

سندرم لوپوئید یا تروژن در نتیجه تجویز ایزونیاژید گزارش يك مورد

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۶ ، صفحه ۴۷۰ ، ۱۳۵۲

دکتر فیروز پناهی *

و اولین مورد، در سال ۱۹۵۸ توسط Franchesti منتشر شده است. بعداً Bickeres و همکارانش در سال ۱۹۶۱، گزارشی از احوال مردی مبتلا به سل ریه را منتشر کرده اند که تحت درمان با ایزونیاژید و پاس قرار گرفته و در ضمن گرفتار هپاتیت، انفارکتوس میوکارد و علائم عمومی لوپوس و بالاخره سلول LE در خون بوده است. Bickeres فکر میکرد که بیشتر پاس ایجاد این سندرم را کرده است ولی عقیده داشت که نقش ایزونیاژید را نیز نمی توان کاملاً ندیده گرفت.

بعداً Zingale و همکارانش در سال ۱۹۶۳، شرح حال مرد ۶۱ ساله ای را منتشر کرده اند که سندرم لوپوئید نوزاد، پانزده ماه بعد از تجویز ایزونیاژید (۴۰۰ میلیگرم در روز) توأم با پاس و استرپتومیسین ایجاد شده بود. این داروها برای درمان سل کبد (که از نظر هیستولوژی، تشخیص تأیید شده) تجویز گردیده بود. در این بیمار سندرم لوپوئید بصورت پولی آتریت التهابی مفاصل مچ دست، آرنج، زانوها و مچ پاها توأم با تب و آستنی و يك پلورزی دوطرفی غیرسلی تظاهر کرده بود. تجسس سلولهای LE در هفت آزمایش بی درپی مثبت و همچنین وجود آنتی کورهای ضد هسته بوسیله ایمنوفلورسانس مسلم شده بود. در این موقع معالجه ضد سلی این بیمار قطع و معالجه با پردنیزون بمدت کوتاه انجام میگردد و هفت ماه بعد از قطع ایزونیاژید، کلیه علائم بالینی و بیولوژیکی لوپوس از بین میروند.

تعریف و مقدمه: سندرمهای لوپوئید یا تروژن به سندرمهایی اطلاق می شود که در نتیجه تجویز بعضی از داروها، علائمی شبیه لوپوس حاد منتشر در نزد بیمار ایجاد می کنند که در اشکال بالینی شدید به هیچوجه قابل تفکیک از لوپوس حاد منتشر نمی باشد.

سندرم لوپوئید بالینی و بیولوژیکی میتواند در نتیجه تجویز داروهای متعدد ایجاد شود، از آن جمله میتوان داروهای زیر را نام برد:

- ۱- هیدرآلازین
- ۲- هیدآنتوئین و اتوسو کسمید (éthosuccimide)
- ۳- پروکائینامید (Procaïnamide)
- ۴- فینل بوتازون
- ۵- ایزونیاژید

بالاخره جدیداً گزارشهایی منتشر شده است که این سندرم در نتیجه تجویز داروهای ضد حاملگی (۱۲) و همچنین تجویز د-پنی سیلامین D. Penicillamine در جریان معالجه بیماری ویلسون دیده شده است (۱۱).

Lec و Siegle (۲۵) بر اساس بررسیهایی که روی ۱۱۹۳ بیمار مبتلا به لوپوس انجام داده اند معتقدند که ۳ تا ۱۲ درصد لوپوسهای حاد منتشر منشاء دارویی دارند.

در این مقاله فقط سندرمهای لوپوئیدی که در نتیجه تجویز ایزونیاژید ایجاد میشود مورد بررسی قرار خواهیم داد.

