

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

МКБ 10 код: M32.8 Други форми на системен лупус еритематодес

Определение на заболяването

Системният лупус еритематозус (SLE) е хетерогенно клинично заболяване, от аутоимунен произход и се характеризира с наличието на аутоантитела, насочени срещу ядрени антигени. Налице е мулти-системно ангажиране и пациентите клинично могат да се представят по много различни начини. Разпространението му зависи от етническата принадлежност и пола, но се очаква да бъде около 1 на 1000, като съотношението между жени и мъже е 9-10: 1. Клиничната хетерогенност на това заболяване, комплексната му етиопатогенеза, при която роля играят генетичните фактори и индивидуална чувствителност към влиянието на факторите на околната среда. SLE може да засегне всеки орган в тялото. Най-честите прояви включват обрив, артрит и умора. При по-тежките клинични прояви при SLE са налице наличието на: нефрит, неврологични прояви, анемия и тромбоцитопения. Над 90% от пациентите със SLE имат положителни антинуклеарни антитела (ANA), за сигнификантни титри се приемат стойностите от $\geq 1:80$. SLE протича на пристъпи и ремисии като контрола на болестта и целите на за лечението са три:

- контрол в периодите на обостряне на потенциално животозастрашаващото заболяване
- свеждане до минимум на риска от обостряне на болестта
- в периодите на относителна стабилност да се контролират ежедневните симптоми, които не са животозастрашаващи, но са инвалидизиращи

Хидроксихлороквинът и нестероидните противовъзпалителни лекарства се използват за по-леки форми на заболяването; кортикостероидите и имunosупресивните медикаменти се използват при органните локализации на болестта; анти-CD20 моноклоналните антитела се използват при пациенти с тежко заболяване, които не реагират на конвенционалните терапевтични процедури. Въпреки огромните постижения в науката и подобрената прогноза, чрез използването на кортикостероиди и имunosупресори, SLE продължава да повлиява смъртността и заболеваемостта на засегнатите индивиди.

Източник: Review- Systemic lupus erythematosus- Jessica J Manson* and Anisur Rahman
Address: Centre for Rheumatology Research, Windeyer Building, University College
London, 46 Cleveland Street, London W1T 4JF, UK Published: 27 March 2006
Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:6 doi:10.1186/1750-1172-1-6 .

| |
|---|
| Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен) |
| МКБ 10 код: M32.8 Други форми на системен лупус еритематодес |
| Код на заболяването по Ogrha code |
| ORPHA536 - Systemic lupus erythematosus |
| Епидемиологични данни за заболяването в Република България |
| <p>В Р България не е проведено епидемиологично проучване и няма регистър , счита се, че около 60- 70000 са пациентите със системни автоимунни заболявания на съединителната тъкан. Около 0,06-0,08%, или около 1000 пациента в Р. България вероятно са със системен лупус еритематодес</p> <p>Източници: статии на Проф. д-р Рашо Рашков- сп. Медицинфо бр. 4,2009, д-р Йонева- „Болести забравени от касата”- „Капитал” от 09.06.2015</p> |
| В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка |
| <p>„В доболничната помощ най-честите заболявания са артрозната болест и артритът. Артрозната болест засяга 1 млн. и 800 хил. пациенти в България. На второ място по честота са болните с остеопороза – 400 хил. пациенти, на трето място се нареждат болните с артрит – съответно 100 хил. пациенти. Следват болните с колагеноза (заболяване на съединителната тъкан) – 60 хил. пациенти.” Проф. д-р Рашо Рашков- сп. Медицинфо бр. 4,2009</p> <p>„Заболяването е сравнително рядко - от 15 до 50 души на 100 000 население във всички зони на земята. Няма точни проучвания за България, около 70 000 са болните с колагенози (автоимунни заболявания, които засягат органите и тъканите), това е около 0.6-0.8%. Боледуват предимно млади жени. Началото на заболяването е по време на пубертета и във възрастта до 40 години, като заболелите в този възрастов интервал боледуват най-тежко.” , д-р Йонева- „Болести забравени от касата”- „Капитал” от 09.06.2015</p> |
| Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз |
| <p>За Европейския съюз по литературни данни се счита, че годишната честота варира между 3,3 на 100,000 до 37,2 /100,000 в Германия. В САЩ, годишната честота на SLE варира от 1,8 до 7,6 случая на 100,000 души годишно. Честотата на SLE в общата популация варира в зависимост от характеристиките на населението, т.е. възраст, пол, раса, етнически / национален произход или период от време , но също така и в зависимост от промените в класификационните критерии. В Европа, най- добре статистически е проучена епидемиологично болестта в Р Германия - честота около 36.7 / 100 000, при децата е с по- ниска честота, като ако SLE се диагностицира при пациенти под 5 годишна възраст , най- вероятно се касае за рядката моногенна форма . Степента на преживяемост се е повишила значително през последните десетилетия (1955г. спрямо 2003г.: 5-годишната преживяемост е съответно нарастнала от 5% до 95% за 2003г. 10-годишният риск за преживяемост е нарастнал от 0% до . 92%), основно поради ранна диагностика и последващите терапевтични подходи. През първите години след началото на SLE, смъртността се е увеличила главно поради активността на заболяването и бактериалните инфекции в резултат на висока глюкокортикоидна дозировка, докато сърдечно-съдовите усложнения преобладават в периода на първите 5 години след първоначалната диагноза . За останалите европейски страни, в които е правена статистика на болестта честотата е следната: 28/100,000- Финландия, за Англия- 12,5-27,7/100,000 , с най- висока честота в Европа SLE са Швеция с 39 случая на 100,000 души и Исландия- 39,0/100,000. В САЩ, годишната</p> |

честота на SLE варира от 1,8 до 7,6 случая на 100,000 души годишно, като общата честота на SLE варира между 14,6 и 50 случая на 100,000 души .

Възраст

Възрастовите специфични нива на разпространение оценени от няколко проучвания и пиковите нива на разпространение са в границите от 15 до 44 (32), 20 до 39 (8), от 25 до 44 (4), от 35 до 54 (3) и от 50 до 59 (12) години възрастов период. Възраст - специфичните данни за заболяемостта при мъжете са трудни за интерпретиране поради малкия брой случаи, но SLE може да се появи при по-възрастни мъже. По този начин, пиковите нива се наблюдават при мъжете в 50 до 59-годишната възрастова група (12) и във възрастта над 65 години (32).

SLE може да се появи във всяка възраст. Въпреки това, при повечето пациенти, симптомите на SLE се появяват между 15-40 години, средно между 29-32 години (32). Обратно, SLE може да се яви преди 15-годишна възраст в 8-15% от пациентите и по подобен процент в по-старите възрастови групи (над 55 години) (32). През последните проучвания (3,7), средната възраст на поява на симптомите се е увеличил от 41 до 47 години.

Няколко проучвания показват, че възрастта, при появата на симптомите може да променя клиничните и имунологични характеристики на SLE. В кохортата "Euro-Lupus" (32), 76 от 1000 пациенти със СЛЕ (8%) са развили болестта преди да навършат 14 години. Съотношението жени / мъже е (7: 1) е по-ниска, отколкото общата честота на населението със SLE (10: 1). В допълнение, клиничните и имунологични модели на SLE пациентите в началото на детството се различава малко от болестта при други пациенти, страдащи от SLE. Пациентите в детска възраст е по-вероятно да страдат от тежка форма с участие на жизненоважни органи, особено с водеща нефропатия. Други прояви, като например неврологично участие, тромбоцитопения и хемолитична анемия, също са общи първоначални изяви в детската възраст. Въпреки това, по време на развитието на заболяването, модела е доста сходен между детска възраст и възрастните пациенти. Интересното е, че първоначалната диагноза се бави, вероятно, защото лекарите не са склонни да се диагностицира SLE при пациенти в детска възраст и поради типичните признаци и симптоми, които са по-рядко срещани. Налице е в средно пет годишно закъснение при поставянето на диагнозата СЛЕ при деца.

