

Δ. Παπαϊωαννίδης
Χ. Γιώτης
Ε. Αθανασίου
Ε. Τζίμα
Π. Τσάκας

Παθολογική Κλινική
του Γενικού Νομαρχιακού
Νοσοκομείου Αρτας

Περίληψη

Περισσότερα από 70 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φαρμακευτικού λύκου (ΦΛ) και μεταξύ αυτών η κινιδίνη. Αυτό το σύνδρομο πιο συχνά εκδηλώνεται με αρθραλγίες και πυρετό. Το κυριότερο εργαστηριακό εύρημα είναι η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων με διάχυτο φθορισμό, που συχνότερα στρέφονται εναντίον ιστονών. Η κλινική πορεία του ΦΛ είναι πιο καλοήθης σε σύγκριση με εκείνη του ιδιοπαθούς συστηματικού ερυθηματώδους λύκου. Υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων σημειώνεται μετά από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι πολυσυστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από την κυκλοφορία στον ορό των ασθενών αντισωμάτων, που στρέφονται εναντίον συστατικών του πυρήνα, του κυτταροπλάσματος και των κυτταρικών μεμβρανών (Λ). Στην παθογένεση της νόσου ενοχοποιούνται αυτοάνοσοι μηχανισμοί και η ακριβής αιτιολογία της παραμένει άγνωστη (ιδιοπαθής ΣΕΛ). Το 1945 δημοσιεύτηκε περίπτωση ασθενούς, που εμφάνισε κλινικό σύνδρομο ομοιάζον με ΣΕΛ, ενώ ακολουθούσε θεραπευτική αγωγή με σουλφαδιαζίνη⁽²⁾. Έκτοτε, περισσότερα από 70 φάρμακα έχει αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν νόσο, ομοιάζουσα με λύκο⁽³⁻⁶⁾. Στη συνέχεια περιγράφεται σύντομα ασθενής, που εμφάνισε κλινικό σύνδρομο φαρμακευτικού λύκου ενώ ελάμβανε σκεύασμα κινιδίνης και επιχειρείται βραχεία ανασκόπηση των αιτίων, των επιδημιολογικών στοιχείων, της παθογένεσης, των κλινικών εκδηλώσεων και της θεραπείας αυτού του συνδρόμου.

Περιγραφή της περίπτωσης

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 66 ετών, που εισήχθη στο νοσοκομείο για απογευματινή δεκατική πυρετική κίνηση, πολυαρθραλγίες, δερματικό εξάνθημα, άλγος δεξιού ημιθωρακίου και καταβολή δυνάμεων. Προ 2ετίας διαπιστώθηκε ότι ο ασθενής έπασχε από ήπια υπέρταση και έκτοτε ακολουθούσε αγωγή με συνδυασμό διουρητικών (υδροχλωροθειαζίδη και αμιλοριδίη). Προ 8μήνου προστέθηκε στην αγωγή κινιδίνη (400mg ανά 12ωρο σε δισκία βραδείας αποδέσμευσης) επειδή εμφάνιζε συμπτωματικά επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Μετά 3μηνο περίπου από την έναρξη της αγωγής με κινιδίνη ο ασθενής άρχισε να παραπονείται για καταβολή δυνάμεων, εύκολη κόπωση, αρθραλγίες και δεκατική πυρετική κίνηση. Από ιδιότη γιαιτρό χορηγήθηκαν αμοξυκυκλίνη και παρακεταμόλη χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση. Προ 2μήνου ο ασθενής, μετά από παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο, εμφάνισε στο πρόσωπο, τον τράχηλο και τα άνω άκρα κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, με απολέπιση κατά τόπους και κνησμώδες. Το εξάνθημα δεν υποχώρησε με τη χορήγηση αντιισταμινικού. Τον τελευταίο μήνα οι αρθραλγίες επιδεινώθηκαν και προστέθηκε πρωινή δυσκαμψία, ο πυρετός αυξήθηκε, φθάνοντας τους 38°C τις βραδινές ώρες, ενώ εμφανίστηκαν και επεισόδια άλγους στο δεξιό ημιθωράκιο. Ο ασθενής

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία με το περιοδικό:

Δημ. Παπαϊωαννίδης
Τ.Θ. 92, 47100 Αρτα
Τηλ. (0681) 22222 και 093-320608

υποβλήθηκε σε καρδιολογικό έλεγχο χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα και σε α/α θώρακος, που έδειξε μικρή υπεζωκοτική συλλογή δεξιά. Στη συνέχεια συνεστήθη εισαγωγή στο νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο.

