

Leki jako czynnik prowokujący choroby tkanki łącznej

Drugs as a provoking factor of connective tissue diseases

Maria Błaszczyk

Warszawa

Przegl Dermatol 2010, 97, 159–170

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń rumieniowaty, zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina, *morphea*, hydroksymocznik, statyny, inhibitory TNF- α .

KEY WORDS:

lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma, *morphea*, hydroxyurea, statins, TNF- α inhibitors.

Wśród czynników prowokujących choroby tkanki łącznej (ang. *connective tissue diseases* – CTD) wymienia się: wpływy środowiska, infekcje, głównie wirusowe, a także leki. Patomechanizm CTD wywoływanych przez leki nie jest znany. Najlepiej poznana jest rola leków w powstawaniu toczenia rumieniowatego (*lupus erythematosus* – LE). Leki mogą indukować toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE), podostrą skórą postać toczenia rumieniowatego (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE) oraz rzadko przewlekłe, skórne postaci. Niektóre leki indukują tylko przeciwciała przeciwdrożdżowe, natomiast inne wywołują również objawy kliniczne toczenia. U większości chorych objawy kliniczne i przeciwciała przeciwdrożdżowe (w tym także przeciwciała przeciwko histonom, które są markerem tego zespołu) ustępują w różnym czasie po odstawieniu leku prowokującego, natomiast u części pacjentów choroba przebiega dalej, podobnie jak toczeń idiopatyczny. Leki wywołujące (prowokujące) toczeń pochodzą z różnych grup terapeutycznych. Są to m.in.: leki arytmiczne, przeciwnadciśnieniowe, przeciwdrgawkowe, moczopędne, antybiotyki, statyny, leki biologiczne i inne. Ich lista jest bardzo długa i stale dopisywane są do niej nowe preparaty. W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiły się stosunkowo liczne opisy przypadków SCLE wywołanego terbinafiną, a także szeroko stosowanymi statynami, które powodują nie tylko LE, lecz również inne choroby autoimmunologiczne, m.in. zapalenie skórno-mięśniowe. Skórne zmiany charakterystyczne dla *dermatomyositis*, współistniejące z różnym stopniem zajęcia mięśni lub bez objawów mięśniowych, obserwowano także u pacjentów leczonych przewlekłe, ze wskazań hematologicznych, hydroksymocznikiem i innymi cytostatykami. W większości przypadków zmiany ustępowały po odstawieniu leczenia. W grupie twardziny podkreśla się rolę leków przeciwnowotworowych w indukowaniu przede wszystkim stwardnień skóry. Najlepiej poznane są zmiany wywołane bleomycyną, która powoduje nie tylko twardzinopodobne zmiany skórne, lecz także objaw Raynauda oraz włóknienie płuc, identyczne z występującym w twardzinie układowej. Opisano również przypadki twardziny skórnej (*morphea*) wywołanej lekami (witamina K, pentozycyna). Ostatnio zwrócono uwagę na możliwość prowokowania autoimmunologicznych CTD, przede wszystkim SLE, przez leki biologiczne skierowane przeciw czynnikowi martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α), stosowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Należy pamiętać, że różne leki mogą zaostrzać objawy lub ujawniać CTD, a także powodować reakcje alergiczne, które mogą wpływać na przebieg choroby podstawowej.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Maria Błaszczyk
Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail:
maria.blaszczyk1@gmail.com

Z tego względu wprowadzając nowy lek, powinno się znać jego potencjalne działania niepożądane i unikać polipragmacji.

ABSTRACT

Drugs are regarded as a one of provoking factors of connective tissue diseases (CTD), mainly lupus erythematosus (LE) and less frequently dermatomyositis (DM) and scleroderma. The pathomechanisms of drug-induced CTD are still unclear. Drug-induced lupus (DILE) is defined as lupus-like syndrome and can be divided into systemic (SLE), subacute cutaneous (SCLE) and chronic cutaneous form. Some drugs provoke clinical symptoms and immunological abnormalities (antinuclear antibodies - ANA) characteristic of LE, while others induce ANA only. In the majority of patients symptoms of DILE as well as ANA clear after withdrawal of the offending drug; however, in some cases they persist and the disease runs a course similar to idiopathic LE. CTD-provoking drugs come from various therapeutic groups: antiarrhythmics, antihypertensives, anticonvulsants, diuretics, antibiotics and other medications including statins and TNF- α inhibitors. Statins, one of the most widely prescribed drugs in adults, can provoke not only DILE, but also other autoimmune diseases, e.g. dermatomyositis. Skin lesions characteristic of DM with or without muscle involvement are also observed in patients treated for a long period with hydroxyurea and other cytotoxic drugs. Cases of drug-induced skin indurations resembling localized or systemic scleroderma, in some cases with Raynaud's phenomenon, are observed mainly after anticancer medications: bleomycin, taxanes, melphalan and others. In the last years cases of DILE and DM induced by TNF- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis have been published. To sum up, it is necessary to remember that various medications may not only induce the disease but also exacerbate or reveal latent CTD or provoke allergic reactions which can influence the course of connective tissue disease.

WPROWADZENIE

Etiopatogeneza autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej (ang. *connective tissue disease* - CTD) nie jest do końca poznana. Wśród czynników prowokujących wymienia się: wpływy środowiska, infekcje, głównie wirusowe, a także leki. Rola leków w prowokowaniu objawów CTD, w tym zmian skórnych, jest najlepiej poznana w toczeniu rumieniowatym (*lupus erythematosus* - LE), natomiast mniej doniesień dotyczy twardziny i zapalenia skórno-mięśniowego (*dermatomyositis* - DM).

TOCZEŃ RUMIENIOWATY INDUKOWANY LEKAMI

Toczeń rumieniowaty indukowany lekami (ang. *drug induced lupus erythematosus* - DILE) rozpoznaje się, gdy u pacjentki/pacjenta bez wywiadu w kie-

runku toczenia występują, w związku z przewlekłym stosowaniem leków, objawy zespołu przypominającego LE, które ustępują po odstawieniu leczenia [1].

Częstość występowania DILE ocenia się na 10% przypadków rozpoznawanych jako toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) [2]. Nieliczne przypadki tego schorzenia opisano także u dzieci [3]. Ujawnienie się objawów DILE zależy od czasu stosowania leku i jego dawki [4]. Odstawienie leku prowokującego powoduje u większości pacjentów ustępowanie zmian, natomiast ponowna ekspozycja na lek wywołuje nawrót choroby [1, 4]. Pierwszy przypadek DILE opisano w 1945 roku [5], a czynnikiem wywołującym była sulfadiazyna. Od tego czasu donoszono o przypadkach DILE indukowanych hydralazyną i jej pochodnymi [6, 7], amidem prokainy [8, 9], lekami przeciwdrgawkowymi [10] oraz wieloma innymi preparatami należącymi do różnych grup terapeutycznych. Obecnie lista leków indukujących toczeń rumieniowaty

Tabela I. Leki wywołujące tocznię rumieniowatą
Table I. Drugs provoking lupus erythematosus

Grupa leków	Przykład leku
antyarytmiczne	amid prokainy, chinidyna
przeciwnadciśnieniowe	hydralazyna, kaptopryl, metyldopa, minoksydil
antypsychotyczne	chloropromazyna, chlorprotiksen
przeciwdrgawkowe	karbamazepina, fenytoina
antybiotyki	minocyklina, izoniazyd, nitrofurantoina
przeciwtrzewne	propylotouracyl
moczopędne	hydrochlorotiazyd
przeciwcholesterolowe	lowastatyna, simwastatyna
biologiczne	etanercept, infliksymab, interferon α

obejmuje ponad 80 preparatów (tab. I) i stale się wydłuża [11]. Na liście leków indukujących LE znajduje się m.in. minocyklina [12], nie ma jednak danych o DILE wywoływanych przez inne tetracykliny stosowane w terapii trądziku.

