

# İlaca Bağlı Lupus

DRUG-INDUCED LUPUS

Sema YILMAZ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü

### ÖZET

İlaca bağlı lupus, suçlu ilacın kesilmesiyle klinik bulguların geri dönebildiği, sistemik lupus eritematozun kendini sınırlayan bir formudur. En sık neden olan ilaçlar hidralazin ve prokainamiddir, bunları takiben klorpromazin, izoniazid, metildopa, penisilamin, kinidin ve sulfasalazin sık suçlanan ilaçlar arasındadır. Yeni biyolojik ajanların ve anti-sitokin tedavilerin gündemde olmasıyla birlikte ilaca bağlı lupus görülme sıklığı artmıştır. En sık görülen klinik bulgular; artralji, artrit, miyalji, serozit ve ateştir. Anti-histon antikorları hastalarda çoğunlukla bulunmaktadır. İlaca bağlı lupusta, suçlu ilacın kesilmesi ile hastalık bulguları ortadan kalkmasına rağmen, bazen kısa dönem kortikosteroid tedavisine ihtiyaç olmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** İlaç, bağlı, lupus

### SUMMARY

Drug-induced lupus is a self-limited form of systemic lupus erythematosus which resolves clinical manifestations when the offending drug is discontinued. The most common precipitants are hydralazine and procainamide, followed by chlorpromazine, isoniazid, methylidopa, penicillamine, quinidine and sulfasalazine. Some of the newer biologic and anticytokine therapies appear to be associated with an increased incidence of drug-induced lupus. The most common presentations of drug-induced lupus are arthralgias, arthritis, myalgias, serositis and fever. Anti-histone antibodies are commonly found. Clinical manifestations of drug-induced lupus resolve on drug cessation, although short-term corticosteroid treatment is sometimes required.

**Key words:** Drug, induce, lupus

Sema YILMAZ

Vatan cad. Devrim sitesi  
B/Blok Kat:2 No:25/4  
42040, Selçuklu/KONYA  
GSM: (532) 7482883  
İş tel: (332) 3236709 (3204)  
e-posta:  
drsemayilmaz@hotmail.com

Sistemik lupus eritematoz (SLE), etyolojisi kesin bilinmeyen, klinik bulguları bireyden bireye farklılık gösteren, multisistemik tutulumu olan kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. SLE'nin görülme sıklığı, genelde 100.000'de 10-50 civarındadır. Dünyanın her yerinde, her yaş ve cinsiyette insanlarda rastlanabilir. Hastalık başlangıcı sıklıkla 20-30'lu yaşlar arasındadır. SLE, esas olarak doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır. Bu yaş grubundaki kadınlarda; hastalığa erkeklerden 6-9 kat daha sık rastlanır. Çocuklarda ve ileri yaşlarda kadın erkek oranı 3/1 civarındadır (1).

SLE, genetik yatkınlığa sahip olan bireylerde, uygun

çevresel ve hormonal koşulların biraraya gelmesiyle ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalık etkilenen organ ve sisteme bağlı olarak hafif seyirli olanlardan hayatı tehdit eden formlara kadar geniş bir yelpaze göstermektedir. En çok deri, böbrek, eklem, hematolojik ve nörolojik sistem tutulumu görülmeyle birlikte her organ ve sistemi etkileyebilmektedir. Hastalık; idiopatik SLE, kronik kutanöz lupus, subakut kutanöz lupus, neonatal lupus ve ilaca bağlı lupus olmak üzere klinik tiplere ayrılmaktadır (2).

İlaca bağlı lupus, bir ilaca maruz kalma ile hastalık sürecinin tetiklendiği lupus formudur. İlacın kesilmesi ile

hastalık bulguları ortadan kalkmasına rağmen bazen iyileşme gecikebilmekte ve ek tedavi ihtiyacı olmaktadır (3).

