercept (30).

PATOGENESI DELLE REAZIONI CUTANEE PARADOSSE

Sin dalle prime evidenze, la malattia infiammatoria cutanea che si manifestava de novo nei pazienti reumatologici durante il trattamento con una potente BA ha rappresentato un enigma clinico e immunologico. Secondo gli attuali dati sperimentali, l'infiammazione paradossa cutanea può derivare da diversi meccanismi immuno-patogenetici portando a diversi tipi di reazioni cliniche.

La patogenesi immunitaria indotta da BA dei PR cutanei include uno o più dei seguenti meccanismi:

- (a) uno squilibrio di citochine;
- (b) uno spostamento del modello di risposta immunitaria cutanea;
- (c) uno spostamento spaziale delle cellule immunitarie innate o adattive attivate verso la pelle;
- (d) squilibrio o disfunzione delle cellule T regolatorie.

Nel caso della psoriasi paradossa, uno squilibrio di citochine indotto da TNFi tra TNF- α e Interferoni tipo 1 (IFN- α) è stato riportato come fattore patogenetico chiave (31). Il trattamento sistemico con IFN- α ricombinante e l'applicazione topica di induttori IFN- α (imiquimod) sono entrambi in grado di suscitare lesioni cutanee psoriasiche in modelli clinici e sperimentali (32). Il blocco terapeutico continuo del TNF- α causa quindi uno squilibrio cutaneo specifico delle citochine, favorendo lo sviluppo di cellule dendritiche infiammatorie plasmacitoidi (pDC) e una maggiore produzione di IFN di tipo 1 (33). Inoltre, nei pazienti con AR, il trattamento con TNFi è stato associato ad una maggiore espressione del recettore delle chemochine CXCR3 su cellule T periferiche, favorendo una maggiore espressione di cellule T attivate sulla pelle (34). Questa risposta immunitaria innata disregolata e paradossale può quindi tradursi clinicamente in psoriasi paradossa in soggetti geneticamente sensibili. Recenti studi sperimentali hanno sollevato diverse controversie sulla vera natura della PR cutanea, differenziando la sua patogenesi immunitaria dalle loro controparti "classiche", non paradossali. Stoffel et al. nel 2018 hanno riferito che sia il PR psoriasiforme che quello eczematoso hanno un modello di risposta immunitaria lesionale distinto, con un modello IFN comune di tipo 1 e Th1 forte, diverso, rispettivamente, dalla psoriasi "classica" e dai controlli dell'eczema. Nello stesso

studio, la PR psoriasiforme presentava una maggiore espressione di IFN di tipo 1 (IFN- α , IFN- γ) e citochine pro-infiammatorie (IL-36, IL-19, IL-20), mentre le PR eczematose erano associate con citochine Th-2 regolate (IL-13, IL-5) ed espressione di IL-22. Nei PR psoriasiformi, è stato riportato anche il coinvolgimento delle famiglie di citochine IL-1- (IL-36) e IL-17 (IL-17A), che sostengono un meccanismo a ciclo pro-infiammatorio, in pazienti con IBD e psoriasi (35,36). Uno studio condotto da Sherlock et al. nel 2013 dimostra come specifici polimorfismi del gene del recettore IL-23 (IL-23R) possano essere associati alla psoriasi paradossa indotta da anti-TNF- α (37).

IMPLICAZIONI CLINICHE DELLE REAZIONI PARADOSSALI AGLI AGENTI BIOLOGICI

Le PR cutanee che si verificano durante il trattamento con BA rappresentano una sfida clinica in termini di diagnosi differenziale e gestione. La gestione clinica dovrebbe essere finalizzata al trattamento dei segni cutanei (eruzione) e dei sintomi (dolore, prurito, ecc.), mantenendo il controllo delle patologie reumatologiche di fondo. Come discusso in precedenza, la modifica del regime di trattamento antireumatico, cioè una sospensione o un'interruzione del trattamento, è associata nella maggior parte dei casi a un miglioramento o una risoluzione del PR cutaneo. Pertanto, in presenza di un paziente reumatologico con un PR, il medico dovrebbe prendere in considerazione diversi fattori, tra cui:

- a) l'estensione e la gravità della PR;
- b) la gravità e l'attività della condizione reumatologica di fondo;
- c) qualità della vita e comorbidità del paziente;
- d) la possibile perdita di efficacia del BA in caso di sospensione/ritrattamento;
- e) la disponibilità di opzioni terapeutiche alternative per la condizione reumatologica.