Mechanizm powstawania zmian w toczniu rumieniowatym indukowanym lekami

Mechanizm indukowania procesów patologicznych w DILE nie jest znany. Do wystąpienia tocznia polekowego predysponują pewne czynniki genetyczne: antygeny zgodności tkankowej HLADR4, HLADR2 i HLADR3, a także fenotyp acetylacji związany z N-acetylotransferazą wątrobową. U tzw. wolnych acetylatorów obserwuje się wzrost wytwarzania autoprzeciwciał oraz rozwój objawów klinicznych DILE [13-15].

O tym, że DILE nie jest typową reakcją nadwrażliwości na leki, świadczą: brak we krwi pacjentów swoistych limfocytów T i/lub przeciwciał skierowanych przeciwko lekom wywołującym zmiany, występowanie zmian po długotrwałym stosowaniu leku, zależność rozwoju zmian od dawki preparatu oraz szybki (1-2 dni) nawrót objawów DILE po ponownym podaniu leku [16, 17]. Przypuszcza się, że w indukowaniu objawów DILE biorą udział różne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój odpowiedzi autoimmunologicznej [11]. Griem i wsp. [18] sugerują, że lek lub jego metabolity wiążą się z białkami, które stają się obce dla organizmu i zapoczątkowują odpowiedź immunologiczną. Część autorów [19, 20] uważa, że niektóre metabolity leków powodują śmierć komórek na drodze bezpośredniej, nieimmunologicznej cytotoksyczności lub przełamanie tolerancji immunologicznej, co wykazano na modelu mysim [21, 22]. Inna postulowana hipoteza zakłada uszkodzenie funkcji limfocytów związane z hipometylacją DNA, co powoduje, że stają się one autoreaktywne [23, 24].

Objawy kliniczne tocznia rumieniowatego indukowanego lekami

Leki mogą prowokować tocznię układowy, jego podostrą postać skórą (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE) oraz odmiany skórne przewlekłe (ang. *chronic cutaneous lupus erythematosus* – CCLE) [11].

Polekowy tocznię rumieniowaty układowy

Polekowy tocznię rumieniowaty układowy (ang. *drug induced SLE* – DISLE) wykazuje zarówno podobieństwa, jak i różnice w stosunku do jego idiopatycznej postaci. Występuje, zdaniem części autorów [1, 11], podobnie często u obu płci, rozpoczyna się w późniejszym wieku, podczas gdy na SLE najczęściej chorują młode kobiety (stosunek kobiet do mężczyzn 9 : 1). Do głównych objawów klinicznych DISLE zalicza się: gorączkę, dolegliwości rzekomo-grypowe, bóle stawów i obrzęki oraz zapalenia błon surowiczych (*pleuritis, pericarditis*), natomiast zmiany nerkowe i zajęcie ośrodkowego układu nerwowego są niezwykle rzadkie [13]. Objawy skórne obserwuje się tylko u jednej trzeciej chorych i do najczęstszych należą: osutki rumieniowo-grudkowe, wykwity pokrzywkowate, zmiany typu *purpura*, pokrzywka naczyńniowa (*urticaria vasculitis*) oraz rumień guzowaty (*erythema nodosum*), który nie należy do objawów idiopatycznego SLE. Zmiany typowe, takie jak rumień na twarzy w kształcie motyla (ang. *malar rash*), ogniska tocznia rumieniowatego przewlekłego (ang. *discoid lupus erythematosus* – DLE) i/lub nadżerki na błonach śluzowych, a także nadwrażliwość na światło i objaw Raynauda, stwierdza się niezwykle rzadko [1].

Różnice w stosunku do idiopatycznego SLE obserwuje się także w badaniach laboratoryjnych – rzadko występuje anemia, leukopenia i trombocytopenia, a poziom dopełniacza jest zwykle prawidłowy lub nawet podwyższony [4]. Przeciwciała prze-

ciwjadrowe (ang. *antinuclear antibody* – ANA) odnotowuje się z taką samą częstością w toczniu idiopatycznym, jak w DILE (> 95% przypadków), ich miana są różnie wysokie, a w metodzie pośredniej immunofluorescencji dają one zwykle typ świecenia homogeny. Wiąże się to z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko histonom, głównie kompleksowi H2A-H2B-DNA, które są markerem immunologicznym DISLE. Przeciwciała przeciwjadrowe o innej swoistości stwierdza się niezwykle rzadko [13]. W ostatnich latach zwrócono uwagę, że ANA w DISLE nie wiążą komplementu, co może być pomocne w różnicowaniu tocznia polekowego i idiopatycznego [25]. Miano ANA w DISLE obniża się po odstawieniu leku prowokującego zwykle wolniej, niż ustępują objawy kliniczne. Należy zaznaczyć, że niektóre leki, np. hydrazyd kwasu izonikotynowego, indukują tylko ANA, natomiast nie wywołują pełnoobjawowego DISLE [4].

Polekowy podostry skórny toczeń rumieniowaty

Polekowy podostry skórny toczeń rumieniowaty (ang. *drug induced SCLE* – DISCLE) jest rozpoznawany od 1985 roku [26] i obecnie wydaje się, że ta postać tocznia polekowego występuje częściej niż DISLE [27].

Polekowy podostry skórny toczeń rumieniowaty występuje w starszej niż idiopatyczny SCLE grupie chorych oraz nie obserwuje się tak wyraźnej przewagi płci żeńskiej jak w innych postaciach tocznia. Zmiany skórne pojawiają się najczęściej w 8.–20. tygodniu od rozpoczęcia leczenia i ustępują po około 8 tygodniach od jego odstawienia [28]. Obraz kliniczny jest zbliżony do postaci idiopatycznej, jednak wydaje się, że zmiany skórne częściej zajmują kończyny dolne. Stwierdza się bardziej nasilone zmiany przypominające rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme-like*), nawet z tworzeniem pęcherzy,

oraz występują, głównie na kończynach dolnych, objawy kliniczne *vasculitis* [11]. U większości chorych obserwowano, podobnie jak w idiopatycznym SCLE, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet* – UV) [3, 11, 28, 29]. Na ogół nie występują zmiany narządowe (*arthritis, serositis*) oraz odchylenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia) [20]. Przeciwciała przeciwjadrowe w DISCLE stwierdza się podobnie często jak w SCLE idiopatycznym, natomiast, zdaniem Marzano i wsp. [31], rzadziej obserwuje się przeciwciała Ro/SSA i La/SSB. Negatywizacja serologiczna następuje zwykle w ciągu 8 miesięcy od odstawienia leku prowokującego [11].

Lista leków prowokujących SCLE jest długa i obejmuje różne grupy farmakologiczne (tab. II). Najczęściej są to leki kardiologiczne: diuretyki, β -adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory enzymu konwertującego [10, 28, 29, 32], ale opisano także przypadki wywołane karbamazepiną [33], statynami [34, 35], inhibitorami pompy protonowej [36], terbinafiną [37, 38], tiklopidyną [39], a także antagonistami TNF- α [40, 41].