سندرمهای لوپوئید دارویی در نتیجه تجویز ایزونیاژید سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید فوق العاده نادر است

* مرکز پزشکی پهلوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

درسال ۱۹۶۵ Cannat و Seligmann (۸ و ۹) دریک مطالعه سیستماتیک مشاهده میکنند که در بیماران مبتلا به سل که تحت درمان با ایزونیاژید قرار گرفته‌اند، آنتی کورهای ضدهسته باروش ایمنو فلورسانس بمقدار غیرطبیعی وجود دارد.

درسال ۱۹۶۷ Auquier و همکارانش (۴) مورد دیگری از سندرم لوپیک واضح توأم با تظاهرات جلدی در نتیجه تجویز ایزونیاژید را منتشر ساختند و بالاخره در همین سال Kahn و De Seze و Debeyre (۱۵) شش مورد دیگر سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید منتشر کرده‌اند و مؤلفان اخیر به ویژه اشکال رماتیسمی سندرم لوپوئید را که بی تظاهرات احشائی بوده و در نتیجه تجویز ایزونیاژید به وجود آمده است، مورد بررسی دقیق قرار داده‌اند. از ۱۹۶۷ تا ۱۹۷۳ موارد دیگری از این قبیل دیده شده است (۱۷) و (۱۸ و ۱۹)، بطوریکه امروزه تا آنجائیکه ما اطلاع داریم ۳۱ مورد سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید در مطبوعات جهان انتشار یافته است.

در سال ۱۳۵۰ ما توانستیم موردی از نوع سندرم لوپوئید ناشی از تجویز ایزونیاژید را تحت مطالعه قرار دهیم که این بررسی بمدت دو سال ادامه یافته است و شرح حال بیمار حائز نکات بالینی جالبی است که در زیر می‌آید.

شرح حال بیمار

بیمار زنی است ۳۲ ساله که در مهرماه ۱۳۵۰، بعات دردهای شدید مفاصل بین فالانژی انگشت سبابه و میانی و زانوی راست و مچ پای چپ از طرف یکی از همکاران متخصص بیماریهای ریه و سل معرفی گردید.

بیمار از ۱۲ ماه پیش بعلت سل ریه توسط همکار ما تحت درمان با ایزونیاژید (۵۰۰ میلیگرم) و پاس و استرپتومیسین قرار میگیرد. در سابقه بیمار کوچکترین تظاهرات رماتیسمی وجود ندارد و در مدت این ۱۲ ماه نیز کوچکترین شکایتی از نظر مفصلی نداشته است تا اینکه دو هفته قبل درد مفاصل ابتدا از مچ دستها شروع شده و بعداً مفاصل بین فالانژی ابتدائی انگشتان سبابه و میانی دست راست و بعداً زانوی راست و بالاخره مچ پای چپ را فرا می‌گیرد. ابتدا بیمار توسط همکار ما تحت درمان با آسپرین و اندومتاسین قرار میگیرد که در تخفیف دردها تأثیر چندانی نمی‌کند.

در معاینه‌ای که از بیمار در این تاریخ بعمل آمد، علائم پولی آرتریت التهابی در مفاصل مبتلا وجود داشت و همچنین تجمع مایع در زانوی راست بطور واضحی نمایان بود. آزمایش پر توشناسی بجز تورم خفیف نسوج نرم عارضه دیگری را نشان نمی‌داد. آزمایش‌های بیولوژیکی

