

# Indukcja łuszczycy skóry u chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu leczenia inhibitorami anty-TNF

## *Psoriasis induction during anti-TNF treatment of ankylosing spondylitis*

**Małgorzata Socik-Pojawa, Małgorzata Przygodzka, Anna Filipowicz-Sosnowska**

Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** czynnik martwicy guza, łuszczycza, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, etanercept.

**Key words:** tumor necrosis factor (TNF), psoriasis, ankylosing spondylitis, etanercept.

### Streszczenie

Leczenie antagonistami TNF stanowi nową, skuteczną formę terapii wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Crohna, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycza. Inhibitory TNF redukują kliniczną i laboratoryjną aktywność zapalną choroby oraz poprawiają jakość życia chorych. Terapia anty-TNF jest rekomendowana przez EULAR jako skuteczna metoda leczenia chorób z grupy spondyloartropatii.

Wśród działań niepożądanych terapii anty-TNF wymieniane są zmiany skórne, takie jak infekcje, zapalenie naczyń, egzema, ziarniniakowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy. Opisywane są także przypadki paradoksalnej indukcji łuszczycowych zmian skórnych u chorych leczonych antagonistami TNF z powodu różnych chorób autoimmunologicznych, z wyjątkiem łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy.

Prezentowany przypadek dotyczy indukcji łuszczycy skóry podczas leczenia etanerceptem u 53-letniego mężczyzny, chorującego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

### Summary

Anti-TNF therapy has been found to be a new effective therapeutic option for many autoimmune diseases, such as: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis and psoriasis. TNF inhibitors reduce the signs and symptoms of an active inflammatory disease and improve the quality of life. Anti-TNF therapy has been approved by the European League Against Rheumatism for the treatment of spondyloarthropathies.

Of late, attention has focused on some new data about their skin adverse effects, such as infection, vasculitis, eczema, interstitial granulomatous dermatitis and discoid lupus. Among the most paradoxical skin reactions are the psoriasiform eruptions that have been described during anti-TNF treatment in patients with many autoimmune diseases, excluding psoriasis and psoriatic arthritis.

We report a case of psoriasis in a 53-year-old patient with ankylosing spondylitis during etanercept therapy.

### Wstęp

Leki hamujące prozapalną aktywność czynnika martwicy guza (*tumour necrosis factor* – TNF) znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów krę-

gosłupa, choroba Crohna, łuszczycowe zapalenie stawów [1].

W wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją, z zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów wykazano bardzo wysoką

---

### Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Socik-Pojawa, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 57, faks +48 22 646 78 98

Praca wpłynęła: 20.08.2007 r.

ich skuteczność, potwierdzoną spadkiem aktywności klinicznej – wg indeksu oceny aktywności tej choroby (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI), poprawą ruchomości kręgosłupa – wg indeksu oceny sprawności funkcjonalnej u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI), wydolności funkcjonalnej – wg kwestionariusza oceny stanu zdrowia HAQ (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ Disability score) oraz jakości życia – wg kwestionariusza pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie skali 36 pytań (*Short Form 36* – SF-36) [2, 3].

Standardy leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, opracowane przez EULAR, zalecają stosowanie inhibitorów TNF w przypadku aktywnej klinicznie i laboratoryjnie choroby zarówno we wczesnym, jak i późniejszym jej okresie, u chorych nieodpowiadających na leczenie lekami tradycyjnymi [4].

Obecnie w Polsce są zarejestrowane 3 leki z grupy antagonistów TNF – infliksymab, etanercept i adalimumab.

Do rzadko opisywanych skórnych działań niepożądanych tej grupy leków należą infekcje skórne, zapalenie naczyń, egzema [5], ziarniniakowate zapalenie skóry [6], rumień wielopostaciowy [7], a także łuszczycowe zmiany skórne [8, 9]. Wśród innych zdarzeń niepożądanych w przebiegu terapii anti-TNF obserwowano pobudzenie autoimmunologiczne, objawiające się indukcją przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał anti-dsDNA oraz klinicznych cech zespołu toczniopodobnego i skórnej postaci tocznia [10, 11].

Prezentowany przypadek chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa dotyczy wystąpienia łuszczycowych zmian skórnych podczas leczenia etanerceptem.

