

Lupus indotto da farmaci

Drug-induced lupus erythematosus

F. Atzeni, M.G. Marrazza, P. Sarzi-Puttini, M. Carrabba

Unità Operativa di Reumatologia, Università Ospedale L. Sacco, Milano

SUMMARY

Drug-induced lupus is a syndrome which share symptoms and laboratory characteristics with the idiopathic systemic lupus erythematosus (SLE). The list of medications implicated as etiologic agents in drug-induced lupus continues to grow. The terms used for this condition are lupus-like syndrome, drug-induced lupus erythematosus (DILE) and drug related lupus. More than 80 drugs have been associated with DILE. The first case of DILE was reported in 1945 and associated with sulfadiazin. In 1953 it was reported that DILE was related to the use of hydralazine. Drugs responsible for the development of DILE can be divided into three groups, but the list of these drugs is quite long because new drugs are included yearly in the list. The syndrome is characterised by arthralgia, myalgia, pleurisy, rash and fever in association with antinuclear antibodies in the serum. Recognition of DILE is important because it usually reverts within a few weeks after stopping the drug.

Reumatismo, 2003; 55(3):147-154

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia reumatica sistemica ad eziologia sconosciuta; tuttavia, molti farmaci possono indurre un quadro clinico simile al LES noto con il termine di "Lupus – Like Syndrome" o come "Drug-induced lupus erythematosus "(DILE).

Differenziare il LES dal DILE è piuttosto difficile dal momento che le due patologie esordiscono nello stesso modo, presentano sintomi clinici in comune e alterazioni sierologiche simili. Tuttavia, attualmente esistono delle linee guida che permettono di porre diagnosi di DILE (1):

1. Assunzione di farmaci in grado di indurre la malattia;
2. Anamnesi negativa per LES prima di utilizzare il farmaco;
3. Presenza di un quadro clinico caratterizzato dalle seguenti manifestazioni: febbre, artrite, malessere generale, mialgie;
4. Positività degli anticorpi anti-istone, in particolare modo anti-IgG anti- [(H2A-H2B)-DNA] e

anti-ssDNA, ma soprattutto assenza dell'anticorpo anti-dsDNA e anti-ENA;

Attualmente, rimane sconosciuto l'intervallo di tempo che intercorre tra l'insorgenza della sintomatologia e l'assunzione del farmaco, anche se diversi Autori sono concordi nel considerare un periodo che oscilla tra le 3 settimane e i 2 anni. I sintomi e le alterazioni ematochimiche del DILE sono invece noti: febbre, artrite, pleurite, pericardite, infiltrati polmonari, anemia, leucopenia, raramente trombocitopenia, velocità di eritrosedimentazione (VES) elevata e occasionalmente ipocomplementemia (2). Il ritrovamento di ulcere orali, rash malare, alopecia, fenomeno di Raynaud, coinvolgimento neurologico e renale tipici del LES sono invece rari, ma utili per la diagnosi differenziale (2). In realtà, la diagnosi differenziale tra LES e DILE è in parte legata al ritrovamento degli anticorpi anti-istone di classe IgG, presenti ad alto titolo in molti pazienti con lupus like-syndrome, ad eccezione della variante indotta da procainamide che presenta anticorpi anti-istone di classe IgM (3,4). Tuttavia, gli anticorpi anti-istone sono piuttosto aspecifici.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Fabiola Atzeni

Unità Operativa di Reumatologia, Università Ospedale L. Sacco

Via GB Grassi 74, 20157 Milano

E-mail: atzenifabiola@hotmail.com

GLI ANTICORPI ANTI-ISTONE

Gli anticorpi anti-istone sono gli anticorpi più caratteristici del DILE. Nel DILE essi dimostrano una

elevata sensibilità, ma una bassa specificità. Si ritrovano infatti nel 90-95% dei casi di DILE, ma sono presenti anche nel 75% dei casi di LES e nel 32% dei pazienti con positività degli ANA senza manifestazioni cliniche di malattia, in alcuni soggetti con artrite reumatoide, con sindrome di Felty, con artrite reumatoide giovanile (soprattutto con ANA positivi e uveite) e/o con connettivite indifferenziata (3-8). Sono stati dimostrati anticorpi contro i singoli istoni H1, H2A, H2B, H3, e H4 e contro i complessi di istoni H2A-2B, H3-4 (9). In realtà ogni farmaco sembra associarsi a un differente profilo di anticorpi anti-istone: per esempio la procainamide, la sulfasalazina e la D-penicillamina si associano all'anticorpo contro il complesso H2A-H2B (10-12).

