



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Lupus eritematoso inducido por fármacos

M. Pretel*, L. Marquès y A. España

Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 26 de enero de 2012; aceptado el 16 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Lupus;
Fármacos;
Autoinmunidad

KEYWORDS

Lupus erythematosus;
Drugs;
Autoimmunity

Resumen El término lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) hace referencia a una entidad caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas similares a aquellas que aparecen en el lupus eritematoso idiopático, pero que cronológicamente coinciden con la toma de ciertos fármacos y que se resuelven tras la retirada de los mismos. Más de 90 fármacos se han asociado con la aparición de LEIF. Esta lista de fármacos implicados sigue aumentando. Al igual que el lupus eritematoso idiopático, el LEIF se puede subclasificar en lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos y lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos. Reconocer estas entidades es de gran interés, ya que este cuadro suele revertir tras la retirada del fármaco implicado.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Drug-Induced Lupus Erythematosus

Abstract Drug-induced lupus erythematosus (DILE) refers to a condition whose clinical, histological, and immunological features are similar to those seen in idiopathic lupus erythematosus but that occurs when certain drugs are taken and resolves after their withdrawal. Over 90 drugs have been linked to DILE to date and the list is growing. Like idiopathic lupus erythematosus, DILE has systemic, subacute cutaneous, and chronic cutaneous forms. A correct diagnosis is very important, as this condition usually resolves after withdrawal of the offending drug.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Los procesos de autoinmunidad se producen por una alteración en la regulación de uno o más componentes de la respuesta inmune. El desarrollo de autoinmunidad es un

fenómeno multifactorial, donde factores genéticos, epigenéticos y ambientales desempeñarían un papel importante en la iniciación y mantenimiento del proceso.

Los síndromes autoinmunes inducidos por fármacos han sido descritos desde hace varios años, siendo el lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) el ejemplo clásico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica autoinmune de etiología desconocida. No obstante, se ha observado que múltiples fármacos pueden

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpretel@unav.es (M. Pretel).

inducir un cuadro clínico similar al del LES, conocido como LEIF, síndrome lupus-like, lupus eritematoso medicamentoso o lupus relacionado con fármacos¹. Este cuadro se desarrolla en pacientes sin historia previa de esta enfermedad autoinmune y supone el 10-15% de los casos de LES².

En la última década ha habido un aumento significativo de casos de autoinmunidad inducida por fármacos. Hasta la fecha más de 90 fármacos han sido implicados en el desarrollo de LEIF. El número de medicaciones involucradas ha aumentado exponencialmente, quizás debido al desarrollo y uso de nuevos fármacos en la última década. Fármacos como los biológicos, que han sido creados para interferir en pasos específicos de la respuesta inmune, pueden acarrear alteraciones significativas en esta respuesta inmunitaria. La evidencia de una relación causal es indudable para fármacos como la hidralacina, la procainamida, la isoniacida, la quinidina y la clorpromacina. Los fármacos con mayor riesgo asociado son procainamida e hidralacina, con aproximadamente una incidencia del 20% para la procainamida³ y un 5-8% para la hidralacina⁴ durante tratamientos de al menos un año a las dosis estándar. El resto de fármacos tiene un riesgo bajo basándonos en la escasez de los casos descritos en la literatura.

Concepto

Aunque no existen en la actualidad criterios bien establecidos para su diagnóstico, está ampliamente aceptada la definición del lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos (LESIF) como una patología consistente en el desarrollo de unos síntomas parecidos a los del LES (normalmente fiebre, afectación musculoesquelética y serositis) que ocurren paralelamente con la toma continuada de un fármaco (al menos durante un mes) y que se resuelve tras la interrupción del mismo. Este cuadro se acompaña normalmente de hallazgos serológicos, con una positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) así como de anticuerpos antihistona. La diferenciación del LES idiopático del LESIF puede ser en ocasiones muy difícil, ya que ambas entidades suelen tener las mismas manifestaciones clínicas y similares hallazgos serológicos e histopatológicos. Algunos hallazgos serológicos, y sobre todo la completa recuperación tras la suspensión del fármaco responsable, son datos que servirán de ayuda para realizar un correcto diagnóstico.

Epidemiología

La incidencia del LEIF se ha estimado entre 15.000 y 30.000 casos nuevos por año en Estados Unidos, lo que podría suponer hasta un 10-15% de los casos de la forma idiopática de LES¹. Al contrario de lo que ocurre en el LES idiopático, donde la proporción de mujeres afectadas es claramente superior a la de hombres, en el LESIF la proporción entre hombres y mujeres es similar⁵. Además, en el LESIF la edad de los afectados es más avanzada, ya que es este grupo de edad el que más frecuentemente recibe los fármacos implicados. Asimismo, se ha observado una prevalencia hasta 6 veces mayor en personas de raza blanca sobre la raza negra⁶. La procainamida es el fármaco que hasta la fecha se ha asociado con mayor frecuencia al LESIF³.

Mecanismos etiopatogénicos

La etiopatogenia del LEIF es desconocida en la actualidad. Probablemente sea la consecuencia de una conjunción de factores dependientes del fármaco responsable, así como de los propios pacientes.

El LEIF se diferencia de otras reacciones de hipersensibilidad a fármacos por varios motivos. En primer lugar, no existe evidencia de la existencia de linfocitos T-fármaco específicos o anticuerpos, y los autoantígenos diana no se afectan directamente por el fármaco inductor. Además, se necesitan meses o años para que se desarrolle el LEIF dependiendo de la dosis acumulada del fármaco. Finalmente, la recurrencia de la sintomatología después de la reintroducción del fármaco generalmente ocurre al cabo de uno a 2 días, indicando la ausencia de hipersensibilidad inmune. Se piensa que es necesaria cierta susceptibilidad genética para que se produzca un LEIF. Este hecho está apoyado por la observación de que los pacientes con familiares con LES tienen mayor probabilidad de desarrollar un LEIF. Además, se conoce que el desarrollo de un LEIF se ha asociado con el estatus de acetilador del individuo, el cual está predeterminado genéticamente⁷. Los individuos que son acetiladores lentos son homocigotos para el gen recesivo que controla la actividad de la enzima hepática acetiltransferasa. Esta enzima está implicada en el metabolismo de ciertos fármacos que provocan LEIF como la procainamida, la isoniacida y la hidralacina. Se ha descrito que los acetiladores lentos tratados con hidralacina o procainamida desarrollan ANA más rápidamente y a títulos más altos que los acetiladores rápidos, y además presentan con mayor frecuencia síntomas de LEIF. Recientemente la hipótesis de la susceptibilidad genética ha adquirido mayor relevancia por el descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Se ha visto que ciertos haplotipos del HLA como el HLA-DR2, HLA-DR4 y HLA-DR3, además del estado de acetilador lento y el alelo C4 nulo podrían estar asociados con el desarrollo de autoinmunidad⁸. Por otra parte, se piensa que son necesarios varios eventos secuenciales para el desarrollo del LEIF⁹. En primer lugar, parece que ocurre una biotransformación del fármaco implicado en un producto reactivo. Estos metabolitos reactivos tendrían la capacidad de formar complejos estables con macromoléculas propias, o directamente de estimular a los linfocitos y se iniciaría una anomalía inmunológica que provocaría una importante alteración del sistema inmune. En la biotransformación del fármaco se ha demostrado que los neutrófilos activados en la sangre periférica son capaces de participar en el metabolismo oxidativo de muchos fármacos que inducen LEIF como la procainamida, la hidralacina, la quinidina, la fenitoína, la sulfona, el propiltiuracilo, la penicilamina, la clorpromacina, la isoniacida y la carbamacepina, lo que favorecería la formación de metabolitos que provocarían autoinmunidad¹⁰. Se ha demostrado que existe una gran correlación entre la susceptibilidad de un fármaco a su transformación oxidativa mediada por la mieloperoxidasa y la tendencia del mismo a inducir un lupus eritematoso¹⁰.