بسیار رفتن سرعت سدیماتاسیون (۴۰ میلیمتر در ساعت اول) و لکوپنی خفیف (۴۲۰۰ گلبول سفید در هر میلیمتر مکعب) را نشان میداد. آزموهای لاتکس و والرروز (Waler - Rose) منفی بود ولی در خون محیطی بمقدار فراوان سلول LE وجود دارد. اندازه گیری آنتی کورهای ضدهسته برای ممکن نگردید. مقدار آنتی استرپتولیزین‌ها طبیعی بود امتحان مایع مفصل زانو نشان داد که مایع از نوع التهابی بوده و متجاوز از ۱۰۰۰۰ گلبول سفید در هر میلیمتر مکعب، با ۷۵٪ پولی نوکلتر، وجود داشت. تعداد راگوسیتها (Ragocyte) ۴٪ و تجسس آنکلوژیونهای ویروسی منفی بود. اندازه گیری کومپلمان همولیتیک Complément hémolytique چه در خون و چه در مایع مفصلی برای ما امکان پذیر نشد. پونکسیون بیوپسی پرده سینوویال زانو که با دستگاه بولی و بیگل انجام گردید علامت يك سینوویت غیر اختصاصی را نشان میداد. الکتروفورزهپیر گاما گلبولینمی خفیف را نشان میداد، واکنش‌های سرولوژی سیفیلیس منفی بود. در مقابل این منظره بلافاصله فکر ما متوجه سندرم لوپیک در نتیجه تجویز ایزونیاژید شد و به همکار متخصص بیماریهای سل و ریه پیشنهاد گردید که در صورت امکان درمان با ایزونیاژید قطع شود و همکار ما ایزونیاژید را قطع و بجای آن ریفامپین سین تجویز کرد.

از نظر رماتیسمی بلافاصله بیمار تحت درمان با کلروکین (۳۰۰ میلیگرم در روز) و پردنیزون (۱۵ میلیگرم در روز) قرار گرفت که نتایج این درمان فوق‌العاده رضایت بخش بود بطوریکه در مدت يك هفته علائم بالینی تظاهرات مفصلی از بین رفتند و هید آرتروز زانو بکلی خوب شد ولی در امتحان خون همچنان بمقدار فراوان سلول LE وجود داشت ولی سرعت سدیماتاسیون طبیعی شده و لوکوپنی ناپدید گردیده بود. بلافاصله بعد از ناپدید شدن علائم بالینی، پردنیزون بطور تدریجی قطع گردید ولی درمان با کلروکین چهار هفته دیگر ادامه یافت و بعداً کلروکین نیز قطع شد. در این موقع بیمار کوچکترین علامت بالینی تظاهرات مفصلی را نداشت ولی امتحان خون همچنان سلولهای LE را نشان میداد. از آن تاریخ بیمار مرتباً يك بار در ماه تحت کنترل بود و کوچکترین شکایتی از درد مفاصل نمی‌کرد و امتحان بالینی رماتیسمی کاملاً طبیعی بود. در بررسی‌های بیولوژیک، تمام آزمایش‌ها طبیعی بود و فقط سلولهای LE همچنان وجود داشت، ولی تعداد این سلولها هر ماه کمتر از ماه گذشته بود بطوریکه در شهریور ۱۳۵۱ به ندرت سلول LE وجود داشت و در آبان ماه همان سال یعنی تقریباً ۱۳ ماه بعد از قطع ایزونیاژید سلول LE دیگر بهیچوجه پیدا نشد و از آن تاریخ بیعد با وجود اینکه هر ماه بیمار تحت کنترل بالینی و بیولوژی قرار گرفته است بهیچوجه در امتحان خون محیطی سلول

LE وجود ندارد و از نظر رماتیسمی و دیگر علائم احشائی لوپوس هیچگونه آثاری در این بیمار دیده نمی‌شود.

بطور خلاصه ۱۲ ماه بعد از درمان ضد سلی در نزد يك زن جوان ۳۲ ساله، علائم پولی آرتريت الثهابی توأم با علائم بیولوژیک، لوپوس ایجاد میشود و با موافقت همکاری که سل بیمار را تحت درمان قرار داده بود، با احتمال وجود سندرم لوپیک یا ترورن، ایزونیاژید قطع و بیمار تحت درمان با پردنیزون و کلروکین قرار میگیرد و در مدت ۴ هفته این داروها نیز قطع میشوند و علائم بالینی لوپوس از بین میرود ولی علائم بیولوژی یعنی وجود سلول LE تا ۱۲ ماه در خون محیطی این بیمار همچنان باقی میماند و از آن بعد این علامت نیز بکلی ناپدید میگردد و کنترل‌های متعدد ماهانه کوچکترین نشانه بیولوژیکی و یا بالینی لوپوس را نشان نمی‌دهد.

