



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## Etanercept. Otras indicaciones

J.M. Hernanz

Servicio de Dermatología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

### PALABRAS CLAVE

Etanercept;  
Psoriasis pustulosa;  
Tratamientos *off-label*

### Resumen

La utilización de los tratamientos biológicos en el campo de la Dermatología ha sido reciente y se ha centrado prioritariamente en el tratamiento de la psoriasis. Etanercept ha demostrado su eficacia y seguridad en este campo, si bien es cierto que, por su mecanismo de acción y por su perfil de seguridad, se ha utilizado en numerosas patologías diferentes a la psoriasis con resultados variables. Presentamos un caso de acrodermatitis de Hallopeau tratada con etanercept con buenos resultados. Dadas las características de cronicidad, progresividad y en general mala respuesta a los tratamientos convencionales, el empleo de etanercept supone una ayuda en las posibilidades terapéuticas de la acrodermatitis de Hallopeau.

Se revisan además otras posibles indicaciones de etanercept en procesos diferentes a la psoriasis. © 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Etanercept;  
Psoriasis pustulosa;  
Treatments *off-label*

### Etanercept. Other indications

#### Abstract

The use of biological treatments in the field of Dermatology has been recent and priority focus has been given to the treatment of psoriasis. Etanercept has demonstrated its efficacy and safety in this field although it is true that it has been used in many different diseases other than psoriasis with variable results due to its action mechanism and safety profile. We present a case of Hallopeau's Acrodermatitis treated with etanercept with good results. Given the characteristics of chronicity, progressiveness and, in general, poor response to conventional treatments, the use of etanercept is of help in the therapeutic possibilities of Hallopeau's Acrodermatitis.

In addition, other possible indications of etanercept in conditions other than Psoriasis are reviewed.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 58 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento, sin antecedentes familiares de psoriasis, que está siendo atendido en la consulta de Dermatología por presentar desde hace 15 años lesiones cutáneas localizadas en el tercer dedo de la mano derecha y segundo, tercer y cuarto dedos de la mano izquierda, que están constituidas por placas eritematosas, descamativas, infiltradas, asociadas a fisuras dolorosas y con presencia periódica de lesiones pustulosas (fig. 1). El proceso se asocia a afectación articular con acroosteólisis e importante afectación ungueal. El paciente refiere artralgiás importantes en las articulaciones interfalángicas distales.

Se efectuó una biopsia cutánea que mostró la presencia de una dermatitis psoriasiforme. Se solicitó una interconsulta a Reumatología, no evidenciando signos de artropatía psoriásica. El diagnóstico fue de acrodermatitis continua de Hallopeau.

Se realizó una analítica completa con hemograma y bioquímica, que fueron normales. Asimismo, se efectuaron serologías para los virus de la hepatitis B, C y el virus de la inmunodeficiencia humana que fueron negativas. Se realizó una radiografía de tórax que fue normal y Mantoux y *booster* negativos.

Previamente, el paciente había efectuado tratamiento con corticoides y calcipotriol tópicos sin mejoría, así como sucesivos tratamientos sistémicos con etretinato, psolarenos + UVA y metotrexato, sin experimentar mejoría.

Se decidió iniciar tratamiento con etanercept con la pauta de 50 mg subcutáneos dos veces por semana durante 12 semanas, al término de las cuales se observó una mejoría importante de las lesiones cutáneas, con desaparición de las artralgiás y una considerable mejoría en la calidad de vida del paciente (fig. 2). Se decidió continuar con la pauta de tratamiento que empleamos habitualmente en la psoriasis, bajándose la dosis a las 12 semanas a dos inyecciones subcutáneas semanales de 25 mg de etanercept durante otras 12 semanas, al término de las cuales el paciente acudió a la consulta observándose un discreto empeoramiento de las lesiones cutáneas, pero manteniéndose la mejoría evidente de sus síntomas articulares.

En el tratamiento de la acrodermatitis de Hallopeau con fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) hay poca ex-

periencia; se ha utilizado tanto infliximab como etanercept, y los resultados mayoritariamente son aceptables, si bien es cierto que en ocasiones han sido asociados otros tratamientos como acitetrino y corticoides tópicos. De cualquier forma, dadas las características de cronicidad, progresividad y en general mala respuesta a los tratamientos convencionales, el empleo de un fármaco anti-TNF, concretamente etanercept, supone una ayuda posible en las probabilidades terapéuticas de la acrodermatitis de Hallopeau<sup>1-4</sup>.