La formación de metabolitos reactivos con características similares podría explicar porqué diversos fármacos química y farmacológicamente distintos pueden inducir manifestaciones clínicas similares y son capaces de provocar autoinmunidad.

En la segunda parte del proceso se produciría una autoinmunidad por los fármacos o sus metabolitos. Se han propuesto varias hipótesis para explicar cómo se produciría este proceso. Una de ellas postula que algunos fármacos podrían inducir LEIF a través de alteraciones en la metilación del ADN de los linfocitos T¹¹. La metilación del ADN tiene un papel primordial en la regulación de la expresión de los genes y la diferenciación celular. Fármacos como la procainamida o la hidralacina son inhibidores de la ADN metil-transferasa y disminuyen la metilación del ADN. La hipometilación del ADN de los linfocitos T alteraría los perfiles de expresión génica de los linfocitos T y su función. La segunda hipótesis afirma que los linfocitos T específicos para el fármaco podrían activar linfocitos B autorreactivos. La última hipótesis propone que el fármaco no estimularía directamente el linfocito T maduro, sino que previene la adquisición *de novo* de autotolerancia si está presente en el timo durante el desarrollo de la célula T^{12,13}. Se ha demostrado que los linfocitos T se generan en el timo durante toda la vida, y se ha observado que la inyección de un metabolito de la procainamida en el interior del timo produce de forma tardía anticuerpos anti-([H2A-H2B]-ADN)¹⁴. Por otra parte, se piensa que muchos fármacos tienen la capacidad de interactuar con proteínas nucleares como las histonas¹⁵. Esta interacción determina la formación de moléculas que expresarán nuevos determinantes antigénicos y favorecerían la producción de anticuerpos antihistona. Además, la estructura molecular de ciertos fármacos es similar a aquellas de las bases purínicas, lo que favorecería una reactividad cruzada con el ADN¹⁶. El mecanismo por el cual se produce autoinmunidad con los anti-TNF α parece que difiere del resto de los fármacos causantes de LEIF. Según algunas hipótesis la unión del anticuerpo anti-TNF α a la superficie celular induciría la apoptosis en las células¹⁷. Esto provocaría una liberación de autoantígenos nucleosomales y la inducción de anticuerpos anti-ADNs. Otra hipótesis señala que estos fármacos provocarían el cambio de perfil de linfocitos T *helper*. En el LES se considera que existe un perfil de citocinas de linfocitos T *helper* tipo 2 con una activación significativa de los linfocitos B. Los anti-TNF α bloquean la citocina de Th1 TNF- α , lo que podría provocar un cambio en el sistema inmunológico a un perfil Th2 con la producción de autoanticuerpos y el desarrollo de clínica *lupus-like*. La última hipótesis postula que el papel de las infecciones bacterianas favorecidas por la terapia anti-TNF α podría ser un estimulante que conduciría a una activación policlonal de los linfocitos B y a una producción de anticuerpos¹⁸.

Respecto a la correlación etiopatológica del lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos (LECSIF), en un reciente artículo publicado por Sontheimer et al., se pone de manifiesto que la mayoría de los fármacos inductores de LECSIF a la vez producen reacciones de fotosensibilidad y fotoliquenoides. Eso justifica que recientemente se describa el LECSIF como un ejemplo de respuesta isomórfica fotoinducida en un paciente inmunogenéticamente predispuesto¹⁹. Otra posibilidad siguiendo el mismo esquema etiológico es que una inflamación cutánea producida por un fármaco fotosensible pueda modificar la respuesta inmune innata resultando en un aumento local de la producción de interferón (IFN) clase I por parte de las células dendríticas. La disregulación en su producción y el desbalance resultante en la cascada (por ejemplo,

la producción de CXCL9-11 con el consiguiente reclutamiento de linfocitos citotóxicos T CXCR3) se produce en la mayoría de dermatitis de interfase incluyendo el LES.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico del LEIF incluye desde una afectación cutánea limitada a una afectación sistémica que generalmente es leve². El inicio suele ser normalmente insidioso. Además, las manifestaciones clínicas serán muy variadas en función de la forma clínica de LEIF.

Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos

En las manifestaciones clínicas del LESIF predominan la sintomatología musculoesquelética (artralgias y mialgias), así como serositis y sintomatología constitucional como fiebre, astenia y anorexia. Estos síntomas suelen ser generalmente leves.

La artritis suele ser simétrica y no deformante, y afecta sobre todo a pequeñas articulaciones como las manos. La artritis suele ser un fenómeno constante en los casos inducidos por hidralacina. Las mialgias son también muy frecuentes en pacientes con LESIF. Estos síntomas empeoran característicamente conforme se prolonga el tiempo de administración del fármaco causante²⁰.

Las manifestaciones mucocutáneas clásicas como el eritema malar, la erupción discoide, la alopecia o las ulceraciones orales son muy infrecuentes en el LESIF. La serositis es también una manifestación frecuente del LESIF. La pericarditis suele tener un curso benigno en estos pacientes, aunque se han descrito casos de pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco y derrames pericárdicos graves²¹⁻²³. La pleuritis, el derrame pleural y los infiltrados pulmonares no son infrecuentes en el LEIF causado por fármacos como la procainamida²⁴. Por el contrario, las manifestaciones renales o neurológicas suelen ser muy infrecuentes en el LESIF, a diferencia del LES idiopático. La hidralacina es el fármaco que con mayor frecuencia se ha asociado a alteraciones renales²⁵.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos

El LECSIF es similar al LECS idiopático en términos de manifestaciones clínicas y hallazgos serológicos. Al igual que la forma idiopática es más prevalente en mujeres, aunque la población afectada suele ser de mayor edad²⁶. El tiempo de latencia entre la toma del fármaco y el inicio de las lesiones oscila entre 4 y 20 semanas. Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por la aparición de una erupción cutánea localizada en zonas fotoexpuestas como la cara, el escote y la cara extensora de los brazos, constituida por lesiones descamativas con patrón papuloescamoso (fig. 1) o anular (figs. 2 y 3), que curan en semanas o meses sin dejar cicatriz²⁷. En el LECSIF las lesiones pueden ser más diseminadas y extenderse a áreas no fotoexpuestas como el tercio inferior de la espalda.

Algunos autores señalan que en el LECSIF las formas ampollas son más frecuentes que en el LECS idiopático²⁸. En cuanto a las manifestaciones extracutáneas como artritis,



Figura 1 Mujer de 29 años con antecedente de epilepsia y lupus eritematoso subagudo inducido por carbamazepina de 9 años de evolución. Nótese la intensa afectación cutánea con lesiones pápulo-escamosas psoriasiformes en el tórax y en la región facial. (A) Gran afectación de los brazos y los antebrazos (B) con zonas poiquilodérmicas. Grandes placas eritemato-descamativas que comprenden toda la superficie de la espalda (C) y gran parte del abdomen. (D) Ha sido imposible retirar el fármaco debido al mal control de las crisis epilépticas con otros fármacos.

serositis y afectación visceral hay que resaltar que suelen estar ausentes en el LESIF²⁹. Las manifestaciones hematólogicas como anemia, leucopenia y plaquetopenia suelen ser muy raras. La mayoría de los pacientes mejoran su sintomatología tras 8 semanas de la suspensión del fármaco y los anticuerpos anti-Ro suelen desaparecer en un periodo de 8 meses²⁶.

Lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos

Las manifestaciones clínicas suelen ser las clásicas lesiones discoides cutáneas en zonas fotoexpuestas como la cara, el tronco superior y los brazos (fig. 4). Las manifestaciones sistémicas, al igual que en la variante idiopática, suelen estar ausentes. Según la literatura el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco hasta el desarrollo de los

síntomas es de unos 8 meses. Las manifestaciones clínicas suelen resolverse en unas 5 semanas tras la retirada del fármaco³⁰.

Fármacos implicados

Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos

Los fármacos capaces de inducir LESIF pueden subdividirse en 3 categorías (tabla 1):

1. Primera categoría: son aquellos fármacos en los que está bien demostrado que pueden ser causantes de LESIF. Existen evidencias convincentes de LESIF como la hidralacina, la procainamida, la isoniacida, la metildopa, la quinidina y la clorpromacina.

Tabla 1 Fármacos descritos como inductores de lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos

Fármacos	Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo	Riesgo muy bajo
Antiarrítmicos Antihipertensivos	Procainamida (15-20%) Hidralacina (5-8%)	Quinidina (< 1%)	Metildopa, captopril, acebutol	Disopiramida, propafenona Clonidina, enalapril, labetalol, minoxidil, pindolol, prazosin, atenolol, timolol
Antipsicóticos			Clorpromacina	Clorprotixeno, carbonato de litio, fenelcina, perfenacina
Antibióticos Anticonvulsivantes		Isoniacida	Minociclina Carbamacepina	Nitrofurantoína Etosuximida, fenitoína, primidona, trimetadiona
Antitiroideos Antiinflamatorios		Sulfasalacina	Propiltiouracilo D-penicilamina, sulfonamida	fenilbutazona
Diuréticos Hipolipidmiantes			5-Aminosalicilato	Clortalidona, hidroclorotiacida Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina
Biológicos				Etanercept, infliximab, adalimumab, IFN- α , IL-2
Neurolépticos Antiadrenales				Levodopa Aminoglutetimida

- Segunda categoría: son fármacos que potencialmente pueden causar LESIF. Entre ellos están los anticonvulsivantes, los antitiroideos, la D-penicilamina, la sulfasalacina, los bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos.
- Tercera categoría: son fármacos descritos en la literatura como causantes de algún caso de LESIF. Entre ellos se encuentran la minociclina y algunas tetraciclinas, el ácido valproico, el IFN- α , la interleucina-2 (IL-2), el clobazam, la lamotrigina, el infliximab, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la ticlopidina, la amiodarona, los hipolipidmiantes, las sales de oro, la penicilina, la estreptomina, la fenilbutazona, los estrógenos y los anticonceptivos orales, el ácido paraaminosalicílico y la reserpina.

Primera categoría

Hidralacina. La hidralacina es un vasodilatador periférico que se utiliza desde los años 50 para la hipertensión arterial. En la actualidad ha sido sustituido por otros nuevos fármacos con un perfil de efectos secundarios más tolerable. La hidralacina es junto con la procainamida el fármaco con mayor riesgo asociado de desarrollar un LESIF, con una incidencia del 5-8% de los pacientes tratados durante un año a dosis estándar³¹. La hidralacina se absorbe en el tracto gastrointestinal y es metabolizada en el hígado por la enzima N-acetiltransferasa, proceso que está determinado genéticamente. En función de cómo sea la velocidad de este proceso de acetilación se distinguen 2 tipos de acetiladores: los lentos y los rápidos. Los acetiladores lentos de hidralacina suelen desarrollar ANA con dosis más bajas de fármaco y en un periodo de tiempo más breve. La posibilidad de desarrollar un LEIF no solo viene determinada por la velocidad de acetilación, sino también por la dosis del fármaco y el tipo de HLA del paciente. Muchos pacientes desarrollan un LEIF con dosis tan bajas de hidralacina como 100 mg³².

La posibilidad de desarrollar un LEIF podría estar determinada genéticamente, ya que se ha asociado este hecho a la presencia del HLA-DR4³³. Aunque hasta un 50% de los pacientes que toman hidralacina a dosis de 200 mg/d desarrollan ANA², solo un 10% de los pacientes tratados con hidralacina desarrollan un LESIF. Al contrario de lo que ocurre con otros fármacos, con la hidralacina parece que existe una correlación entre la dosis del fármaco y el desarrollo de autoinmunidad. Según algunos estudios el 5,4% de los pacientes que toman 100 mg/d de este fármaco desarrollan un LESIF, mientras que el 10,4% de los pacientes que toman 200 mg/d lo desarrollan². Es muy frecuente que los casos de LESIF por este fármaco desarrollen sintomatología articular como artritis, llegando a afectar al 63% de los pacientes. Aunque la afectación renal es infrecuente, la hidralacina es el fármaco que se ha implicado con más frecuencia en el desarrollo de complicaciones renales²⁵. La afectación pulmonar, incluyendo la pleuritis, la enfermedad vascular pulmonar o la neumonitis, es muy infrecuente en el LESIF inducido por hidralacina, siendo muy escasos los casos descritos³⁴. La afectación cutánea es más prevalente en los casos producidos por hidralacina que por procainamida, aunque no suelen manifestarse como el típico eritema malar³⁵.

Por último, las anomalías serológicas que se suelen observar incluyen positividad de ANA y de anticuerpos antihistona en un 95% de los pacientes y negatividad de los anti-ADNs, salvo en un 5% de los casos y cifras normales de complemento³⁵.

Procainamida. La procainamida es un fármaco antiarrítmico utilizado desde los años 50. Casi el 90% de los pacientes tratados con procainamida, uno de los fármacos que más comúnmente causan autoinmunidad inducida por fármacos, desarrollan títulos detectables de ANA, pero solamente un 30% desarrolla clínica de LEIF³⁶. El intervalo de tiempo entre la introducción del fármaco y el desarrollo de la sintomatología oscila entre 3 meses y 2 años. Como hemos comentado