İlaça bağlı lupus, ilk kez 1953 yılında hidralazinle tedavi edilen hastaların %7'sinde lupus benzeri semptomların görülmesiyle tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda, prokainamid ve anti-konvülzan ilaçların da lupus benzeri hastalığa neden olduğu görülmüştür (4). Son yıllarda yeni biyolojik ajanların ve anti-sitokin tedavilerin gündemde olmasıyla birlikte ilaca bağlı lupus görülme sıklığı artmış, 100'den fazla ilacın lupus benzeri klinik bulgulara yol açtığı bildirilmiştir (Tablo I).

İlaça bağlı lupusun yıllık insidansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 15000-20000 yeni olgu olarak tespit edilmiştir. Tüm lupuslu olguların %6-12'sini ilaca bağlı lupus grubu oluşturmaktadır. Yaşlı erkeklerde kadınlara oranla, kardiyovasküler hastalık nedeniyle hidralazin ve prokainamid sık kullanıldığı için, bu ilaçlara bağlı lupus gelişimi daha fazla görülmektedir. İlaça bağlı lupus, ırklar arası farklılıklar da göstermektedir. Zencilere oranla beyaz ırkta 6 kat daha fazla görülmekte ve hastalık daha şiddetli seyretmektedir (5).

**Tablo I.** İlaça bağlı lupus tablosuna neden olan ilaçlar

Kuvvetli ilişkisi olan ilaçlar*	
Etosüksimid	Klorpromazin
Fenitoin	Metildopa
Hidralazin	Minosiklin
İzoniazid	Penisilamin
Karbamezepin	Prokainamid
Kinidin	Sulfasalazin

**\* Olgu sunumu şeklinde görülen ilaçlar**

Asebutolol	Flutamid	Kaptopril
Amiodoran	Fluvastatin	Klonidin
Atenolol	Griseofulvin	Labetolol
Altın tuzları	Hidrazin	Lovastatin
Danazol	İbuprofen	Metimazol
Dapson	İnfliksımab	Metiserjid
Diklofenak	İnterferon ( $\alpha, \gamma$ )	Minoksidil
Etanersept	İnterlökin-2	Nitrofurantoin

İlaça bağlı lupusun etyopatogenezinde otoantikörlerin varlığı üzerinde önemle durulmalıdır. İlaça bağlı lupus gelişen olgularda, histon proteinlerine karşı oluşan anti-

## ETYOPATOGENEZ

İlaça bağlı lupusun etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Lupus tablosuna yol açan ilaçların çoğunda aromatik amin, hidrazin, sülfüdril grupları ve fenol halka içermektedir. Sadece ilaçların kimyasal yapısındaki bu farklılıklar, lupus benzeri tabloya yol açmamaktadır. Son yapılan çalışmalarda; özellikle prokainamid ve hidralazinin, T hücre DNA metilasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunda değişikliğe neden olduğu tespit edilmiştir. Bu ilaçların farmakolojik dozları, CD4 (+) T hücrelerinde otre-aktiviteye neden olan lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in aşırı salınımına yol açmaktadır (6,7). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, hidralazinin ekstraselüler signal düzenleyici kinaz (ERK) yolunu inhibe ederek T hücre DNA hipometilasyonuna neden olduğu ve sonuçta otoantikör oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (8). Bununla beraber, sitokrom P-450 enzimindeki genetik farklılıklar, bu ilaçların metabolizmasının etkileyerek toksik metabolitlerin oluşumuna neden olmakta ve otoimmünite geliştirmektedir (9).

İlaça bağlı lupusun patogenezinde genetik faktörlerin de rolü olmaktadır. Prokainamid ve hidralazin gibi ilaçların metabolizması asetilasyon yoluyla olmaktadır. Genetik olarak N-asetiltransferazın karaciğer sentezinde azalmasına bağlı olarak yavaş asetilasyon gelişen bireylerde, bu ilaçlar kullanıldığında lupus benzeri tablo ortaya çıkmaktadır (10).

histon antikörleri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, prokainamid, hidralazin, klorpromazin ve kinidin alan olguların %95'inde anti-histon antikörleri saptanırken diğer

otoantikörler tespit edilmemiştir. Bununla beraber idiopatik SLE'lu olgularda %80 oranında anti-histon antikörleri görülürken, DNA ve ribonükleoproteinlere karşı gelişen otoantikörler da tespit edilmiştir (11).