بحث

در مورد این شرح حال سئوالات متعددی پیش می‌آید :

الف - آیا در نزد بیمار ما واقعاً سندرم لوپوئید یعنی سندرمی که از نظر بالینی و بیولوژیکی شبیه لوپوس حاد منتشر باشد وجود دارد؟

در گزارش‌هایی که قبل از سال ۱۹۶۷ منتشر شده بود مخصوصاً وسیله Zingele يك لوپوس حاد منتشر واضح گزارش گردیده است بدین معنی که پولی آرتريت الثهابی توأم با تظاهرات احشائی لوپوس بصورت پلورزی و پریکاردیت وجود داشته است. بعکس در مطالعات ما کوچکترین علائم احشائی و یا جلدی لوپوس وجود ندارد ولی این موضوع نه تنها در نزد بیمار ما بلکه در اکثر گزارش‌هایی که از سال ۱۹۶۷ بعد منتشر شده اند (۱۵)، (۱۷)، (۱۸)، و (۱۹) صادق میباشد، زیرا در حال حاضر منظره بالینی لوپوس حاد منتشر بی‌منشأ دارویی نیز با گذشته فرق دارد بدین معنی که در اکثر مواقع لوپوس حاد منتشر بی‌تظاهرات احشائی فقط دارای تظاهرات رماتیسمی است و علائم بیولوژی لوپوس، اجازه تشخیص این نوع اشکال بالینی را میدهد. بنابراین در بیمار ما سندرم لوپوس وجود دارد که با تظاهرات مفصلی توأم با علائم بیولوژی لوپوس، بی‌تظاهرات احشائی میباشد.

ب - شرح حالی که داده شد آیا واقعاً در کادر مرضی (Nosologique) سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید قرار میگیرد؟

بنظر میرسد که جواب این سؤال کاملاً مثبت است زیرا اولاً در سابقه بیمار هیچگونه تظاهرات رماتیسمی قبل از تجویز داروهای ضد سلی وجود نداشت و فقط ۱۲ ماه بعد از درمان با پاس و استر-پتومیسین و ایزونیاژید این سندرم ایجاد شده است و این سؤال

شاید پیش بیاید که پاس و یا استرپتومیسین در بروز این سندرم دخالت داشته باشند ولی بطور نسبتاً قاطع میتوان گفت که جواب این سؤال منفی است زیرا استرپتومیسین در خارج از درمان سل نیز در بیماریهای مختلف تجویز میشود و تاکنون در هیچ کدام از مقالات طبی گزارشی که استرپتومیسین بتواند سندرم لوپوئید تولید کند منتشر نشده است. راجع به پاس چون این دارو در اکثر مواقع در درمان سل توأم با ایزونیاژید داده میشود این سؤال پیش می‌آید که آیا پاس به تنهایی و یا با تشدید تأثیر یا ترورن ایزونیاژید می‌تواند در ایجاد سندرم لوپوئید مؤثر باشد. حتی (Bickers) و همکارانش در اولین گزارش خود در ایجاد سندرم لوپوئید به پاس بیشتر از ایزونیاژید مشکوک بودند ولی گزارش‌های بعدی که توسط مصنفان دیگر منتشر شد کاملاً نشان داد که در ایجاد سندرم لوپوئید فقط ایزونیاژید مؤثر بوده است، زیرا در بعضی از گزارش‌ها (۱۵) اولاً به بیمار پاس تجویز نشده بود ثانیاً در مطالعه (Cannat) (۸ و ۹ و ۱۰) ایزونیاژید در بین داروهای ضد سلی تنها دارویی است که موجب زیاد شدن آنتی کورهای ضدهسته میشود. در بیمار ما بعد از قطع ایزونیاژید و درمان کوتاه مدت سندرم لوپوئید علائم بالینی در مدت دو هفته بکلی از بین میروند، با وجود اینکه درمان با پاس همچنان ادامه می‌یابد.