Η αντικειμενική εξέταση έδειξε την παρουσία κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στην μετωπιαία χώρα, στο πρόσωπο, στον τράχηλο, τη ράχη και τους ώμους καθώς και στα άνω άκρα. Κατά τόπους οι δερματικές βλάβες εμφάνιζαν απολέπιση και εφελκιδιοποίηση. Ακροαστικώς υπήρχε εξάλειψη του αναπνευστικού φθιურίσματος στη βάση του δεξιού ημιθώρακιου ενώ η εξέταση των άκρων αποκάλυψε την παρουσία συμμετρικής αρθρίτιδας στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, στις μετακαρποφαλαγγικές, στους καρπούς, στους ώμους, στα γόνατα και στις ποδοκνημικές αρθρώσεις. Στη στοματική κοιλότητα διαπιστώθηκε η παρουσία μικρών αφθωδών εξελκώσεων. Ο ακτινολογικός έλεγχος θώρακος επιβεβαίωσε την ύπαρξη μικρού έως μετρίου βαθμού υπεζωκοτικής συλλογής δεξιά. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος έδειξε την παρουσία μικρής ποσότητας περικαρδιακού υγρού. Η θερμοκρασία του σώματος κυμαινόταν από 37,2° έως 38,3°C με τις μεγαλύτερες τιμές τις εσπερινές ώρες. Ο εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος έδειξε Ht 37%, λευκά 4500 κατά κυβ. χιλ. αίματος (75% πολυμορφοπύρνα, 12% λευκοκύτταρα, 5% ηωσινόφιλα και 8% μονοκύτταρα), αιμοπετάλια 160.000 κ.κ.χ. αίματος, ΤΚΕ 75 mm/h, σάκχαρο 108 mg/dl, ουρία 40 mg/dl, κρεατινίνη 1,1 mg/dl, ηπατικός βιοχημικός έλεγχος κ.φ., λευκώματα ορού 7,2 g/dl (λευκωματίνη 3,5 g/dl και σφαιρίνες 3,7 g/dl), CRP (++) , RA Test (-) και ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C αρνητικός. Η άμεση αντίδραση Coombs ήταν θετική. Η γενική ούρων ήταν κ.φ. και οι καλλιέργειες αίματος και ούρων αρνητικές. Η δερμοαντίδραση φυματίνης ήταν αρνητική. Εστάλη σε εργαστήριο Νοσοκομείου των Αθηνών ορός του ασθενούς για ανοσολογικό έλεγχο και τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) θετικά σε τίτλο πάνω από 1/640 με διάχυτο φθορισμό, αντισώματα κατά εκχυλιζομένων συστατικών του πυρήνα (antiENA) αρνητικά, αντισώματα κατά κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) αρνητικά και αντισώματα κατά ιστονών θετικά. Ο παράγων C₃ του συμπληρώματος ήταν ελαττωμένος (0,52 g/l με φυσ. τιμές 0,66-1,5 g/l) όπως και ο C₄ (0,08g/l με φ.τ. 0,1-0,4g/l).