От друга страна, въпреки че SLE традиционно се счита за заболяване на младите жени са описани SLE при по-възрастни популации. В кохортата "Euro-Lupus" (32), 90 пациента (9%) са развили заболяването след навършване на 50 години. Въпреки, че някои автори са установени различия в съотношението жени: мъже, свързани с процеса на стареене, наблюденията на тази кохорта предполагат, че по-високата честота при жените не е толкова ясно изразено с напредването на възрастта. Клиничната експресията на SLE при възрастните пациенти се различава в няколко аспекта от болестта при млади хора. Най-честите прояви при по-възрастните прилича на тази при : лекарствено-индуцирания SLE, първичния синдром на Съогрен или ревматична полимиалгия. По този начин, в "Euro-Lupus" кохортата, типичните СЛЕ прояви, като например пеперудообразния обрив, фоточувствителността, артритата или нефропатията, са по-рядко срещани, отколкото при по-млади пациенти, обратното, сика синдрома е по-чест при възрастни. Въпреки, че обяснението за това е свързано с променливост във възрастовата експресията на заболяването, при което е все още не е ясно, как могат да бъдат замесени демографските фактори и различия при генетично

предразположените индивиди или е налице променена реактивност на застаряващата имунната система.

Влияние на пола

Клиничните изпитвания са показали постоянното превалиране на честотата при жени.. По този начин, в най-голямото американско проучване от 1,103 пациенти (33), 88% са били жени и в най-голямото европейско проучване на 1000 пациенти, 91% са жени. Като цяло, този процент е между 78 и 96% в повечето проучвания при съотношение от приблизително 10 жени / мъже: 1. Водещата честота на болестта при жените е особено забележително във възрастовата група от 15 до 64 години, където съотношението на възрастта и пола спрямо процента на заболяемост сочат шест до десет пъти по-голяма честота при жените/ само 92 от 1000 пациента са били мъже/ . Клиничната експресия и имунологичните характеристики на SLE при мъжете и жените, както на началото на заболяването и по време на периода на проследяване са отбелязани няколко интересни клинични различия. Първо, по-висока честота на серозита се наблюдава при мъжете. На второ място, по време на развитие на болестта, по-ниска честота на артрит е намерена при мъжете. Наличието на нефропатия, неврологично участие, тромбоцитопения, васкулит и серозит е сходна и при двете групи. В допълнение, няма значителни имунологични различия между двата пола.

Етнически и социални фактори

Честотата и разпространението на SLE последователно е установено, че е по-висока при пациенти с африканския произход. Например, при проучване в Бирмингам, Англия са установени по-висока възраст в афро-карибското население в сравнение с бялото население.(9). Коефициентът на инцидентност (възраст, коригирано) са 25.8 и 4.3 на 100,000 души годишно в афро-карибските пациенти и белите, съответно, и разпространението на болестта е 112 и 21 на 100,000 души. SLE е по-често при жени с африкански произход, но се смята, че е необичаен за Западна Африка. Факторите на околната среда, вероятно инфекции, могат да допринесат за развитието на лупус при жени, чиито предци са мигрирали от Западна Африка. Въпреки това, когато са проучени жени, които наскоро са мигрирали от Западна Африка се установява , че честотата на лупуса е подобна на този в афро-карибските жени, но много по-ниска в европейските жени (34). Тези данни показват, че SLE не е необичаен за Западна Африка и има генетична predisposition за по-високия риск от лупус при тези жени.

Семейни или наследствени фактори

Налице е генетична predisposition към лупус, подчертани от значителните темпове на съответствията в проучванията с еднородни близнаци и се увеличава риска при роднините от първа линия- братя и сестри / родители. Въпреки това честотата на SLE в роднините е сравнително ниска и варира между 3 и 18% и няма големи разлики в клиничната изява на заболяването между пациенти със засегната относителна (фамилна SLE) и пациенти с спорадична SLE (35).

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1." SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS" Ricard Cervera, Gerard Espinosa, David D'Cruz 1 ©2007-2009 EULAR

2.The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus- Annegret Kuhn,

Gisela Bonsmann, Hans-Joachim Anders, Peter Herzer, Klaus Tenbrock, Matthias Schneider

3.Review-„Systemic lupus Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 423–32 erythematosus”Jessica J Manson* and Anisur Rahman- Published: 27 March 2006 Orphanet Journal of Rare Diseases2006, 1:6 doi:10.1186/1750-1172-1-6

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Заболяването съответства на дефиницията за рядко заболяване-„ Редките болести са животозастрашаващи или хронични инвалидизиращи заболявания със слабо разпространение и висока степен на сложност. Според общоприетата европейска дефиниция – за рядко заболяване се счита такова с разпространение не повече от 5 на 10 000 души в ЕС.Съгласно§ 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето- МКБ 10 код : М32.1 Дисеминиран лупус еритематодес с увреждане на други органи или системи , съществува в базата данни на „Орфанет“, популяризирана с Директива № 2011/24/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 9 март 2011 г. за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване (ОВ, L 88/45 от 4 април 2011 г.) като код ОРРНА536

Критерии за диагностициране на заболяването

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ:

Модифицирани класификационни критерии за SLE , SLE - Clinics Classification Criteria(SLICC)-ACR.

Пеперудообразен еритем

Фиксиран еритем, плоски или повдигнати еритемни лезии по скулите и покриващи гърба на носа с тенденция за избягване назолабиалните гънки

Дискоидни обриви

Еритематозни надигнати лезии с надигнати кератоничен ръб и фоликуларно запушване, белези на атрофия, които могат да се появят при по-големи поражения

фоточувствителност

Кожен обрив в резултат на необичайна реакция към слънчевата светлина, документирано от лекар или наличен в анамнезата на болния

Орални язви

Орални и назофарангеални улцерации , обикновено болезнени , обсервирани от лекар ,зарастващи без цикатрикси

Артрит

Неерозивен артрит на 2 и повече периферни стави , характеризиращ се с болка, оток ставен излив ,скованост над 30 минути

Серозит

а) плеврит

б) перикардит

Плеврит- анамнеза за плеврална болка и плеврално триене , документирано от лекар или плеврален излив

Перикардит: документирана с ЕКГ или документирана и установени перикардитни триене или излив

Ранолно ангажиране
а) персистираща протеинурия
б) цилиндрурия

Протеинурия: над 0,5 грама на ден/количествено/ или повече от +++ от единична порция
Седимент- наличие на еритроцитни, хемоглобинови, гранулирани или смесени цилиндри

Неврологични прояви
Хематологични прояви:
а) Хемолитична анемия
б) Левкопения
с) Лимфопения
д) Тромбоцитопения

Дефинираните от ACR 19 прояви
С ретикулоцитоза:
По-малко от 4000 / mm³ общо и 2 или повече пъти
По-малко от 1 500 / mm³ общо и 2 или повече пъти
По-малко от 100 000 / mm³ при липса на медикаменти, които ги повлияват

Имунологични прояви
а) анти -DNA Ав
б) анти-Sm -Ав
с) установени положителни антифосфолипидни антитела – антикардиолипинови и анти β2-гликопротеин I антитела/ IgA-, IgG- или IgM/, фалшивоположителен VDRL
– нисък комплемент (C3, C4, or CH50)

Антитела към нативната ДНК и висок титър и наличие на антитела срещу Sm ядрения антиген
1. абнорми серумни нива на IgG или IgM антикардиолипинови антитела
2. положителен резултат от теста за лупусен антикоагулант, използвайки стандартен метод
3. фалшиво положителен серологичен тест за сифилис- VDRL ,като се знае, че е положителен за най-малко 6 месеца и е потвърден от теста за обездвижване на Treponema Pallidum или флуоресцентния абсорбционен трепонема антителен тест.

