

Agentes biológicos y manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoidea

José A. Maldonado Cocco

Director de Carrera de Especialistas en Reumatología de la Facultad de Medicina de la UBA.

Consultor en Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica de la Ciudad de Buenos Aires

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por su compromiso poliarticular, pero además también por presentar manifestaciones extraarticulares características. Algunas de dichas manifestaciones son reconocidas por su importancia clínica y por la implicancia que las mismas tienen en el pronóstico de estos enfermos.

Las terapias biológicas, especialmente las de mayor tiempo en uso clínico como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), son ampliamente usadas en el tratamiento de la AR. Su eficacia ha sido muy bien comprobada en la mejoría de los síntomas y signos derivados de la inflamación articular.

Sin embargo, la eficacia de estos agentes en el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares no ha sido específicamente evaluada en ningún estudio terapéutico randomizado, placebo-controlado.

De modo que la información disponible sobre la acción de los biológicos en el compromiso extraarticular proviene principalmente del reporte de casos individuales o de un pequeño número de casos observados.

Las manifestaciones extraarticulares más características incluyen los nódulos reumatoideos subcutáneos, el compromiso ocular (queratoconjuntivitis sicca, episcleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica), serositis (pericarditis, pleuritis), compromiso pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis, trastornos de vía aérea como la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BOOP), vasculitis cutánea y vasculitis necrotizante sistémica^{1,2}.

El síndrome de Felty es un cuadro infrecuente que reúne diversas manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

Otras manifestaciones, como anemia crónica, osteoporosis y amiloidosis, son complicaciones que se presentan también en otras diversas enfermedades inflamatorias crónicas.

Nódulos subcutáneos reumatoideos

En el caso de los nódulos subcutáneos, sólo hay una serie de 82 pacientes en los que la presencia de nódulos reumatoideos fue sistemáticamente registrada antes de comenzar tratamiento con etanercept y evaluada mensualmente durante un período de 6 meses³. Se observó que los nódulos preexistentes no desaparecieron ni aparecieron nuevos nódulos, concluyendo que el etanercept no tuvo un efecto beneficioso ni deletéreo sobre los mismos y que su evolución parecía ser independiente del tratamiento. Sin embargo, con posterioridad se comunicaron varios casos de pacientes que desarrollaron nódulos durante el tratamiento con etanercept, e incluso algunos pacientes que desarrollaron aceleradamente nódulos en codos y manos⁴. También se han observado pacientes que desarrollaron una nodulosis cutánea acelerada durante tratamiento con infliximab y con adalimumab^{5,6}.

Baeten y col. estudiaron la histopatología de nódulos reumatoideos de pacientes que no habían recibido infliximab y de pacientes luego de recibirlo, junto con observaciones apareadas de muestras de tejido de nódulos antes y después del tratamiento⁷. El examen histopatológico habitual y el inmunohistoquímico para marcadores de poblaciones celulares y moléculas de adhesión fue similar, independientemente del tiempo en que se habían desarrollado los nódulos, antes o durante el tratamiento con infliximab.

Correspondencia

E-mail: maldonado.cocco@fibertel.com.ar

Es probable que, aunque el TNF- α pueda tener algún rol en la nodulosis, el mecanismo principal de estas lesiones sea independiente de la acción del TNF, avalando el concepto de que la inflamación sinovial y la formación del nódulo reumatoideo son al menos parcialmente mediadas por mecanismos diferentes.

Compromiso ocular

La escleritis necrotizante es la forma más grave del compromiso ocular, con considerable morbilidad y a veces pérdida del ojo. Todos los tipos de escleritis pueden además comprometer la córnea, causando infiltración y queratitis ulcerativa habitualmente periférica. Su tratamiento generalmente requiere terapia sistémica con altas dosis de corticoides y agentes inmunosupresores (MTX, ciclofosfamida, ciclosporina)⁸. Aquellas formas de escleritis resistentes al tratamiento son habitualmente un serio problema, tanto para la visión como por la toxicidad de la terapéutica empleada. Los agentes biológicos han sido usados con éxito en esta manifestación, habiendo comunicaciones de casos exitosos empleando etanercept⁹ y sobre todo infliximab^{10,11}. Con etanercept hay cierta incertidumbre, dado que se han reportado casos que no respondieron a este agente, e incluso pacientes que desarrollaron escleritis después de estar recibiendo etanercept^{12,13}.