پ - در شرح حال بیمار ما این سؤال نیز پیش می‌آید که آیا سندرم لوپوئید میتواند در نتیجه بیماری سل ایجاد شده باشد؟ بطور نادر چند ابرواسیون لوپوس حاد منتشر وجود دارد که با سل توأم است (۱۶). ولی اولاً تعداد این مشاهدات فوق‌العاده کم و قدیمی و قابل بحث است. ثانیاً در نزد بیمار ما ۱۲ ماه بعد از درمان سل که تقریباً ضایعات ریوی به عقیده همکار متخصص بیماریهای سل در حال بهبود کامل بود سندرم لوپوئید تظاهر کرده است. ثالثاً در بعضی از موارد (شرح حال شماره ۵). DEBEYRE و همکارانش (۱۵) با تشخیص اشتباهی يك سل ژنیال، بیمار تحت درمان با داروهای ضد سلی و ایزونیاژید قرار میگیرد و بنابراین در این بیمار فقط ایزونیاژید موجب سندرم لوپوئید گردیده بود و بیماری سل وجود نداشت. بنابراین میتوان گفت که ابرواسیون ما يك سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید بوده است.

ت - مطالعه شرح حال ما با گزارش‌های منتشر شده در مجلات علمی جهان نکات زیر را در مورد سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید روشن میسازد.

۱- شیوع بیماری: سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید فوق‌العاده نادر است و مخصوصاً با مقایسه با سندرمهای لوپوئید در نتیجه تجویز پروکائینامید یا هیدرالازین و یا هیدآنتوئین. این نکته کاملاً

به ثبوت رسیده است که اگر از نظر کیفی سندرم لوپوئید ایزونیاژید شبیه سندرم لوپوئید سایر داروها است ولی از نظر کمی کاملاً با آنها متفاوت میباشد. زیرا فقط ۳۱ مورد سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید منتشر شده است و تا آنجائیکه ما اطلاع داریم شرح و حال ما سی و دومین گزارش را تشکیل میدهد.

۲- شروع علائم بالینی سندرم لوپوئید بعد از تجویز ایزونیاژید متفاوت و از ۴ تا ۱۵ ماه گزارش شده است.

۳- علائم بالینی سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید در اغلب گزارشها منتشر شده، بیشتر از نوع رماتیسمی بوده و به صورت یک پولی آرتریت التهابی شبیه پولی آرتریت روماتوئید تظاهر کرده است. تظاهرات احشائی شبیه لوپوس سیستمیک نادر بوده، مخصوصاً تظاهرات کلیوی مشاهده نشده و تظاهرات جلدی نیز استثنائی است (یک مورد فقط گزارش شده است) (۴).

۴- علائم بیولوژیک - سرعت سدیما تاسیون متغیر بوده و در اکثر مشاهدات زیادتر از حد معمول میباشد (بین ۲۰ تا ۱۱۴ میلیمتر در ساعت اول) علائمی مثل لوکوپنی و هیپرگاماگلوبولینمی مثبت شدن کاذب واکنشهای سرولوژیکی سیفلیس کاملاً ثابت نیست. وجود فاکتور روماتوئید در سرم خون در بعضی از ابرسواسیونها ذکر شده است (۱۵). ولی مهم ترین علامت بیولوژیکی که وجود سندرم لوپوئید را مسلم کرده، وجود سلولهای LE است که در تمام گزارشها ذکر شده و همچنین وجود آنتی کورهای ضد هسته است که این علامت در اغلب گزارشها وجود دارد. ولی در بعضی از بیماران با وجود سلول LE آنتی کورهای ضد هسته طبیعی بودند (۱۸).