## Comentarios

La aparición de los tratamientos biológicos en el campo de la Dermatología ha sido reciente y se ha centrado prioritariamente en el tratamiento de la psoriasis. Etanercept ha demostrado su eficacia y seguridad en este campo, si bien es cierto que por su mecanismo de acción y por su perfil de seguridad se ha utilizado en numerosas patologías diferentes a la psoriasis con resultados variables.

Etanercept actúa bloqueando el TNF- $\alpha$ , que es una citocina que participa en numerosas actividades celulares. Su descubrimiento es antiguo y empezó a fraguarse en el siglo XIX, cuando se observó que pacientes con cáncer experimentaban una regresión de sus tumores cuando había infecciones asociadas. Posteriormente, en 1940, se demostró que la infección por *Serratia marcescens* inducía una necrosis hemorrágica en sarcomas trasplantados en ratones; este hecho fue corroborado con otras infecciones, encontrándose el factor responsable y llamándole factor de necrosis tumoral<sup>5</sup>.

El TNF- $\alpha$  se produce en la célula y hay dos tipos: el soluble y el unido a la membrana celular, ambos con actividad biológica.

Las principales fuentes de TNF- $\alpha$  son los monocitos y los macrófagos activados. Sin embargo, otras células como los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans, los linfocitos T activados, las células *natural killer* y los mastocitos dérmicos son también fuentes de TNF- $\alpha$ .

La acción del TNF- $\alpha$  se efectúa a través de receptores celulares específicos presentes en la superficie celular. Prácticamente todas las células, excepto hematíes y linfocitos no estimulados, presentan estos receptores, de los que se han encontrado dos: el TNF-R1 y el TNF-R2. La actividad de estos



Figura 1 Lesiones previas al tratamiento con etanercept.



Figura 2 Respuesta tras 12 semanas de tratamiento.

puede modularse con algunos productos como el interferón, el adenosín monofostato cíclico o la creatinofosforinasa<sup>5</sup>.

Etanercept es una proteína de fusión humana compuesta de dos porciones, por un lado la porción extracelular del receptor de tipo 2 del TNF- $\alpha$  y, por otro, la porción constante de la IgG1. Etanercept se une solamente al TNF- $\alpha$  soluble (no al presente en la membrana celular) y también a la linfotoxina TNF- $\beta$ . El mecanismo de acción es competitivo y consiste en ligarse al TNF- $\alpha$  soluble, impidiendo que este se una a su receptor natural, con lo que se bloquean las funciones fisiológicas que el TNF- $\alpha$  debería de efectuar. La capacidad para producir anticuerpos es baja (10%) y no interfiere en su eficacia terapéutica<sup>6,7</sup>.

La administración de etanercept en otros procesos dermatológicos diferentes a la psoriasis se basa en el papel que pueda desempeñar el TNF- $\alpha$  en la patogenia de estos procesos.

¿Qué ocurre cuando se bloquea el TNF- $\alpha$ ? El TNF- $\alpha$  desempeña un papel muchas veces desconocido en múltiples procesos cutáneos, y es una de las citocinas que en mayor cantidad se producen en la piel. Los dos receptores del TNF- $\alpha$  presentes en las células están involucrados en la fisiología normal de la piel, uno interviene en las reacciones citotóxicas y en la proliferación de fibroblastos y el otro en la estimulación de la migración de las células de Langerhans<sup>5</sup>.

El TNF- $\alpha$  es considerado como la llave de la respuesta inflamatoria, ya que interviene y modula numerosos pasos implicados en la misma, entre los que se incluyen la activación de las células endoteliales y posterior inducción de moléculas de adhesión, que son las responsables del paso de los linfocitos al órgano diana, en este caso la piel; también interviene estimulando el desarrollo de nuevas redes vasculares que se asocian a los procesos inflamatorios y, por supuesto, regula numerosas citocinas proinflamatorias<sup>8</sup>.

Una larga lista de enfermedades han sido subsidiarias de esta utilización alternativa de etanercept; sin bien es cierto que las respuestas terapéuticas han sido en muchas ocasiones controvertidas y variables, no se puede determinar la eficacia, ya que no existen series de pacientes ni estudios comparativos fiables, y en la mayoría de los casos se trata de publicaciones de casos esporádicos. Sin embargo, es bueno conocerlos, ya que siempre podemos tener la necesidad de utilizarlos en casos seleccionados en los que no dispongamos de alternativas de tratamiento.