Polekowy przewlekły skórny toczeń rumieniowaty

Polekowy przewlekły skórny toczeń rumieniowaty (ang. *drug induced CCLE* – DICCLE) jest bardzo rzadki, zwykle związany ze stosowaniem preparatów z fluorouracylem (tegafur, uracyl-tegafur) [42]. Opisano również pojedyncze przypadki wywołane antagonistami czynnika martwicy nowotworów α [43, 44] oraz zmiany skórne, przypominające klinicznie i histopatologicznie ogniskowy toczeń rumieniowaty [44, 45], a także *lupus panniculitis* [46] w miejscach wstrzyknięć interferonu β . Zmiany skórne w DICCLE występowały najczęściej w 8. miesiącu podawania leków prowokujących i ustępowały około 5. tygodnia po ich odstawieniu [42].

Tabela II. Leki wywołujące SCLE (według [11])
Table II. Drugs provoking SCLE (according to [11])

Grupa leków	Przykłady leku
diuretyki tiazydowe	hydrochlorotiazyd
antagoniści kanału wapniowego	nifedypina, diltiazem
inhibitory konwertazy angiotensyny	cilazapryl
β -adrenolityki	acebutolol
statyny	simwastatyna
przeciwczybnicze	terbinafina, gryzeofulwina
niesteroidowe przeciwzapalne	piroksykam, naproksen
przeciwdepresyjne	bupropion
inhibitory pompy protonowej	pantoprazol
biologiczne	efalizumab, adalimumab, infliksymab, etanercept
inne	tamoksyfen, interferon β , docetaksel

W surowicach osób z DICCLE nie stwierdzano przeciwciał przeciwko natywnemu DNA oraz przeciwciał skierowanych przeciwko rozpuszczalnemu antygenom jądrowym (U1RNP, Sm, Ro/SSA, La/SSB), natomiast u 66% pacjentów były obecne ANA o niezidentyfikowanej swoistości [42], które stawały się niewykrywalne około 10. tygodnia po odstawieniu leku wywołującego [43]. W tej odmianie tocznia, w przeciwieństwie do DISLE i DISCLE, nie stwierdzano przeciwciał przeciwko histonom [11].

Toczeń rumieniowaty wywołany lekami anti-TNF- α

Toczeń rumieniowaty wywołany lekami skierowanymi przeciwko TNF- α (ang. *drug induced lupus due to anti-tumour necrosis factor α* – anti-TNF- α DILE) różni się klinicznie i immunologicznie od DILE wywołanego innymi lekami [13]. Ta postać tocznia występuje względnie rzadko, biorąc pod uwagę liczbę chorych leczonych preparatami anti-TNF- α , głównie z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. *rheumatoid arthritis* – RA), spondyloartropatii, łuszczycowego zapalenia stawów i chorób zapalnych jelit [47, 48]. Costa i wsp. [40], przeszukując bazę danych *Medline*, znaleźli 27 doniesień w języku angielskim, w których opisano ogółem 53 przypadki DILE wywołanego lekami anti-TNF- α , natomiast autorzy hiszpańscy [49], korzystając również z danych tej samej bazy, donoszą o 379 przypadkach chorób autoimmunologicznych, w tym o 105 przypadkach LE indukowanych inhibitorami TNF- α .

Większość opisanych przypadków dotyczy chorych leczonych infliksymabem [48–51] lub etanerceptem [48, 49, 52–54], natomiast tylko pojedyncze przypadki były związane z podawaniem adalimumabu [55, 56] lub efalizumabu [57].

Objawy ogólne w anti-TNF- α DILE, takie jak gorączka, dolegliwości mięśniowo-stawowe, są podobne jak w klasycznym DILE, natomiast częściej stwierdza się zmiany skórne typu *malar rash* lub SCLE, a nawet CCLE oraz nadwrażliwość na światło [13, 58–60]. Zmiany narządowe występują rzadko. Należy jednak zaznaczyć, że u 7% pacjentów z anti-TNF- α DILE obserwowano zmiany nerkowe.

Głównym odchyleniem w badaniach immunologicznych u osób z DILE indukowanym lekami przeciw TNF- α są przeciwciała przeciwko natywnemu, dwuniciowemu DNA (ang. *double stranded DNA* – dsDNA Ab), obecne głównie w klasie immunoglobulin M, natomiast przeciwciała przeciwko histonom wykrywa się rzadziej. Hipokomplementemia występuje u ok. 50%, a przeciwciała skierowane przeciwko rozpuszczalnemu antygenom jądrowym wykrywa się u 10% chorych [13]. Należy zaznaczyć, że odchylenia immunologiczne stwierdza się także w części przypadków bez objawów klinicznych anti-TNF- α DILE [13, 48]. Ponadto, w surowicach

pacjentów leczonych preparatami anti-TNF- α odnotowano również inne autopreciwciała, m.in. przeciwciała antykardiopilinowe [13].

Rozpoznanie anti-TNF- α DILE może być trudne, ponieważ leki te są najczęściej stosowane u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, których objawy mogą nakładać się na obraz kliniczny DILE. Cofnięcie się zmian po odstawieniu podejrzanego leku jest podstawą rozpoznania anti-TNF- α DILE [13]. Objawy ustępują zwykle w ciągu kilku tygodni, a miano ANA i przeciwciał przeciwko dsDNA stopniowo się zmniejsza. Część pacjentów może wymagać podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, natomiast kortykosteroidy i/lub leki immunosupresyjne są wskazane tylko w przypadkach z wyraźnymi zmianami narządowymi [13].

Mechanizm powstawania zmian w anti-TNF- α DILE nie jest znany, ale wydaje się, że różni się on od przypuszczalnych mechanizmów odpowiedzialnych za objawy klasycznego DILE [13, 48, 49]. Jedną z hipotez wiąże się z proapoptotycznym działaniem leków anti-TNF- α i uwalnianiem dużej liczby nukleosomów, które indukują produkcję przeciwciał przeciwko dsDNA [48]. Inna dotyczy zmiany pod wpływem leków biologicznych anti-TNF- α profilu odpowiedzi immunologicznej z Th1 na Th2, co prowadzi do rozwoju tocznia [61], a jeszcze inna wiąże wystąpienie objawów DILE u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α ze zwiększoną liczbą infekcji bakteryjnych i poliklonalną aktywacją limfocytów B [62].

Dotychczas nie wiadomo, czy wystąpienie objawów DILE po jednym z preparatów anti-TNF- α jest przeciwwskazaniem do leczenia innymi preparatami z tej grupy. Kocharla i Mongey [63] opublikowali opis przypadku dotyczący 28-letniego pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u którego po 11 miesiącach leczenia infliksymabem wystąpiły objawy kliniczne (ból stawowy, *malar rash*, nadwrażliwość na światło, nadżerki na błonach śluzowych) i immunologiczne (ANA, dsDNA Ab) DILE. Zmiany ustąpiły w ciągu 3 miesięcy od odstawienia tego leku i nie nawróciły podczas 9-miesięcznego stosowania adalimumabu z powodu zaostrzenia zmian jelitowych. Przypadek ten – zdaniem autorów – wskazuje, że wystąpienie objawów DILE po jednym preparacie anti-TNF- α nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do podawania innych leków z tej grupy, jednak decyzję taką należy podejmować nie zwykle ostrożnie [63].

Leki jako czynnik wywołujący osutki alergiczne lub zaostrzający/ujawniający toczeń rumieniowaty układowy

Leki nie tylko wywołują DISLE, ale mogą być także przyczyną skórnych reakcji alergicznych u pacjentów z SLE. Dotyczy to szczególnie antybio-

tyków oraz sulfonamidów [4]. Reakcje alergiczne rozpoczynają się zwykle ostro i w części przypadków mogą być związane z jednoczesną ekspozycją na lek i promieniowanie UV [64]. Petri i Allbritton [65], analizując występowanie alergii na antybiotyki i sulfonamidy w grupie 222 pacjentów z SLE obserwowanych w Johns Hopkins Hospital, stwierdzili u 27% z nich alergię na penicylinę/cefalosporyny, u 13% na erytromycynę, u 7% na tetracykliny, a u 31% na sulfonamidy. Najczęstszym objawem były osutki skórne, które występowały istotnie częściej u pacjentów z toczniem niż w grupie 364 członków ich rodzin i bliskich przyjaciół. U 21% chorych z reakcjami alergicznymi na sulfonamidy obserwowano ponadto zaostrzenie objawów tocznia [65]. Obecnie uważa się, że pierwszy opisany przez Hoffmana przypadek DISLE [5] był w istocie reakcją alergiczną na sulfadiazynę z jednoczesnym ujawnieniem latentnego SLE [4].