Με βάση τα ανωτέρω εργαστηριακά ευρήματα, το ιστορικό του ασθενούς και τα ευρήματα της αντικειμενικής εξέτασης ετέθη η διάγνωση του φαρμακευτικού λύκου από κινιδίνη. Η κινιδίνη αντικαταστάθηκε με αμιοδαρόνη και ο ασθενής ετέθη σε αγωγή με δικλοφενάκη και μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνη, 16 mg ημερησίως). Με την πάροδο των εβδομάδων σημειώθηκε προοδευτική υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων και τρεις μήνες αργότερα ο ασθενής ήταν άπυρετος, παραπνοούμενος για ήπιες αρθραλγίες, ενώ το εξάνθημα είχε υποχωρήσει, καθώς και τα κλινικά σημεία αρθρίτιδας και η υπεζωκοτική συλλογή. Επτά μήνες μετά από τη διακοπή της κινιδίνης ο ασθενής ήταν σε πολύ καλή

κατάσταση και διακόπηκε η χορήγηση του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους (η μεθυλπρεδνιζολόνη είχε διακοπεί με προοδευτική μείωση της δόσης στο πρώτο τετράμηνο της θεραπείας).

Νέος ανοσολογικός έλεγχος στους επτά μήνες έδειξε φυσιολογικές τιμές C₃ και C₄, θετικά ANA σε τίτλο 1/80 και αρνητικά αντισώματα κατά ιστονών. Η αντίδραση Coombs ήταν αρνητική. Ο Ht ήταν 41% και η ΤΚΕ 24 mm/h.

Συζήτηση

Η συχνότητα του ιδιοπαθούς συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) είναι 15 έως 50 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και, όπως είναι γνωστό, η νόσος προσβάλλει πιο συχνά γυναίκες νεαρής ηλικίας (αναλογία ανδρών προς γυναίκες = 1:10)⁽⁶⁾. Υπολογίζεται ότι έως και 10% των περιπτώσεων οφείλεται σε φάρμακα⁽⁹⁾. Περισσότερα από 70 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση φαρμακευτικού λύκου (ΦΛ), αλλά στα φάρμακα, των οποίων ο αιτιολογικός ρόλος έχει μελετηθεί εκτενέστερα και τεκμηριωθεί περιλαμβάνονται η υδροχλωρική προκαϊναμίδη, η υδροχλωρική υδραλαζίνη, η διφαινυλδαντοΐνη (φαινυτοΐνη), η ισονιαζίδη, η υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη, η μεθυλ-ντόπα και η κινιδίνη^(4,5). Η μακροχρόνια χορήγηση των ανωτέρων φαρμάκων συχνά επάγει την εμφάνιση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA). Οι τίτλοι των ANA αυξάνονται, για παράδειγμα, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς, που λαμβάνουν υδραλαζίνη ή χλωροπρομαζίνη και στο 25% εκείνων, που λαμβάνουν ισονιαζίδη ή μεθυλ-ντόπα. Ευτυχώς, κλινικό σύνδρομο ΦΛ εμφανίζεται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών⁽⁶⁾. Άλλα φάρμακα που ίσως ενοχοποιούνται για την πρόκληση ΦΛ, περιλαμβάνουν διάφορους β-αποκλειστές, το λίθιο, τη σουλφασαλαζίνη, την πενικιλλαμίνη, την αιθοσοουξιμίδη και την προπυλοθειουρακίλη. Μολονότι δεκάδες άλλα φάρμακα έχει αναφερθεί ότι προκαλούν ΦΛ, ο αριθμός των δημοσιευθέντων περιπτώσεων είναι μικρός και επομένως είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο αιτιολογικός ρόλος τους.

Η προκαϊναμίδη και η υδραλαζίνη είναι τα φάρμακα, που πιο συχνά ενέχονται στην εμφάνιση ΦΛ και επόμενο είναι το σύνδρομο που προκαλούν αυτά τα φάρμακα, να έχουν μελετηθεί εκτενέστερα. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται 32 περιπτώσεις ΦΛ από κινιδίνη^(5,7-10). Η αναλυτική μελέτη όλων των ανωτέρων περιπτώσεων έχει φανερώσει σημαντικές διαφορές, όχι μόνο μεταξύ ΦΛ και ιδιοπαθούς ΣΕΛ, αλλά και μεταξύ των συνδρόμων ΦΛ, που προκαλούν συγκεκριμένα φάρμακα^(4,11,12).