İlaça bağlı lupusta anti-histon antikörleri, histon dimer H2A-H2B DNA kompleksine karşı oluşmaktadır (12). Hidralazinde ise H1 ve H3-H4 DNA kompleksine karşı gelişmektedir. İdiopatik SLE'de anti-histon antikörleri, H1 ve H2B histon alt birimlerine karşı oluşmaktadır (11). In vivo ve invitro deney hayvanı çalışmaları, prokainamidin aktif metaboliti olan prokainamid hidroksilamin (PAHA)'nın farenin timusu içine enjekte edilmesiyle H2A-H2B DNA kompleksine karşı anti-histon antikörlerinin oluştuğu gözlenmiştir (13).

Çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan anti-ds DNA antikörleri, prokainamid, hidralazin ve izoniazid gibi ilaçlara bağlı lupus tablosunda saptanmadığı halde, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ve tümör nekroz faktörü - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri tedavisinde rastlanmaktadır (14).

## KLİNİK BULGULAR

İlaça bağlı lupus tablosunda birinci adım yatkın bireyde suçlu ilacın kullanılması, ikinci adım ise suçlu ilacın ANA oluşturmasıdır. Klinik belirtilerin oluşması son aşamadır (Tablo II). Olguların %80'inde kas-iskelet sistemine ait miyalji ve artralji gibi bulgulara rastlanmaktadır. Eklemde effüzyon nadir görülmektedir. İlaça bağlı lupusta, lupus bant testi pozitifliği ve Sweet sendromuna rastlanırken, malar raş özellikle hidralazine bağlı lupus tablosunda karşımıza çıkmaktadır. Prokainamide bağlı lupusta pulmoner tutulum gözlenirken, perikardit ve nadiren perikardial effüzyon hidralazin, izoniazid ve sulfasalazine bağlı olarak gelişebilmektedir (15,16). İlaça bağlı lupusta santral sinir sistemi ve renal tutulum nadir görülmekle birlikte, hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda immün komplekslere bağlı gelişen glomerülonefrit tablosu ortaya çıkmaktadır (17). Bu hastalarda renal fonksiyonlarda bozulma görüldüğünde

altta hipertansiyon, diabetes mellitus ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların varlığı sorgulanmalıdır.

Yeni biyolojik ajanların tedavisi esnasında da otoimmünite gelişebilmekte ve lupus benzeri klinik tablo ortaya çıkmaktadır. İFN'ler; antiviral, antiproliferatif ve immüno-modülatör özellikleri olan, T hücrelerinden köken alan sitokinlerdir. Özellikle IFN- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın anti-nükleer antikör (ANA) gelişimi ve lupus kliniğine benzer tablo oluşturduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, karsinoid tümör nedeniyle IFN- $\alpha$  alan 135 hastanın %14'ünde ANA pozitifliği tespit edilmiş, %19'unda otoimmün hastalık gelişmiş, 1 hastada ise artrit, lökopeni, ANA ve anti-dsDNA pozitifliği saptanmıştır (18). Diğer bir çalışmada, IFN'a bağlı lupus görülme sıklığı %0,15-0,7, anti-dsDNA pozitifliği %8 oranında tespit edilmiştir (19).