Las enfermedades subsidiarias las podemos clasificar en los siguientes grupos<sup>9</sup>:

1. Conectivopatías.
2. Dermatitis neutrofilicas.
3. Eczemas.
4. Enfermedades ampollosas autoinmunes.
5. Enfermedades granulomatosas.
6. Vasculitis.
7. Otras.

## Conectivopatías

En este apartado etanercept se ha utilizado en el lupus eritematoso, tanto en el sistémico como en el subagudo<sup>9</sup>. Su empleo se ha basado en que se trata de una enfermedad inflamatoria en la que el depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento es lo que desencadena el pro-

ceso inflamatorio asociado a la enfermedad. En teoría, el bloqueo del TNF- $\alpha$  aminoraría el daño inflamatorio asociado a la enfermedad<sup>10</sup>. Si bien su utilización en principio es controvertida, ya que es conocido que la administración de los anti-TNF se puede asociar a la formación de autoanticuerpos, aunque en la inmensa mayoría de las situaciones no tienen significación clínica, además existen casos de lupus eritematoso inducido por anti-TNF<sup>7</sup>. Por otra parte, se han encontrado niveles elevados de TNF- $\alpha$  en las lesiones de lupus cutáneo y también contamos con la experiencia de la buena respuesta de la enfermedad al tratamiento con talidomida, de la que sabemos en la actualidad que es un anti-TNF<sup>5,11</sup>. Por lo tanto, aunque la experiencia es corta y si bien la administración del medicamento aumentaría los niveles de autoanticuerpos, parece que este incremento no se asociaría a empeoramiento clínico del lupus<sup>7</sup>.

Por otra parte, los casos en los que se ha empleado no son valorables, ya que etanercept ha sido siempre asociado a otros tratamientos en dosis terapéuticas<sup>12</sup>.

## Esclerodermia

Aunque no se sabe qué papel desempeñaría el TNF- $\alpha$  en la patogenia de esta enfermedad, hay niveles elevados en el suero de los pacientes enfermos de esclerodermia y es un indicador de afectación pulmonar<sup>13</sup>. Etanercept se ha utilizado en su tratamiento: 10 pacientes fueron tratados con 50 mg semanales durante 6 meses y las lesiones cutáneas mejoraron en 4 pacientes, incluso las ulcerosas acrales; sin embargo, los test de función pulmonar, apertura de boca y extensión de las manos permanecieron estables<sup>14</sup>. También se han encontrado niveles elevados de TNF- $\alpha$  en el suero de los pacientes con esclerodermias localizadas, si bien no hay experiencia en el tratamiento de estos casos con etanercept<sup>15</sup>.

## Dermatomiositis

El TNF está implicado en las miopatías inflamatorias, y numerosos artículos han demostrado su aumento de expresión en los músculos afectados. La tentación de usarlo en estos procesos es lógica, y los resultados han sido buenos<sup>7</sup>, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de que la dermatomiositis sea paraneoplásica, en cuyo caso la contraindicación del tratamiento con etanercept es obvia. Además, debemos considerar que la naturaleza paraneoplásica de la dermatomiositis no esté aún establecida al instaurar el tratamiento, por lo que debemos ser muy prudentes para efectuar el tratamiento con etanercept.

## Dermatitis neutrofilicas

El nexo común del amplio grupo de procesos que se incluyen dentro del epígrafe de dermatitis neutrofilicas es la presencia de infiltrados inflamatorios con predominio de neutrófilos. La aparición de los neutrófilos está estimulada por la presencia de factores quimiotácticos, que a su vez se estimulan por la presencia de TNF- $\alpha$ <sup>16,17</sup>.

En las dermatitis neutrofilicas se han encontrado niveles elevados de TNF- $\alpha$ <sup>18,19</sup>, lo que llevó a utilizar los anti-TNF en estos procesos. Etanercept se ha utilizado en el tratamiento del pioderma gangrenoso con buenos resultados<sup>20-22</sup>. Asimismo, se ha utilizado con buenos resultados en el síndrome de Sweet<sup>23</sup>.

## Eczemas

El TNF- $\alpha$  está involucrado en la fisiopatología del eczema alérgico de contacto y en la de la dermatitis irritativa, aunque su papel no está aún perfectamente aclarado. Los alérgenos y los irritantes en contacto con la piel inducen la producción de TNF- $\alpha$  en la zona de piel expuesta; el TNF- $\alpha$  favorece la inflamación en dicha zona, aumentando la expresión de moléculas de adhesión como la selectina E de las células endoteliales, la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 y la molécula de adhesión celular vascular VCAM-1<sup>24</sup>. Por otro lado, el TNF- $\alpha$  tiene un comportamiento paradójico, ya que inhibe la migración de las células de Langerhans y, por consiguiente, la presentación de antígenos<sup>25</sup>.