FARMACI IMPLICATI NELL'INDUZIONE DEL DILE

I farmaci capaci di indurre DILE possono essere suddivisi in tre categorie.

Prima categoria: farmaci il cui ruolo nella genesi del DILE è nota e ben dimostrata: *idralazina, procainamide, isoniazide, metildopa, clorpromazina e chinidina.*

Seconda categoria: farmaci potenzialmente capaci di indurre DILE: *anticonvulsivanti, antitiroidei, d-penicillamina, sulfasalazina, betabloccanti e diuretici tiazidici.*

Terza categoria: farmaci riportati nella letteratura come responsabili di alcuni casi di DILE: *minociclina, acido valproico, interferon- α (IFN- α), interleuchina-2 (IL-2), clobazam, lamotrigina, infliximab, ACE inibitori, ticlopidina, amiodarone, agenti ipolipemizzanti, sali d'oro, penicillina, altre tetraciline, streptomina, fenilbutazone, estrogeni e contraccettivi orali, acido para-aminosalicilico, reserpina.*

PRIMA CATEGORIA

L'idralazina è un vasodilatatore periferico, introdotto nel 1952 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, attualmente scarsamente utilizzato sia a causa dell'introduzione di nuovi farmaci antiipertensivi, sia per i suoi numerosi effetti collaterali quali induzione di lupus like-sindrome, di deficit di vitamina B 6 e anemia sideropenica (13).

L'idralazina una volta assorbita nel tratto gastrointestinale viene metabolizzata a livello epatico dall'enzima N-acetiltransferasi che è controllato

geneticamente. Vi sono soggetti nei quali il processo di acetilazione ad opera dell'enzima è lento ed altri che sono invece in grado di acetilare rapidamente questi farmaci. In base alla velocità di acetilazione del farmaco distinguiamo due tipi di soggetti: gli acetilatori lenti e quelli veloci. I soggetti acetilatori lenti sviluppano positività degli anticorpi antinucleo e DILE con dosi più basse di farmaco e in un tempo significativamente più breve rispetto ai soggetti nei quali il processo di acetilazione è rapido. La possibilità di sviluppare una sindrome lupica, però non dipende solamente dalla velocità di acetilazione ma anche dalla dose del farmaco e dall'antigene di istocompatibilità dell'ospite. Molti pazienti in terapia con idralazina sviluppano un DILE solo dopo aver assunto una dose totale di farmaco di 100 g (14). In realtà, la possibilità di sviluppare un DILE si associa alla presenza dell'antigene HLA-DR4, a dimostrazione del fatto che il DILE allo stesso modo del LES dipende da una predisposizione genetica (15). Una piccola percentuale di pazienti con DILE da idralazina presenta positività degli anticorpi anti-lattoterrina, anti-mieloperossidasi ed anticorpi anti-elastasi; questi anticorpi sembra siano importanti per la diagnosi (16-17). In realtà, solo il 10% dei pazienti trattati con idralazina sviluppa un DILE mentre il 25% presenta solo lesioni cutanee, che in alcuni casi possono essere di tipo lupico e ci permettono di porre diagnosi di lupus eritematoso cutaneo subacuto (18).

La procainamide è un farmaco che è stato introdotto per il trattamento delle aritmie cardiache negli anni cinquanta. Nel 1962 è stato riportato il primo caso di LES indotto da procainamide (19). I pazienti in trattamento cronico con procainamide presentano alcune caratteristiche: positività degli ANA ad alto titolo nel 50-90% dei casi, intervallo di tempo tra assunzione del farmaco e insorgenza di sintomi e segni del LES che oscilla tra 3 mesi e 2 anni, febbre in genere con valori inferiori rispetto ai soggetti affetti da LES idiopatico e assenza di manifestazioni cutanee (20-22). In questi soggetti, in realtà, sono frequenti il coinvolgimento polmonare talvolta complicato da una infezione batterica o virale e gli infarti acuti del miocardio (IMA) (23). Recentemente, in letteratura sono stati riportati, nei pazienti in trattamento cronico con procainamide, casi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (24). Esistono due ipotesi che tentano di spiegare il modo con il quale la procainamide induce il LES: interazione con i linfociti T e/o con gli antigeni nucleari.