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του ΦΛ και του ιδιοπαθούς ΣΕΛ διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό (πίνακας 1). Χαρακτηριστικώς ο ιδιοπαθής ΣΕΛ προσβάλλει νέες γυναίκες, ενώ ο ΦΛ πιο συχνά αφορά άνδρες περασμένης ηλικίας. Μάλιστα ο ιδιοπαθής ΣΕΛ προσβάλλει γυναίκες 9-10 φορές πιο συχνά απ' ό,τι άνδρες⁽¹⁶⁾. Για την ανωτέρω διαφορά πιστεύεται πως ευθύνονται τα μεγαλύτερα επίπεδα οιστρογόνων.

Ασθενείς με ΦΛ είναι ηλικιωμένοι, κατά κανόνα

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων λύκου.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΣΕΛ	ΦΑΡΜ/ΚΟΣ ΛΥΚΟΣ
Ηλικία έναρξης	20-50 έτη	50-70 έτη
Φύλο	Πολύ πιο συχνά γυναίκες παρά άνδρες	Ίση αναλογία
Φυλή	Συχνότερα προσβάλλονται μαύροι	Πιο συχνά λευκοί
Κατάσταση ακετυλιωτή	Ίση αναλογία βραδέων προς ταχείς ακετυλιωτές	Πιο συχνά βραδείς ακετυλιωτές παρά ταχείς

διανύουν την έκτη ή έβδομη δεκαετία της ζωής τους, ενώ ο ΣΕΛ προσβάλλει ασθενείς συνήθως στη διάρκεια της τρίτης έως και πέμπτης δεκαετίας της ζωής τους. Η ηλικία εμφάνισης του ΦΛ πιθανώς αντανακλά της ηλικιακής ομάδας των ασθενών, που ακολουθούν θεραπευτικές αγωγές με τα ενοχοποιούμενα φάρμακα. Τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων ίσως εξηγούν γιατί ο ΣΕΛ προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας¹⁰⁹. Για άγνωστους λόγους, άτομα μαύρης φυλής σπανιότερα εμφανίζουν ΦΛ εν συγκρίσει με λευκούς, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει στις ιδιοπαθείς μορφές ΣΕΛ¹¹⁰.

Δύο παράγοντες, η κατάσταση ακετυλιωτή και η δόση του φαρμάκου, μπορούν να προδιαθέσουν ένα άτομο στην ανάπτυξη ΦΛ. Το ηπατικό ένζυμο Ν-ακετυλο-τρανσφεράση ακετυλιώνει πολλές χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων αρωματικών αμινών (όπως στην περίπτωση της προκαϊναμίδης) και υδραζινών (περίπτωση υδραλαζίνης). Ο ρυθμός ακετυλίωσης ενός ατόμου καθορίζεται γενετικά. Στις ΗΠΑ περίπου οι μισοί κάτοικοι είναι βραδείς ακετυλιωτές και οι υπόλοιποι μισοί ταχείς ακετυλιωτές. Φαίνεται ότι για την επαγωγή του συνδρόμου ΦΛ ευθύνονται τα μητρικά φάρμακα και όχι οι μεταβολίτες τους¹¹¹. Κατά συνέπεια, οι πυκνότερες συγκεντρώσεις (υψηλότερα επίπεδα) του μητρικού φαρμάκου, που ανευρίσκονται σε ασθενείς με βραδύ ρυθμό ακετυλίωσης περικλείουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΛ. Επίσης, υψηλότερα επίπεδα του μητρικού φαρμάκου παρατηρούνται σε ασθενείς, που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με μεγάλες δόσεις του φαρμάκου. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις, όπου ο ΦΛ εκδηλώνεται μετά από αύξηση της δόσης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, γεγονός που φανερώνει ότι ο ΦΛ είναι ένα δοσοεξαρτώμενο φαινόμενο^{14,6,7,112}.