Debido al papel contradictorio del TNF- $\alpha$ , la experiencia de etanercept en el tratamiento de enfermedades eczematosas es muy limitada. Hay algún caso de buena respuesta a eczema dishidróico persistente y malos resultados con el eczema atópico<sup>9</sup>.

## Enfermedades ampollas autoinmunes

### Penfigoide ampolloso

El TNF- $\alpha$  interviene en la promoción del infiltrado inflamatorio presente en el penfigoide, favoreciendo la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos<sup>26</sup>.

Por otra parte se ha demostrado la existencia de niveles elevados de TNF- $\alpha$  en el suero y en el fluido de las ampollas del penfigoide<sup>27,28</sup>.

El penfigoide cicatricial, una variante de penfigoide con una respuesta habitualmente no muy buena a los tratamientos convencionales, ha sido tratado con etanercept con buenos resultados<sup>29-31</sup>.

También se han obtenido buenos resultados en el penfigoide ampolloso en pacientes con psoriasis asociada<sup>32</sup>.

En el caso de los pénfigos la experiencia es menor, y la posible explicación del papel del TNF- $\alpha$  en la patogenia de estos procesos es difícil de determinar. Se ha utilizado esporádicamente en algunos casos de pénfigo vulgar y foliáceo, siempre asociado a otros tratamientos, como la prednisona, con buena respuesta<sup>33,34</sup>.

## Enfermedades granulomatosas

El TNF- $\alpha$  producido por los macrófagos promueve la inflamación granulomatosa, pues los inhibidores del TNF- $\alpha$  interfieren en la formación de granulomas<sup>5,7</sup> y, por lo tanto, tienen como consecuencia la ya conocida posibilidad de favorecer infecciones que cursan con granulomas, como la tuberculosis y la lepra. Los procesos inflamatorios en los que predomina la formación de granulomas pueden ser subsidiarios de ser tratados con etanercept.

La sarcoidosis, un prototipo de enfermedad inflamatoria granulomatosa, presenta paradójicamente niveles de TNF- $\alpha$  elevados, sobre todo en las fases activas, y la magnitud de este nivel es un factor pronóstico importante<sup>35</sup>; además, parece ser que el nivel de TNF- $\alpha$  soluble puede promover la afectación pulmonar en la sarcoidosis<sup>36</sup>.

Si embargo, los resultados del tratamiento de la sarcoidosis con etanercept son discordantes, y no pueden ser considerados como brillantes<sup>7</sup>. En casos de sarcoidosis cutánea hay algunas referencias con buenos resultados<sup>9</sup>.

El granuloma anular es otro posible proceso candidato a ser tratado con etanercept, y así se ha utilizado en granuloma anular diseminado con resultados discordantes<sup>37,38</sup>.

La experiencia en la necrobiosis lipóidica también es limitada; se ha comunicado un caso con buen resultado<sup>39</sup> y otro que se trató con etanercept intralesional 25 mg dos veces por semana inyectado localmente en la lesión, en inyecciones múltiples separadas por 1 cm, consiguiéndose la resolución de la lesión<sup>40</sup>.

## Vasculitis

En las vasculitis con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos positivos con afectación sistémica se han encontrado niveles elevados de TNF- $\alpha$  en las fases de actividad de la enfermedad; además se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  tiene un papel importante en el desarrollo de complicaciones renales, como la glomerulonefritis<sup>41</sup>.

Por todo lo anterior se ha planteado utilizar anti-TNF en el tratamiento de estas enfermedades.

Etanercept no ha demostrado eficacia en este tipo de vasculitis. En el caso de otras en las que hay inflamación granulomatosa, como la de Wegener, etanercept tampoco ha demostrado unos resultados brillantes<sup>42</sup>.

Como conclusión, su utilización en las vasculitis sistémicas no es recomendable a la luz de los datos disponibles en la actualidad<sup>43</sup>.