1. Interazione con i linfociti: i metaboliti del farmaco si legano alle proteine istoniche ma sembra che inibiscano anche l'attività dei linfociti T (21).
2. Interazione con gli antigeni nucleari: la procainamide ha la capacità di interagire con il DNA, generando antigeni capaci di indurre la produzione di autoanticorpi ad alto titolo (25).

L'isoniazide è stata introdotta nel 1952 per il trattamento della tubercolosi. Nel 1962 è stato descritto il primo caso di LES indotto da isoniazide (20). In realtà, solo l'1% dei pazienti trattati con isoniazide sviluppa un DILE e il 23% sviluppa invece la sola positività per gli anticorpi antinucleo (26). Infatti affinché si possa sviluppare un LES farmaco indotto è necessario assumere una dose di isoniazide pari a 300-900 mg/die per un arco di tempo compreso tra le 4 settimane e i 14 mesi. Come per l'idralazina il farmaco viene acetilato a livello epatico e solo i soggetti acetilatori lenti per la loro capacità di accumulare il farmaco sviluppano un DILE (27).

La metildopa è stato uno tra i primi farmaci antiipertensivi e rimane tra quelli più largamente utilizzati anche se presenta diversi effetti collaterali. Gli effetti collaterali più documentati sono: sedazione, xerostomia, vertigini e cefalea. Meno comuni sono l'anemia emolitica, la produzione di fattore reumatoide (FR) e di cellule LE (28). In una piccola percentuale di casi il farmaco è in grado di indurre la produzione di ANA e favorire lo sviluppo del DILE. I pazienti affetti da sindrome lupica presentano spesso una severa anemia emolitica ed una positività degli anticorpi contro il complesso H2A-H2B-DNA (29).

La clorpromazina è il prototipo dei farmaci antipsicotici ed è tra quelli più utilizzati nella pratica clinica (20). In realtà, tra il 16% e il 52% dei pazienti trattati con clorpromazina alla dose di 400 mg/die per circa 13 mesi presenta una positività degli ANA e l'1% un DILE (30). I segni clinici più frequenti sono gli stessi che caratterizzano il LES idiopatico: febbre, artralgie e rash cutaneo. La clorpromazina inoltre possiede la capacità di indurre la produzione di anticorpi di classe IgM policlonali. Quest'ultimo è un dato importante dal momento che tra questi anticorpi compaiono gli anticorpi antifosfolipidi responsabili di trombosi venose e arteriose (31). Quindi la clorpromazina è capace di indurre non solo il DILE ma anche trombosi.

La chinidina è un farmaco utilizzato per il trattamento delle aritmie cardiache, ma il suo uso può associarsi allo sviluppo di una sindrome lupus-like con negatività degli ANA, a un quadro clinico si-

mil polimialgico o ad un isolato aumento della creatinfosfochinasi (32).

SECONDA CATEGORIA

La sulfasalazina o salazopirina, complesso costituito dall'acido-5-amminosalicilico e dalla sufapiridina uniti mediante un legame azoico, è stata sintetizzata alla fine degli anni '30, ma solo recentemente ha trovato impiego nella terapia di fondo delle malattie reumatiche. La sulfasalazina è ampiamente utilizzata per il trattamento delle spondiloartriti sieronegative. In letteratura diversi sono i casi riportati di DILE con positività degli anticorpi anti-istone IgG e negatività degli anti-dsDNA (33-35).

Gli anticonvulsivanti sono farmaci utilizzati con successo per il trattamento delle epilessie, ma alcuni di essi quali la carbamazepina, la fenilidantoina e l'etosuccinimide possono indurre DILE con o senza positività degli anticorpi anti-istone (36, 37).

Gli anti-tiroidei (propiltiouracile, tiouracile, metiltiouracile etc.) sono farmaci ampiamente utilizzati per il trattamento dell'ipertiroidismo, ma possono indurre una sindrome lupus-like nelle giovani donne (età media 20 anni). I meccanismi patogenetici responsabili dello sviluppo del DILE sembrano essere gli stessi della procainamide ossia un'interazione del farmaco con gli antigeni nucleari o con i linfociti T (38). In questo caso però la sindrome lupica presenta alcune caratteristiche cliniche come positività degli ANA, leucopenia, positività degli anti-dsDNA, positività degli ANCA accompagnati da una porpora cutanea (39).