## Opis przypadku

Mężczyzna 53-letni, z rozpoznaniem przed 30 laty zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, obecnie z zajęciem stawów obwodowych, był kilkakrotnie hospitalizowany w Klinice Reumatologii w ciągu ostatnich 2 lat z powodu bólów i ograniczenia ruchomości kręgosłupa, stawów biodrowych i kolanowych, obrzęków stawów nadgarstkowych oraz utrzymującej się wysokiej aktywności klinicznej choroby. Rok temu rozpoznano współistniejącą amyloidozę z zajęciem nerek i towarzyszącym zespołem nerczycowym.

Podczas obserwacji stwierdzano wysoką aktywność kliniczną (BASDAI 6; BASFI 7,5; HAQ 1,75), a także bardzo wysokie wartości wskaźników laboratoryjnych aktywności zapalnej (OB 96 mm/godz., CRP 80 mg/l), umiarkowaną niedokrwistość typu chorób przewlekłych (HB 12,1 g/dl, RBC 4,1 mln/ $\mu$ l, HT 36,2%), labora-

toryjne objawy niewydolności nerek (kreatynina 1,8 mg/dl, ClCr 63 ml/min) oraz wysoki poziom białkomoczu dobowego (7,9 g/dobę).

W obrazie radiologicznym stwierdzono zaawansowane zmiany stawowe – *sacroiliitis bilateralis* o.IV, *spondylitis* o.IV, zmiany destrukcyjno-wytwórcze w stawach obwodowych (kolanowych, biodrowych, nadgarstkowych, skokowych, skroniowo-żuchwowych). Wywiad rodzinny w kierunku chorób z grupy spondyloartropatii i łuszczycy był negatywny; u chorego nie występowały zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy, bruzdzie międzypośladowkowej ani w obrębie płytek paznokciowych – w lokalizacjach typowych dla łuszczycy. Obraz choroby spełniał kryteria klasyfikacyjne zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; nie spełniał natomiast kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów [12].

Dotychczas stosowane leczenie (sulfasalazyną, metotreksatem, cyklofosfamidem, glikokortykosteroidami) nie kontrolowało aktywności choroby.

Ze względu na utrzymującą się wysoką kliniczną i laboratoryjną aktywność choroby, postępującą niepełnosprawność oraz brak skuteczności dotychczasowej terapii rozpoczęto leczenie etanerceptem 2 × 25 mg/tydz. w iniekcjach podskórnych. Jednocześnie kontynuowano leczenie dotychczasową dawką metylprednizolonu (16 mg/dobę) i diklofenakiem (150 mg/dobę).

Opierając się na doniesieniach o skuteczności terapii anti-TNF u chorych na wtórną amyloidozę z zajęciem nerek, u których stężenie TNF- $\alpha$  i rozpuszczalnego receptora typu I dla TNF (sTNFR1) jest wyższe w porównaniu z chorymi na amyloidozę bez towarzyszącej nefropatii [13, 14], uznano zastosowanie takiego leczenia u opisywanego chorego za dodatkowo uzasadnione.

Po 3 tyg. stosowania terapii anti-TNF stan chorego był stabilny, dolegliwości stawowe oraz parametry wydolności nerek i poziom białkomoczu nie zmieniły się. Wystąpiły natomiast objawy niepożądane, w postaci nieobecnych dotąd zmian skórnych na podudziach o charakterze punktowych i zlewnych, brzeźnie łuszczących się plam na podłożu rumieniowym, miejscowo z elementami krwotocznymi, bez towarzyszącego świądu (ryc. 1).

Podejrzewając wyprysk alergiczny, po konsultacji dermatologicznej zastosowano miejscowo maść glikokortykosteroidową (flumetazon) i jednocześnie przerwano terapię biologiczną. W ciągu 4 tyg. zmiany skórne ustąpiły.

Ponieważ wysoka kliniczna i laboratoryjna aktywność choroby utrzymywała się, powrócono do przerwanej terapii etanerceptem. Po kolejnych 4 tyg. terapii biologicznej zmiany skórne powróciły w znacznie większym nasileniu. Poza dotychczasową lokalizacją

objęły one okolice stawów łokciowych, bruzdę między-  
pośladową i pępek. Miały charakter łuszczących się,  
krostkowych zmian na podłożu rumieniowym. Obraz  
kliniczny odpowiadał łuszczycy zwykłej (*psoriasis vul-*  
*garis*), co potwierdzono badaniem dermatologicznym.