## Otras

### Enfermedad injerto contra huésped

Los niveles en el suero de TNF- $\alpha$  en los pacientes que padecen lo que se conoce como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) están elevados<sup>5,44,45</sup>. En la EICH aguda se ha efectuado un ensayo con 21 pacientes tratados con etanercept asociado a un anticuerpo anti-interleucina 2, obteniendo la remisión completa de 5 de 8 pacientes<sup>46</sup>. Otros ensayos en tratamiento asociado a metilprednisolona también obtuvieron resultados positivos, y otro en pacientes refractarios a los corticoides también obtuvo buenos resultados. En este mismo estudio se incluyeron 8 pacientes con EICH crónica con buena respuesta<sup>9</sup>.

### Síndrome de Behçet

En la actualidad, en la patogenia del síndrome de Behçet, se postula la existencia de una vasculitis como el nexo patológico que puede explicar las diferentes y variadas manifestaciones clínicas del síndrome. Por este motivo ha sido subsidiario de ser tratado con anti-TNF- $\alpha$ , como se ha hecho con otras vasculitis. En la patogenia además se ha encontrado un importante aumento de la producción de TNF- $\alpha$  por las células monocíticas de la sangre periférica. La respuesta ha sido buena con infliximab y más variable con etanercept, con el que curiosamente han mejorado más las lesiones orales que las genitales<sup>9,47,48</sup>.

### Reticulohistiocitosis multicéntrica

Existen muy pocas referencias de la utilización de etanercept en esta enfermedad poco frecuente; la presencia de abundantes histiocitos en los infiltrados la caracteriza, indica la existencia de TNF- $\alpha$  e incita a efectuar tratamientos con anti-TNF. Los pocos casos tratados siempre han sido aso-

ciados a otros tratamientos y, además, eran casos con mala respuesta previa a otros inmunosupresores. A pesar de las escasas referencias, la respuesta ha sido buena en los casos en los que se ha empleado etanercept<sup>49,50</sup>.

### Necrólisis epidérmica tóxica

Se ha demostrado la existencia de niveles elevados de TNF- $\alpha$  en el fluido de las ampollas de pacientes con necrólisis epidérmica tóxica. El TNF- $\alpha$  podría contribuir a la necrosis epidérmica actuando directamente sobre los queratinocitos o mediante la quimiotaxis de linfocitos y macrófagos<sup>51,52</sup>.

Se ha utilizado asociado a prednisona con buena respuesta<sup>9</sup>.

### Puntos clave

- Muchas enfermedades inflamatorias cutáneas son subsidiarias de ser tratadas con etanercept, pero debemos tener en cuenta que la experiencia es limitada y que no existen series de pacientes ni estudios comparativos fiables.
- En las dermatosis neutrofílicas como el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet se han demostrado niveles altos de TNF- $\alpha$ . El tratamiento con etanercept ha sido eficaz.
- En el penfigoide ampoloso, el TNF- $\alpha$  promueve el infiltrado inflamatorio presente en este proceso y la respuesta al tratamiento con etanercept es buena.
- Etanercept no es recomendable para tratar vasculitis sistémicas, ya que no ha demostrado su eficacia.
- En la reticulohistiocitosis multicéntrica, aunque se dispone de poca experiencia dada la rareza del proceso, el tratamiento con etanercept ha sido eficaz.

### Conflicto de intereses

J.M. Hernanz ha realizado consultorías y recibido honorarios por parte de Wyeth; no obstante, declara no tener ningún conflicto de intereses respecto de ningún aspecto del presente artículo.