Антинуклеарни антитела

Патологичен титър на антинулеарните антитела, установени чрез имунофлуоресценция или еквивалентен анализ и в отсъствието на медикаменти, известни че се отнасят към групата на медикаментозно индуцирания лупус синдром.

Невропсихични синдроми при СЛЕ:

Централна нервна система:
Асептичен менингит
Мозъчно-съдово заболяване
Демиелинизиращи синдроми
Главоболие (включително мигрена и доброкачествена интракраниална хипертония)
Нарушения във движение разстройство (хорея)
Миелопатия
Конвулсивни нарушения
Остро състояние на обърканост

Тревожно разстройство

Когнитивна дисфункция

Разстройство на настроението

Психоза

Периферна нервна система:

Остра демиелинизираща възпалителна полирадикулоневропатия (синдром на Гилен-Баре)

Автономно разстройство

Мононевропатия, единична / мултиплекс

Миастения гравис

Невропатия/краниална

Плексит

Полиневропатия

1. Показания за първата бъбречна биопсия при SLE

Всеки признак на бъбречно засягане-по-специално, наличие на уринарна находка като протеинурия ≥ 0.5 г / 24 ч най-вече с гломерулна хематурия и / или клетъчни цилиндри - трябва да бъдат индикация за бъбречна биопсия. Бъбречната биопсия е необходима в повечето случаи

2. Патологична оценка на бъбречна биопсия

Използването на класификацията на Международното дружество по нефрология / Асоциацията на патоанатомите в нефрологията -Society (ISN / RPS) 2,003 класификационна система се препоръчва с оценката на: активните и хронични гломерулни и тубулоинтерстициалните промени и на съдовите лезии, свързани с антифосфолипидния синдром/ антители

3. Показания и цели за имunosупресивно лечение на лупусен нефрит (LN)

3.1. Започването на имunosупресивно лечение трябва да се ръководи от резултата от диагностичната бъбречна биопсия. Имunosупресивните средства се препоръчват при пациенти в клас IIIA или IIIA / C (\pm V) и IVA или IVA / C (\pm V) нефрит, а също и в чисто клас V нефрит, ако протеинурията надвишава 1 г / 24 ч въпреки оптималното използване на блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

3.2. Крайните цели на лечение в LN са дълготрайно съхранение на бъбречната функция, превенция на обострянията, избягването на медикаментозно индуцираните увреди и подобро качество на живот и преживяемост . Лечението трябва да се стреми към пълен бъбречен отговор с UPCR <50 мг / мол и нормална или почти нормална (в рамките на 10% от нормалната GFR/гломерулна филтрация/ , ако преди това липсва нормална бъбречна функция. Частичен отговор, дефиниран като намаление с $\geq 50\%$ на протеинурията и нормална или почти нормална бъбречна функция е препоръчително да се постигне в първите 6 месеца, но не по-късно от 12 месеца след започване на лечението

Патогенеза

Патогенезата на системния лупус еритематодес остава неясна, въпреки че концепцията за апоптозата в известна степен обяснява как имунната система може да разпознае предимно вътреклетъчните антигени. Автоантигените, освободени от некротичните тъкани и клетки , както и от апоптотичните клетки стимулират имунната система и се образуват автоантитела срещу различни структури .От друга страна се описват дефекти

в клирънса на апоптозните клетки, което може да доведе до абнормна фагоцитоза от макрофагите, които след това се представят като вътреклетъчни антигени на Т и В клетките по този начин се стартира автоимунен процес. Последните проучвания показват наличието на дефекти в клирънса на апоптотичните клетки, включително дефицит на комплемента, дефекти в макрофагиалната обработка и представяне на тези антигени на имунната система. Най-впечатляващите изследвания през последните години са показали, развитието на автоантитела години преди появата на клиничните характеристики на SLE и антифосфолипидиян синдром (APS) (16,17)- мащабно проучване в САЩ с изследване на 30 милиона души, което показват, че наличието на автоантитела към DNA, които предхождат с от 2.7 до 9,3 години диагнозата. Те също описват разпространението на други антитела, като например анти-ядрени, анти-Ro, анти-La, анти-SM, анти-RNP (16) и антифосфолипидни антитела (APL) преди клиничните прояви на SLE. От тях- антинуклеарните антитела се появяват по-рано от анти-ДНК антителата, като при голям брой от тези пациенти повишаването на анти-ДНК титрите предхожда диагнозата. Интересното е, че анти-Sm и анти-RNP антителата се появяват малко преди диагнозата. Тези данни също сочат, че автоантителата сами по себе си не е задължително да доведат до клинично изявено заболяване, което се опосредства вероятно от други фактори: генетични фактори на околната среда. Може би в бъдеще е възможно да се предскаже появата на клиничните прояви на системния лупус по оценката и наблюдението върху проявите на различните автоантитела. Потенциалната патогенност на анти-ДНК антителата остава спорна. Няколко животински модели и експерименти показват, че тези автоантитела са способни да доведат до бъбречни лезии при тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID) на мишки. Въпреки това, доказателствата са по-малко убедителни при хора. Това е направено от изводите в хода на терапия с В-клетъчни агенти като Ритуксимаб, където често има бърз клиничен отговор само с умерено намаляване на нивата на анти-ДНК антителата.

Цитокините, също са важни за патогенезата на лупуса- последните проучвания показаха свръх експресията на тип I интерферон пътя при пациентите със СЛЕ - така наречената "interferon signature". Голямо проучване показва асоциацията на общия интерферон регулаторен фактор 5 (IRF5) хаплотип, водещ до експресията на множество уникални изоформи на IRF5 като важен генетичен рисков фактор за SLE (19).

--Друг патогенетичен механизъм е по типа на патологичната сигнална трансдукция. Например намалена експресия на TCR ζ веригата, PKC θ , намалява PKC зависимото фосфорилиране на протеините, нарушава транслокацията на NF- κ B p65/ нуклеарен фактор капа бета-p 65/ и намалява производството на IL-2/интерлевкин 2/, както и функционалните варианти на сигналния трансдусер и активатор на транскрипцията 4 (STAT4) гените- всички те са описани в Т клетките при пациентите със SLE. (19, 20).

Генетична предразположеност към системен лупус се наследява комплексно, като няколко гени могат да бъдат важни. По-специално интервала 23-24 на дългото рамо на хромозома 1, /1q23-24/, е свързан с SLE в различни популации. Клинично е прието, че активният SLE се характеризира с повишени нива на скоростта на утаяване на еритроцитите, но с нормални нива на С-реактивия протеин (CRP). CRP и комплемента, както и серумия амилоид-Р протеин са важни за почистването

апоптозните клетъчни отломки, като гените за CRP са картирани в хромозома 1, 1q23-24, така наречения пентраксин локус. Изследването на полиморфизма на пентраксиновия локус/от Ръсел и колеги/ във фамилно базирано проучване за SLE е открита дисоциация в между гените на CRP и серумния амилоид P (21). Те показват, че алела на CRP 4 е свързан със SLE. Два от хаплотиповете са свързани с намалена експресия на базалния CRP: CRP 2 и 4 и CRP алел на CRP 4 е свързан с производството ANA. Така авторите предложиха генетично обяснение на връзката между ниските нива на CRP, антинуклеарния синтез и комбинацията от тях за развитието на SLE. Друго голямо проучване на фамилии със SLE предполага, че наличието на нуклеотидния полиморфизъм (SNP) на 1 гена на програмирана клетъчна смърт (PDCD1) е свързана с развитието на лупус в европейската и мексиканска популации. Авторите показват, че асоциацията на SNP алела алтернира свързващите места на транскрипционните фактори, което предполага механизъм, чрез който може да се допринесе за развитието на SLE (22).

Факторите на околната среда-слънчевата светлина, Epstein Barr вируса (EBV), Хормонални фактори- естрогени и др.