La D-penicillamina è un aminoacido che, per le sue capacità di chelare il rame, fu introdotto inizialmente nella terapia del morbo di Wilson e solo successivamente in quella della artrite reumatoide e della sclerodermia. Numerosi sono gli effetti collaterali. I più frequenti sono quelli cutanei, gastrointestinali, ematologici e renali; ma più raro è l'induzione di DILE (40). In quest'ultimo caso il DILE può manifestarsi in forma totalmente asintomatica con positività degli autoanticorpi ed ipocomplementemia, o con un quadro clinico severo caratterizzato da artrite o artralgie, sierosite, rash cutaneo, malessere generale e perdita di peso (41).

I diuretici tiazidici (clorotiazide) sono farmaci dotati di scarsa tossicità clinica, ma in letteratura sono stati descritte lesioni cutanee, fotosensibilità e lupus cutaneo subacuto con positività degli ANA, negatività degli anti-dsDNA e degli anti-istone (42, 43).

I betabloccanti (propranololo, atenololo) sono farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, nella profilassi dell'angina pectoris e nel trattamento di alcune aritmie cardiache. Gli effetti collaterali della terapia con propranololo sono direttamente connessi con il blocco dei recettori β , ma in letteratura sono stati riportati alcuni casi di DILE con positività degli ANA e degli anticorpi anti-istone (44).

TERZA CATEGORIA

La minociclina è una tetraciclina semisintetica altamente liposolubile impiegata nel trattamento dell'acne vulgaris con buoni risultati (45). Tutte le tetracicline danno luogo a vari effetti collaterali, ricordiamo quelli gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), epatici (epatiti autoimmuni), cutanei (fotosensibilità, eruzioni morbilliformi e/o maculopapulari) e sindromi vasculitiche (46). Recenti studi, inoltre, hanno dimostrato che la minociclina è capace di sviluppare una sindrome lupus-like in soggetti di età compresa tra i 15 e i 29 anni che hanno assunto il farmaco alla dose giornaliera di 100-150 mg. Il LES indotto da minociclina è caratterizzato da artralgie, artrite associate a sintomi sistemici; ma in una piccola percentuale di casi possono comparire ulcere orali, livedo reticularis, rash cutanei, alopecia e manifestazioni vasculitiche che rendono difficile la diagnosi differenziale con il LES idiopatico (47). Raro è invece il coinvolgimento neurologico, polmonare ed ematologico che caratterizza le forme più gravi del LES. Accanto ai segni clinici vi sono quelli ematochimici ossia: VES e PCR elevati, ANA positivi, presenza di anticorpi anti-Sm e antifosfolipidi e anti-DNA (48). La remissione del quadro clinico avviene come per tutti i casi di DILE dopo la sospensione della terapia, anche se sono necessari circa 2 anni.

Il valproato o acido valproico ha attività antiepilettica ed è utilizzato in un'ampia varietà di forme epilettiche, provocando una modesta sedazione e altri lievi effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Nel 1990 sono stati descritti due casi di DILE da valproato (49). La lupus-like syndrome anche in questi casi è caratterizzata da febbre, artromialgie, anticorpi anti-istone, leucopenia, trombocitopenia, ma differisce dalle forme precedenti per il coinvolgimento del SNC, la positività degli anti-dsDNA e l'ipocomplementemia.

L'interferone- α (IFN- α) è un agente antivirale

utilizzato per il trattamento delle epatiti C e delle crioglobulinemie ad esse associate con buoni risultati. L'uso dell'IFN- α si accompagna però a diversi effetti collaterali che possono essere distinti in minori e maggiori. Effetti collaterali minori sono: malessere generale, mialgie, deficit di concentrazione, congestione nasale. Effetti collaterali maggiori sono: infezioni batteriche, malattie autoimmuni (tiroidite autoimmune, porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica e DILE) (50-52). In realtà i casi di DILE sono rari, mentre più frequente è il riscontro di ANA (53).