### Bibliografía

- Kazinski K, Joyce KM, Hodson D. The successful use of etanercept in combination therapy for treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:360-4.
- Weisshaar E, Diepgen TL. Successful etanercept therapy in therapy refractory acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:489-92.
- Ahmad K, Fobgers S. Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156:1010-4.
- Bonish B, Rashid RM, Swan J. Etanercept responsive acrodermatitis continua of Hallopeau: is a pattern developing? *J Drugs Dermatol*. 2006;5:903-4.
- LaDuca J, Gaspari AA. Targeting tumour necrosis factor alpha. New drugs used to modulate inflammatory diseases. *Dermatol Clin*. 2001;19:617-35.
- Nanda S, Bathon JM. Etanercept a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:1175-86.
- Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:e55-79.
- Lebwohl MG. Use of etanercept in the dermatology setting. A review. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:49-59.
- Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Uso de fármacos biológicos en dermatosis fuera de la indicación aprobada. Segunda parte: etanercept, efalizumab, alefacept, rituximab, daclizumab, basiliximab, omalizumab y cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:5-33.
- Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus*. 2004;13:344-7.
- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectivity inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991;173:699-703.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto M-J, BIOGEAS Study Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine*. 2008;87:345-64.
- Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 1997;24:663-5.
- Elman MH, MacDonald PA, Hayes FA. Etanercept as a treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum*. 2000;43:s392.
- Hasegawa M, Sato S, Nagaoka T, Fujimoto M, Takehara K. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma. *Dermatology*. 2003;207:141-7.
- Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:1-23.
- Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2003;295 Suppl 1:S55-9.
- Reuss-Borts MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Muller CA, Waller HD. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol*. 1993;84:356-8.
- Grob JJ, Mege JL, Capo C, Jancovicci E, Fournier JR, Bongrand P, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in Shedd-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis. A model of neutrophil priming in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:944-7.
- Goldenberg G, Jorizzo JL. Use of etanercept in treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:347-9.
- Mc-Gowan JW 4th, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol*. 2004;3:441-4.
- Pastor N, Betlloch I, Pascual JC, Blanes M, Banuls J, Silvestre JF. Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:152-3.
- Yamauchi PS, Turner L, Lowe NJ, Gindi V, Jackson JM. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 Suppl:S122-6.
- Groves RW, Allen MH, Ross EL, Barker JN, MacDonald DM. Tumour necrosis factor alpha is pro-inflammatory in normal human skin and modulates cutaneous adhesion molecule expression. *Br J Dermatol*. 1995;132:345-52.
- Nakamura K, Saitoh A, Yasaka N, Furue M, Tamaki K. Molecular mechanisms involved in the migration of epidermal dendritic cells in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:169-72.

26. D'Auria L, Cordiali Fei P, Ameglio F. Cytokines and bullous pemphigoid. *Eur Cytokine Net*. 1999;10:123-34.
27. Ameglio F, D'Auria L, Bonifati C, Ferraro C, Mastroianni A, Giacalone B. Cytokine pattern in blister fluid and serum of patients with bullous pemphigoid: relationships with disease intensity. *Br J Dermatol*. 1998;138:611-4.
28. Rhodes LE, Hashim IA, MaLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:288-90.
29. Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:113-5.
30. Cañizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol*. 2006;142:1457-61.
31. Prey S, Rbber PY, Drouet M, Sparsa A, Rbux C, Bonnetblanc JM, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:74-5.
32. Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 Suppl 2: S121-2.
33. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis*. 2004;74:245-7.
34. Gubinelli E, Bergamo F, Didona B, Annessi G, Atzori F, Raskovic D. Pemphigus foliaceus treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1107-8.
35. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1586-92.
36. Armstrong L, Foley NM, Millar AB. Inter-relationship between tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and TNF soluble receptors in pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 1999;54:524-30.
37. Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol*. 2006;142:394-5.
38. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 2006;142:1236-7.
39. Cummins DL, Hiatt KM, Mimouni D, Vander Kolk CA, Cohen BA, Nousari CH. Generalized necrobiosis lipoidica treated with a combination of split-thickness autografting and immunomodulatory therapy. *Int J Dermatol*. 2004;43:852-4.
40. Zeichner JA, Stern DW, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 Suppl: S120-1.
41. Feldman M, Pusey CD. Is there a role for TNF- $\alpha$  in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons for other chronic inflammatory diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1243-52.
42. Wegener's granulomatosis etanercept trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352:351-61.
43. Solans Laqué R, Bosch Gil JA. Fármacos antifactor necrosis tumoral en las vasculitis sistémicas. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:93-4.
44. Holler E, Kolb HJ, Moller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:1011-6.
45. Barak V, Levi-Schaffer F, Nisman B, Nagler A. Cytokine dysregulation in chronic graft versus host disease. *Leuk Lymphoma*. 1995;17:169-73.
46. Wolff D, Rössler V, Steiner B, Wilhelm S, Weirich V, Brenmoehl J, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1003-10.
47. Sommer A, Altmeyer P, Kreuter A. A case of mucocutaneous Behçet's disease responding to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:717-9.
48. Scheinberg MA. Treatment of recurrent oral aphthous ulcers with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:733-4.
49. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol*. 2004;140:919-21.
50. Lovelace K, Loyd A, Adelson D, Crowson N, Taylor JR, Cornelison R. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2005;141:1167-8.
51. Paquet P, Paquet F, Al Saleh W, Peper P, Vanderkelen A, Plerard GE. Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:413-7.
52. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, Campilho F, Fleming-Torriinha J. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:58-62.