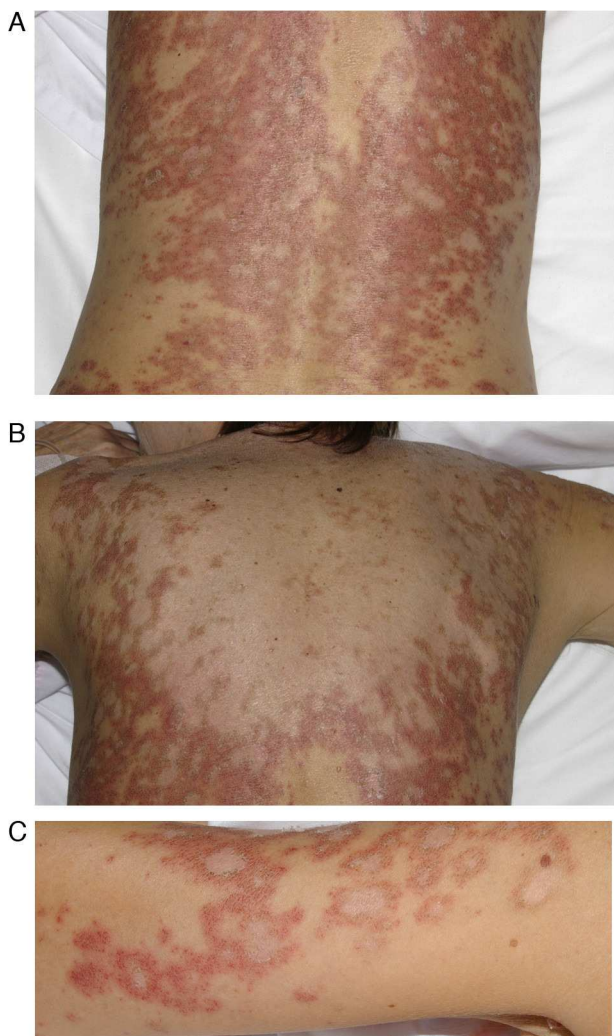


Figura 2 Mujer de 54 años con antecedente de epilepsia y lupus eritematoso subagudo de 2 meses de evolución tras la toma de oxcarbazepina. Lesiones eritematosas y descamativas de morfología anular en la región lumbar (A), en la espalda (B) y en los brazos (C). La sintomatología desapareció 3 meses después de suspender el antiepiléptico.

previamente, las manifestaciones cutáneas y renales son muy infrecuentes en el LESIF inducido por hidralacina³⁵. Por el contrario, la afectación pleural y pericárdica es especialmente frecuente en los casos de LESIF inducidos por este fármaco³⁵. Las anomalías inmunológicas son similares a las observadas en los casos provocados por hidralacina. Sin embargo, en los casos por procainamida se observa en un porcentaje muy alto de pacientes anticuerpos antihistona frente a la partícula del subnucleosoma (H2A-H2B)-ADN³⁷. **Isoniacida.** La isoniácida es un fármaco tuberculostático. Hasta un 25% de los pacientes tratados con este fármaco desarrollan positividad de ANA, pero solo un 1% de los pacientes presentan un LESIF². Para desarrollar un LESIF es necesario estar recibiendo una dosis de 300-900 mg/d durante un tiempo comprendido entre 4 semanas y 14 meses. Al igual que en el caso de la hidralacina, los acetiladores lentos tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las



Figura 3 Paciente mujer de 79 años con antecedente de carcinoma de ovario metastásico. Lesiones compatibles clínicamente e histopatológicamente con lupus eritematoso subagudo de 2 meses de evolución en la espalda. En los últimos meses refería la toma de bisoprolol. Las lesiones desaparecieron tras retirar el fármaco.

artralgias/artritis junto con anemia. La fiebre y la pleuritis ocurren en un 50% de los pacientes, mientras que la pericarditis aparece en un 30% de los casos.

El anticuerpo IgG frente al complejo (H2A-H2B)-ADN parece ser específico del LESIF por isoniácida.

Metildopa. La metildopa es un fármaco antihipertensivo. Ha sido ampliamente utilizado, aunque tiene múltiples efectos adversos. Un 15% de los pacientes desarrollan ANA, mientras menos del 1% de los pacientes tratados desarrollan un LESIF^{2,38}.

Clorpromacina. La clorpromacina es un fármaco antipsicótico ampliamente utilizado en la práctica clínica. Hasta un 50% de los pacientes presentan ANA positivos a las dosis de 400 mg/d, aunque menos de un 5% de los pacientes desarrollan un LESIF³⁹.

Los signos clínicos más frecuentes son parecidos al LESIF idiopático e incluyen fiebre, artralgias y erupciones cutáneas. Se han descrito casos de afectación cardíaca severa.

Quinidina. Es un fármaco empleado para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Su uso se ha asociado al desarrollo de LESIF en ausencia de ANA. La quinidina podría ser considerada de un riesgo intermedio⁴⁰. El LESIF causado por quinidina parece estar asociado a un descenso en los niveles del complemento, lo que es inusual en el LESIF causado por otros fármacos.

Segunda categoría

Sulfasalacina. La sulfasalacina o la salazopirina es un compuesto formado por el ácido-5-aminosalicílico y sulfapiridina que se utiliza en un amplio número de enfermedades reumatológicas⁴¹⁻⁴³. Aunque infrecuentes, también se han descrito casos de LESIF con positividad de anticuerpos antihistona y negatividad de los anti-ADNs.

Anticonvulsivantes. Son fármacos utilizados en la epilepsia. Existen casos de LESIF por la carbamacepina, la fenilhidantoína y la etosuximida asociados o no a ANA positivos.

Los casos de LESIF por carbamacepina se consideran raros, con una incidencia de menos del 0,001% de los casos tratados⁴⁴.

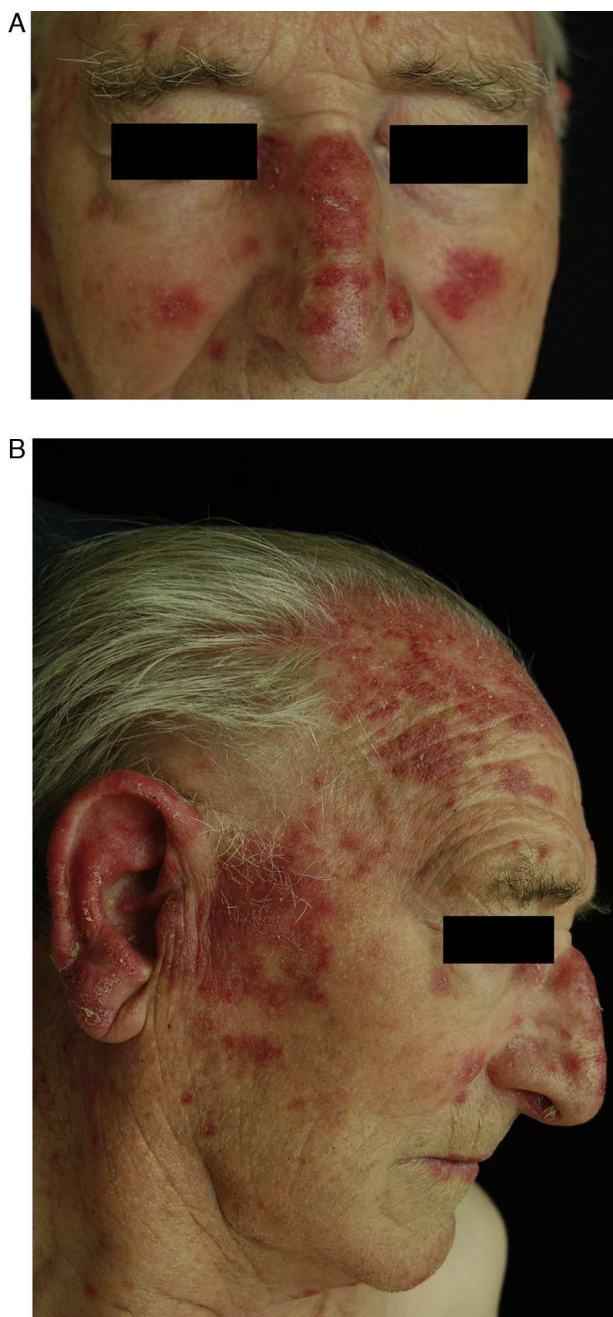


Figura 4 A y B. Paciente de 82 años con lesiones eritemato-descamativas en la región facial y en los brazos de 9 meses de evolución. El diagnóstico histopatológico fue compatible con un lupus discoide crónico. Previamente había empezado a tomar hidroclorotiazida. Las lesiones desaparecieron varios meses después de retirar el fármaco.