Προς το παρόν, οι προσπάθειες για τον καθορισμό του κινδύνου εμφάνισης ΦΛ σε συγκεκριμένους ασθενείς δεν έχουν τύχει ευρείας πρακτικής εφαρμογής. Ο ρυθμός ακετυλίωσης μπορεί να υπολογισθεί με ειδική μέθοδο, αλλά αυτή η δοκιμασία είναι πολύ ακριβή και γίνεται σε λίγα

μόνο ερευνητικά πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα του εξωτερικού. Στην περίπτωση της προκαϊναμίδης όμως, μπορεί με έμμεσο τρόπο να διαπιστωθεί η κατάσταση ακετυλιωτή του ασθενούς. Οι συγκεντρώσεις της προκαϊναμίδης και του ενεργού μεταβολίτη της (Ν-ακετυλοπροκαϊναμίδη) στον ορό μπορούν εύκολα να μετρηθούν¹¹³. Αν οι συγκεντρώσεις της προκαϊναμίδης υπερτερούν κατά πολύ εκείνων της Ν-ακετυλοπροκαϊναμίδης, ο ασθενής είναι βραδύς ακετυλιωτής.

Επίσης, η εμφάνιση ΑΝΑ στον ορό ασθενών σε αγωγή με ένα από τα ενοχοποιούμενα για ΦΛ φάρμακα, περικλείει μεγαλύτερο κίνδυνο για την κλινική εκδήλωση του συνδρόμου. Προς το παρόν είναι άγνωστο αν τα ΑΝΑ έχουν μεσολαβητικό ρόλο για την εμφάνιση ΦΛ ή απλώς αποτελούν ένα δείκτη της νόσου. Η εμφάνιση ΑΝΑ δεν ακολουθείται πάντοτε από την ανάπτυξη ΦΛ. Για τον ανωτέρω λόγο η ορομετατροπή δεν αποτελεί από μόνη της αιτία διακοπής του φαρμάκου, ούτε ενδείκνυται ο συχνός έλεγχος των ασθενών για την εμφάνιση ΑΝΑ στον ορό τους^{14,7}, που άλλωστε κοστίζει από οικονομικής πλευράς στον ασθενή. Είναι πιο λογικό να χορηγηθεί ένα φάρμακο, που ενοχοποιείται για την πρόκληση ΣΕΛ, στη μικρότερη δυνατή δόση και να παρακολουθείται στενά ο ασθενής για τυχόν εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων λύκου.

Μερικές εκδηλώσεις του ιδιοπαθούς ΣΕΛ και του ΦΛ είναι όμοιες (πίνακας 2). Για παράδειγμα, η πλειοψηφία των ασθενών και των δυο κατηγοριών εμφανίζουν εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό (αρθραλγίες, μυαλγίες, αρθρίτιδα) σε κάποια φάση της νόσου. Πυρετός και αιματολογικές διαταραχές παρατηρούνται συχνά, αν και είναι συχνότερες στην ιδιοπαθή μορφή λύκου. Καταστροφική αρθρίτιδα δεν παρατηρείται στον ΦΛ.

Η κλινική πορεία του ΦΛ είναι, στο σύνολό της, περισσότερο καλοήθης απ' ό,τι η πορεία του ιδιοπαθούς ΣΕΛ. Σε σύγκριση με τον ιδιοπαθή λύκο, σε ασθενείς με ΦΛ η προσβολή δέρματος - βλεννογόνων, νεφρών, πνευμόνων, λεμφοποιητικών οργάνων, ενδοκοιλιακών σπλάγγων και κεντρικού νευρικού συστήματος είναι λιγότερο συχνή. Εξαίρέσεις αποτελούν η σχετικώς συχνή πνευμονική

Πίνακας 2. Συχνότητα (%) κλινικών εκδηλώσεων και εργαστηριακών ευρημάτων στους δύο τύπους λύκου*