۵- سیر سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید از نظر بالینی و بیولوژیکی کاملاً متفاوت است بدین معنی که از نظر بالینی علائم بعد از قطع دارو و تجویز آنتی مالاریکهای صناعی و یا کورتی-کوئیدها در عرض چند هفته از بین میروند ولی از نظر بیولوژیکی بعکس ماهها و گاهی سالها طول میکشد تا اختلالات ایمنولوژیک ناپدید شود (در بیمار ما ۱۲ ماه و در مشاهدات دوبر و همکارانش ۲۹ ماه و نیم طول کشیده است تا اختلالات ایمنولوژیک از بین برود).

پاتوژنی

سندرم لوپوئید که در نتیجه تجویز ایزونیاژید ایجاد میشود از نظر پاتوژنی همان مسائلی را که سایر داروهائیکه لوپوس یا تروژن ایجاد میکنند پیش می آورد. زیرا شباهت ترکیب شیمیائی ایزونیاژید با هیدرالازین و پروکائینامید توسط مؤلفان مختلف ذکر شده است. فرضیه های مختلفی برای پاتوژنی لوپوسها یا تروژن ذکر شده که بطور اختصار اشاره میشود.

۱- حساسیت بیش از حد Hypersensibilisation اورگانسم نسبت به دارو.

۲- تشکیل یک کمپلکس آنتی ژنیک در نتیجه ترکیب دارو با بعضی از پروتئین سلولی (۲۹).

۳- آشکار شدن لوپوس در افرادی که قبلاً زمینه بخصوصی داشته اند. امروزه ثابت شده است که این داروها بعضی مواقع بی آنکه ایجاد علائم بالینی بنمایند آنتی کورهای ضد هسته ای درست میکنند و این امر مخصوصاً در مورد پروکائینامید کاملاً بررسی شده است (۶ و ۷ و ۱۳ و ۱۸ و ۲۸). مطالعات Seligmann و Cannat (۸ و ۹) نشان داده است که ایزونیاژید نیز ایجاد آنتی کور ضد هسته می کند و این مؤلفان معتقدند که وفور ایجاد آنتی کورهای ضد هسته در مبتلایان به بیماری سل که تحت درمان با ایزونیاژید هستند ۲۰٪ در مقابل ۴٪ مسلولین دیگر قبل از شروع درمان با ایزونیاژید میباشد.

به عقیده Alarcon - Cegovia ایزونیاژید در نتیجه یک اثر رسمی مستقیم روی نوکلئوپروتئینها باعث ایجاد آنتی کورهای ضد هسته میشود ولی به عقیده این مؤلف فقط این داروها در بعضی از افراد که زمینه مخصوص لوپوسی (دیابتز لوپیک) دارند باعث ایجاد سندرم لوپوئید میشود و شدت علائم سندرم لوپوئید از یک طرف مربوط به قدرت دارو است (ظاهراً هیدرالازین از تمام داروهای دیگر از این نظر مؤثرتر است) و از طرف دیگر مربوط به شدت دیابتز لوپوسی است که نسبت به افراد مختلف متفاوت میباشد. اگر در بعضی افراد فقط تظاهرات سندرم لوپوئید ایمنولوژیک بی علائم بالینی است در افراد دیگر علائم خیلی پر سر و صدا و علائم بالینی با تظاهرات مفصلی و گاهی احشائی توأم میباشد و به عقیده بعضی از مؤلفان زمینه ارثی در ایجاد دیابتز لوپوسی مؤثر است بطوریکه Lappat (۲۴) در ۸ تن از افراد خانواده مبتلایان به لوپوس پروکائینامیدی سه بار آنتی کور ضد هسته و یک دفعه سلول LE پیدا کرده است.