Antitiroideos. El propiltiouracilo, el tiouracilo y el metiltiouracilo son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento del hipertiroidismo. Se han descrito casos de LEIF por estos fármacos asociados a ANA positivos, leucopenia, anti-ADNds positivos, ANCA positivos y púrpura cutánea⁴⁵.

D-penicilamina. Es un fármaco quelante del cobre usado en la enfermedad de Wilson, en la esclerodermia y en la artritis reumatoide. La inducción de LESIF es un efecto

adverso muy poco frecuente⁴⁶. Este LESIF puede manifestarse de manera asintomática asociado a ANA positivos e hipocomplementemia o como un cuadro clínico severo caracterizado por artralgia/artritis, serositis, erupción cutánea, malestar general y pérdida de peso.

Diuréticos tiazídicos. Son fármacos antihipertensivos con un perfil bastante seguro en cuanto a efectos adversos. Se han descrito casos de LESIF con ANA positivos, anti-ADNds y antihistona negativos^{43,47}.

Bloqueadores beta. Entre ellos se encuentran el propranolol y el atenolol. Son fármacos con uso muy extendido en la hipertensión arterial, en la profilaxis de la angina de pecho y en las arritmias cardíacas. Se han descrito casos de LESIF con positividad de ANA y anticuerpos antihistona⁴⁸.

Tercera categoría

Minociclina. La minociclina es una tetraciclina semisintética utilizada entre otras aplicaciones para el tratamiento del acné. El LESIF por minociclina es relativamente infrecuente. Un estudio controlado reciente ha mostrado que los pacientes tratados con minociclina para el acné que habían recibido más de 50.000 mg del fármaco tenían un mayor riesgo de desarrollar LESIF⁴⁹. Las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de desarrollar esta patología. No se ha encontrado asociación entre el desarrollo de autoinmunidad y la toma de otros tipos de tetraciclinas⁵⁰. El LESIF debido a minociclina se caracteriza por las características típicas de LESIF, como artralgias y artritis, y también por afectación cutánea inusual (fenómeno de Raynaud, poliarteritis nodosa, eritema nodoso), afectación hepática y raramente antihistona positivos⁵¹. Un porcentaje pequeño de pacientes presentan úlceras orales, livedo reticularis, erupción cutánea, alopecia y vasculitis, siendo muy difícil de diferenciar del LES idiopático⁵². Es rara la afectación neurológica, pulmonar y hematológica. Se suelen observar ANA, anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos y anti-ADN positivos⁵². La remisión del cuadro clínico ocurre tras la suspensión del fármaco, aunque en ocasiones es necesario que transcurra un tiempo de 2 años.

Ácido valproico. Es un fármaco antiepiléptico. El LESIF que puede provocar se caracteriza por fiebre, artromialgias, leucopenia, plaquetopenia, afectación del SNC, positividad de antihistonas y anti-ADNds e hipocomplementemia.

Interferón- α . Los fármacos biológicos como los IFN- α y β , usados como antivirales en la hepatitis C, tienen la capacidad de alterar las funciones del sistema inmunológico y pueden inducir varios fenómenos autoinmunes⁵³. Existen muy pocos casos descritos en la literatura de lupus inducidos por IFN- α ^{54,55}.

Estos casos son distintos de otros LESIF por su alta incidencia de afectación mucocutánea y renal, así como una positividad de los anti-ADNds en el 50% de los pacientes.

Interleucina-2. Es una citocina producida por los linfocitos T *helper* usada como un agente inmunoterápico para el tratamiento del melanoma y del carcinoma renal, con casos aislados descritos de LESIF en la literatura⁵⁶.

Clobazam. Es una benzodiazepina usada para el tratamiento de la epilepsia. Se han comunicado casos de LESIF debidos a este fármaco⁵⁷.

Lamotrigina. Es un fármaco antiepiléptico. Recientemente se ha detallado algún caso de LESIF⁵⁸.

Tabla 2 Fármacos descritos como potencialmente implicados en casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos

Fármacos	Alto riesgo (> 5%)	Bajo riesgo (< 5%)
Antifúngicos	Griseofulvina Terbinafina	
Antihipertensivos	Antagonistas de los canales del calcio Betabloqueantes Diuréticos	Diltiazem, verapamilo, nifedipino nitrendipino Oxprenolol, acebutolol Hidroclorotiazida, espironolactona
Quimioterápicos	Docetaxel	5-Fluorouracilo, capecitabina
Antiácidos		Omeprazol, lansoprazol, ranitidina
Antiepilépticos		Fenitoína, oxcarbamazepina
Antimaláricos		Hidroxicloroquina
Inmunomoduladores		Etanercept, infliximab, efalizumab, INF- α , leflunomida
Hipolimemiantes		Pravastatina, simvastatina
Antiinflamatorios		Naproxeno, piroxicam
Antidepresivos		Bupropión
Antidiabéticos		Sulfonilurea (gliburida)
Antiarrítmicos		Procainamida
Benzodiazepinas		Tetrazepam, lormetazepam
Antiagregantes		Ticlopidina
Antiestrógenos		Tamoxifeno
Miscelánea		D-Penicilamina, insecticida

Anti-factor de necrosis tumoral α . Desde su comercialización los anti-TNF α han sido ampliamente utilizados para varias enfermedades muy prevalentes como la artritis reumatoide, la psoriasis, la espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal. El desarrollo de autoanticuerpos en los pacientes tratados con anti-TNF α es un hecho bien conocido, pero el desarrollo de LESIF es relativamente raro⁵⁹. En los ensayos clínicos y registros poscomercialización⁶⁰ se ha evidenciado que casi en 2/3 de los pacientes tratados se producen autoanticuerpos, aunque menos del 1% de ellos desarrollan un LEIF. En los últimos años se han descrito múltiples casos de LESIF inducidos por los inhibidores del TNF α . Estos casos se presentan con una clínica muy diversa que incluye artritis/artralgias, erupciones cutáneas, serositis y alteraciones analíticas como citopenias. Los casos de LESIF inducidos por los anti-TNF α difieren en varias características del LESIF clásico. En primer lugar, la incidencia de la afectación cutánea es mayor en los casos de LESIF debidos a estos agentes que en los clásicos. Hasta un 72% de los LEIF inducidos por anti-TNF α presentan manifestaciones cutáneas¹⁷. Además, en la mayoría de los casos de LESIF clásicos la afectación visceral es infrecuente, mientras que en los casos provocados por los anti-TNF α no es tan extraña la afectación visceral, sobre todo la renal⁶¹⁻⁶³. Así mismo, los niveles bajos de complemento y los anti-ENA, así como los anti-ADNs que están raramente presentes en los casos de LESIF clásico, se suelen detectar hasta en la mitad de los casos de LESIF causados por anti-TNF α ¹⁷. Por el contrario, los anticuerpos antihistona se detectan en una proporción mayor en los LESIF clásicos. La mayoría de los casos descritos de LESIF secundarios a los anti-TNF α son causados por etanercept, infliximab y muy raramente, adalimumab. Según un estudio publicado en 2007 se habían

descrito hasta la fecha un total de 92 casos de LESIF (40 de infliximab, 37 de etanercept y 15 de adalimumab)⁶⁴. De forma similar, la leflunomida, que es un tratamiento efectivo para el LES, puede causar casos de LESIF⁶⁵⁻⁶⁷. No se ha establecido si el desarrollo de un LESIF en un paciente tratado con anti-TNF α predispone al desarrollo de esta enfermedad con la toma de otro anti-TNF α .