Do leków zaostrzających/ujawniających SLE zalicza się, oprócz sulfonamidów, również m.in.: antybiotyki, leki przeciwdrgawkowe, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne, głównie piroksykam i benoksaprofen [66]. Zdaniem Alarcona-Segovii [67] wiele przypadków idiopatycznego SLE u osób z tzw. skazą toczniową zostało ujawnionych przez leki. U pacjentów tych, w odróżnieniu od osób z DISLE, objawy kliniczne nie ustępują po odstawieniu czynnika wywołującego, a przebieg choroby jest taki sam, jak w innych przypadkach tocznia.

ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE INDUKOWANE LEKAMI

Zapalenie skórno-mięśniowe jest idiopatyczną miopatią zapalną (ang. *idiopathic inflammatory myopathy* – IIM), w której stwierdza się uszkodzenie mięśni dosiebnych, głównie pasa barkowego i biodrowego, manifestujące się osłabieniem, bólami, rzadziej zanikami, oraz charakterystyczne zmiany skórne (rumień heliotropowy i obrzęk okolicy oczodołów, grudki Gottrona na grzbietach rąk, zmiany rumieniowe na dekolcie i ramionach). Etiopatogeneza DM nie jest w pełni poznana. Uważa się, że pierwotne uszkodzenie, prowadzące do rozwoju procesów autoimmunologicznych, dotyczy komórek śródbłonna drobnych naczyń w mięśniach i skórze. Czynniki, które powodują uszkodzenie *endothelium*, są – jak się wydaje – endoteliotropowe wirusy, szczególnie *parvovirus B-19* i wirus cytomegalii [68, 69], natomiast leki odgrywają znacznie mniejszą rolę.

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków DM, w których wystąpienie objawów klinicznych choroby wiązano przede wszystkim z hydroksymocznikiem i statynami [70]. Ukazały się ponadto

pojedyncze doniesienia o DM indukowanym lekami z innych grup terapeutycznych [71, 72], w tym również inhibitorami TNF- α [73].

Hydroksymocznik

Niepożądane objawy skórno-śluzówkowe występują u ok. 13% chorych leczonych przewlekłe, ze wskazań hematologicznych, hydroksymocznikiem [74]. Są to głównie: zmiany zanikowe, przebarwienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, owrzodzenia umiejscowione na podudziach oraz w okolicy narządów płciowych i na błonach śluzowych jamy ustnej, a także zmiany przypominające DM (ang. *dermatomyositis-like eruption*), określane także mianem rzekomego DM (*pseudodermatomyositis*), zlokalizowane na grzbietach rąk [74]. Zmiany te układają się linijnie, mają charakter rumieniowo-złuszczający z obecnością zaników i teleangiektazji, a w części przypadków przypominają grudki Gottrona [75]. U nielicznych pacjentów stwierdza się również zmiany rumieniowo-obrzękowe na powiekach [76], natomiast u żadnego z opisanych chorych nie obserwowano objawów ze strony mięśni czy podwyższenia aktywności enzymów mięśniowych. Zmiany skórne ustępowały (poza zanikami) w różnym czasie (od 10 dni do 18 miesięcy) po odstawieniu leku i nie wymagały leczenia ogólnego [77]. Przypuszcza się, że mechanizm ich powstawania wiąże się z przewlekłym, kumulującym się uszkodzeniem przez hydroksymocznik komórek warstwy podstawnej naskórka [76, 78].

Statyny

Statyny, leki bardzo często przepisywane osobom dorosłym, uważa się za bezpieczne, jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia, że ich przewlekłe stosowanie może, wprawdzie rzadko, indukować choroby autoimmunologiczne – SLE i SCLE, a także DM i zapalenie wielomięśniowe [35, 79]. Dotyczy to zarówno preparatów pierwszej (simwastatyna, lowastatyna), jak i drugiej generacji (atorwastatyna, fluwastatyna). Mechanizm autoimmunizacji wywołanej statynami nie jest znany. Przyjmuje się, że wiąże się on z ich silnymi właściwościami proapoptotycznymi [80, 81], a także z modulacją aktywacji limfocytów T, związaną z hamującym wpływem statyn na syntezę cholesterolu w błonach komórkowych [82]. W większości przypadków statyny wywołują miopatie toksyczne (niezapalne), rhabdomiolizę [83] lub przejściowy wzrost aktywności kreatynofosfokinazy [84], jednak u pojedynczych pacjentów stwierdzano zmiany skórne i mięśniowe odpowiadające DM [85].

W 2009 roku Inhoff i wsp. [86] opisali przypadek *dermatomyositis amyopathica*, w którym poiklodermiczne zmiany skórne zajmujące twarz, kark, okoli-

cę dekoltu i ramion oraz grudki Gottrona, bez towarzyszących objawów ogólnych (gorączka, duszność, trudności w polykaniu), wystąpiły u 71-letniej kobiety leczonej z powodu hipercholesterolemii przez wiele lat simwastatyną. W surowicy pacjentki nie stwierdzono zarówno przeciwciał charakterystycznych dla *myositis* (Mi2, Jo1, PmScl i Ku), jak i wzrostu aktywności enzymów mięśniowych. Zmiany skórne prawie całkowicie ustąpiły po 5 miesiącach leczenia hydroksychlorokiną w dawce 400 mg/dobę z jednoczesnym odstawieniem simwastatyny. W innych przypadkach opisanych w piśmiennictwie objawy DM występowały w różnym czasie (od 2 miesięcy do 4 lat) od początku leczenia statynami i konieczna była ogólna kortykosteroidoterapia, która powodowała powolną poprawę [35].

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów α

Czynnik martwicy nowotworów α jest uważany za jedną z cytokin odgrywających istotną rolę w patogenezie idiopatycznych mioPATII zapalnych [88] i z tego powodu jego inhibitory wprowadzono do leczenia przypadków IIM opornych na inne metody terapii [89, 90]. Obecnie wiadomo, że stosowanie inhibitorów TNF- α może, choć rzadko, indukować niepożądane reakcje immunologiczne, takie jak: przeciwciała przeciwko natywnemu DNA, SLE, reakcje toczniopodobne, a także zespoły demielinizacyjne, np. *sclerosis multiplex* [73]. W piśmiennictwie ukazały się również pojedyncze opisy przypadków mioPATII zapalnych u pacjentów leczonych tymi preparatami z powodu RA [91]. Przykładem może być doniesienie Halla i Zimmermanna [73], w którym autorzy przedstawiają przypadek dotyczący 44-letniej kobiety z rozpoznaniem RA, u której 6 miesięcy po dołączeniu do terapii metotreksatem (7,5 mg/tydz. *p.o.*) etanerceptu (25 mg *s.c.* 2 razy w tygodniu) wystąpiło bardzo znaczne osłabienie mięśni proksymalnych kończyn, miernie nasiloną duszność wysiłkowa, a także zmiany rumieniowe w obrębie wałów paznokciowych i na grzbietach rąk. W surowicy chorej stwierdzono ANA o niezidentyfikowanej swoistości w mianie 640 (negatywne na początku choroby), zwiększenie aktywności kreatynofosfokinazy i aminotransferaz, a w badaniu histopatologicznym wycinka mięśniowego z uda obecne były cechy mioPATII zapalnej (okołonaczyniowe nacieki limfoplazmocytozowe, zmiany degeneracyjne i regeneracyjne włókien mięśniowych). Tydzień po odstawieniu etanerceptu i metotreksatu oraz podaniu prednizonu (dawka nieznana) zaobserwowano poprawę kliniczną oraz redukcję aktywności enzymów mięśniowych.