Le strategie di riduzione della dose e di sospensione della BA nei pazienti reumatologici devono essere valutate caso per caso dal reumatologo curante, poiché non esistono linee guida definitive per la gestione della PR cutanea (38). Terapie topiche come steroidi topici, agenti cheratolitici, immunomodulatori, analoghi della vitamina D sono un'opzione praticabile per PR con coinvolgimento cutaneo da lieve (BSA <5%) a moderato (BSA 5-10%), come psoriasi a placche localizzata, reazioni lichenoidi o lesioni granulomatose. Nel caso di PR con interessamento cutaneo da moderato a grave (> 10% BSA), il trattamento progressivo e/o un elevato carico di sintomi (compromissione della qualità della vita) può essere intensificato con l'aggiunta di fototerapia UV o agenti sistemici tradizionali, come metotrexato, retinoidi (acitretina), ciclosporina e steroidi sistemici. In caso di PR grave con malattia estesa (> 10% BSA), instabile e/o alto carico di malattia, il trattamento con BA deve essere sospeso. Ad esempio, la psoriasi a placche grave, la psoriasi eritrodermica, la psoriasi pustolosa generalizzata o l'eruzione lichenoidi pruriginosa o eczematosa porterebbero necessariamente alla sospensione del trattamento antireumatico con un TNFi. Secondo studi pubblicati,

quasi il 50% dei pazienti presenterà un miglioramento o una risoluzione delle lesioni paradossali della pelle, a seguito della sospensione del BA. Un altro 45% dei pazienti con psoriasi indotta da anti-TNF-alpha può presentare lesioni cutanee persistenti o ricorrenti, nonostante l'interruzione della BA. Le PR più gravi, come la psoriasi pustolosa generalizzata o l'alopecia psoriasica, possono seguire un decorso persistente, solo con un miglioramento parziale, dopo l'interruzione della BA (39). Il nuovo trattamento con lo stesso BA, dopo l'interruzione a causa della PR cutanea, deve essere valutato sulla base della concomitante condizione reumatologica e della disponibilità di opzioni di trattamento alternative. Esiste un rischio sostanziale di recidiva della PR cutanea dopo un nuovo trattamento con lo stesso BA, ma non ci sono prove evidenti negli studi pubblicati (40). Il passaggio terapeutico della BA innescante PR con un'altra BA della stessa classe (cioè, TNFi alternativo) o di classe diversa può essere considerato in PR cutanea da moderata a grave, per controllare la condizione reumatologica sottostante. Il passaggio terapeutico ad un altro BA è indicato anche nei sottotipi di psoriasi grave e paradossale, come nel caso della psoriasi pustolosa generalizzata. Il passaggio a una nuova classe BA, ad esempio da un trattamento TNFi a un trattamento anti-IL6 (tocilizumab), è una strategia comune nella gestione della RA ed è stato riportato anche nel caso della psoriasi paradossale (41-43).