نتیجه و خلاصه

ایزونیاژید نیز جزء داروهائی است که میتواند ایجاد سندرم لوپوئید دارویی کند که کم و بیش از نظر بالینی و بیولوژی شبیه لوپوس حاد منتشر میباشد. چون ترکیب شیمیائی ایزونیاژید شبیه هیدرالازین و پروکائینامید میباشد. این دوداروی اخیر مدتهاست که بعنوان داروهائیکه ایجاد سندرم لوپوسی یا تروژن میکنند شناخته شده اند. سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید فوق العاده نادر است، چون در مقابل تعداد زیاد مسلولین که تحت درمان با ایزونیاژید قرار گرفته اند، فقط ۳۱ مورد از این نوع سندرم در مجلات علمی جهان گزارش شده است.

باید نظر طبیب را به سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید نیز جلب کند تا اقدام به آزمایش‌های بیولوژی مخصوصاً جستجوی سلولهای LE و آنتی کورهای ضد هسته بشود تا در صورت تأیید تشخیص، اقدامات درمانی لازم بعمل آید.

اگر چه مکانیسم ایجاد سندرم لوپوئید در نتیجه تجویز ایزونیاژید بخوبی شناخته نشده است ولی شناسایی این سندرم از نظر عملی برای پزشک فوق‌العاده حائز اهمیت می‌باشد. زیرا بروز علائم مفصلی بصورت پولی آرتريت التهابی، شبیه پولی آرتريت روماتوئید و یا احتمالاً علائم دیگر احشائی، با وجود نادر بودن این سندرم

REFERENCES :

- 1- ALARCON - SEGOVIA (D)- Drug induced syndromes. Proc Mayo Clin. 1969, 44, 664 -681.
- 2- ALARCON - SEGOVIA (D) - Le terrain lupique. Rev. Med (Paris). 1971, 12, 1, 3-6
- 3- ALARCON - SEGOVIA (D)- Lupus diathesis and the hydralazine syndrome New Engl. J. Med 1965, 272,472 - 486.
- 4- AUQUIER (L), MEYER (A), SELIGMANN (M) CANNAT (A) PAOLAGGI (J. B): Maladie lupique au cours d' un traitement par l'isoniaside. Bull. Soc Méd. Hôp. Paris. 1967, 118, 371 - 380.
- 5-BICKERS(J.N),BUECHNER(H.A),HOOD(B)ALVAREZ CHIESA(G).Hypersensitivity réaction to antituberculosis drugs with. hepatitis lupus phenomenon and myocardial infraction. NewEng. J.Med.1961,265,131-132.
- 6- BLOMGREN (S.E), CONDEMI (J.J.) VAUGHAM (J H)-Antinuclear antibody induced by procainamide. New Engl. J. Med. 1969, 2., 64-66.
- 7- BODMAN (S.F) HOFFMAN (M.J) CONDEMI (J. J.) - The procainamide induced lupus erythematosus syndrome. Arthr. Rheum, 1967, 10, 269-270.
- 8- CANNAT (A), SELIGMANN (M)-Possible induction of antinuclear antibodies by isoniaside Lancet 1966, 185-187.
- 9- CANNAT (A), SELIGMANN (M)-Induction by isoniaside and hydralazine of antinuclear factors in mice Clin. Exp. Immunol. 1968, 3, 99-105.
- 10- CANNAT (A), SELIGMANN (M)- Immunologie du lupus érythémateux disseminé Rev. Med. (Paris) 1971, 122,2, 255-260.
- 11- CAILLE (B), HARPEY (J.P), LEJEUNE (C), SUIR (Y), TURPIN (R)- Syndrome lupique induit par la D penicillamine au cours d'une maladie de wilson. Etude clinique d'une observation. Ann. Med. Intern, 1971, 2 255-260.
- 12- CORNET (A) DUBRISAY (J), GODEAU (P) DUBOYS (Y) RIOUX (C) et Cell: Maladie thrombosante au cours d'un syndrome lupique révéleé par un oestroprogestatif. Ann. Méd. Intern,1971,11,1151-1154.
- 13- DEBEYRE (N), DRUET (PH), ORDONNEAU (P) Les syndromes lupoïdes d' origine médicamenteuse Page 31-39 In «l'Actualité Rhumatologique 1966 présentée au praticien». Paris. Exp. Scien Fran 1966.
- 14- DEBEYRE (N), KAHN (M.F) - Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de hargraves Presse med 1966, 74, 911-613.
- 15- DEBEYE (N), KAHN (M.F), SEZE (S. DE) - Les syndromes lupoïdes après l'absorption d' isoniaside. Etude de 6 cas. Sem. Hôp. Paris 1967, 49, 3063 - 3071.
- 16- DUBOIS (E. L) - Lupus erythematosus 1966. 1 Vol. 479p. Mc.Graw Hill ed New York.
- 17- DUFOURT - NAME (M) - Lupus érythémateux et isoniaside a propos de 3 observation. Thèse de Medecine. Paris, 1968.
- 18- DURAND (J. P) et Coll - Les Syndromes lupiques iatrogènes. Cahi de Med. 1973, 1, 9-13.
- 19- GOUGEON (J), HARMEL (L), CONDE (M). Syndrome lupoïde dû à l' isoniaside. Ann. Med. Reims 1969, 6, 37-39.
- 20- GRUPPER (C) - Lupus érythémateux familial. 12 cas dans 6 familles. Sem. Hôp. Paris, 1965. 18,1104-1110.