En cambio, hay mayor número de casos con mejor y más rápida mejoría de escleritis severas con dosis más elevadas de infliximab (5 mg/kg)¹⁴; hay un solo caso de tratamiento exitoso con adalimumab de una severa escleritis nodular¹⁵.

Con otros tipos de biológicos hay al menos 3 casos publicados de escleritis reumatoidea que fallaron a ciclofosfamida o a etanercept y respondieron exitosamente a rituximab¹⁶.

Serositis

La pericarditis es una manifestación frecuente de la AR (30 a 50% de todos los pacientes), si bien en sólo un 1 a 2% la misma es sintomática. Las formas severas, con gran derrame pericárdico, y las recurrentes o crónicas, constrictivas, pueden poner en peligro la vida por taponamiento y grave insuficiencia cardíaca. Los anti-TNF han sido usados en pocos casos, aquellos sin respuesta a corticoides. También aquí la información es ambigua, con un caso con signos clínicos de taponamiento que mejoró con etanercept¹⁷, mientras que otros 3 casos desarrollaron pericarditis estando en tratamiento con etanercept e infliximab, evidenciando cuán poco efectivos son los anti-TNF en prevenir o controlar esta manifestación extraarticular^{18,19}.

Compromiso pulmonar

Otra área de controversia en la acción de los biológicos anti-TNF- α sobre las manifestaciones extraarticulares de la AR es el pulmón. A este nivel, 3 hechos clínicos no infecciosos han sido observados: la aparición de nódulos reumatoideos pulmonares, una enfermedad inflamatoria granulomatosa y la neumonitis intersticial / fibrosis.

a) Nódulos pulmonares:

Varios casos de aparición de nódulos reumatoideos pulmonares han sido observados; la mayoría con etanercept, pero también con infliximab y adalimumab²⁰⁻²⁴. No todos los pacientes tenían síntomas clínicos. Las radiografías o TAC de pulmón mostraron nódulos solitarios o múltiples, observados en áreas basales o apicales del pulmón, y en algunos casos subpleurales. La biopsia de las lesiones nodulares revelaron un típico nódulo reumatoideo. En todos los casos se descartaron infecciones por micobacterias o gérmenes oportunistas.

En la serie más numerosa publicada (11 casos), las lesiones pulmonares nodulares se vieron luego de un período medio de tratamiento de $23,3 \pm 15,3$ meses²⁵. En la mayoría de los casos, incluyendo aquellos que continuaron con el anti-TNF y luego de un período medio de observación de 2 años, no hubo evidencias de progresión del nódulo pulmonar; en algún caso desaparecieron al suspender la droga y en otros reaparecieron luego de la reintroducción del anti-TNF. Es de notar que en 2 casos que suspendieron el anti-TNF, los nódulos desaparecieron luego de recibir rituximab²⁵.

b) Enfermedad granulomatosa:

Se han publicado varios casos del desarrollo de inflamación granulomatosa luego de la administración de etanercept e infliximab²⁶. En estos casos, la lesión granulomatosa puede a veces tener un centro con necrosis fibrinoide y en ocasiones adenopatías hiliares. Estos casos de inflamación granulomatosa no caseificante tienen algunas características semejantes al granuloma de la sarcoidosis y han sido vistos casi exclusivamente con etanercept. La suspensión del etanercept resultó en rápida mejoría del infiltrado (las lesiones granulomatosas parecen ser diferentes a las de la sarcoidosis, en la que los linfocitos se hallan principalmente dentro y no rodeando al granuloma).

Los mecanismos propuestos para explicar estas reacciones sarcoideas o "sarcoid like" semeja a aquellas que llevan a formar nódulos reumatoideos, es decir mecanismos inmunológicos diferentes, o diferente modo de acción

del etanercept y de los anti-TNF monoclonales (incluyen binding avidity, clearance, unión al TNF de membrana y binding, o linfotoxicidad alfa). Además, variaciones en la concentración de citoquinas durante el tratamiento con anti-TNF- α pueden jugar un rol: ciertamente los anticuerpos anti-TNF monoclonales inhiben la expresión del interferón-gamma, en contraste con el etanercept y es sabido que el interferón-gamma contribuye a la formación del granuloma²⁷.

c) Neumonitis intersticial/fibrosis:

Una neumonitis intersticial es frecuente en AR y en muchos casos es asintomática y evoluciona sin ser detectada durante largo tiempo. Empleando TAC de alta resolución, su frecuencia ha sido estimada entre 19% y 37%^{28,29}.