İnflamasyon ve doku yıkımından en çok sorumlu tutulan sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$ 'nın, kollagen doku hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol üstlendiğinin anlaşılmasıyla çalışmalar TNF- $\alpha$  inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Şimerik anti-TNF- $\alpha$  antikoru olan infliximab tedavisi esnasında, romatoid artritli hastalarının %23'ünde ANA, %6'sında anti-dsDNA pozitifliği saptanmış, lupus benzeri klinik bulgulara nadiren rastlanmıştır (20). Infliximab ile tedavi edilen Crohn hastalarının %9'unda ANA, %3'ünde anti-dsDNA pozitifliği tespit edilmiştir (21). Etanersept, dimerik solubl p75 TNF- $\alpha$  reseptör füzyon proteini olup TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak onun proinflamatuar etkilerini baskılamaktadır. Yapılan bir çalışmada, etanersept tedavisi alan hastaların %11'inde ANA ve %15'inde anti-dsDNA pozitifliği rapor edilmiştir. 2003 yılının sonuna kadar etanersept tedavisi alan hastalardan 40 tanesinde lupus benzeri klinik tablo gözlenmiş, çoğu hastada ise sadece cilt tutulumu tespit edilmiştir (22). TNF- $\alpha$  inhibitörlerine bağlı lupus oluşumunun nedeni tam bilinmemekle birlikte, TNF süpresyonu altta yatan otoimmün sürecin ilerlemesine yol açarak hastalığın gelişimine neden olmaktadır.

**Tablo II.** İdiopatik SLE ve ilaca bağlı lupusta görülen klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik bulgular	İdiopatik SLE	İlaça bağlı lupus
Hastalığın görülme yaşı	20-40	50
Kadın/ Erkek oranı	9/1	1 /1
İrk	Tüm ırklar	Siyah ırkta az

Semptomların başlangıcı	Sinsi	Ani
Konstitüsyonel semptomlar	%83	%50
Artralji ve artrit	%90	%95
Plöroperikardit	%50	%50
Hepatomegali	%25	%25
Raş	%74	0
Diskoid lezyonlar	%20	0
Malar eritem	%42	%2
Renal tutulum	%53	%5
Santral sinir sistemi tutulumu	%32	0
Hematolojik tutulum	Sık	Nadir
İmmunolojik bozukluklar		
ANA	%95	%95
LE hücresi	%90	%90
Anti-RNP	%40-50	%20
Anti-Sm	%20-30	Nadir
Anti-dsDNA	%80	Nadir
Anti-histon	%80	%90
Komplemanlar	Azalmış	Normal
İmmun kompleksler	Artmış	Normal

Minosiklin, akne vulgaris tedavisinde kullanılan sentetik bir tetrasiklidir. Ayrıca minosiklin, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda serum hastalığı, otoimmün hepatit, vaskülit ve lupus tablosu oluşabilmektedir (23). Prokainamid ve hidralazine bağlı lupus hastalarına oranla minosikline bağlı gelişen lupus hastaları daha genç yaşta dır. Hastalarda en sık artralji, artrit ve miyalji görülmektedir. %50 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve %20'sinde ciltte raşlara rastlanmaktadır. Santral sinir tutulumu ve böbrek tutulumu sık gözlenirken, pulmoner ve hematolojik tutulum nadir görülmektedir (24).

### LABORATUVAR BULGULARI

İlaça bağlı lupusta idiopatik lupusa oranla ciddi hematolojik anomalilere rastlanmamasına rağmen, sitopeni sık görülebilmektedir. Coombs (+) hemolitik anemi, metildopa, prokainamid ve klorpromazine bağlı gözlenmektedir. İlaça bağlı lupus olgularında anti-histon antikorlarına bağlı olarak homojen tipte ANA pozitifliği saptanmaktadır. Anti-histon antikorları ilaca bağlı lupus dışında, idiopatik lupus, erişkin ve juvenil romatoid artrit, Felty sendromu ve belirlenemeyen bağ dokusu hastalığında görülebilmektedir. Anti-dsDNA antikorlarına, IFN- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri tedavisi esnasında rastlanmaktadır (25). Anti-fosfolipid antikorları da klorpromazin, prokainamid, hidralazin, kinidin ve sulfasalazine bağlı gelişebil-

mektedir. Bu antikorlar Ig M tipinde olup trombotik olaylarla ilişkileri saptanmamıştır.