Клинични прояви:

Мускулно-скелетната система:

Стави- честа проява на артралгиите - в около 90% , по- рядък е артрит-10% от всички пациенти със СЛЕ. Характерно е, че е полиартикуларен, симетричен , епизодичен,неерозивен . Симптомите на пациентите, често надхвърлят обективните клинични прояви . Синовиалните изливи са чести , обичайно са с малък обем. Въпреки това, около 10% от пациентите със СЛЕ имат , т. нар. артрит Jaccoud-неерозивен , деформиращ и се различават от проявите на артрит при пациентите с ревматоиден артрит, при които артрит е деформиращ , ерозивен, с изява на костни ерозии, изразен синовит и синовиална хиперплазия. В действителност, теносиновита е по-чест и е причината за деформацията "лебедова шия" и улнарната девиация . В синовиалната течност преобладават мононуклеарните клетки , като белите кръвни клетки са под 3000 / mm³. Течността е често положителна за ревматоиден фактор и анти-ANA антитела. Приблизително 1-2% от пациентите със СЛЕ могат да покрият ACR и EULAR-диагностичните критерии /критериите на Американския колеж по ревматология и на Европейското дружество по ревматология / за диагноза на класически ревматоиден артрит и да имат ерозивна артропатия.

Мускули

Клинично о участието на мускулите се съобщава при 30-50% от пациентите със СЛЕ. Въпреки това, миалгията и мускулната слабост , могат да се дължат на различни други усложнения. Така кортикостероидната и хлорохинова терапия може да причини миопатия. В допълнение, миалгията може да се индуцира от артралгия по съседство , на около 5 % от пациентите могат да изпълнят критериите на ACR за СЛЕ и полимиозит.

Дерматологично участие

Кожните лезии могат да се появят при до 85% от пациентите със СЛЕ.

Пеперудообразният обрив е еритематозен, често петнист и се установява по скулите на

лицето и покрива гърба на носа. Той е най-известната лезия на кожата. Други лезии като макулопапулозни и дискоидни лезии, кръвоизливи, разширени капилляри в основата на ноктите, булозни лезии, ангионевротичен оток, ливедо ретикуларис и афти по букалната, генитална и назална лигавица. Васкулитните кожни лезии обикновено са открити по ноктите, периунгвално и на върха на пръстите или по екстензорните повърхности на предмишницата. Когато те се появат около малеолите могат да доведат до дълбоки, трудно лечими улкуси по долни крайници.

Фоточувствителността е характерна изява на СЛЕ, като обривите по кожата се обострят от ултравиолетовата светлина и би могъл да се активира системния лупус еритематозус след излагане на пряка слънчева светлина, с неадекватна фотозащита. Особено фоточувствителен е субакутния кожен лупус еритематодес (SCLE), който често се свързва с анти-Ro антителата. Бебетата, родени от майки с анти-Ro и / или анти-La антитела са изложени на риск от синдром на неонатален лупус. Отлагането на имуноглобулини в кожно-епидермалната краница при кожни биопсии от пациенти с лупус първо е бил отчетено още преди повече от 40 години. Тези имуноглобулини обикновено са от IgG или IgM класове. Приблизително 90% от кожните биопсии при пациентите със системен лупус имат такива имуноглобулинови депозити, които обикновено се появяват като ивица по протежение на кожно-епидермалната граница, което определя и името на теста "lupus band test". При пациенти със системен лупус еритематодес отлагането на имуноглобулин може да се намери и в клинично нормална кожа и по този начин това изследване е полезно допълнение към диагнозата, тъй като такова отлагане го няма при пациентите с дискоиден лупус.

Лупусен нефрит

Повече от 70% от пациентите със СЛЕ имат бъбречно засягане на определен етап на заболяването си. Класификацията на СЗО /Световната здравна организация/ за лупусен нефрит се актуализира спрямо препоръките на Международното дружество по нефрология (ISN) и международното дружество по ренална патология (RPS) (30). Тези описания позволяват по-добра комуникация между патолози и клиницисти. От различните патологични класове, дифузния пролиферативен гломерулонефрит (Class IV) има най-лоша прогноза, в резултат на което около 11-48% от пациентите са с краен стадий на бъбречно ангажиране в рамките на 5 години.

Табл. 1 Класификация на лупус нефрита:

Клас I – Минимален мезангиален лупус нефрит

Нормални гломерули на светлинна микроскопия, наличие на мезангиални имунни депозити на имунофлуоресценция

Клас II – Мезангиален пролиферативен лупус нефрит

Изцяло мезангиален хиперцелуларитет или мезангиална матриксна експанзия на светлинна микроскопия, с мезангиални имунни депозити. Допускат се единични изолирани субепителни или субендотелни депозити видими чрез имунофлуоресценция или електронна микроскопия, но не и чрез светлинна микроскопия

Клас III- Фокален лупус нефрит /a/

Активен или неактивен фокален, сегментен или дифузен едно- или екстра-капилярн гломерулонефрит, включващ <50% от всички гломерули, обикновено с фокални субендотелни имунни депозити, със или без изменения в мезангиума

Клас III (A)- активни лезии: фокален пролиферативен лупусен нефрит

Клас III (A / C)-остри и хронични лезии: фокален пролиферативен и склерозиращ

лупусен нефрит

Клас III (C)- хронични неактивни лезии с гломерулно участие : фокален склерозиращ лупусен нефрит

Клас IV- Дифузен лупус нефрит /б/

Активен или неактивен дифузен, сегментен или дифузен едно- или екзокапилярен гломерулонефрит, включващ 50% от всички гломерули, обикновено с дифузни суб-ендотелни имунни депозити, със или без мезангиални промени. Този клас е разделен на : дифузен сегментен (IV-S) лупусен нефрит, когато 50% от участващите гломерули имат сегментни лезии, и дифузен глобален (IV-G) лупусен нефрит, когато 50% от участващите гломерули имат разпространени поражения. Сегментна е гломерулната лезия, която включва по-малко от половината на даден гломерул. Този клас включва случаи с дифузни линейни депозити , но с минимална или липсваща гломерулна пролиферация

Клас IV-S (A)-Активни лезии: дифузен сегментен пролиферативен лупусен нефрит

Class IV-G (A)-Активни лезии: дифузен системен пролиферативен лупусен нефрит

Клас IV-S (A / C)- Активни и хронични лезии: дифузен сегментен пролиферативен и склерозиращ лупусен нефрит

Активни и хронични лезии: дифузен разпространен пролиферативен и склерозиращ лупусен нефрит

Клас IV-S (C)- Хронични неактивни лезии с белези на : дифузен сегментен склерозиращ лупусен нефрит

Клас IV-G (C)-Хронични неактивни лезии с белези на : дифузен разпространен склерозиращ лупусен нефрит.

Клас V –Мембранозен лупус нефрит

Дифузни и сегменти субепителни депозити или техните морфологични белези чрез светлинна микроскопия и чрез имунофлуоресценция или електронна микроскопия, с или без промени в мезангиума

Клас V лупус нефрит може да възникне в комбинация с клас III или IV в този случай и двата класа могат да бъдат диагностицирани

Клас V лупусен нефрит показва напреднала склероза

Клас VI- Дифузен склерозиращ лупус нефрит

90% от гломерулите са склерозирали и са без остатъчна активност

а- Посочва се делът на гломерулите с активни и склеротични лезии.

б- посочи делът на гломерулите с фибриноидна некроза и / или клетъчни полумесеци.

Посочва се и степен (лека, умерена, тежка) тубулна атрофия, интерстициално възпаление и фиброза, тежестта на атеросклероза или други съдови лезии.

Бели дробове

Имуноподтискащата терапия при пациентите, страдащи от SLE ги предразполага към инфекции. Белите дробове са често е обект на инфекции с различни бактерии (включително микобактериум туберкулозе), вируси и гъбички могат да причинят пневмония при всички пациенти с лупус.