Las opciones de tratamiento para la fibrosis pulmonar asociada a AR son limitadas. El primer caso en que se indicó infliximab a un paciente específicamente por compromiso pulmonar intersticial fue en 2002³⁰, observándose una mejoría sostenida de los síntomas y estabilización de los parámetros pulmonares. Poco después se comunicó la aparición de daño pulmonar en pacientes que estaban recibiendo infliximab³¹, o etanercept³² y posteriormente se conocieron varios casos más tratados con los tres anti-TNF, con rápida exacerbación de alveolitis fibrosante³³⁻³⁵. Muchos de estos pacientes ya presentaban antecedentes de alveolitis fibrosante.

Una reciente revisión analiza los casos comunicados de exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR tratados con anti-TNF: infliximab 17, etanercept 7, adalimumab 1 (pero hay otros 7 denunciados pero no publicados)³⁴. El comienzo de los síntomas pulmonares ocurrió en la mayoría de los casos dentro de los 3 primeros meses de comenzar con el biológico. Casi todos los casos han seguido una patencia clínica similar. Todos estaban tratados concurrentemente con DMAR. La edad de los pacientes osciló de 49 a 84 años, y la cronicidad de la AR de 4 a 33 años. Las imágenes y la patología fueron consistentes con enfermedad intersticial y neumonitis, y la búsqueda de infecciones fue negativa. Mientras varios pacientes tuvieron una respuesta completa a la metilprednisolona y uno sobrevivió con grave enfermedad pulmonar residual, la mayoría murió a pesar de recibir antibióticos y corticoides. La mayoría de los pacientes que fallecieron tenían historia de enfermedad pulmonar reumatoidea preexistente.

Los factores que estuvieron asociados con un mayor riesgo de desarrollar neumonitis intersticial luego de comenzar el tratamiento fueron mayor edad y compromiso pulmonar preexistente³⁴.

El mecanismo patogénico preciso comprometido en el desarrollo o progresión de la fibrosis pulmonar luego del bloqueo del TNF es desconocido. En AR, tanto las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias están sobreexpresadas, pero sólo las proinflamatorias son frenadas por el bloqueo con anti-TNF. Es concebible que un shift sistémico o pulmonar hacia citoquinas antiinflamatorias, tal como el factor de transformación de crecimiento beta (TGF β), resulte en un estado profibrótico. Asimismo, la interacción del TNF con la IL-1 o el interferón-gamma modula la proliferación de fibroblastos; en consecuencia, la inhibición del TNF puede alterar la relación resultando en aumento de los efectos proinflamatorios para IL-1 o el interferón-gamma. Esta teoría explicaría el deterioro de la fibrosis pulmonar en pacientes que ya tienen compromiso pulmonar o aumentaría el riesgo de desarrollar fibrosis en aquellos tratados con MTX³³.

Información provista por el Registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología revela que, luego del tratamiento con cualquier agente biológico, los pacientes con enfermedad pulmonar preexistente (definida como cualquier patología pulmonar de base) tuvieron durante el seguimiento una tasa de mortalidad de 90 por 1000 personas-año, comparados con aquellos sin tratamiento biológico (14 por 1000 personas-año). Esto representa una tasa de mortalidad 4,4 veces mayor entre pacientes que reciben biológicos (IC 95% 1,8-10,7). El Odds Ratio de enfermos con AR y enfermedad intersticial tratados con cualquier biológico comparados con los que no recibieron biológicos fue de 2,42 (IC 95% 1,47-4,00)³⁶. Sin embargo, sigue siendo incierto afirmar una relación causal.

El compromiso pulmonar en un paciente con AR siempre despierta la sospecha de su asociación con otras drogas empleadas en la AR (sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, leflunomida, entre otras). Wolf ha realizado una interesante búsqueda en su gran base de datos del National Data Bank for Rheumatic Diseases, y no halló asociación entre tratamiento de la AR y enfermedad intersticial pulmonar³⁷.

Bronquiolitis obliterante

Hay muy pocos casos mencionados en la literatura con esta manifestación en relación con la administración de biológicos: en uno de ellos el cuadro se exacerbó³³ y en otro mejoró con la administración del anti-TNF- α ³⁸.

Vasculitis reumatoidea

El rol de los agentes anti-TNF en el tratamiento de la vasculitis reumatoidea o bien en desencadenar la misma es también poco claro al presente. Algunos reportes vincularon a los anti-TNF en el desarrollo de vasculitis en pacientes con AR³⁹⁻⁴². Otros, por lo contrario, pregonan su utilidad⁴³.