CONCLUSIONI

L'inaspettata insorgenza di un'inflammatione paradossale durante il trattamento con BA è emersa come un nuovo tipo di evento avverso correlato al farmaco, con una patofisiologia complessa. La cute è uno dei principali organi colpiti da queste reazioni, presentando un ampio spettro di aspetti clinici e patologici. Nei pazienti reumatologici, le PR cutanee sono frequenti e clinicamente rilevanti e colpiscono circa il 15% dei soggetti trattati. Un'adeguata gestione clinica di queste reazioni è fondamentale per mantenere il controllo della malattia reumatologica di fondo. In alcuni casi, è garantito il passaggio terapeutico a un'altra classe di BA o a nuovi farmaci che modificano la malattia a base di piccole molecole per contrastare l'inflammatione paradossa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hernandez, M. V., Sanmarti, R., Canete, J. D., Descalzo, M. A., Alsina, M., Carmona, L., et al. (2013). 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.* 65, 2024–2031;
- 2) Viguier, M., Richette, P., Bachelez, H., Wendling, D., and Aubin, F. (2009). Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 5, 421–431;
- 3) Toussiro, É., and Aubin, F. (2016). Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2:e000239;
- 4) Cabaleiro, T., Prieto-Perez, R., Navarro, R., Solano, G., Roman, M., Ochoa, D., et al. (2016). Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 16, 336–340;
- 5) Sfrikakis, P. P., Iliopoulos, A., Elezoglou, A., Kittas, C., and Stratigos, A. (2005). Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 52, 2513–2518;
- 6) Fouache, D., Goëb, V., Massy-Guillemant, N., Avenel, G., Bacquet-Deschryver, H., Kozyreff-Meurice, M., et al. (2009). Paradoxical adverse events of antitumor necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology* 48, 761–764;
- 7) Fouache, D., Goëb, V., Massy-Guillemant, N., Avenel, G., Bacquet-Deschryver, H., Kozyreff-Meurice, M., et al. (2009). Paradoxical adverse events of antitumor necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology* 48, 761–764;
- 8) Ko, J. M., Gottlieb, A. B., and Kerbleski, J. F. (2009). Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J. Dermatol. Treat.* 20, 100–108;
- 9) Famenini, S., and Wu, J. J. (2013). Infliximab-induced psoriasis in treatment of crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. *J. Drugs Dermatol.* 12, 939–943;
- 10) Bae, J. M., Kwon, H. S., Kim, G. M., Park, K.-S., and Kim, K.-J. (2018). Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: a population based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142, 1001.e2–1003.e2;
- 11) Hernandez, M. V., Sanmarti, R., Canete, J. D., Descalzo, M. A., Alsina, M., Carmona, L., et al. (2013). 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.* 65, 2024–2031;
- 12) Harrison, M. J., Dixon, W. G., Watson, K. D., King, Y., Groves, R., Hyrich, K. L., et al. (2009). Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the british society for rheumatology biologics register. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 209–215;
- 13) Brown, G., Wang, E., Leon, A., Huynh, M., Wehner, M., Matro, R., et al. (2017). Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 334–341;

- 14) Inkeles, M. S., Scumpia, P. O., Swindell, W. R., Lopez, D., Teles, R. M. B., Graeber, T. G., et al. (2015). Comparison of molecular signatures from multiple skin diseases identifies mechanisms of immunopathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 135, 151–159;
- 15) Garzorz-Stark, N., and Lauffer, F. (2017). Molecular diagnostics of inflammatory disease: new tools and perspectives. *Exp. Dermatol.* 26, 677–680;
- 16) Eyerich, K., and Eyerich, S. (2018). Immune response patterns in noncommunicable inflammatory skin diseases. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 32, 692–703;
- 17) Succaria, F., and Bhawan, J. (2017). Cutaneous side-effects of biologics in immunemediated disorders: a histopathological perspective. *J. Dermatol.* 44, 243–250;
- 18) Osório, F., Magro, F., Lisboa, C., Lopes, S., Macedo, G., Bettencourt, H., et al. (2012). Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology* 225, 163–167;
- 19) George, S. M. C., Taylor, M. R., and Farrant, P. B. J. (2015). Psoriatic alopecia. *Clin. Exp. Dermatol.* 40, 717–721;
- 20) Doyle, L. A., Sperling, L. C., Baksh, S., Lackey, J., Thomas, B., Vleugels, R. A., et al. (2011). Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to antitumor necrosis factor- α therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am. J. Dermatopathol.* 33, 161–166;
- 21) Vergara, G., Silvestre, J. F., Betloch, I., Vela, P., Albares, M. P., and Pascual, J. C. (2002). Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch. Dermatol.* 138, 1258–1259;
- 22) Asarch, A., Gottlieb, A. B., Lee, J., Masterpol, K. S., Scheinman, P. L., Stadecker, M. J., et al. (2009). Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J. Am. Acad. Dermatol.* 61, 104–111;
- 23) Garcovich, S., Burlando, M., Rongioletti, F., Garcovich, A., Parodi, A., and Amerio, P. (2010). Cutaneous drug eruption with an interface dermatitis pattern due to anti-tumour necrosis factor-alpha agents: a relevant class-effect. *Acta Derm. Venereol.* 90, 311–312;
- 24) Delobbeau, M., Abdou, A., Puzenat, E., Deveza, E., Biver-Dalle, C., van de Laak, A., et al. (2016). Observational case series on adalimumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *J. Dermatol. Treat.* 27, 251–253;
- 25) Faivre, C., Villani, A. P., Aubin, F., Lipsker, D., Bottaro, M., Cohen, J.-D., et al. (2016). Hidradenitis suppurativa (HS): an unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 1153–1159;
- 26) Marzano, A. V., Borghi, A., Wallach, D., and Cugno, M. (2018). A comprehensive review of neutrophilic diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 54, 114–130;
- 27) Skalkou, A., Manoli, S.-M., Sachinidis, A., Ntouros, V., Petidis, K., Pagkopoulou, E., et al. (2018). Pyoderma gangrenosum and pyogenic arthritis presenting as severe sepsis in a rheumatoid arthritis patient treated with golimumab. *Rheumatol. Int.* 38, 161–167;
- 28) Deng, A., Harvey, V., Sina, B., Strobel, D., Badros, A., Junkins-Hopkins, J. M., et al. (2006). Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor α inhibitors. *Arch. Dermatol.* 142, 198–202;
- 29) Voulgari, P. V., Markatseli, T. E., Exarchou, S. A., Zioga, A., and Drosos, A. A. (2008). Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 567–570;