Паренхимните изменения, дължащи се на SLE, са описани при 18% от пациентите. Тези пациенти имат интерстициална фиброза, белодробен васкулит и интерстициален пневмонит, както и много неспецифични белодробни лезии за SLE, като: алвеоларен кръвоизлив , алвеоларна некроза, оток и отлагане на хиалинни мембрани. Вероятно се

намесват вторични фактори, като инфекция, конгестивна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и кислородна токсичност.

В относително малко от изследваните случаи, отлагането на имунни комплекси е тясно свързано с хистологичните доказателства за възпалителните лезии в плевралната и/или перикардната торбичка. Абнормните показатели при функционалното изследване на дишането при пациенти с ниска болестна активност и диспнея, лошо диафрагмално дишане, базални крепитации и понякога цианоза са открити в около 50% от пациентите със СЛЕ. Подобен процент от пациентите със СЛЕ могат да имат остър лупусен пневмонит. Тези пациенти често се оплакват от задух, плеврална болка в гърдите и кашлица. Хемоптизисът е по-рядко срещан, както и случаите на белодробен кръвоизлив от некротизиращ алвеоларен капиларит, който е животозастрашаващ. Плеврални изливи могат да бъдат намерени в около половината от пациентите със SLE, особено по време на генерализирани пристъпи на болестта. Изливите са обикновено малки до средни по размер и обикновено са ексудати (т.е. съдържанието на протеини е > 3 г / 100 мл), рядко са хеморагични и обикновено имат двойна концентрация на глюкозата, подобно при болните с плеврит и ревматоиден артрит (обикновено, 20 мг / 100 мл).

Сърце

Аномалии на електрокардиограмата, по-специално на Т вълната, са най-честата проява при СЛЕ болните.

Перикард

Фибринозният перикардит е по-чест в сравнение с ексудативния перикардит. Налице са огнища от клетъчна и фибриноидна дегенерация, възпалително-клетъчна инфилтрация, много редки са големите изливи, пирчиняващи тампонада.

Миокард

Миокардит и ритъмни и проводни нарушения с AV-блок и удължаване на PR-интервала (приблизително 10%), фибриноидна дегенерация на кардиомиоцитите, инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност. Понякога е налице коронарит с изява на инфаркт на миокарда. Новите образни техники, като например сърдечна MRI/магнитно-резонансна томография/, показват, че миокарното участие е по-често, отколкото се смяташе досега.

Има все повече доказателства, че преждевременно ускорена атеросклероза значително се увеличава риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти със СЛЕ.

Ендокард-Систолични шумове често са налице – в около 30% от пациентите със СЛЕ-релативна митрална инсуфициенция, наличие на хипердинамично кръвообръщение /анемичен синдром/. Диастоличните шумове са рядкост. Libman-Sacks ендокардитът отдавна е описан като характеристика на SLE, въпреки че се открива в около 50% от аутопсираните случаи, рядко предизвиква клинично значими лезии и се изязвява клинично. Хистологично, лезиите са малки вегетации с размери (1-4 мм), съдържащи пролиферирала и дегенерирала клапна тъкан с фибрин, тромби и тромбоцити. Те са най-често срещани в близост до ръбовете на митралната и трикуспидалната клапи. APL /антифосфолипидния синдром/ може да допринесе за развитието на Libman-Sacks ендокардита и проучванията показват, че има селективно отлагане на aPL и

комплемент по стените на малките съдове и по активните части на верукозните лезии по ендокарда.

Централна нервна система

Критериите за класифициране на ACR за лупуса на централната нервна система (ЦНС) са се променили значително от припадъците и психозата. Номенклатурата на ACR сега включва 19 различни синдроми (31). Настоящата концепция е необходима за разграничението между проявите на централната нервна система, дължащи се на лупус и тези дължащи се на APS /антифосфолипиден синдром/. Голямото разнообразие от невропсихиатрични прояви, дължащи се на APS са описани, включително инсулт, гърчове, нарушения на движението, трансеврзална миелопатия, демиелинизационни синдроми, преходни исхемични атаки, когнитивна дисфункция, загуба на зрението и главоболие, включително мигрена.

Стомашно-чревни прояви:

Голямо разнообразие от неспецифични стомашно-чревни прояви е описано сред пациентите със СЛЕ. Болките в корема (особено често при деца) се срещат в около 20% от случаите. Причините рядко се установяват, макар и описаните илеална и дебелочревна перфорации и регионален ентерит. Некротизиращ васкулит обикновено се среща при възникването на перфорация. Редки са асцитата, дисфагията и панкреатита. Наличието на хепатомегалия и / или чернодробната функция могат да бъдат открити при 30% от пациентите. Въпреки това отклоненията в лабораторните показатели могат да бъдат свързани с лечението на СЛЕ.

Хематологични прояви

Нива на еритроцитите и изява на анемия- нормохромна, нормоцитната анемия е често срещана при пациентите със СЛЕ, при едновременно наличие на ниски серумни нива на желязо и желязо свързващ капацитет. Често това е неспецифична проява, свързана и с други заболявания, като: хронично възпаление, преразпределение на желязото в организма и др. Желязодефицитната анемия може да бъде индуцирана от употребата на нестероидни противовъзпалителни медикаменти, които могат да причинят стомашно-чревен кръвоизлив. Прекомерната загуба на кръв от менорагия, понякога е свързана с тежка тромбоцитопения. Хемолитичната анемия е Coombs положителна е рядка проява на SLE. Автоимунната тромбоцитопения понякога се проявява едновременно с хемолитична анемия: Това състояние е известно като синдром на Евън. Тромбоцитите- познати са две форми на тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $<100 \times 10^9 / \text{л}$) при пациенти със SLE. На първо място, могат да се срещнат като хронична форма, което обикновено се свързва с леко заболяване. На второ място, може да се появи като остра форма, подобна на автоимунната идиопатична тромбоцитопенична пурпура. Тази асоциация носи голяма заболеваемост и смъртност. Унищожаването на тромбоцитите се медира от антитромбоцитни антитела и APL синдром, който също се свързва с тромбоцитопения, както и с тромбоза. Белите кръвни клетки- трайна левкопения ($<4,0 \times 10^9 / \text{л}$) е един от класификационните ACR критерии за SLE. Това вероятно е резултат от комбинация между повишеното лизиране на белите кръвни клетки от автоантителата, намалено производство от костния мозък, увеличената слезка и проявите на хиперспленизъм, както и от намаляването и активиране на комплемента. Трябва също да се отбележи, че имunosупресивните лекарства,

използвани за лечение на SLE може да предизвикат левкопения.

Серологични прояви

Широк спектър от молекули нуклеинови киселини (включително антинуклеарни антитела) и свързващи протеини (фосфолипидни лупус антикоагулант, антикардиолипинови антитела, $\beta 2$ гликопротеин 1 антитела) са описани при SLE. Антителата могат също така да бъдат срещу различни клетки, включително левкоцити, еритроцити, тромбоцити и неврони. В допълнение към тези автоантитела, множество други аномалии са очевидни, включително появата на LE- клетъчен феномен, хипокомplementемия, повишени нива на остро- фазови протеини, гама глобулин и циркулиращи имунни комплекси.

Неспецифични прояви - Фебрилитет, лимфаденопатия, косопад и синдром на Рейно се срещат често при пациентите със СЛЕ. Фебрилитетът при пациентите с лупус може да бъде изразен и често изисква обширно клинично търсене, за да се изключи едновременна инфекция, въпреки че един нормален CRP в този контекст обикновено предполага ниска вероятност от сепсис.