W badaniu histopatologicznym skóry pobranej ze  
zmienionej okolicy podudzi stwierdzono naskórek pokry-  
ty parakeratoczną warstwą rogową ze skupieniami  
neutrofilów i mikropniami, odcinkowo nasilony obrzęk  
z okołonaczyniowymi naciekami z komórek jednojądro-  
wych z dużym udziałem granulocytów obojętnochłon-  
nych; w głębszych warstwach skóry właściwej nacieki  
limfoidalne wokół przydatków i obrzękniętych naczyń  
krwionośnych (ryc. 2.). Obraz histopatologiczny przedsta-  
wiał typowe cechy łuszczycy z elementami egzemy.

Leczenie etanerceptem przerwano, uznając za moż-  
liwy związek pojawiania się zmian skórnych ze stosowa-  
ną terapią.

Pojawienie się łuszczycowych zmian skórnych było  
powodem ponownego przeanalizowania przebiegu cho-  
roby, oceny zajętych stawów i ostatecznej weryfikacji  
ustalonego przed 30 laty rozpoznania zeszywniającego  
zapalenia stawów kręgosłupa. Uznano, że agresywny  
przebieg choroby, zajęcie stawów obwodowych, szcze-  
gólnie kończyn dolnych, mogą odpowiadać łuszczycowe-  
mu zapaleniu stawów i na takie zmieniono rozpoznanie.

Stan ogólny chorego pozostawał stabilny, dolegli-  
wości stawowe nie zmieniły się, obniżył się natomiast  
poziom białkomoczu do 5,3 g/dobę i stężenie kreatyni-  
ny w surowicy krwi do 1,78 mg/dl.

Powrócono do leczenia cyklofosfamidem w terapii  
pulsacyjnej oraz metylprednizolonem w dawce  
16 mg/dobę.

Po 12 mies. obserwacji zmiany skórne na pod-  
udziach cofnęły się (ryc. 3.), obserwowano natomiast  
utrzymanie się zmian skórnych o niewielkim nasile-  
niu w okolicy stawów łokciowych, bruzdzie międzypo-  
śladowej i pępku, wymagających miejscowego lecze-  
nia glikokortykosteroidami.

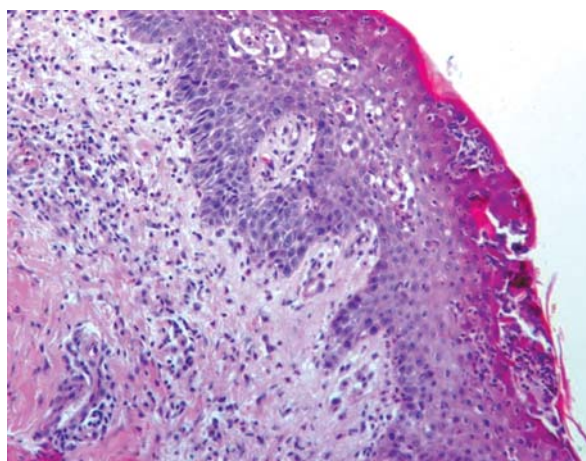
## Dyskusja

Przedstawiony przypadek łuszczycy *de novo* w trak-  
cie terapii etanerceptem u chorego z rozpoznaniem  
przed 30 laty zeszywniającym zapaleniem stawów krę-  
gosłupa został potwierdzony badaniem klinicznym  
i histopatologicznym. Przed zastosowaniem terapii bio-  
logicznej u chorego nie występowała łuszczyca skóry;  
wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy również był ne-  
gatywny. Pojawianie się zmian skórnych po obu pró-  
bach leczenia etanerceptem oraz wycofywanie się ich  
po przerwaniu terapii (całkowite za pierwszym razem  
i częściowe za drugim) wskazuje na prawdopodobny



**Ryc. 1.** Zmiany skórne podudzi u chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w trakcie terapii anti-TNF.

**Fig. 1.** Skin changes during anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis patient.



**Ryc. 2.** Obraz histopatologiczny wycinka ze zmian skórnych podudzi u chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa leczonego antagonistami anti-TNF.