Powstaje pytanie, dlaczego inhibitory TNF- α mogą z jednej strony być skuteczne w leczeniu mioPATII zapalnych, a z drugiej wywoływać ich objawy.

Zdaniem Halla i Zimmermanna [73] różnice te mogą być związane z genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem genu *TNF- α* .

Inne leki

W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o przypadkach DM związanego z różnymi lekami [70, 71]. Autorzy bułgarscy [92] w swojej zbiorczej pracy dotyczącej polekowego DM wymieniają, poza hydroksymocznikiem i statynami, także d-penicylaminę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy, izoniazyd i penicyliny. Opisano również przypadki pełnoobjawowego DM lub zmian skórnych odpowiadających temu schorzeniu po chemioterapeutykach (cyklofosfamid, etopozyd, 5-fluorouracyl i tegafur) u pojedynczych pacjentów leczonych tymi preparatami z powodu zmian nowotworowych (nowotwory hematologiczne, raki przewodu pokarmowego) [93–95]. U pacjentów tych zasadniczym problemem była odpowiedź na pytanie, czy było to DM związane z procesem nowotworowym (rewelator), czy spowodowane lekami. Za polekowym charakterem zmian przemawiał związek czasowy między ich wystąpieniem a rozpoczęciem chemioterapii oraz cofanie się objawów po przerwaniu terapii przeciwnowotworowej [93].

Wszystkie opisane przypadki polekowego DM dotyczyły osób dorosłych, natomiast Alvarez i wsp. [96] przedstawili przypadek dotyczący 10-letniej dziewczynki, u której pełnoobjawowy DM rozwinął się w trakcie terapii nadciśnienia tarczycy karbamiżolem. Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach dodatkowych charakterystyczne dla DM ustąpiły samoistnie w ciągu 3 miesięcy po odstawieniu leku wywołującego.

Dla dermatologów szczególnie ważny jest przypadek przedstawiony przez autorów amerykańskich [97], w którym objawy kliniczne DM wystąpiły w trakcie leczenia grzybicy paznokci terbinafiną. Odstawienie leku przeciwgrzybicznego nie spowodowało poprawy, a częściowe ustąpienie zmian skórnych i mięśniowych uzyskano dopiero po zastosowaniu dożylnych wlewów immunoglobulin G [97].

TWARDZINA INDUKOWANA LEKAMI

Przypadki twardziny indukowanej lekami są rzadkie. Lekami indukującymi są głównie chemioterapeutyki, a ponadto witamina K i pentazocyna [98]. Opisano również pojedyncze przypadki twardziny, której wystąpienie wiązano z podawaniem interferonu α [99], rekombinantowej ludzkiej interleukiny drugiej [100], balikatibu (inhibitor katepsyny K) stosowanego u pacjentów z osteoporozą [101] oraz ogniska *morphea*, które rozwinęły się po melfalanie

podawanym w postaci perfuzji u 2 chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym [102].

Bleomycyna

Bleomycyna jest antybiotykiem stosowanym w terapii niektórych typów raków narządów wewnętrznych. Do znanych efektów toksycznych związanych z bleomycyną zalicza się: włóknienie płuc, włóknienie i stwardnienie skóry, przebarwienia, łysienie, zgorzel oraz objaw Raynauda [103, 104].

W piśmiennictwie opisano przypadki twardziny z uogólnionymi stwardnieniami skóry oraz obecnością w surowicy ANA [104, 105], a także ograniczone stwardnienia skóry na tułowiu w miejscu przeciosów (ang. *flagellate erythema*, *scratch dermatitis*), które w badaniu histopatologicznym wykazywały cechy twardzinowe [106, 107].

W badaniach przeprowadzonych na hodowlach fibroblastów pochodzących od ludzi zdrowych oraz pacjentów z twardziną wykazano, że bleomycyna nasila ekspresję mRNA dla kolagenu typu I, fibronektyny i dekoryny, a efekt ten wydaje się mediuwany przez transformujący czynnik wzrostu β oraz czynnik wzrostu tkanki łącznej [108]. Stwierdzono również, że fibroblasty pochodzące z płuc i ze skóry, hodowane w obecności bleomycyny zwiększają syntezę kolagenu [109]. Wykazano ponadto, że podskórne, powtarzane, a nawet jednokrotne podanie bleomycyny wywołuje u różnych szczepów myszy stwardnienie skóry i włóknienie płuc [110]. Zmiany te uznano za zwierzęcy model twardziny [111].

Inne chemioterapeutyki

Do innych chemioterapeutyków, które mogą indukować twardzinę, należą taksany (docetaksel i paklitaksel), które są wyciągami z roślin należących do rodziny *Taxus*. Są one obecnie stosowane w leczeniu raka piersi, żołądka, jajników i niektórych typów nowotworów płuc. Ich działanie przeciwnowotworowe polega na hamowaniu cyklu komórkowego w fazie G2/M [112] oraz indukowaniu apoptozy poprzez wpływ na bcl2 [113]. Itoh i wsp. [114] opisali 5 przypadków stwardnień skóry kończyn górnych i/lub dolnych poprzedzonych obrzękiem u kobiet leczonych przez 5–12 miesięcy docetakselem lub paklitakselem z powodu raka piersi. W obrazie histopatologicznym wycinków pobranych ze zmian stwierdzono zgrubienie pęczków włókien kolagenowych, objawy włóknienia w skórze oraz nacieki okrągłokomórkowe wokół naczyń – obraz podobny do zmian obserwowanych we wczesnej fazie twardziny. Należy zaznaczyć, że wystąpienie stwardnień nie było poprzedzone objawem Raynauda, a u pa-

cjentek nie odnotowano żadnych zmian narządowych czy odchyłeń immunologicznych [114].

W 2000 roku autorzy japońscy [115] opisali po raz pierwszy przypadek twardziny układowej wywołany tegafurem – antymetabolitem, który przekształca się *in vivo* w 5-fluorouracyl. W tym przypadku obraz zmian skórnych odpowiadał twardzinie z ograniczonymi stwardnieniami (ang. *limited scleroderma*) i – podobnie jak w przypadkach związanych z leczeniem taksanami – nie stwierdzono objawu Raynauda, zmian narządowych oraz ANA. Po odstawieniu leku obserwowano bardzo wolne ustępowanie stwardnień [115].

Opisano również zmiany na kończynach dolnych, odpowiadające klinicznie i histopatologicznie *morphea*, u 2 chorych leczonych perfuzjami melfalanu z powodu zaawansowanego czerniaka i mięsaka tkanek miękkich [102]. Siateczkowaty układ ognisk w tych przypadkach wskazuje, zdaniem autorów, że powstały one w wyniku uszkodzenia przez melfalan komórek endotelium.