Лимфаденопатията може да бъде изразена при SLE, до такава степен, че се налага биопсия на лимфен възел, за да се изключи злокачествено заболяване или лимфопролиферативно заболяване. Степента на лимфаденопатия може да отразява общата активност на заболяването. Спленомегалията се среща при около 10% от пациентите.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis – Bajema I, Berden J, Boletis J et al., ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940
2. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, Bertias G, Ioannidis J, Boletis J et al.; Ann Rheum Dis 2008;67:195–205. doi:10.1136/ard.2007.070367

Алгоритми за диагностициране на заболяването

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ и МОНИТОРИНГ - ACR препоръки за лабораторните изследвания:

- Скорост на утаяване на еритроцитите
 - Кръвна картина, диференциална кръвна картина
 - Креатинин
 - Уринен анализ и седимент
 - Анти нуклеарни антитела (ANA) (HEp-2 клетъчна тест с флуоресцентна микроскопия)
- Други лабораторни тестове след положителния скрининг * 1
(по-специално в случай на положителен ANA) * 1

- По-нататъшно диференциране на ANA (особено анти-Sm, -Ro / SSA, -la / SSB, -U1RNP Антитела, и т.н.)
- Anti-двойноверижна ДНК антитела (ELISA; радиоимунотест или имунофлуоресценция тест с Crithidia luciliae)
- Нива на С3, С4
- Антифосфолипидни антитела, лупусен антикоагулант
- Ниво на гломерулна филтрация; 24-часова урина (ако белтъка в урината е положителен),
алтернатива: съотношението протеин / креатинин в единична проба от урина;
изследване за дисморфни еритроцити в седимента
- Чернодробни ензими; лактат дехидрогеназа; креатинкиназа в присъствието на мускулни симптоми
- Допълнителни лабораторни тестове в зависимост от клиничните симптоми
- Скрининг за съпътстващи заболявания
- Оценка на ваксинацията

- Инструментални изследвания
 - Мониторинг на SLE: всеки 3 до 6 месеца в зависимост от хода на заболяването; лупусен нефрит: първоначално веднъж на 2 до 4 седмици за първите 2 до 4 месеца) * 2
 - Анамнеза (включително нови симптоми, съпътстващи заболявания, инфекции), физикално изследване
 - Оценка на болестната активност със стандартизираните методи
 - Оценка на органната увреда съгласно стандартизираните методи (1 × годишно)
 - Повторен скрининг за съпътстващи заболявания (най-малко 1 × / годишно)
 - Очен преглед при пациенти, приемащи хидроксихлороквин или хлороквин: съдържащи препарати, а след това на всеки 6 месеца

- Органно-специфична диагностика :

 - Кожа / орална лигавица
 - Биопсия: хистология, имунофлуоресценция, ако е необходимо
 - Стави
 - Конвенционална рентгенография
 - Артроскопия
 - Магнитен резонанс (MRI)
 - Мускули
 - Креатин- киназа
 - Електромиография
 - MRI
 - Мускулбна биопсия
 - Бъбреци
 - Сонография
 - Бъбречна биопсия
 - Бял дроб/ сърце
 - Рентгенография на гърдния кош
 - Гръдна висока резолюционна компютърна томография (HR-CT) или конвенционална компютърна томография

- Функционално изследване на дишането
- Бронхоалвеоларен лаваж
- (Трансезофагеална) ехокардиография
- Сърдечна катетеризация
- Сърдечна MRI
- Сцинтиграфия на сърце
- Коронарна ангиография
- Очи
- Очни дъна / със специфично изследване на пациентите с прием на антималярици
- Централна и периферна нервна система
- Електроенцефалография
- ЦНС MRI и специални MRI техники, ако се налага
- Компютърна томография
- Ликвор- анализ
- Транскраниална Доплер / ангиография
- Нормно-психично изследване
- ЕМГ- електромиография-измерва скоростта на проводимост на нервите

диагноза на лупус нефрита:

Диагноза / Оценка

1. Бъбречна биопсия, освен ако няма противопоказания
 - Серумен креатинин
 - протеинурия- количествено изследване в 24 часова урина, или съотношението спот протеин/ креатинин
 - протеинурия плюс едно от следните : хематурия или клетъчни цилиндри
2. Хистологична класификация, базирана на Международното дружество по нефрология / дружеството по бъбречна патология (ISN / RPS) класификационна схема

Оценка/ Лечение

Клиничната оценка на активността на болестта се извършва с валидизираните тестове: SELENA/SLEDAI/BILAG index- British Isles Lupus Assessment Scale Group (BILAG)- оценява тежестта на органното и тъканно участие, Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) index, European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM). Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index.. Тези

индекси са разработени в контекста на дългосрочното наблюдение и отразяват промените в болестната активност. Новите клинични прояви (кожни лезии, анемия, лимфопения, или

тромбоцитопения, нисък серумен С3 и / или С4 ,високи нива на анти-двойноверижна ДНК и анти-С1q) корелират с

тежестта на заболяването и може да предскаже бъдещи обостряния.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis - Ingeborg Bajema,5 Jo H M Berden,6 John Boletis,7 Ricard Cervera,8 Thomas Dörner,9Andrea Doria,10 Franco Ferrario,11 Jürgen Floege,12 Frederic A Houssiau,13 John P A Ioannidis,14 David A Isenberg,15 Cees G M Kallenberg,16 Liz Lightstone,17

Stephen D Marks,18 Alberto Martini,19 Gabriela Moroni,20 Irmgard Neumann,21 Manuel Praga,22 Matthias Schneider,23 Argyre Starra,24 Vladimir Tesar,25 Carlos Vasconcelos,26 Ronald F van Vollenhoven,27 Helena Zakharova,28 Marion Haubitz,29 Caroline Gordon,30 David Jayne,31 Dimitrios T Boumpas1ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940

2. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task

Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics

G Bertsias,1 J P A Ioannidis,2 J Boletis,3 S Bombardieri,4 R Cervera,5 C Dostal,6 J Font,5

I M Gilboe,7 F Houssiau,8 T Huizinga,9 D Isenberg,10 C G M Kallenberg,11

M Khamashta,12 J C Piette,13 M Schneider,14 J Smolen,15 G Sturfelt,16 A Tincani,17

R van Vollenhoven,18 C Gordon,19 D T Boumpas1 Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.

doi:10.1136/ard.2007.070367

Алгоритми за лечение на заболяването

Европейски препоръки за лечение на СЛЕ- лека и / или умерна органна манифестация/ кожа, стави , серозит/

1. Първа линия медикаменти- Хидроксихлороквин или Хлороквин. Ако са показани- нестероидни противовъзпалителни средства и / или глюкокортикостероиди.

Дози на Хидроксихлороквин или Хлороквин $\leq 6.0-6.5$ mg/kg идеално телесно тегло за ден или Хлороквин $\leq 3.5-4.0$ mg/kg идеално телесно тегло за ден. Идеално телесно тегло: Мъже:/ височина- 100/ минус 10 %

Жени:височина -100/минус 15%

2. Ако липсва отговор или липсва редуция на глюкокортикоидите с ≤ 7.5 mg , възможно продължаване с Азатиоиприн /2-3 мг/т.т. дневно/или Метотрексат/перорално 15-20 мг/седмично, може и с.к./, или Микофенолат мофетил/ 2гр/ дневно/.

3.Дългосрочно съпътстващо лечение на антитялоположителен СЛЕ с висока болестна активност и използване на стандартното лечение- Belimumab-10 mg/kg т.т. i.v.инфузия за (1 h) на 0 -14- 28 ден , след което на всеки 28 дни

Забележки:

- Според мнението на експертите, ниските дози преднизон, както хидроксихлороквина и азатиоприн (особено при лупусен нефрит могат да бъдат прилагани по време на бременност

- В случай на съпътстващо лечение на микофенолат мофетил и инхибитори на протонната помпа, бионаличността на микофенолат мофетил е намалена; преминаване към микофенолна киселина е препоръчително (E32).

- Инхибиторите на протонната помпа могат да намалят ефикасността на хидроксихлороквин / хлороквин (E33).