### TEDAVİ

İlaça bağlı lupus tedavisinde yapılacak en önemli adım, hastalığa neden olan ilacın tespit edilip kesilmesidir. Hastalık çoğunlukla kendini sınırlayıcı bir özellik göstermektedir. Bununla beraber ANA pozitifliği saptanan hastalarda suçlu ilacın kesilmesi yeterli olmamaktadır, bu hastaların iyi takip edilmesi gerekmektedir. Kas-iskelet sistemine ait bulguların tedavisinde aspirin ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların kullanılması tercih edilmektedir. Perikardial effüzyon genellikle düşük doz steroid tedavisiyle genellikle kontrol altına alınmaktadır. Dirençli ve semptomatik perikardial effüzyonlarda ise yüksek doz steroide ihtiyaç olmaktadır. Renal tutulumu olan ve vaskülit tablosunu bulunan hastalar, idiopatik lupusa benzer şekilde tedavi edilmelidir. İlaça bağlı lupuslu hastalarda klinik bulgular genellikle 1-2 haftada gerilemekle birlikte, iyileşme süreci 1 yıla kadar uzayan hastalara da rastlanmaktadır (26).

### KAYNAKLAR

1. Uramato KM, Michet CJJ, Thumboo J. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.

2. Calvo-Alen J, Bastian HM, Straaton KV. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum* 1995;38:1475-1484.
3. Olsen NJ. Drug-induced autoimmunity. *Best Practice Research Clinical Rheumatology* 2004;18:677- 682.
4. Fritzler MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994;3:455-459.
5. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:61-86.
6. Yung R, Powers D, Johnson K. Mechanism of drug-induced lupus. T cells overexpressing lymphocyte function-associated antigen 1 become autoreactive and induce a lupus-like disease in syngeneic mice. *J Clin Invest* 1996;97:2866-2871.
7. Lu Q, Kaplan M, Ray D. Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1282-1291.
8. Deng C, Lu Q, Zhang Z. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. *Arthritis Rheum* 2003;48:746-756.
9. McKinnon RA, Nebert DW. Possible role of cytochrome P450 in lupus erythematosus and related disorders. *Lupus* 1994;3:473-477.
10. Grant DM, Morike K, Eichelbaum M, Meyer UA. Acetylation pharmacokinetics. The slow acetylator phenotype is caused by decreased or absent arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J Clin Invest* 1990; 85: 968-972.
11. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest* 1995; 73:746-759.
12. Rubin RL, Bell SA, Burlingame RW. Autoantibodies associated with lupus induced by diverse drugs target a similar epitope in the (H2A-H2B)-DNA complex. *J Clin Invest* 1992; 90:165-173.
13. Kretz-Rommel A, Duncan SR, Rubin RL. Autoimmunity caused by disruption of central T cell tolerance. A murine model of drug-induced lupus. *J Clin Invest* 1997;99:1888-1896.
14. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-1023.
15. Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984;289:410-415.
16. Speirs C, Fielder AH, Chapel H. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1989;1:922-924.
17. Hess E. Drug-induced lupus. *N Engl J Med* 1988; 318:1460-1467.
18. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178-183.
19. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1431-1442.
20. Charles PJ, Smeenk RJ, De Long J. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-2890.
21. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH. A short term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337: 1029-1035.
22. De Bandth M, Sibilla J, Le Loet X. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:545-551.
23. Gough A, Chapman S, Wagstaff K. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ* 1996;312:169-172.
24. Lawson TM, Amos N, Bulgen D, Williams BD. Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:329-335.
25. Mohan AK, Edwards ET, Cote TR. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF- $\alpha$  blockers. *Lancet* 2002;360:646-650.
26. Yung R, Richardson B. Drug-induced rheumatic syndromes. *Bull Rheum Dis* 2002;3:51-57.