- 21- KAHN (M. F), DEBEYRE (N), RYCKEWAERT (A) - Comparaison entre les resultats de la recherche des celluls de hargraves et ceux de la recherche des anticorps antinucléaires et antinucléoproteines. Sem Hôp Paris. 1965-41, 1099-1103.
- 22- KAHN (M. F), SÈZE (S.DE)- Le rhumatisme lupique. Rev. Med. (Paris) 1971, 1, 21-26.
- 23- LABRAM (C)- Les syndromes lupiques d'origine médicamenteuse. Concours Méd. 1969, 34, 6202-6210.
- 24- LAPPAT (E. J.), CAWEIN (M. J.) - A familial study of procainamide induced. Systemic. lupus erythematosus. Amer. J. Med., 1968,45, 846-852.
- 25- LEE (S.L.), RIVERO (I.K), SIEGEL (M)- Activation of systemic lupus erythematosus by drugs. Arch. intern. Med. 1966, 117, 620-626.
- 26 MARCEL (A)-Lupus iatrogène, Théorie pathogénique générale du lupus érythémateux dans le cadre des lysosomes. Thèse de Medecine. Paris. 1967.
- 27- PAUPE (J), CHARLAS (J)- Place des phénomènes immunitaires dans les accidents therapeutiques. Rev. Prat. 1972, 14, 2267-2279.
- 28- PUECH (P), LATOUR (H) HERTAULT (J) et Coll. Lupus érythémateux disseminé induit par procoina-mide. Arch. Mal. Coeur.1968,1550-1560.
- 29- SIGUIER (F), BETOVRNÉ (C) BONNET, DE LA, TOUR (J)- Le lupus érytémateux hydralazinique. Sem. Hôp Paris. 1958,34,173-184.
- 30- SIGUIER (F), GODEAU (P), IMBERT (J,L) SIEARD (D) - Lupus iatrogène Rev Méd Paris. 1971, 3, 131-135.
31. SIEGEL (M), LEE (S. L.), PERESS (N.L)- The epidemiology of drug induced systemic lupus erythe-matosus Arthr. Rheum. 1967, 5, 407-405.
- 32- ZINGALE (S B.), MINZER (L), ROSENBERG (B), LEE (S L) - Drug induced lupus like syndrome. Arch. Intern. Med. 1963, 112, 63 - 66