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΣΕΛ	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΛΥΚΟΣ
Αρθραλγίες/αρθρίτιδα	>75	>75
Πυρετός	>75	25-50
Δερμ.εξάνθημα	>75	<25(με κινιδίνη,25-50)
Ορογονίτιδα	50-75	<25(με προκαϊναμίδη,50-75)
Σπειραματονεφρίτιδα	50-75	Σπανίως(με υδραλαζίνη,<25)
Εγκεφαλίτιδα	25-50	Σπανίως
Πνευμονικές διηθήσεις	25-50	<25(με προκαϊναμίδη,25-50)
Έλκη στόματος	25-50	Σπανίως(με υδραλαζίνη,<25)
Ηπατομεγαλία/σπληνομεγαλία	25-50	<25
Λεμφαδενοπάθεια	25-50	<25
Φαινόμενο Raynaud	25-50	<25
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ		
Αντιπυρηνικά αντισώματα	>95	>95
Αντισώματα κατά ιστονών	25-50	>75(με κινιδίνη,50-75)
Αντι-DNA αντισώματα	25-50	<25
Αντι-Sm αντισώματα	10-25	Σπανίως
Αναιμία	50-75	<25
Θετική δοκιμασία Coombs	25-50	25-50
Λευκοπενία	25-50	<25
Θρομβοπενία	20-50	<25(με κινιδίνη,25-50)
Αυξημένη ΤΚΕ	50-75	>75
Ελαττωμένο συμπλήρωμα ορού	50-75	Σπανίως(με κινιδίνη,50-75)

* Από βιβλιογραφικές παραπομπές 4,5 και 7-10.

προσβολή σε ασθενείς με ΦΛ από προκαϊναμίδη και το εξάνθημα, που εμφανίζεται συχνά σε ΦΛ από κινιδίνη^(4,5).

Όμοια είναι και ορισμένα εργαστηριακά (ορολογικά) ευρήματα στις δύο κατηγορίες λύκου. Αντιπυρηνικά αντισώματα εμφανίζονται σχεδόν στο σύνολο των ασθενών είτε με ιδιοπαθή λύκο είτε με ΦΛ⁽⁹⁾. Όμως, στον ΦΛ ο φθορισμός των ANA είναι ομοιογενής (διάχυτος) και αντιστοιχεί στην παρουσία αντισωμάτων κατά ιστονών⁽⁴⁾. Οι τίτλοι των ANA γενικώς αυξάνονται πριν από την κλινική εκδήλωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, ενώ με την υποχώρηση της νόσου μετά τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου εξαφανίζονται και τα ANA. Αυτό μπορεί να συμβεί μετά από εβδομάδες ή και μήνες από την υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων του ΦΛ⁽⁶⁾. Αντισώματα κατά DNA διπλής έλικας (αντι-dsDNA) και του αντιγόνου Sm(αντι-Sm) σπανίως ανευρίσκονται σε ασθενείς με ΦΛ^(4,5). Ενώ η ελάττωση του συμπληρώματος στο ορό αποτελεί συχνό εύρημα στον ιδιοπαθή ΣΕΛ, σπανίως παρατηρείται στον ΦΛ. Εξαίρεση αποτελεί, όπως φαίνεται και στην περίπτωση μας, ο ΦΛ που οφείλεται σε κινιδίνη^(4,5,7,10).

Από το 1970, όταν ανακοινώθηκε η πρώτη

περίπτωση ΦΛ από κινιδίνη⁽⁹⁾, τουλάχιστον 28 περιπτώσεις έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική Βιβλιογραφία⁽⁷⁻¹⁰⁾. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 59 έτη, περιλαμβάνεται όμως και μια περίπτωση κοριτσιού ηλικίας 11 ετών. Η αναλογία μεταξύ των δύο φύλων είναι ίση. Συχνά υπήρχαν πυρετός, αρθρίτιδα, δερματικό εξάνθημα και ορογονίτιδα. Η εξέταση του αρθρικού υγρού σε μια περίπτωση έδειξε ήπιου βαθμού λευκοκυττάρωση (4.000 λευκά κ.κ.χ. υγρού με 73% πολυμορφοπύρρηνα). Πολύ σπάνια παρατηρείται προσβολή των νεφρών και περιφερικών νεύρων, περιγράφεται όμως^(17,18). Επίσης έχει περιγραφεί ελάττωση του συμπληρώματος (ιδίως του παράγοντα C4) και η παρουσία αντιπηκτικού του λύκου^(4,5,18). Τα αντισώματα κατά ιστονών μπορεί να αντιδρούν με τα αντιγόνα H2A-H2B, H1, H2B, H3 και H4^(4,10,15,16).