Pentazocyna

Pentazocyna jest lekiem przeciwbólowym szeroko stosowanym (od 1967 roku) w Stanach Zjednoczonych. Lek ten był często przez pacjentów nadużywany, a u części z nich obserwowano (średnio po 2 latach stosowania) postępujące stwardnienia skóry brzucha, ud i pośladków, natomiast w miejscach wstrzyknięć powstawały różnie głębokie owrzodzenia. W obrazie histopatologicznym stwierdzono objawy *endarteriitis*, włóknienie skóry i przegród łącznotkankowych w tkance podskórnej [116], a także objawy *myofibrosis* [117].

Witamina K

Iniekcje witaminy K (roztwór olejowy) powodują (rzadko) w miejscu wstrzyknięć długo utrzymujące się ogniska przypominające *morphea* [118], w których w badaniu histopatologicznym stwierdza się głęboką kolagenizację oraz nacieki limfocytowe z obecnością eozynofiliów [119]. Zmiany rozwijały się w ciągu 2–4 tygodni od iniekcji i obserwowano je głównie u chorych z marskością wątroby [120]. U pojedynczych pacjentów stwierdzono dodatnie późne testy z witaminą K, co, zdaniem Janinn-Mercier i wsp. [119], przemawia za tym, że zmiany skórne mogły powstawać na drodze immunologicznej, natomiast nie daje odpowiedzi na pytanie, czy jest to prawdziwa twardzina, czy są to zmiany twardzinopodobne.

Inne leki

W grupie twardziny indukowanej innymi lekami ważny wydaje się, opisany przez autorów japońskich, przypadek twardziny wywołanej interferonem α stosowanym z powodu wirusowego zapale-

nia wątroby typu C [99]. Dotyczył on 66-letniej chorej, u której po roku leczenia interferonem wystąpił objaw Raynauda, a następnie rozwinęły się uogólnione stwardnienia skóry odpowiadające *sclerodermia diffusa*. W surowicy pacjentki stwierdzono wysokie miano (640) ANA o niezidentyfikowanej swoistości, a obraz histopatologiczny wycinka ze zmian na przedramieniu odpowiadał twardzinie. Przypadek ten spełniał ogólnie przyjęte kryteria rozpoznawania twardziny układowej [121].

PODSUMOWANIE

Jak wynika z przedstawionych danych, leki mogą prowokować, ujawniać lub zaostrzać CTD. Najczęściej są to przypadki toczenia rumieniowatego, rzadziej DM i twardziny. Przypadki CTD indukowane lekami nie są częste. W ciągu wieloletniej pracy autorki niniejszej publikacji w Klinice Dermatologicznej obserwowano kilka przypadków DILE (głównie DISCLE), jeden przypadek zmian skórnych odpowiadających *pseudodermatomyositis* u pacjentki leczonej przewlekle hydroksymocznikiem oraz pojedyncze przypadki *morphea*, w których zmiany rozwinęły się w miejscu wstrzyknięcia bliżej nieznanymi lekami. Problem polekowych CTD staje się niezwykle ważny nie tylko dlatego, że na liście leków indukujących znajdują się preparaty szeroko stosowane (antybiotyki, statyny, leki przeciwgrzybicze), ale także nowe leki biologiczne (inhibitory TNF- α), które wchodzi obecnie w Polsce do praktyki klinicznej, co może mieć wpływ na zwiększenie częstości występowania polekowych przypadków CTD, z którymi chorzy trafiają do dermatologów.

Piśmiennictwo

- Kulczycka L., Kierstan M.K., Sysa-Jędrzejowska A., Robak E.: Toczeń indukowany lekami a układowy toczeń rumieniowaty. *Przegl Lek* 2007, 64, 509-514.
- Hess E.: Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988, 318, 1460-1462.
- Ozcarakar Z.B., Yalcinkaya F., Odek C., Ekim M.: Oxcarbazepine and valproic acid-induced lupus in a 7-year-old boy. *Acta Paediatr* 2008, 97, 1000-1001.
- Rubin R.L.: Drug-induced lupus. (w:) Dubois lupus erythematosus. D.J. Wallace, B.H. Hahn (red.), Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006, 870-900.
- Hoffman B.J.: Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Derm Syphilol* 1945, 51, 190-192.
- Dustan H.P., Taylor R.D., Corcoran A.C.: Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment. *JAMA* 1954, 154, 23-29.
- Perry H.M., Schroeder H.A.: Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline). *JAMA* 1954, 154, 670-673.
- Ladd A.T.: Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1962, 267, 1357-1358.
- Sanford H.S., Michaelson A.K., Halpern M.M.: Procainamide induced lupus erythematosus. *Dis Chest* 1967, 51, 172-176.
- Lindqvist T.: Lupus erythematosus disseminatus after administration of mesantoin. Report of two cases. *Acta Med Scand* 1957, 158, 131-138.
- Marzano A.V., Vezzoli P., Crosti C.: Drug-induced lupus: an update on its dermatological aspects. *Lupus* 2009, 18, 935-940.
- Margolis D.J., 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, 540-546.
- Vedove C.D., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G.: Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009, 301, 99-105.
- Cambridge G., Wallace H., Bernstein R.M., Leaker B.: Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994, 33, 109.
- Yung R.L., Johnson K.J., Richardson B.C.: New concepts in the pathogenesis of drug induced lupus. *Lab Invest* 1995, 73, 746-759.
- Klareskog L., Wajdula J., Yeh P.: Low autoantibody and anti-etanercept antibody formation and lack of impact on clinical outcomes after five years of treatment with etanercept in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 52 (supl), S543.
- van Rijthoven A.V., Bijlsma J.W., Cannin M., Derksen R.H., van Roon J.A.: Onset of systemic lupus erythematosus after conversion of infliximab to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis with a pre-existing anti-dsDNA antibody level. *Rheumatology* 2006, 45, 1317-1319.
- Griem P., Wulfeling M., Sachs B., Gonzalez J.B., Gleichmann E.: Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise. *Immunol Today* 1998, 19, 131-141.
- Williams D.P., Pirmohamed M., Naisbitt D.J., Utrecht J.P., Park B.K.: Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000, 58, 207-216.
- Hess D.A., Sisson M.E., Suria M.J., Wisman J., Puvanensingham R., Madrenas J. i inni: Cytotoxicity of sulfonamide reactive metabolites: apoptosis and selective toxicity of CD8+ cells by the hydroxylamine of sulfamethoxazole. *FASEB J* 1999, 13, 1688-1698.
- Kretz-Rommel A., Duncan S.R., Rubin R.L.: Autoimmunity caused by disruption of central T cell tolerance: a murine model of drug-induced lupus. *J Clin Invest* 1997, 99, 1888-1896.
- Kretz-Rommel A., Rubin R.L.: Disruption of positive selection of thymocytes causing autoimmunity. *Nat Med* 2000, 6, 298-305.
- Yung R.L., Quddus J., Chrisp C.E., Johnson K.J., Richardson B.C.: Mechanism of drug-induced lupus. I. Cloned Th2 cells modified with DNA methylation inhibitors in vitro cause autoimmunity in vivo. *J Immunol* 1995, 154, 3025-3035.
- Yung R.L., Chang S., Hemati N., Johnson K.J., Richardson B.C.: Mechanism of drug-induced lupus. IV. Comparison of procainamide and hydralazine with analogs in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 1436-1443.
- Rubin R.L., Teodorescu M., Beutner E.H., Plumett R.W.: Complement-fixing properties of antinuclear antibodies distinguish drug-induced lupus from systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004, 13, 249-256.
- Reed B.R., Huff J.C., Jones S.K., Orton P.W., Lee L.A., Norris D.A.: Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Int Med* 1985, 103, 49-51.