L'interleuchina -2 (IL-2) è una citochina prodotta dai linfociti T helper utilizzata in trials clinici come agente immunoterapico per il trattamento dei melanomi e dei carcinomi renali. Il suo principale effetto biologico è quello di promuovere la proliferazione dei linfociti T, dei linfociti B pre-attivati e di attivare i linfociti natural killer (NK). Queste caratteristiche rendono l'IL-2, un elemento chiave nella patogenesi di alcune patologie reumatiche sistemiche come per esempio il LES, l'artrite reumatoide e la sclerodermia. Da quanto riportato si deduce, che la sua somministrazione a scopo terapeutico si può accompagnare a manifestazioni autoimmuni quali: tiroidite di Hashimoto, pemfigo, vasculiti, vitiligo e diabete (54). In letteratura, però sono descritte anche sindromi da sovrapposizione tra LES e AR, caratterizzate da artrite, positività del FR, positività degli ANA e presenza del HLA DR4 (55, 56). Ricordiamo che il DR4 è stato osservato in associazione anche alla sindrome lupus-like da idralazina (15).

Il clobazam è un farmaco appartenente al gruppo delle benzodiazepine utilizzato per il trattamento delle epilessie, ma che può indurre la formazione di autoanticorpi e DILE (57).

La lamotrigina è un farmaco inibitore delle GABA, utilizzato per la terapia delle forme epilettiche. Numerosi sono gli effetti collaterali. I più frequenti interessano il sistema nervoso centrale (vertigini, cefalea, sonnolenza, irritabilità) e la cute (rash maculopapulari e sindrome di Stevens-Johnson); recentemente è stata osservata anche la sua capacità di indurre DILE (58).

L'infliximab è un anticorpo monoclonale diretto contro il tumor necrosis factor- α (TNF- α), introdotto recentemente nel trattamento dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn. I suoi effetti collaterali principali sono: infezioni, reazioni cutanee nella sede di iniezione, formazione di anticorpi anti-DNA. Recentemente sono stati descritti alcuni casi di DILE (59, 60).

Gli ACE-inibitori (captopril, enalapril, lisinopril) sono tre farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, capaci di indurre una lupus-like syndrome. Il captopril e l'enalapril inducono un DILE caratterizzato da mialgie, fotosensibilità associate a positività di ANA e di anticorpi IgG contro il complesso H2A-2B-DNA. Il lisinopril induce una lupus-like syndrome che presenta lo stesso quadro clinico dei precedenti, ma nel 90% si associa alla presenza degli anticorpi anti-H2A-2B-DNA e negatività degli ANA (61-63).

La ticlopidina è un antiaggregante capace di indurre patologie immunomediate come per esempio: porpora trombocitica trombocitopenica e DILE. In letteratura sono stati descritti infatti, quattro casi di lupus-like syndrome (64).

L'amiodarone è un antiaritmico di terza generazione capace di indurre una lupus-like syndrome associata a endocardite verrucosa e versamento pleuro-pericardico (65).

Gli agenti ipolipemizzanti (gemfibrozil, simvastatina, lovastatina), sono farmaci utilizzati per il trattamento delle dislipidemie e sono capaci di indurre un DILE la cui caratteristica principale è il coinvolgimento muscolare: mialgie, miosite e adirittura rabdiomiolisi (66-68).

Tra gli altri farmaci che si pensa possano indurre DILE, ma per i quali non vi sono sufficienti segnalazioni, riportiamo: *sali d'oro, penicillina, altre tetracicline, streptomina, fenilbutazone, estrogeni e contraccettivi orali, acido para-aminosalicilico, reserpina* (69).

MECCANISMO EZIOPATOGENETICO DEL DILE

L'eziopatogenesi del DILE è attualmente sconosciuta; vi sono numerose ipotesi: genetica, immunologica, nucleare.

1) *Genetica*. In passato, l'ipotesi genetica si basava sulla teoria che gli individui nati da familiari affetti da LES avessero maggiore possibilità di sviluppare un LES farmaco indotto. Recentemente, l'ipotesi genetica ha assunto maggior rilievo in seguito alla scoperta del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA). I pazienti con DILE indotto da idralazina, per esempio, presentano l'antigene HLA DR-4 (15). Nel LES sono molti gli antigeni HLA che sono stati trovati associati alla malattia: per esempio, il DR-2, il DR-3, ed il B 8 nella po-

polazione caucasica e il DR-2 e il DR-3 nella popolazione di colore. Il DR-4 si ritrova invece nei pazienti con artrite reumatoide. L'importanza dell'ereditarietà è invece certa nelle forme di DILE indotta da idralazina, procainamide e isoniazide per le quali è fondamentale lo stato di acetilatore lento (14).