Hay más de 20 casos publicados de vasculitis sistémica reumatoidea en los que los anti-TNF han demostrado utilidad. La serie más numerosa es de un estudio francés de 9 pacientes con vasculitis reumatoidea refractaria a altas dosis de corticoides y ciclofosfamida previo al uso de anti-TNF. Los autores reportaron que a los 6 meses de tratamiento 6 pacientes estaban en remisión, 1 paciente había fallado al tratamiento y otros 2 habían discontinuado por efectos colaterales⁴³.

Con respecto al rituximab, hay varias publicaciones de pacientes con vasculitis reumatoidea que tuvieron buena respuesta al tratamiento con este agente^{44,45}. Dado el rol de niveles elevados de factor reumatoideo, de complejos inmunes y de anticuerpos anti-CCP, hay justificación racional para tratar la vasculitis con agentes dirigidos contra células B o células T. Por lo tanto, el rituximab puede ser una alternativa en enfermos con vasculitis reumatoidea severa cuando los agentes citotóxicos y quizá los anti-TNF hayan fallado o estén contraindicados.

Finalmente, es importante destacar un estudio que evaluó los riesgos de desarrollar manifestaciones extraarticulares severas en pacientes tratados con anti-TNF⁴⁶. De una cohorte nacional de 67.208 pacientes con AR, identifican 5299 del registro Sueco de Biológicos (ARTIS) que comenzaron tratamiento con agentes anti-TNF entre 1998-2005 y aparean a cada paciente en biológico con 4 enfermos con AR sin biológico tomados al azar como grupo control (21.084), buscando la primera hospitalización debida a alguna manifestación extraarticular severa durante el seguimiento.

En total 122 pacientes fueron hospitalizados: hubo 51 casos con enfermedad pulmonar intersticial, 48 casos con vasculitis y 26 casos con serositis. Al comparar los enfermos tratados con anti-TNF con sus controles, el riesgo relativo ajustado para manifestaciones extraarticulares en general fue similar entre ambos grupos (RR 1,08; IC 95% 0,71-1,63). La incidencia general de manifestaciones extraarticulares severas durante el período de observación fue de 0,21/100 personas-año.

Hubo un riesgo reducido de vasculitis entre aquellos tratados con anti-TNF (RR 0,18; IC 95% 0,04-0,73), con similar tendencia para serositis (RR 0,16; IC95% 0,02-1,21), mientras que el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial estuvo aumentado en los pacientes con inhibidores del TNF (RR 2,56; IC 95% 1,40-4,68).

Concluyendo, a modo de resumen podemos decir que no hay estudios prospectivos que permitan sacar conclusiones valederas acerca de la acción de los agentes

biológicos sobre las manifestaciones extraarticulares más prevalentes en la artritis reumatoidea. Sin embargo, hay publicaciones que indicarían que los agentes anti-TNF no parecen tener efecto beneficioso sobre los nódulos reumatoideos, siendo ambigua la información de su efecto sobre la pericarditis.

El infliximab parecería eficaz en el tratamiento de la escleritis necrotizante. A nivel pulmonar podría favorecer la aparición de nódulos y de una enfermedad granulomatosa, especialmente comunicada con etanercept. Los tres anti-TNF más usados podrían acelerar el desarrollo de la enfermedad intersticial. Su acción también es controvertida con respecto a la vasculitis reumatoidea, pudiendo tener acción benéfica en general.

En cuanto al rituximab, este agente parece ser efectivo en el tratamiento de la escleritis necrotizante, los nódulos pulmonares y la vasculitis reumatoidea.

Bibliografía

1. Matteson E, Cohen M, Conn D. Clinical features and systemic involvement of rheumatoid arthritis. En Klippel J, Dieppe P, editores. *Rheumatology*. 2da. ed. Mosby, London, 1998. pp 4.1-4.8.
2. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:65-72.
3. Kaiser MJ, Bozonnet MC, Jorgensen C. Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:559-60.
4. Cunnane G, Warnock M, Fye K, et al. Accelerated nodulosis and Vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Res* 2002;47:445-449.
5. Mackley C, Ostrow B, Ioffreda M. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:336-338.
6. Scivo R, Spadaro A, Iagnocco A, et al. Appearance of rheumatoid nodules following anti-tumor necrosis factor α treatment with adalimumab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:117.
7. Baeten D, De Keyser F, Veys E, et al. Tumor necrosis factor α independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab in rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 2004;63:489-493.
8. Foster C, Forstot S, Wilson L. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984;91:1253-1263.
9. Hernandez-Hillas M, Tozman E, Fulcher S, et al. Recombinant human Tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein (Etanercept): experience as a therapy for sight-threatening scleritis and sterile corneal ulceration. *Eye contact lens* 2004;30:2-5.
10. Ashok D, Ayliffe W, Kiely P. Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis: long-term remission with high-dose