Βασικό στοιχείο για τη διάγνωση είναι και η χρονική σύνδεση της χρήσης φαρμάκου, που μπορεί να προκαλέσει ΦΛ και της εμφάνισης των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων. Ο ΦΛ μπορεί να χρειασθεί για να εκδηλωθεί εβδομάδες ή και αρκετά έτη μετά από την έναρξη της θεραπείας ή την αύξηση της δόσης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου τα κλινικά σημεία

και συμπτώματα του συνδρόμου υποχωρούν εντός ημερών ή εβδομάδων⁽⁸⁾.

Η θεραπεία του ΦΛ βασικά περιλαμβάνει τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Η υποχώρηση του κλινικού συνδρόμου με τη διακοπή του φαρμάκου αποτελεί τον κανόνα. Για την συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών από εκδηλώσεις όπως οι αρθραλγίες, χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Σε σοβαρές περιπτώσεις ΦΛ, όπου τα συμπτώματα ταλαιπωρούν τον ασθενή ή παρατηρείται προσβολή νεφρών και άλλων ζωτικών οργάνων, η υποχώρηση του συνδρόμου επιταχύνεται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών^(4,10).

SUMMARY

Drug-induced lupus

D. Papaioannidis, C. Yiotis, E. Athanasiou, E. Tzi-
ma, P. Tsakas.

More than 70 medications have been implicated as a cause of drug-induced lupus (DIL), among them quinidine. This syndrome most commonly manifests with arthralgias and fever. The most important laboratory feature is an elevated antinuclear antibody titer, which often corresponds to the presence of antihistone antibodies. Fortunately, the course of DIL is more benign than that of idiopathic systemic lupus erythematosus. Clinical resolution generally occurs after withdrawal of the offending agent.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lahita RG. Systemic Lupus Erythematosus Second Edition. New York, Churchill Livingstone, 1992.
2. Hoffman BJ. Sensitivity of sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Dermatol Syph 1945; 51: 190-2.
3. Hess E. Drug-induced lupus. N. Engl. J Med 1988, 318: 1460-2.
4. Yung RL, Righardson BC. Drug-induced lupus. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 61-86.
5. Rich MW. Drug-induced lupus. The list of culprits grows. Postgrad Med 1996, 100(3):299-308.
6. Isenberg DA, Horsfall AC. Systemic lupus erythematosus - Adult onset. In: Maddison PJ et al(eds), Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford, Oxford University Press, 1993: 733-55.
7. Tebas P, Lozano I, de la Fuente J et al. Lupus inducido por quinidina. Per Clin Esp 1991; 189: 123-4.
8. McCormack GD, Barth WF. Quinidine induced lupus syndrome. Semin Arthritis Rheum 1985, 15: 73-9.
9. Krasmin MJ, Clark JI. Quinidine - induced lupus erythematosus. Arch Intern Med 1985; 145: 1740-1.
10. Alloway JA, Salata MP. Quinidine - induced rheumatic syndromes. Semin Arthritis Rheum 1995; 24: 315-22.
11. Cush JJ, Goldings EA. Drug-induced lupus : clinical spectrum and pathogenesis. Am J Med Sci 1985; 290: 36-45.
12. Skaer TL. Medication - induced systemic lupus erythematosus. Clin. Ther. 1992. 14: 496-506.
13. Kendall MJ, Hawkins CF. Quinidine-induced systemic lupus erythematosus. Postgrad Med. J 1970; 46: 729-31.
14. Bar-El Y, Shimoni Z, Flatau E. Quinidine-induced lupus erythematosus. Am Heart J 1986; 111: 1209-10.
15. Cohen MG, Kevat S, Prowse MV et al. Two distinct quinidine-induced rheumatic syndromes. Ann Intern. Med. 1988; 108: 369-71.
16. West SG, McMahon M, Portanova JP. Quinidine - induced lupus erythematosus. Ann Intern Med 1984; 100: 840-2.
17. Yudis M, Meekan JJ. Quinidine-induced lupus nephritis. JAMA 1976; 235: 2000
18. Lavie CJ, Binudo J, Quinet RJ et al. Systemic lupus erythematosus induced by quinidine. Arch Intern. Med. 1958; 145: 445-8.