**Fig. 2.** Histopathology of skin changes from ankylosing spondylitis patient during anti-TNF therapy.

związek stosowanego leczenia anti-TNF z wystąpieniem łuszczycy.

Okazuje się, że leki, które są stosowane z dobrym rezultatem w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów [1], jednocześnie indukują łuszczycę skóry u chorych nimi leczonych z powodu innych chorób autoimmunologicznych (reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby Crohna, *colitis ulcerosa*, choroby Behçeta), bez względu na płeć i wiek osób leczonych [5]. U więk-



**Ryc. 3.** Ustąpienie zmian skórnych po 12 mies. od zaprzestania terapii anti-TNF.

**Fig. 3.** *Disappearing of skin changes 12 months after discontinuation of anti-TNF therapy.*

szości tych chorych nie rozpoznawano wcześniej łuszczycy ani nie występowała ona w rodzinie. Zmiany łuszczycowe pojawiały się najczęściej po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii biologicznej i utrzymywały się przez cały czas stosowania antagonistów TNF. W większości przypadków łuszczycza została potwierdzona badaniem histopatologicznym. W badaniu klinicznym zebranych przypadków rozróżniano 3 typy łuszczycy – łuszczycę pospolitą (*psoriasis vulgaris*), łuszczycę krostkową dłoniowo-podeszwową (*psoriasis palmopustularis*) oraz łuszczycę grudkową (*psoriasis guttate*). Najczęściej rozpoznawana była postać krostkowa.

Indukowane przez terapię anti-TNF zmiany łuszczycowe obserwowano niezależnie od rodzaju stosowanego antagonisty TNF, mimo ich odmiennej struktury i mechanizmu działania [5, 15]. Łuszczycza *de novo* częściej występowała podczas leczenia infliksymabem i adalimumabem, natomiast podczas terapii etanerceptem częściej obserwowano zaostrenie istniejącej wcześniej łuszczycy – u chorych leczonych z powodu innej choroby autoimmunologicznej, pozostających w remisji łuszczycy przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Średni czas od rozpoczęcia leczenia anti-TNF do wystąpienia zmian łuszczycowych różnił się dla poszczególnych leków – był dłuższy w grupie leczonej infliksymabem ( $5,6 \pm 3,2$  mies.) lub adalimumabem ( $13,7 \pm 14,5$  mies.), krótszy w grupie leczonej etanerceptem ( $3,3 \pm 2,4$  mies.). Cechą wspólną dla całej grupy leków jest częściowa lub – rzadziej – całkowita remisja zmian skórnych u chorych po przerwaniu terapii oraz ich nawrót po ponownym zastosowaniu antagonisty TNF. Niekiedy zmiana stosowanego inhibitora TNF na inny (najczęściej eta-

nercept zastępowano infliksymabem) u chorych na łuszczycę *de novo* przynosiła poprawę kliniczną i całkowite ustąpienie zmian skórnych [8, 9, 15].

Fakt ten można tłumaczyć odmiennym mechanizmem działania poszczególnych leków w tej grupie. Etanercept wiąże i neutralizuje rozpuszczalny i błonowy receptor dla TNF, nie powodując lizy komórek T, a przeciwciała monoklonalne – infliksymab i adalimumab – blokując błonowy receptor TNF, m.in. prowadzą do aktywacji układu dopełniacza i lizy komórek T w mechanizmie cytotoksyczności [16].

Niektórzy autorzy [5, 15] sugerują, że różnice działania w obrębie tej grupy leków mogą wiązać się z zaburzeniem równowagi pomiędzy TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ), co może sprzyjać aktywacji odpowiedzi autoimmunologicznej. Zaobserwowano, że u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa leczonych etanerceptem zwiększa się sekrecja TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  przez komórki T, u chorych leczonych infliksymabem istnieje zaś odwrotna zależność [17, 18]. Dane literaturowe potwierdzają koncepcję indukowanego przez INF- $\gamma$  patomechanizmu rozwoju łuszczycy jako choroby autoimmunologicznej Th1-zależnej. Aktywacja komórek Th1 prowadzi do uwolnienia INF- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  aktywuje natomiast czynniki transkrypcyjne konieczne do syntezy cząsteczek zapalnych, chemokin i cząsteczek adhezyjnych stwierdzanych w skórnych ogniskach łuszczycy. Interferon  $\gamma$  może być także uwalniany przez aktywowane w skórze komórki predendrytyczne, które prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w patomechanizmie łuszczycy [19].