Препоръки за лечение на пролиферативния лупус нефрит клас III-IV и на СЛЕ с активна органна локализация:

1. На заден план- е комбинирано лечение с антimalарици- доза $\leq 6.0-6.5$ mg/kg идеално телесно тегло / дневно

2. Индукционна терапия- Комбинация на глюкокортикостероиди с: Микофенолат мофетил или Циклофосфамид/ ниска доза/ и.в. или Азатиоиприн- Започва се Метилпреднизолон 500-750 мг интравенозно в 3 последователни дни (ниво на доказателства 3); след което продължава с поддържаща доза на глюкокортикоидите перорално 0.5 мг / кг телесно

тегло / ден в продължение на 4 седмици с последващо намаляване на дозата .

Комбинирано се с:

- Микофенолат мофетил- 3 г / ден или микофенолова киселина 2,16 г / ден в продължение на 6 месеца, собено при изразена протеинурия ИЛИ
- Циклофосфамид -общата доза от 3 г (6 x 500 мг на всеки 2 седмици) в продължение на 3 месеца. ИЛИ
- Азатиоиприн- в доза 2 мг / кг телесно тегло / ден, при пациенти без неблагоприятни прогностични фактори , или ако микофенолат мофетил или циклофосфамид са противопоказани, не се понася, или е недостъпен

3. Поддържащо лечение след отговор към индукционната терапия:

Комбинация на ниска доза ГКС с Микофенолат мофетил или Азатиоиприн

- а/ 5-7,5 5.0–7.5 mg/ дневно Преднизолон
- б/ Микофенолат мофетил 2 g/дневно или микофенолова киселина 1.44 g/дневно

в/Азатиоиприн 62 mg/kg телесно тегло / дневно.

Лечението с MFM и AZA продължава 3 години, след което се намалява дозата на ГКС до най- ниска ефективна доза.

Лечение на възрастни с LN

Начално лечение

- За пациенти с клас IIIA или IIIA / C (\pm V) и клас IVA или IVA / C (\pm V) LN, микофенолова киселина (МФК) (микофенолат мофетил (MMF) целевата доза: 3 г / ден в продължение на 6 месеца, или натриев МФК в еквивалентна доза) или ниска доза интравенозен циклофосфамид (CY) (обща доза 3 грама над 3 месеца) в комбинация с глюкокортикоиди, се препоръчват като първоначално лечение, тъй като те имат най-добро съотношение ефикасност / токсичност)
- При пациенти с неблагоприятни прогностични фактори (остро влошаване на бъбречната функция, значителни клетъчни полулуния и / или фибриноидна некроза), подобни схеми могат да се използват, но също може и прием на CY - месечна доза (0.75-1 г / м²) за 6 месеца или орално (2-2,5 мг / кг / дн) 3 месеца
- За да се увеличи ефикасността и намаляване на кумулативната доза глюкокортикоид, схемите на лечение, трябва да се комбинират първоначално с три поредни пулса на метилпреднизолон интравенозно 500-750 мг, последвано от орален преднизон 0.5 мг / кг / ден в продължение на 4 седмици, намаляване на ≤ 10 мг / дн от 4-6 месеца
- клас V нефрита с нефротична протеинурия, MPA (MMF целева доза 3 грама / дн в продължение на 6 месеца) в комбинация с перорален преднизон (0.5 мг / кг / дн) може да се използва като първоначално лечение на базата на по-добро съотношение / токсичност ефикасност. CY или калцинеуринови инхибитори (циклоспорин, такролимус) или ритуксимаб се препоръчват като алтернативни възможности при терапевтично резистентни индивиди
- Азатиоиприн (AZA) (2 мг / кг / дн) като алтернатива на MPA или Cy при избрани пациенти без неблагоприятни прогностични фактори или когато тези лекарства са противопоказани, които не се толерират или липсват. Азатиоиприновото приложение е свързано с по-високо ниво на риска.

Последващото лечение:

- При пациентите подобряване след първоначалното лечение се препоръчва употребата на МРА или по-ниски дози (първоначално целевата ММФ доза 2 г / ден) или AZA (2 мг / кг / дн) в продължение на поне 3 години, в комбинация с ниска доза Преднизон (5-7.5 мг / дн) с постепенна редукция на дозата , като това може да се опита с глюкокортикоидите
- Пациентите, които са отговорили на първоначалното лечение с МРА трябва да останат на МРА, освен ако не се предвижда бременност, при което те трябва да преминат към AZA най-малко 3 месеца преди зачеването
- Калцинеуринови инхибитори могат да се използват при клас V нефрита
- Резистентни

Пациентите с неуспех от лечението с МРА или СУ или поради липса на ефект (както е определено в точка 3.2), или поради нежелани събития, се препоръчва лечение с МРА или СУ, или да се даде ритуксимаб

Съпътстващо лечение при пациенти с LN

- Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторните блокери са показани за пациенти с протеинурия (UPCR > 50 мг / ммол) или хипертония
- Понижаване на холестерола със статини- за трайна дислипидемия (липопротеин с ниска плътност (LDL) холестерол 2.58 ммол / л (100 мг / дл)) 9
- Хидроксиклороквинът се препоръчва, за да се подобрят резултатите, като намалява обострянията и ограничаване бъбречната или сърдечно-съдовата увреда
- Ацетил-салицилова киселина при пациенти с антифосфолипидни антитела, калций и витамин D, имунизации с неживи ваксини могат да намалят или лечение на болести, свързани със съпътстващи заболявания и трябва да се разглеждат
- Антикоагулантна терапия при нефротичен синдром със серумен албумин <20 г / л, особено ако е персистираща хипоалбуминемията или са налице фосфолипидни антитела
- Мониторинг и прогнозиране на LN- при всяко посещение активният LN трябва редовно да се контролира чрез определяне на телесното тегло, кръвното налягане, серумния креатинин и ГФ, серумен албумин, протеинурията, пикочния седимент (микроскопска оценка), серумните С3 и С4, серумните нива на анти-двойноверижна ДНК антителата и пълна кръвна картина. Антифосфолипидните антитела и липиден профил трябва да се измерват в началото и проследяват периодично. Промени в серумния креатинин (ГФ), протеинурията, нивото на хемоглобина и кръвното налягане са предиктори за дългосрочната прогноза при LN
- Посещения трябва да се планират на всеки 2-4 седмици за първите 2-4 месеца след диагноза или изравняване, и след това в зависимост от отговора на лечение. Мониторинг за бъбречна и екстра-бъбречна активност на заболяването трябва да бъде през целия период поне веднъж на всеки 3-6 месеца.

Повторна бъбречна биопсия може да се прилага само в определени случаи, като например влошаване или неповлияване от имunosупресори или биологично третиране (недостатъчност за намаляване на протеинурията с $\geq 50\%$, устойчива протеинурия в период по-дълъг от 1 година, и / или влошаване на GFR), или рецидив, за да се докаже промяна или

прогресия при хистологичния клас, промените от биопсията, хроничност и др, за да предостави прогнозна информация и разкриване на други патологии.

Алгоритъм на лечение на пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) в LN

Всички методи за лечение на бъбречно почистване могат да бъдат използвани при пациентите с лупус, но може да бъде повишен риск от инфекции при тези на перитонеална диализа, съдов достъп и тромбоза при пациенти с антифосфолипидни антитела

- Трансплантацията трябва да се извършва, при липса на болестна активност или ниска болестна активност за най-малко 3-6 месеца при нормализиране на резултатите, придпочита се жив донор. Трябва да се изследват антифосфолипидните антитела по време на подготовката за трансплантация, тъй като те са свързани с повишен риск от съдови събития в трансплантирания бъбрек
- антифосфолипиден синдром, нефропатия, свързана с SLE при пациенти с лупус и анти-фосфолипиден синдром (APS) -associated нефропатия (APSN), хидроксиклороквин и / или анти тромбоцити припарати и /или-антикоагулантно лечение

LN и бременност

Бременността може да се планира при липса на активен лупус и UPCr <50 мг / ммол, за предходните 6 месеца, като GFR трябва да бъде > 50 мл / мин.