2) Immunologica

- Interazione con i linfociti: i farmaci che inducono la formazione di ANA e DILE sembrava fossero capaci di inibire l'attività dei linfociti T-suppressori (21). Secondo un'ipotesi più recente sarebbero metaboliti attivi dei farmaci che si legano ai neutrofili e ai monociti, andando incontro ad un processo di ossidazione e generando molecole capaci di attivare il sistema immune (70).

3) Nucleare

- Interazione con antigeni nucleari: molti farmaci (procainamide etc.) hanno la capacità di interagire con le proteine istoniche. Questa interazione determina la formazione di molecole che esprimono nuovi determinanti antigenici e favorisce la produzione di anticorpi anti-istone (9-12).
- Reattività crociata con gli antigeni nucleari: la struttura molecolare di certi farmaci è simile a quella delle basi puriniche così da favorire una reattività crociata con il DNA (70).

TERAPIA

La terapia consiste nella sospensione del farmaco. Alcune volte, però dal momento che i pazienti assumono una terapia polifarmacologica, risulta difficile identificare il farmaco responsabile. In generale le manifestazioni cliniche si risolvono entro alcune settimane o mesi dalla sospensione del farmaco (14). Occasionalmente però, sono state descritte remissioni cliniche più tardive. In quest'ultimo caso se il paziente lamenta febbre, mialgie, artralgie, oppure se è presente una pleurite o pericardite di lieve entità, si possono utilizzare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o steroidi a basso dosaggio (70). Alcuni pazienti inoltre possono sviluppare pericarditi e/o pleuriti di entità clinica più importante; in questo caso è indicato l'utilizzo di steroidi ad alte dosi così come nel LES idiopatico (70). Le manifestazioni renali e neurologiche, sebbene rare, richiedono l'uso di steroidi ad alte dosi ed eventualmente di immunosoppressori.

CONCLUSIONI

L'obiettivo di questa review è stato quello di analizzare, dividendoli per categorie, i farmaci capaci di in-

durre LES, le caratteristiche cliniche e sierologiche del DILE indotto da ciascun farmaco, gli eventuali meccanismi patogenetici implicati nella genesi di tali forme, le linee guida per la diagnosi e la terapia.

RIASSUNTO

Il Lupus farmaco indotto è una sindrome caratterizzata da sintomi e alterazioni sierologiche simili al LES. Negli ultimi anni molti farmaci sono stati riconosciuti capaci di indurre DILE. Il primo caso risale al 1945 e fu associato alla sulfadiazina. I farmaci responsabili di indurre una lupus-like syndrome possono essere suddivisi in tre categorie, ma la lista in realtà può essere più vasta dal momento che ogni anno nuovi farmaci vengono riconosciuti come causa di DILE. La sindrome è caratterizzata da artromialgie, pleurite, rash cutanei e febbre associati alla presenza di anticorpi antinucleo nel siero. Il riconoscimento del DILE è importante poiché il quadro clinico si risolve dopo alcune settimane dalla sospensione del farmaco.

Parole chiave - Lupus indotto da farmaci, autoanticorpi, autoimmunità, anticorpi anti-istone.

Key words - *Drug-induced lupus, autoantibodies, autoimmunity, anti-histone antibodies.*