Do hipotez tłumaczących zjawisko powstawania zmian łuszczycowych w przebiegu terapii anti-TNF należą:

- aktywacja komórek T z obecnym skórnym antygenem CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) uważanych za istotne w patomechanizmie łuszczycy,
- nasilenie ekspresji receptorów chemokinowych CXCR3 na komórkach T odpowiadających za infiltrację skóry przez autoreaktywne komórki T,
- uszkodzenie tkanek w innych mechanizmach autoimmunologicznych spowodowanych aktywacją komórek T [9].

W dalszym ciągu aktualna jest hipoteza o możliwym wpływie infekcji bakteryjnych, zwłaszcza superantygenuów paciorkowcowych i gronkowcowych, na aktywację procesów autoimmunologicznych i rozwój łuszczycy [20], jednak nie potwierdzono związku zmian skórnych z wcześniejszą infekcją w dotychczas opisanych przypadkach łuszczycy w przebiegu terapii anti-TNF [8, 21]. Również w opisywanym powyżej przypadku nie stwierdzano cech infekcji w okresie poprzedzającym leczenie biologiczne ani w czasie pierwszych tygodni terapii.

Analizując zjawisko indukcji zmian łuszczycowych w trakcie terapii anti-TNF, należy brać pod uwagę możliwość ustalenia błędnej diagnozy wstępnej, zwłaszcza

w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów – choroby o dużej heterogenności klinicznej i często późnym ujawnianiu się zmian skórnych w stosunku do zmian stawowych. Dlatego zawsze powinno się dążyć do weryfikacji rozpoznania.

Nowo powstałe zmiany skórne należy różnicować z reakcją polekową, bardzo przypominającą zmiany łuszczycowe. Jest to ostra uogólniona osutka krostkowa (*acute generalised exanthematous pustulosis* – AGEP), charakteryzująca się nagłym początkiem, uogólnionymi zmianami krostkowymi, gorączką, neutrofilią, naciekami eozynofilowymi w badaniu histopatologicznym zmienionej skóry oraz ustępowaniem zmian po odstawieniu leku wywołującego. Występowanie AGEP najczęściej jest opisywane po zastosowaniu leków z grupy aminopenicylin, sulfonamidów, niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (np. celekoksyb, ibuprofen) [22]. Żaden z opisywanych dotąd przypadków łuszczycy obserwowanych w przebiegu stosowania terapii biologicznej nie spełniał kryteriów rozpoznania AGEP.

Terapia lekami anty-TNF znalazła szerokie zastosowanie jako skuteczna forma leczenia łuszczycy skóry i łuszczycowego zapalenia stawów. Pojawiające się coraz częściej doniesienia o paradoksalnej reakcji wywoływania zmian łuszczycowych u niektórych pacjentów leczonych antagonistami TNF wymagają dalszego wyjaśnienia.

#### Piśmiennictwo

1. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 Suppl 3: iii2-iii15.
2. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-1675.
3. Brandt J, Listing J, Alten R, et al. One year results of a double-blind placebo controlled, phase III clinical trial of infliximab in active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 61 Suppl 1: 429.
4. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.
5. Ritchlin C, Tausk F. A medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1541-1544.
6. Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006; 142: 198-202.
7. Soliatis F, Glover M, Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 850-851.
8. Kary S, Worm M, Audring H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 405-407.
9. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2513-2518.
10. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, et al. Etanercept – induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 604-607.
11. Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Ch Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1317-1319.
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.
13. Maury CP, Liljestrom M, Laiho K, et al. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and – 308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3068-3076.
14. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005; 118: 552-556.
15. Sari I, Akar S, Birlik M, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  – induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1411-1414.
16. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-248.
17. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, et al. Upregulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 561-564.
18. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, et al. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 780-790.
19. Krueger JG, Bawcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl. 2: ii30-ii36.
20. Skov L, Baadsqaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 57-61.
21. Baeten D, Kruihof E, van den Bosch F, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829-834.
22. Britschgi M, Steiner VC, Schmid S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1433-1441.