27. **Utrecht J.:** Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology* 2005, 4, 309-314.
28. **Srivastava M., Rencic A., Diglio G., Santana B.S., Bonitz B.S., Watson R. i inni:** Drug-induced, Ro/SSA positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003, 139, 45-49.
29. **Sonthaimer R.D., Henderson C.L., Grau R.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.
30. **Antonov D., Kazandjieva J., Etugov D., Gospodinov D., Tsankov N.:** Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004, 22, 157-166.
31. **Marzano A.V., Ramoni S., Del Papa N., Barbareschi M., Alessi E.:** Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus* 2008, 17, 320-331.
32. **Callen J.P.:** Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 315-316.
33. **Amerio P., Innocente C., Feliciani C., Angelucci D., Gambi D., Tulli A.:** Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 281-283.
34. **Suchak R., Benson K., Swale V.:** Statin-induced Ro/SSA positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 589-591.
35. **Noel B.:** Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *JEADV* 2007, 21, 17-24.
36. **Dam C., Bygum A.:** Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2008, 88, 87-89.
37. **Opalińska M., Błaszczuk M.:** Zmiany skórne związane z terbinafiną: opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 59-64.
38. **Lorentz K., Boiken N., Goerd S., Goebeler M.:** Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by terbinafine: case report and review of literature. *JDDG* 2008, 6, 823-827.
39. **Reich A., Białynicki-Birula R., Szepietowski J.C.:** Drug-induced cutaneous lupus erythematosus resulting from ticlopidine. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1112-1114.
40. **Costa M.F., Said N.R., Zimmermann B.:** Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alfa agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 37, 381-387.
41. **Bentley D.D., Graves J.E., Smith D.I., Hefferman M.P.:** Efalizumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 242-243.
42. **Yoshimasu T., Hiroi A., Uede K., Furukawa F.:** Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesion induced by uracil-tegafur. *Eur J Dermatol* 2001, 11, 54-57.
43. **Schneider S.W., Staender S., Schluter B., Luger T.A., Bonsmann G.:** Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 2006, 142, 115-116.
44. **Arrue I., Saiz A., Ortiz-Romero P.L., Rodriguez-Peralto J.L.:** Lupus-like reaction to interferon at the injection site: report of five cases. *J Cut Pathol* 2007, 34 (suppl. 1), 18-21.
45. **Conroy M., Sewell L., Miller O.F., Ferringer T.:** Interferon-beta injection site reaction: review of the histology and report of lupus like pattern. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, S48-S49.
46. **Gono T., Matsuda M., Shimojima Y., Kaneko K., Murata H., Kieda S.:** Lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis) induced by interferon-beta in a multiple sclerosis patient. *J Clin Neurosc* 2007, 14, 997-1000.
47. **Borchers A.T., Keen C.L., Gershwin M.E.:** Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci* 2007, 1108, 166-182.
48. **Ferraccioli G.F., Assaloni R., Perin A.:** Drug-induced systemic lupus erythematosus and anti TNF alfa blockers. *Lancet* 2002, 24, 360.
49. **Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Soto M.J., Cuadrado M.J., Khamashta M.A.:** Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2008, 22, 847-861.
50. **Ali Y., Shah S.:** Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 2002, 137, 625-626.
51. **Diri E., Tello W., Nugent K.:** Infliximab-induced SLE-like syndrome involving lung and pleura. *Lupus* 2007, 16, 764-766.
52. **Shakoor N., Michalska M., Harris C.A., Block J.A.:** Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002, 359, 579-580.
53. **Cairns A.P., Duncan M.K., Hinder A.E., Taggart A.J.:** New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61, 1031-1032.
54. **Neradova A., Stam F., van der Berg J.G., Bax W.A.:** Etanercept-associated SLE with lupus nephritis. *Lupus* 2009, 18, 667-668.
55. **Sheth N., Greenblatt D., Patel S., Acland K.:** Adalimumab-induced cutaneous lupus. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 593-594.
56. **Martin J.M., Ricart J.M., Alacer J., Rausell N., Arana G.:** Adalimumab-induced lupus erythematosus. *Lupus* 2008, 17, 676-678.
57. **Durox H., Sparsa A., Loustaud-Ratti V., Prey S., GONDAN G., Manea P. i inni.:** Efalizumab-induced lupus-like syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008, 88, 270-271.
58. **Misery J., Perrot J.L., Gentil-Perret A., Pallot-Prades B., Cambazard F., Alexander C.:** Dermatological complications of etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002, 146, 334-335.
59. **Stratigos A.J., Antoniou C., Stramathioudaki S., Avgerinou G., Tsega A., Katsambas A.:** Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29, 150-153.
60. **Abourazzak F.E., Guggenbuhl P., Pedriger A., Meadeb J., Condo-Cocley N., Chevrant-Breton J. i inni.:** Cutaneous lupus induced by etanercept in rheumatoid arthritis. *Rev Med Int* 2008, 28, 744-747.
61. **Borg E., Isenberg D.A.:** Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 61-66.
62. **Caramaschi P., Biasi D., Colombatti M., Pieropan S., Martinelli N., Carletto A. i inni.:** Anti-TNF alfa therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006, 26, 209-214.
63. **Kocharla L., Mongey A.B.:** Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF alpha inhibitor to another? *Lupus* 2009, 18, 169-171.
64. **Wang C.R., Chuang C.Y., Chen C.Y.:** Drug allergy in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993, 20, 399-400.
65. **Petri M., Allbritton J.:** Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case control study. *J Rheumatol* 1992, 19, 265-269.
66. **Wallace D.J., Dubois E.L.:** Drugs that exacerbate and induce systemic lupus erythematosus. [w:] *Dubois lupus erythematosus*. D.J. Wallace, E.L. Dubois (red.). wyd. III, Lea & Febiger 1987, 450-469.
67. **Alarcon-Segovia D.:** Drug induced lupus syndrome. *Mayo Clin Proc* 1967, 44, 664-681.