BIBLIOGRAFIA

- Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1460-2.
- Yung UR, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin of North Am* 1994; 20: 61-86.
- Burlingame RW, Rubin RL. Drug-induced anti-histone autoantibodies display two patterns of reactivity with substructures of chromatin. *J Clin Invest* 1991; 88: 680-90.
- Totoritis MC, Tan EM, McNally EM, Rubin RL. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1431-6.
- Gioud M, Kaci MA, Monier JC. Histone antibodies in systemic lupus erythematosus. A possible diagnostic tool. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 407-13.
- Cohen WG, Webb J. Antihistone antibodies in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1319-24.
- Malleson P, Petty RE, Fung M, Candido EP. Reactivity of antinuclear antibodies with histones and other antigens in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 919-23.
- Molden DP, Klippe GL, Peebles CL, Rubin RL, Nakamura RM, Tan EM. IgM-anti-histone H-3 antibody associated with undifferentiated rheumatic disease syndromes. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 39-46.
- Portanova JP, Arndt RE, Tan EM, Kotzin BL. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J Immunol* 1987; 138: 446-51.
- Rubin RL, McNally EM, Nusinow SR, Robinson CA, Tan EM. IgG antibodies to the histone complex H2A-H2B characterize procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 49-59.
- Bray VJ, West SG, Schultz KT, Boumpas DT, Rubin RL. Anti-histone antibody profile in sulfasalazine-induced lupus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2157-8.
- Enzenauer RJ, West SG, Rubin RL. D-penicillamine-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1582-5.
- Hofstra A. Metabolism of hydralazine: Relevance to drug-induced lupus. *Drug Metab Rev* 1994; 26: 1357-8.
- Hildreth EA, Biro CE, McCreary TA. Persistence of the "hydralazine syndrome": A follow-up study of eleven cases. *JAMA* 1960; 173: 657-60.
- Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GR, Bernstein R. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: Influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet* 1980; 24: 1107-9.
- Torffvit O, Thysell H, Nassberger L. Occurrence of autoantibodies directed against myeloperoxidase and elastase in patients treated with hydralazine and presenting with glomerulonephritis. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 563-7.
- Nassberger L, Hultquist Ú, Sturfelt G. Occurrence of anti-lactoferrin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, hydralazine-induced lupus, and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 206-10.
- Peterson LL. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus presenting as pyoderma gangrenosum-like ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 379-84.
- Ladd AT. Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1962; 267: 1357-8.
- Lee SL, Chase PH. Drug-induced systemic lupus erythematosus: a critical review. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 5: 83-103.
- Uretrech JP. Mechanism of drug-induced lupus. *Chem Res Toxicol* 1988; 1: 134-43.
- Rubin RL, Burlingame RW, Arnott JE, Totoritis MC, McNally EM, Johnson D. IgG but not other classes of anti-(H2A-H2B)-DNA is an early sign of procainamide-induced lupus. *J Immunol* 1995; 154: 2483-93.
- Dubois EL. Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome. *Medicine* 1969; 48: 217-28.