- 30) Decock, A., Van Assche, G., Vermeire, S., Wuyts, W., and Ferrante, M. (2017). Sarcoidosis-like lesions: another paradoxical reaction to anti-TNF therapy? *J. Crohns. Colitis* 11, 378–383;
- 31) Marzano, A. V., Borghi, A., Meroni, P. L., Crosti, C., and Cugno, M. (2014). Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. *Autoimmunity* 47, 146–153;
- 32) Gilliet, M., Conrad, C., Geiges, M., Cozzio, A., Thürlimann, W., Burg, G., et al. (2004). Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch. Dermatol.* 140,1490–1495;
- 33) Conrad, C., Di Domizio, J., Mylonas, A., Belkhodja, C., Demaria, O., Navarini, A. A., et al. (2018). TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat. Commun.* 9:25;
- 34) Aeberli, D., Seitz, M., Jüni, P., and Villiger, P. M. (2005). Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatology* 44, 172–175;
- 35) Tillack, C., Ehmann, L. M., Friedrich, M., Laubender, R. P., Papay, P., Vogelsang, H., et al. (2014). Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-g-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 63, 567–577;
- 36) Deubelbeiss, C., Kolios, A. G. A., Anzengruber, F., French, L. E., Yawalkar, N., Kempf, W., et al. (2018). TNF α and IL-17A are differentially expressed in psoriasis-like vs eczema-like drug reactions to TNF α antagonists. *J. Cutan. Pathol.* 45, 23–28;
- 37) Sherlock, M. E., Walters, T., Tabbers, M. M., Frost, K., Zachos, M., Muise, A., et al. (2013). Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 56, 512–518;
- 38) van Herwaarden, N., den Broeder, A. A., Jacobs, W., van der Maas, A., Bijlsma, J. W. J., van Vollenhoven, R. F., et al. (2014). Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9:CD010455;
- 39) Brown, G., Wang, E., Leon, A., Huynh, M., Wehner, M., Matro, R., et al. (2017). Tumor necrosis factor-a inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 334–341;
- 40) Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., Schönlebe, J., Köstler, E., and Haroske, G. (2008). Tumor necrosis factor-a inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata. *Am. J. Clin. Dermatol.* 9, 1–14;
- 41) Rueda-Gotor, J., Gonzalez-Gay, M. A., Blanco Alonso, R., Gonzalez-Vela, C., Lopez-Obregon, C., and Gonzalez-Lopez, M. A. (2012). Successful effect of tocilizumab in anti-TNF-alpha-induced palmoplantar pustulosis in rheumatoid arthritis. *Joint. Bone. Spine* 79, 510–513;
- 42) Shimizu, M., Hamaguchi, Y., Ishikawa, S., Ueno, K., and Yachie, A. (2015). Successful treatment with tocilizumab of a psoriasiform skin lesion induced by etanercept in a patient with juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 25, 972–973;
- 43) Cantini, F., Niccoli, L., Nannini, C., Cassarà, E., Kaloudi, O., Giulio Favalli, E., et al. (2017). Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 47,183–192.