68. **Crowson A.N., Magro C.M., Dawood M.R.:** A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *J Cutan Pathol* 2000, 27, 505-515.
69. **Magro C.M., Crowson A.N., Ferri C.:** Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body changes. *Hum Pathol* 2007, 38, 42-49.
70. **Seidler A.M., Gottlieb A.B.:** Dermatomyositis induced by drug therapy: a review of case reports. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 872-880.
71. **Klopstock T.:** Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008, 21, 590-595.
72. **Pan Y., Chong A.H., Williams R.A., Green J., Sinclair R.:** Omeprazole-induced dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2006, 154, 557-558.
73. **Hall H.A., Zimmermann B.:** Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor alfa inhibitor. *Arthritis Rheum* 2006, 55, 982-984.
74. **Vassallo C., Passamonti F., Merante S., Ardigo M., Nalli G., Mangiacavalli S. i inni:** Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26, 141-148.
75. **Yoshida K., Saito M., Amagai M., Ikeda Y.:** Gottron-like papules induced by hydroxyurea. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30, 191-192.
76. **Oskay T., Kutluay L., Ozyilkan O.:** Dermatomyositis-like eruption after long-term hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Eur J Dermatol* 2002, 12, 586-588.
77. **Dacey M.J., Callen J.P.:** Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 439-441.
78. **Bahadoran P., Castanet J., Lacour J.P., Perrin C., del Guidice P., Mannocci N. i inni:** Pseudodermatomyositis induced by long-term hydroxyurea therapy: report of two cases. *Br J Dermatol* 1996, 134, 1161-1163.
79. **Noël B.:** Autoimmune disease and other potential side-effects of statins. *Lancet* 2004, 363, 2000.
80. **Blanco-Colio L.M., Villa A., Ortego M., Hernandez-Presa M.A., Pascual A., Plaza J.J. i inni:** 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by down regulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 2002, 161, 17-26.
81. **Chapman-Shimshoni D., Yuklea M., Radnay J., Shapiro H., Lishner M.:** Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol* 2003, 31, 779-783.
82. **Fehr T., Kahlert C., Fierz W., Joller-Jemelka H.I., Riesen W.F., Rickli H. i inni:** Statin-induced immunomodulatory effects on human T cells in vivo. *Atherosclerosis* 2004, 175, 83-90.
83. **Wallace C.S., Mueller B.A.:** Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. *Ann Pharmacol* 1992, 26, 190-192.
84. **Norman D.J., Illingworth D.R., Munson J., Hasenpud J.:** Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 1988, 318, 46-47.
85. **Rodriguez-Garcia J.L., Serrano Commino M.:** Lovastatin-associated dermatomyositis. *Postgrad Med J* 1996, 72, 694.
86. **Inhoff O., Pritsch W.K., Paredes B.E., Goerdts S., Goebeler M.:** Simvastatin-induced amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2009, 161, 206-208.
87. **Baer A.N., Wortmann R.L.:** Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 67-73.
88. **Uzel G., Pachman L.M.:** Cytokines in juvenile dermatomyositis pathophysiology: potential and challenge. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15, 691-697.
89. **Hengstman G.J., van den Hoogen F.H., Barrera P., Netea M.G., Pieterse A., van de Putte B.G. i inni:** Successful treatment of dermatomyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alfa: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003, 50, 10-15.
90. **Huber A., Gaffal E., Bieber T., Tuting T., Wenzel J.:** Treatment of recalcitrant dermatomyositis with efalizumab. *Acta Derm Venereol* 2006, 86, 254-255.
91. **Imperato A.K., Smiles S., Abramson S.B.:** Long-term risks associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 43, 2368-2377.
92. **Dourmishev A.L., Dourmishev L.A.:** Dermatomyositis and drugs. *Adv Exp Med Biol* 1999, 455, 187-191.
93. **Riuz-Genao D.P., Sanz-Sanchez T., Bartolome-Gonzales B., Fernandez-Herrera J., Garcia-Diez A.:** Dermatomyositis-like reaction induced by chemotherapeutic agents. *Int J Dermatol* 2002, 41, 885-887.
94. **Kawachi Y., Koine Y., Kano T., Furuta J., Fujisawa Y., Nakamura Y. i inni:** Paraneoplastic dermatomyositis triggered and exacerbated by oral 5-fluorouracil administration. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 195-196.
95. **Akiyama C., Osada A., Sou K., Yasaka N., Ohtake N., Furue M. i inni:** A case of dermatomyositis triggered by tegafur. *Acta Derm Venereol* 1997, 77, 490.
96. **Alvarez F., Pagot C., Vabre-Latre C.M., Uro-Coste E., Paul C., Chaix Y. i inni:** Carbimazole-induced juvenile dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2008, 158, 196-197.
97. **Magro C.M., Schaefer J.T., Waldman J., Knight D., Seilstad K., Hearne D.:** Terbinafin-induced dermatomyositis: a case report and literature review of drug-induced dermatomyositis. *J Cutan Pathol* 2008, 35, 74-81.
98. **Jabłońska S., Majewski S.:** Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, 284-290.
99. **Tahara H., Kojami A., Hirokawa T., Oyama K., Naganuma A., Maruta S. i inni:** Systemic sclerosis after interferon alphacon-1 therapy for hepatitis C. *Int Med* 2007, 46, 473-476.
100. **Marie I., Joly P., Courville P., Levesque H.:** Pseudosystemic sclerosis as a complication of recombinant human interleukin 2 (adesleukin) therapy. *Br J Dermatol* 2007, 156, 182-183.
101. **Peroni A., Zini A., Braga V., Colato C., Adami S., Girolomoni G.:** Drug-induced morphea: report of a case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 125-129.
102. **Landau M., Brenner S., Gat A., Klausner J.M., Gutman M.:** Reticulate scleroderma after isolated limb perfusion with melphalan. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 1011-1012.
103. **Cohen I.S., Mosher M.B., OKeefe E.J., Klaus S.N., DeConti R.C.:** Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol* 1973, 107, 553-555.
104. **Finch W.R., Rodnan G.P., Buckingham R.B., Prince R.K., Winkelstein A.:** Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980, 7, 651-659.
105. **Kerr L.D., Spiera H.:** Scleroderma in association with the use of bleomycin: report of 3 cases. *J Rheumatol* 1992, 19, 294-296.
106. **Cortina P., Garrido J.A., Thomas J.F., Unamuno P., Armijo M.:** Flagellate erythema from bleomycin. *Dermatologica* 1990, 180, 106-109.
107. **Yamamoto T., Yokozeki H., Nishioka K.:** Dermal sclerosis in the lesional skin of flagellate erythema (scratch dermatitis) induced by bleomycin. *Dermatology* 1998, 197, 399-400.

108. **Yamamoto T., Eckes B., Krieg T.:** Bleomycin increases steady-state levels of type I collagen, fibronectin and decorin mRNAs in human skin fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 2000, 292, 556-561.
109. **Clark J.C., Stracher B.C., Uitto J.:** Bleomycin-induced synthesis of type I procollagen by human lung and skin fibroblasts in culture. *Biochem Biophys Acta* 1980, 631, 359-370.
110. **Yamamoto T., Takagawa S., Katayama I., Yamazaki Y., Shinkai H., Nishioka K.:** Animal model of sclerotic skin. I: Local injections of bleomycin induce sclerotic skin mimicking scleroderma. *J Invest Dermatol* 1999, 112, 456-462.
111. **Shibusawa Y., Negishi I., Tabata Y., Ishikawa O.:** Mouse model of dermal fibrosis induced by one-time injection of bleomycin-poly(L-lactic acid) microspheres. *Rheumatol* 2008, 47, 454-457.
112. **Pazdur R., Kudelka A.P., Kavanagh J.J., Cohen P.R., Raber M.N.:** The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer Treat Rev* 1993, 19, 351-386.
113. **Haldar S., Basu A., Croce C.M.:** Bcl 2 is the guardian of microtubular integrity. *Cancer Res* 1997, 57, 229-233.
114. **Itoh M., Yanaba K., Kobayashi T., Nakagawa H.:** Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007, 156, 363-367.
115. **Kono T., Ishii M., Negoro N., Taniguchi S.:** Scleroderma-like reaction induced by uracyl-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 519-520.
116. **Palestine R.F., Millns J.L., Spigel G.T., Schroeter A.L.:** Skin manifestations of pentazocine abuse. *J Am Acad Dermatol* 1980, 2, 47-55.
117. **Jain A., Bhattacharya S.N., Baruah S.A., Bhatia A.:** Pentazocine induced widespread cutaneous and myo-fibrosis. *J Dermatol* 1999, 26, 368-370.
118. **Sanders M.N., Winkelmann R.K.:** Cutaneous reactions to vitamin K. *J Am Acad Dermatol* 1988, 19, 699-704.
119. **Janinn-Mercier A., Mossar C., Souteyrand P., Bourges M.:** Subcutaneous sclerosis with fasciitis and eosinophilia after phytonadione injections. *Arch Dermatol* 1985, 121, 1421-1423.
120. **Texier L., Gendre P., Gauthier Y., Surleve-Bazeille J.E., Boineau D.:** Hypodermes sclerodermiformes lombo-fessiers induites par des injections medicamenteuses intramusculaires associees a la vitamin K1. *Ann Dem Syphiligr* 1972, 99, 363-371.
121. **Le Roy E., Black C., Fleischmajer R., Jabłońska S., Krieg T., Medsger T. i inni:** Scleroderma (systemic sclerosis): classification subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15, 202-205.

Otrzymano: 7 IV 2010 r.

Zaakceptowano: 4 V 2010 r.