- infliximab therapy. *Rheumatology* 2005;44:950-951.
11. Atchia I, Kidd C, Bell R. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol* 2006;12:291-293.
 12. Smith J, Levinson R, Holland G, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-257.
 13. Tiliakos A, Tiliakos N. Ocular inflammatory disease in patients with rheumatoid arthritis taking Etanercept: is discontinuation of Etanercept necessary? *J Rheumatol* 2003;30:2727.
 14. Murphy C, Ayliffe W, Booth A, et al. Tumor necrosis factor α blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111:352-356.
 15. Restrepo J, Molina M. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2010;29:559-561.
 16. Chauhan S, Kamal A, Thompson R, et al. Rituximab for treatment of scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:984-985.
 17. Aslangul E, Perrot S, Durand E, et al. Successful etanercept treatment of constrictive pericarditis complicating rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1581-1583.
 18. Hall S, Hickling P. Failure of etanercept to control extra-articular Manifestations of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:54.
 19. Ambrose N, O'Connell P. Anti-TNF alpha therapy does not always protect rheumatoid arthritis patients against developing pericarditis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:660.
 20. Kekow J, Welte T, Kellner U, et al. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor α therapy with etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:843-844.
 21. Hübscher O, Re R, Iotti R. Pulmonary rheumatoid nodules in an Etanercept-treated patient. *Arthritis Rheum* 2003;48:2077-78.
 22. Ognenovski V, Clark Ojo T, Fox D. Etanercept – associated pulmonary granulomatous inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2279-2282.
 23. Derot G, Marini-Portugal A, Maitre B. Marked regresión of pulmonary nodules under etanercept therapy. *J Rheumatol* 2009;36:437-438.
 24. Watson P, Simler N, Sreaton N, et al. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:928-929.
 25. Toussirot E, Berthelot J, Pertuiset E, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor- α -blocking agent: a case series. *J Rheumatol* 2009;36:2421-27.
 26. Thavarajah K, Wu P, Rhew E, et al. Pulmonary complications of tumor Necrosis factor-targeted therapy. *Resp Med* 2009;103:661-669.
 27. Kudrin A, Chilvers E, Ginawi A, et al. Sarcoid-like granulomatous Disease following etanercept treatment for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:648-649.
 28. Dawson J, Fewins H, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest dariography and pulmonary function tests. *Thorax* 2001;56:622-627.
 29. Gochuico R, Avila N, Chow C, et al. Progressive preclinical Interstitial Lung Disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168:159-166.
 30. Vassallo R, Matteson E, Thomas C. *Chest* 2002;122:1093-1094.
 31. Chatterjee S. Severe insterstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2004;33:276-280.
 32. Lindsay K, Melsom R, Jacob B, et al. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1048.
 33. Östör A, Chilvers E, Somerville M, et al. Pulmonary complications of Infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:622-628.
 34. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1151-1154.
 35. Schoe A, van der Laan-Baalbergen N, Huizinga T. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Research)* 2006;55:157-159.
 36. Watson K, Symmons D, Griffiths I, et al. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv42-43.
 37. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol* 2007;36:172-178.
 38. Cortot A, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respirat Med* 2005;99:511-514.
 39. McCain M, Quinet R, Davis W. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology* 2002;41:116-117.
 40. Jarrett S, Cunane G, Conaghan P, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy –induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287-91.
 41. Mohan N, Edwards E, Cupps T, et al. Leukocytoclastic vasculitis Associated with tumor necrosis factor- α blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955-58.
 42. Saint Marcoux B, De Bandt M, et al. Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710-713.
 43. Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rhumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:880-884.
 44. Maher L, Wilson J. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1450-1451.
 45. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:929-930.
 46. Turesson C, Nilsson J, Askling J, et al. Anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization with severe extra-articular disease manifestations – Data from the ARTIS register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:(Suppl 3) OP-0265.