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos

Los fármacos que con mayor frecuencia causan esta enfermedad suelen ser los antihipertensivos como las tiazidas^{68,69}, los IECA⁷⁰, los bloqueadores beta⁷¹, y los bloqueadores de los canales del calcio (tabla 2). Más recientemente se han descrito casos de LECSIF por terbinafina⁷²⁻⁷⁴, bupropión⁷⁵, fármacos antineoplásicos⁷⁶⁻⁷⁸, leflunomida^{65,66}, efalizumab⁷⁹, inhibidores de la bomba de protones⁸⁰, tamoxifeno⁸¹, neurolépticos (fenitoína⁸², oxcarbazepina⁸³), benzodiazepinas⁸⁴ (tetrazepam, lormetazepam), procainamida⁸⁴ y etanercept⁸⁵.

Lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos

El lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos (LECCIF) es muy infrecuente y normalmente está provocado por la toma de fluorouracilo, especialmente tegafur y uraciltegafur o sus derivados más modernos como la capecitabina^{30,86}. También se han descrito casos aislados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o diuréticos tiazídicos. Sin embargo, recientemente se han publicado casos

de lupus tumidus inducidos por anti-TNF α como infliximab y adalimumab o IECA^{17,87-89}.

Diagnóstico

Deberemos sospechar un LESIF ante todo paciente que esté recibiendo un tratamiento con un fármaco de forma continuada durante meses o años y desarrolle ANA y al menos uno de los síntomas de LES idiopático. Para el diagnóstico es necesario que el afectado tenga una historia previa negativa de LES y que carezca de afectación renal o neurológica grave. Esta sospecha se confirmará cuando tras la retirada del fármaco implicado tanto las alteraciones clínicas como inmunológicas desaparezcan. La mayoría de los pacientes con LESIF no cumplen los 4 criterios de la Asociación Americana de Reumatología (AAR) para el diagnóstico del LES. Los hallazgos serológicos también son de importancia en el diagnóstico. Se suele observar la presencia en sangre periférica de anticuerpos antihistonas, en especial los anticuerpos dirigidos frente al complejo ([H2A-H2B]-ADN), y ausencia de anti-ADNs, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La. Al contrario que en el LES idiopático no se suele observar hipocomplementemia. Aunque no existen criterios diagnósticos estandarizados, se han propuesto una serie de criterios diagnósticos para definir el LESIF:

1. Tratamiento continuado con un fármaco durante al menos un mes.
2. No tener historia previa de LES antes de utilizar el fármaco.
3. Presencia de un cuadro caracterizado por fiebre, artritis, malestar general y mialgias.
4. Positividad de los anticuerpos antihistona (en especial IgG frente al complejo ([H2A-H2B]-ADN) y anti-ADNs. Negatividad de los anticuerpos anti-ADNs y anti-ENA.

La positividad de estos anticuerpos suele desaparecer meses después de la retirada del fármaco culpable. La seroconversión a unos ANA positivos en un paciente en tratamiento con un fármaco que potencialmente puede inducir un LESIF no obliga a suspender el tratamiento, ya que solo un pequeño porcentaje de estos pacientes desarrollarán un LESIF. Respecto al diagnóstico del LECSIF y del LECCIF tampoco existen unos criterios bien definidos. Un test de provocación con el fármaco sospechoso que reproduzca las lesiones cutáneas es un hallazgo contundente, pero rara vez se ha comunicado en la literatura. El diagnóstico de estas entidades es más probable si se trata de un primer episodio de lesiones similares clínica e histológicamente a las del lupus cutáneo en pacientes de edad media y avanzada, coincidiendo con la toma de un fármaco de reciente incorporación, es decir, que exista una correlación temporal y una mejoría del cuadro tras su retirada. El estudio inmunológico en algunos de los casos revisados de LECSIF realza la importancia de los anticuerpos anti-Ro en detrimento de los anticuerpos antihistona, cuyo papel es más cuestionado en esta entidad.

Aunque la utilidad de las pruebas epicutáneas no ha sido evaluada en el diagnóstico del LEIF, sí nos pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial con otras toxicodermias en su fase inicial, como el síndrome de

Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS. Un trabajo reciente ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de estas patologías en casos producidos por carbamecicina, fármaco potencialmente causante también de LEIF⁹⁰.

Alteraciones de laboratorio

Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos

Aunque la mayoría de los pacientes tienen típicamente una positividad de los ANA, su incidencia es variable⁹¹. El patrón de ANA en el LEIF es normalmente homogéneo, ya que estos anticuerpos tienen como diana las histonas. No obstante, un número no despreciable de pacientes con sintomatología de LES y en tratamiento con quinidina o minociclina no presentan ANA, por lo que la ausencia de ANA no excluye el diagnóstico de LEIF. Los anticuerpos antihistona son los más característicos del LESIF. Su positividad es un distintivo del LESIF, apareciendo en más del 90% de los casos, pero es menos frecuente con el uso de ciertos fármacos como la minociclina y los inhibidores del TNF- α ^{92,93}. Aunque los anticuerpos antihistona son muy prevalentes en el LESIF, no son patognomónicos de esta patología. Estos anticuerpos suelen tener una alta sensibilidad para el diagnóstico del LESIF, aunque una baja especificidad. En concreto, como hemos descrito previamente, se observan anticuerpos antihistona en el 90-95% de los casos de LESIF, aunque también en el 75% de los casos de LES y en el 32% de los casos de pacientes con ANA positivo sin signos clínicos de la enfermedad. Además también están presentes en algunos pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Felty, artritis reumatoide juvenil (sobre todo en pacientes con ANA positivo y uveítis) y conectivopatías indiferenciadas⁹⁴⁻⁹⁷. Los anticuerpos antihistona son anticuerpos que reconocen epítopos de histonas solo presentes en la cromatina o de histonas libres o desnaturalizadas. Se ha demostrado la existencia de 2 tipos de anticuerpos antihistona, unos contra la histona simple H1, H2A, H2B, H3 y H4 y otros frente al complejo de histonas H2A-2B y H3-4⁹⁸. Los anticuerpos de tipo IgG que reaccionan con la cromatina nativa o el complejo H2A-H2B-ADN reconstituido, identificados mediante ELISA, parecen constituir un buen marcador de LEIF⁹⁹. La presencia de títulos altos de anticuerpos antihistona de clase IgG suele ser un hallazgo casi constante en el LEIF, salvo en los casos de LEIF causado por procainamida, que suelen tenerlos de la subclase IgM¹⁰⁰. Es un hecho conocido que muchos pacientes tratados con fármacos que pueden causar LESIF presentan anticuerpos antihistona sin evidencia clínica de enfermedad¹⁰¹. Normalmente el título de anticuerpos disminuye cuando se suspende el fármaco, aunque pueden pasar varios meses hasta que se hagan indetectables¹⁰². La positividad de anticuerpos anti-ADNs es un hallazgo raro en el LESIF⁹³. Por tanto, la presencia de este tipo de autoanticuerpos debería hacernos pensar que se trata de una forma idiopática. No obstante, se han observado títulos mayores de anti-ADNs en pacientes tratados con inhibidores del TNF- α . Según algunos autores hasta el 90% de los LEIF inducidos por anti-TNF α tienen anticuerpos anti-ADNs positivos. Otra diferencia del LESIF respecto al LES idiopático es que los ANA del LEIF no tienen capacidad para fijar complemento¹⁰³.