24. Muramatsu M, Nakajima M, Mori M, Sobashima H, Sand H, Katao K. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome associated with procainamide-induced systemic lupus erythematosus. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1995; 84: 1736-8.
25. Blomgren SE, Vaughan GH. The immunogenicity of photo-oxidized DNA and of the product of DNA and procainamide-induced lupus. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 470.
26. Rothfield NF, Bierer WF, Oberg KE. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. A prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 88: 650-52.
27. Perry HMJr, Tan EM, Carmody S, Sakamoto A. Relationship of acetyl transferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 1970; 76: 1124-25.
28. Sherman JD, Love DE, Harrington JF. Anemia, positive lupus and rheumatoid factors with methyl dopa. *Arch Intern Med* 1967; 120: 321-6.
29. Sakurai Y, Kurihara R, Takeuchi M, Suga S, Owada K, Yoneshima H. A case of SLE-like syndrome and severe haemolytic anaemia caused by methyl dopa. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1995; 84: 2069-71.
30. Alarcon-Segovia D, Fishbein E, Cetina JA, Raya RJ, Barrera E. Antigenic specificity of clorpromazine-induced antinuclear antibodies. *Clin Exp Immunol* 1973; 15: 543-8.
31. Canoso RT, De Oliveira RM. Clorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: Absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27: 272-5.
32. Alloway JA, Salata MP. Quinidine-induced rheumatic syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 315-22.
33. Khattak FH, Morris IM, Mattingly PC. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 104.
34. Bray VJ, West SG, Schultz KT, Boumpas DT, Rubin RL. Antihistone antibody profile in sulfasalazine-induced lupus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2157-8.
35. Mielke H, Wildhagen K, Mau W, Ziedler H. Follow-up of patients with double-stranded DNA antibodies induced by sulfasalazine during the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Sand J Rheumatol* 1993; 22: 229-301.
36. Dvory VE, Just I, Korezym AD. Carbamazepin-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 115-8.
37. Ansell BM. Drug-induced systemic lupus erythematosus in a nine-year old boy. *Lupus* 1992; 2: 193-4.
38. Sato-Matsumura KC, Koizumi H, Mazumura T, Takahashi T, Adachi K, Ohkawara A. Lupus erythematosus-like syndrome induced by thimazole and propylthiouracil. *J Dermatol* 1994; 21: 501-7.
39. Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino N, Iwata M, Otsuka F. ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 345-7.
40. Tsankov N, Lazarova A, Vasileva S, Obreshkova EV. Lupus erythematosus-like syndrome eruption due to D-penicillamine in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1990; 29: 571-4.
41. Walshe J. Penicillamine and the SLE syndrome. *J Rheumatol* 1981; 8 (Suppl): 155-60.
42. Goodrich A, Kohn S. Hydrochlorothiazide-induced lupus erythematosus: A new variant? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1001-2.
43. Darken M, McBurney E. Subacute cutaneous-like drug eruption due combination diuretic hydrochlorothiazide and triamterene. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 38-42.
44. Zamber RW, Starkebaum G, Rubin RL, Martens HF, Wener MH. Drug-induced systemic lupus erythematosus due to ophthalmic timolol. *J Rheumatol* 1992; 19: 977-9.
45. Eady EA, Jones CE, Tipper JL, Cove JH, Cunliffe WJ, Layton AM. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: Need for policies to modify in antibiotic usage. *Br Med J* 1996; 312: 169-72.
46. Gordon MM, Porter D. Minocycline induced lupus: case series in the West of Scotland. *J Rheumatol* 2001; 28: 1004-6.
47. Knitzer RH, White Needleman B. Musculoskeletal syndromes associated with acne. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 247-55.
48. Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus. *Dermatology* 2000; 200: 223-31
49. Bleck TP, Smith MC. Possible induction of systemic lupus erythematosus by valproate. *Epilepsia* 1994; 35: 162-3.
50. Akard L, Hoffman R, Elias L, Saiers JH. Alpha-interferon and immune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 306.
51. McLaughlin P, Talpaz M, Quesada JR, Saleem A, Barlogie B, Gutterman JU. Immune Thrombocytopenia following α -interferon therapy in patients with cancer. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 1353-4.
52. Burman P, Totterman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long-term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086-90.
53. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreuzfelder E, Kloke O, Kranzhoff M, et al. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 70-4.
54. Gonzalo JA, Cuende E, Ales-Martinez JE, Martinez-AC, Kroemer G. Interleukin-2: a possible trigger of autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 97: 251-7.
55. Massarotti LM, Lui NY, Mier J, Atkins MB. Chronic inflammatory arthritis after treatment with high-dose interleukin-2 for malignancy. *Am J Med* 1992; 92: 693-7.
56. Fritzier MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994; 3: 455-9.
57. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Manzo T, Barbara LM. Clobazam-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 116.
58. Sarzi-Puttini P, Panni B, Cazzola M, Muzzupappa S, Turiel M. Lamotrigine-induced lupus. *Lupus* 2000; 9: 555-7.

59. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002; 11: 753-5.
60. Sarzi-Puttini P, Ardizzone S, Manzionna G, Atzeni F, Colombo E, Antivalle M, et al. Infliximab-induced lupus in Crohn's disease: a case report. Submitted for publication.
61. Bertin P, Kamdem J, Bonnet C, Arnaud M, Treves R. Captopril induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 695.
62. Schwartz D, Pines A, Averbuch M, Levo Y. Enalapril-induced antinuclear antibodies. *Lancet* 1990; 336: 187.
63. Carter JD, Valeriano-Marcet J, Kanik KS, Vasey FB. Antinuclear antibody-negative, drug-induced lupus caused by lisinopril. *South Med J* 2001; 94: 1122-3.
64. Spiera RF, Bermnan RS, Werner AJ, Spiera H. Ticlopidine-induced lupus: a report of 4 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2240-3.
65. Sheikadeh A, Schafer U, Schnabel A. Drug-induced lupus erythematosus by amiodarone. *Arch Intern Med* 2002; 162: 834-6.
66. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 358-9.
67. Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 151: 1667-8.
68. Bannwaarth B, Miremont G, Papapietro PM. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1093.
69. Pramatarov KR. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 367-77.
70. di Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 10: 1623-31.