En las formas cutáneas del LEIF puede existir positividad de los autoanticuerpos anti-Ro, siendo infrecuente en las formas sistémicas^{104,93}. Las alteraciones hematológicas tales como leucopenia leve, anemia normocítica normocrómica, plaquetopenia y elevación de la velocidad de sedimentación globular suelen observarse en algunos pacientes con LESIF. Estas alteraciones suelen ser menos frecuentes que en la forma idiopática.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos

A diferencia de lo que sucede en el LESIF, en el LECSIF el perfil inmunológico incluye con frecuencia la positividad de los anticuerpos anti-Ro, junto con los ANA y en ocasiones los anti-La. Algunos autores señalan que los anticuerpos antihistona no deberían ser considerados un marcador serológico del LECSIF, aunque existe controversia respecto a este tema¹⁰⁴. En la serie de casos de 71 pacientes de Sontheimer et al., menos del 50% presentaban anticuerpos antihistona. Los anti-ADNds suelen ser también negativos. La mayoría de los pacientes mejoran su sintomatología en 8-12 semanas tras la suspensión del fármaco, pero los anticuerpos anti-Ro persisten después de la resolución de las lesiones y permanecen positivos alrededor de un periodo de 8 meses²⁶, aunque se ha publicado su persistencia hasta los 6 años después del episodio.

Lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos

En la mayoría de los casos de LECCIF se observa una positividad de los ANA, mientras los anti-ENA y los anti-ADNds suelen ser negativos, salvo raras excepciones¹⁰⁵.

Los ANA suelen negativizarse en unas 10 semanas tras la retirada del fármaco implicado. Así mismo, los anticuerpos antihistona suelen ser negativos^{106,107}.

Tratamiento

El manejo del LEIF consiste en la retirada del fármaco implicado. El tratamiento farmacológico debería estar reservado a los casos refractarios, los cuales realmente suelen ser casos de lupus preexistentes exacerbados por un fármaco concreto. Aunque las manifestaciones cutáneas del LEIF desaparecen normalmente después de unas semanas tras la retirada del fármaco, la resolución completa puede demorarse varios meses, haciendo necesario el uso de un tratamiento farmacológico. Las manifestaciones cutáneas del LESIF como la vasculitis cutánea, además de las lesiones cutáneas de LECSIF, pueden ser transitoriamente tratadas con corticoides sistémicos a las dosis indicadas para las formas idiopáticas, corticoides tópicos e hidroxicloroquina. En los casos más resistentes podrían utilizarse fármacos inmunosupresores como la talidomida, la azatioprina, la ciclofosfamida y el mofetilato. En el LECCIF los corticoides tópicos en combinación con la hidroxicloroquina suelen ser efectivos. En esta forma clínica los esteroides sistémicos y la talidomida deben reservarse para casos refractarios.

Conclusiones

El LEIF es un síndrome semejante al lupus idiopático que ocurre como consecuencia de la exposición a un número cada vez mayor de fármacos. Con el desarrollo de nuevos tratamientos para multitud de patologías se prevé que la incidencia de esta entidad aumente de forma significativa, especialmente con el auge de los fármacos que modulan la respuesta inmunológica. Sus manifestaciones clínicas o serológicas se resuelven normalmente después de la retirada del fármaco. Además del LESIF existen 2 formas cutáneas bien establecidas denominadas LECCIF y LECSIF. Aunque la forma crónica cutánea es muy infrecuente, la variante cutánea subaguda está considerada como la forma más frecuente de LEIF.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido la información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de la correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med.* 1988;318:1460-2.
2. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:61-86.
3. Henningsen NC, Cederberg A, Hanson A, Johansson BW. Effects of long-term treatment with procaine amide. A prospective study with special regard to ANF and SLE in fast and slow acetylators. *Acta Med Scand.* 1975;198:475-82.
4. Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J.* 1984;289:420-2.
5. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1108:166-82.
6. Dubois EL. Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome. Presentation of six cases, review of the literature, and analysis and follow up of reported cases. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:217-28.
7. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM, Nies AS, Carr K, Dates JA. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med.* 1978;298:1157-9.
8. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology.* 2005;209:135-47.

9. Rubin RL. Etiology and mechanism of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:357–63.
10. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science.* 1994;266:810–3.
11. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest.* 1995;73:746–59.
12. Mazari L, Ouarzane M, Zouali M. Subversion of B lymphocyte tolerance by hydralazine, a potential mechanism for drug-induced lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:6317–22.
13. Rubin RL, Kretz-Rommel A. Initiation of autoimmunity by a reactive metabolite of a lupus-inducing drug in the thymus. *Environ Health Perspect.* 1999;107:803–6.
14. 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;99:1888–96.
15. Portanova JP, Arndt RE, Tan EM, Kotzin VL. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J Immunol.* 1987;138:446–51.
16. Di Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;10:1623–31.
17. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor a agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:381–7.
18. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int.* 2004;26:209–14.
19. Sontheimer RD, Clifford L, Renee H. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:65–70.
20. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently under-recognized. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:315–6.
21. Richards FM, Fulkerson Jr WJ. Constrictive pericarditis due to hydralazine-induced lupus erythematosus. *Am J Med.* 1990;88:56N–9N.
22. Siddiqui MA, Khan IA. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther.* 2002;9:163–5.
23. Hardee JT, Roldan CA, Du Clos TW. Betaxolol and drug-induced lupus complicated by pericarditis and large pericardial effusion. *West J Med.* 1997;167:106–9.
24. Cush JJ, Goldings EA. Drug-induced lupus: Clinical spectrum and pathogenesis. *Am J Med Sci.* 1985;290:36–45.
25. Ihle BU, Whitworth JA, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Hydralazine and lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 1984;22:230–8.
26. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2003;139:45–9.
27. Bonsmann G, Schiller M, Lugar TA, Ständer S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:925–31.
28. Marzano AV, Borghi A, Mercogliano M, Facchetti M, Caputo R. Nitrendipine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol.* 2003;13:213–6.
29. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22:157–66.
30. Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus (DEL)-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). *Eur J Dermatol.* 2001;11:54–7.
31. Rahaman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929–39.
32. Hildreth EA, Biro CE, McCreary TA. Persistence of the «hydralazine syndrome»: A follow-up study of eleven cases. *JAMA.* 1960;173:657–60.
33. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GR, Bernstein R, et al. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: Influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet.* 1980;24:1107–9.
34. Bass BH. Hydralazine lung. *Thorax.* 1981;36:695–6.
35. Rubin RL. Drug-induced lupus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 885–916.
36. Mongey AB, Hess EV. Drug insight: autoimmune effects of medications—what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:136–44.
37. Rubin RL, Burlingame RW, Arnott JE, Totoritis MC, McNally EM, Johnson AD. IgG but not other classes of anti-[(H2A-H2B)-DNA] is an early sign of procainamide-induced lupus. *J Immunol.* 1995;154:2483–93.
38. Nordstrom DM, West SG, Rubin RL. Methyldopa-induced systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:205–8.
39. Jonas BL, Lim M, Agudelo CA. Chlorpromazine-induced lupus with cardiac tamponade. *J Clin Rheumatol.* 1995;1:60–2.
40. Webb J, Shilton J, Wicks J. Quinidine-induced lupus erythematosus-like syndrome: three case reports and a review of the literature. *Med J Aust.* 1988;149:53–4.
41. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Liu HW. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002;21:339–40.
42. Clementz GL, Dolin BJ. Sulfasalazine-induced lupus erythematosus. *Am J Med.* 1988;84:535–8.
43. Kirkpatrick AW, Bookman AA, Habal F. Lupus-like syndrome caused by 5-aminosalicylic acid in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 1999;13:159–62.
44. Jain KK. Systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndromes associated with carbamazepine therapy. *Drug Saf.* 1991;6:350–60.
45. Yamada A, Sato K, Hara M, Tochimoto A, Takagi S, Hizuka N, et al. Propylthiouracil-induced lupus-like syndrome developing in a Graves' patient with a sibling with systemic lupus erythematosus. *Inter Med.* 2002;41:1204–8.
46. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Liu HW. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2002;21:339–40.
47. Goodrich A, Kohn S. Hydrochlorothiazide-induced lupus erythematosus. A new variant? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:1001–2.
48. McGuinness M, Frye RA, Deng JS. Atenolol-induced lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:298–9.
49. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2007;157:540–6.
50. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:99–105.
51. Knitzer RH, White Needleman B. Musculoskeletal syndromes associated with acne. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;20:247–55.
52. Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced. *Dermatology.* 2000;200:223–31.
53. Borg FA, Isenberg DA. Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:61–6.
54. Crispin JC, Díaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus induced by therapy with interferon-beta in a patient with multiple sclerosis. *Lupus.* 2005;14:495–6.
55. Bonaci-Nikolic B, Jeremic I, Andrejevic S, Sefik-Bukilica M, Stojavljevic N, Drulovic J. Anti-double stranded DNA and lupus syndrome induced by interferon-β therapy in a patient with multiple sclerosis. *Lupus.* 2009;18:78–80.
56. Fritzler MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus.* 1994;3:455–9.

57. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Manzo T, Bambara LM. Clobazam-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1995;14:116.
58. Sarzi-Putini P, Pan B, Cazola M, Muzzupappa S, Turiel M. Lamotrigine-induced lupus. *Lupus*. 2000;9:555-7.
59. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 2000;43:2383-90.
60. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by antitumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R545-51.
61. Chadha T, Hernandez JE. Infliximab-related lupus and associated valvulitis: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2006;55:163-6.
62. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1165-6.
63. Mor A, Bingham 3rd C, Barisoni L, Lydon E, Belmont HM. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32:740-3.
64. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:242-51.
65. Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus: two sides of a coin. *Int J Dermatol*. 2008;47:83-6.
66. Marzano AV, Ramoni S, del Papa N, Barbareschi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus*. 2008;17:329-31.
67. Rea D, Bergeron A, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E, Dombret H. Dasatinib-induced lupus. *Lancet*. 2008;372:713-4.
68. Wollenberg A, Meurer M. Thiazide diuretic-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt*. 1991;42:709-12.
69. Berbis P, Vernay-Vaisse C, Privat Y. Subacute cutaneous lupus observed during treatment with thiazide diuretics. *Ann Dermatol Venerol*. 1986;113:1245-8.
70. Fernández-Díaz ML, Herranz P, Suárez-Marrero MC, Borbujo J, Manzano R, Casado M. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with cilazapril. *Lancet*. 1995;345:398.
71. Fenniche S, Dhaoui A, Ammar FB, Benmously R, Marrak H, Mokhtar I. Acebutolol-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18:230-3.
72. McKay DA, Schofield OM, Benton EC. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:472-4.
73. Lorentz K, Booken N, Goerdts S, Goebeler M. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by terbinafine: case report and review of literature. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:823-7, 823-8.
74. Callen JP, Hughes AP, Kulp-Shorten C. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine: a report of 5 cases. *Arch Dermatol*. 2001;137:1196-8.
75. Cassis TB, Callen JP. Bupropion-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2005;46:266-9.
76. Guhl G, Diaz-Ley B, García-García C, Fraga J, Garcia-Diez A. Chemotherapy-induced subacute lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:859-60.
77. Weger W, Kränke B, Gerger A, Salmhofer W, Aberer E. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:S4-6.
78. Chen M, Crowson AN, Woofter M, Luca MB, Magro CM. Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. *J Rheumatol*. 2004;31:818-20.
79. Bentley DD, Graves JE, Smith DI, Heffernan MP. Efalizumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S242-3.
80. Bracke A, Nijsten T, Vandermaesen J, Meuleman L, Lambert J. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:353-4.
81. Fumal I, Danchin A, Cosserat F, Barbaud A, Schmutz JL. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with tamoxifen therapy: two cases. *Dermatology*. 2005;210:251-2.
82. Ross S, Ormerod AD, Roberts C, Dwyer C, Herriot R. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with phenytoin. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:474-6.
83. Lazaro C. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with oxcarbazepine. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2006;34:127-9.
84. Martín JM. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:117-9.
85. Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Ch Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1317-9.
86. Merlin F, Prochilo T, Kildani B, Lombardi C, Pasolini G, Bonetti F, et al. Discoid lupus erythematosus (DEL)-like lesions induced by capecitabine. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:715-6.
87. Schneider SW, Staender S, Schluter B, Luger TA, Bonsmann G. Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol*. 2006;142:115-6.
88. Sohl S, Renner R, Winter U, Bodendorf M, Paasch U, Simon JC, et al. Drug-induced lupus erythematosus tumidus during treatment with adalimumab. *Hautarzt*. 2009;60:826-9.
89. Schepis C, Lentini M, Siragusa M, Batolo D. ACE-inhibitor-induced drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessner-Kanof) and lupus erythematosus tumidus. *Dermatology*. 2004;208:354-5.
90. Lin YT, Chang YC, Hui RC, Yang CH, Ho HC, Hung SI, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012.
91. Rubin RL, Waga S. Antihistone antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;135:118-26.
92. El-Hallak M, Giani T, Yeniay BS, Jacobs KE, Kim S, Sundel RP, et al. Chronic minocycline-induced autoimmunity in children. *J Pediatr*. 2008;153:314-9.
93. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:96-100.
94. Gioud M, Kaci MA, Monier JC. Histone antibodies in systemic lupus erythematosus. A possible diagnostic tool. *Arthritis Rheum*. 1982;25:407-13.
95. Cohen WG, Webb J. Antihistone antibodies in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1319-24.
96. 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.
97. Molden DP, Klippe GL, Puebles 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.
98. 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.
99. Shen GQ, Shoenfeld Y, Peter JB. Anti-DNA, antihistone, and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1998;16:321-34.

100. Totoritis MC, Tan EM, Mc Nally EM, Rubin RL. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med.* 1988;318:1431–6.
101. Epstein A, Barland P. The diagnostic value of antihistone antibodies in drug-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985;28:148–62.
102. Grossman L, Barland P. Histone reactivity of drug-induced anti-nuclear. A comparison of symptomatic and asymptomatic patients. *Arthritis Rheum.* 1981;24:927–31.
103. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:166–82.
104. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:65–70.
105. Adachi A, Nagai H, Horikawa T. Anti-SSA/Ro antibody as a risk factor for fluorouracil-induced drug eruptions showing acral erythema and discoid-lupus-erythematosus-like lesions. *Dermatology.* 2007;214:85–8.
106. Kluger N, Bessis D, Guillot B. Chronic cutaneous lupus flare induced by systemic 5-fluorouracil. *J Dermatol Treat.* 2006;17:51–3.
107. Moazzam N, Malik AA, Mehdi SA, Potti A. Fluorouracil-induced exacerbation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Oncol.* 2002;20:3032–4.