Разрешени лекарства са хидроксиклороквина, и където е необходимо, ниска доза преднизон, азатиоприн и / или калцинеуринови инхибитори.

Интензивността на лечение не трябва да бъде намалена в очакване на бременността. По време на бременността, ацетилсалицилова киселина се дава за редуция на риска от прееклампсия. Пациентите трябва да бъдат оценени най-малко на всеки 4 седмици, за предпочитане от лекар специалист и акушер-гинеколог.

Активирането на LN по време на бременност може да се лекува с разрешените медикаменти приемливи, посочени по-горе, като в зависимост от тежестта на обострянето

LN и деца: В сравнение с възрастните началото на болестта, LN при деца е по-тежко с повишена увреда и по-чести обостряния

АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЛУПУС НЕФРИТА- на кратко

Съпътстващо лечение

- На заден план е лечението с хидроксиклороквин (HCQ)
- Блокада на ренин-ангиотензин системата с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB)
- Контрол на хипертонията
- Статини- за лечение на хиперхолестеролемията

2. Лечение на LN/ лупус нефрита / според ISN/ Международното дружество по нефрология/ клас

- Перорален микофенолат мофетил (MMF) или микофенолова киселина (МФК)
- Орални глюкокортикоиди

- Интравенозен (IV) циклофосфамид (СУС)
 - Дозирание на основното ниво
 - Провеждане на високодозирана пулс терапия с IV глюкокортикоиди
 - Оценка на отговора и корекции на дозата
 - Лепролид за запазване на фертилитета(няма консенсус като препоръка)
 - Алтернативни терапии (например, циклоспорин) (няма консенсус като препоръка)
3. Поддържаща терапия
- Азатиопринът (AZA) (не се препоръчва за начална терапия, но се препоръчва за поддържаща терапия)
 - ММФ- препоръчва се
4. Промяна на терапията
- Преминаване от ММФ да СУС или от СУС към ММФ
 - Продължаващи пулсове с IV глюкокортикоиди
 - Алтернативни терапии (ритуксимаб, такролимус, белимумаб; калциневринови инхибитори)
5. Плазмафереза за тромботична микроангиопатия
6. Лечение на бременни жени
- Консултиране на бременни жени по време на бременност рискове от лупусен нефрит (LN) и нейното лечение
 - Няма лечение за болестта на неактивни
 - HCQ за лека активност системно заболяване
- Самостоятелно или с AZA за системно активно заболяване на най-ниската ефективна доза глюкокортикоиди
- ММФ, СУС, и метотрексат не се препоръчват
 - Ранно представяне на жени със съмнение за клас III или IV и клетъчни полулуния
7. Честота на мониторинг
- АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СИСТЕМИЯ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС**

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

3. 1. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis – Bajema I, Berden J, Boletis J at al., ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940
4. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, Bertias G, Ioannidis J, Boletis J et al.; Ann Rheum Dis 2008;67:195–205. doi:10.1136/ard.2007.070367

Алгоритми за проследяване на заболяването

- Мониторинг и прогнозиране на LN- при всяко посещение активният LN трябва редовно да се контролира чрез определяне на телесното тегло, кръвното налягане, серумния креатинин и ГФ, серумен албумин, протеинурията, пикочния седимент (микроскопска оценка), серумните С3 и С4, серумните нива на анти-двойноверижна ДНК антителата и пълна кръвна картина. Антифосфолипидните антитела и липиден профил трябва да се измерват в началото и проследяват периодично. Промени в серумния креатинин (ГФ), протеинурията, нивото на хемоглобина и кръвното налягане са предиктори на

дългосрочната прогноза при LN

- Посещения трябва да се планират на всеки 2-4 седмици за първите 2-4 месеца след диагноза или изравняване, и след това в зависимост от отговора на лечение. Мониторинг за бъбречна и екстра-бъбречна активност на заболяването трябва да се осъществява през целия период поне веднъж на всеки 3-6 месеца.

Повторна бъбречна биопсия може да се прилага само в определени случаи, като например влошаване или неповлияване от имunosупресори или биологично третиране (недостатъчност за намаляване на протеинурията с $\geq 50\%$, устойчива протеинурия в период по-дълъг от 1 година, и / или влошаване на GFR), или рецидив, за да се докаже промяна или прогресия при хистологичния клас, промените от биопсията, хроничност и др, за да предостави прогнозна информация и разкриване на други патологии. Оценката и проследяването на коморбидностите и усложненията от лечението на пациентите със СЛЕ, налага широк кръг от специализирани грижи от екип от специалисти според водещото участие. Например- ГИТ- усложненията- кървене от страна ГИТ, перфорациите, тромбозите и т.н. са обект на грижи от страна на гастроентеролог и хирург, нефрологичното водещо участие, необходимостта от хистологична верификация и грижите при терминалната бъбречна недостатъчност се обслужват от екип от нефролози и патологоаниатоми. Белодробните прояви, проявите от страна на ССС система, НС- се обслужват съответно от пулмолози, кардиолози и невролози. Честотата на усложненията зависи от индивидуалните особености на пациентите и формата на болестта.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

5. 1. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis – Bajema I, Berden J, Boletis J at al., ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940
6. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, Bertias G, Ioannidis J, Boletis J et al.; Ann Rheum Dis 2008;67:195–205. doi:10.1136/ard.2007.070367

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите със СЛЕ често възприемат здравето си като субоптимално, 47% от тях го определят като задоволително или лошо. Тези факти се потвърждават и от много други проучвания, които демонстрират по-лошо качество на живот на пациентите със СЛЕ в сравнение със здрави контроли. СЛЕ може да засегне всички аспекти от живота на пациентите, вкл. Физическата активност, психичното им здраве, емоционалното им състояние, общото здравословно състояние, щастие, връзки и социален живот, но в най-голяма степен-физическия им капацитет. Факторите, прогнозиращи по-лошо качество на живот включват напреднала възраст, умора, кожни/ставни проблеми, оплешивяване, наличие на неврологични и психични промени, в по-голяма степен-депресия и безпокойство. Засягането на качеството на живот от СЛЕ е сравнимо с това от други хронични и по-тежки заболявания като СПИН, артериална хипертония, преживян миокарден инфаркт и конгестивна СН.

Рехабилитацията помага на пациентите със СЛЕ. Физиотерапевтът изготвя индивидуален план за всеки пациент с цел намаляване на болковия синдром, сковаността и възпалението и подобряване на обема на движенията и функционалната мобилност. Използват се програми с изометрични упражнения, а при намаляване на възпалението-с изотонични упражнения под

наблюдение на специалист. Аеробните упражнения увеличават функционалния капацитет, намаляват умората при СЛЕ с ниска и умерена активност на заболяването и имат протективен ефект по отношение на ендотелната функция. На пациентите се препоръчва плуване. По преценка се включват и упражнения за мускулна сила и УЗ-методи. Пациентите трябва да се поддържат активни, т.к. това подобрява мобилността им.

Според индивидуалните нужди се препоръчват помощни средства за придвжване. Пациентите със СЛЕ може да се насочат за ТЕЛК и социална рехабилитация към съответни центрове. След извършване на оценка на заявените нужди, се работи в екип с психолог, трудотерапевт, кинезитерапевт, логопед, педагог и др. Целта на социалната терапия е пациентът да възвърне в най-голяма степен своята независимост и включва съвети и обучение по отношение на ежедневните дейности, вкл. за приспособления в ежедневието и техники за обладяване на умората. Пациентите с неврулопус с когнитивни функции и дефицити се нуждаят от логопедична помощ и ерготерапевти. На пациентите трябва да се предлагат и рекреационни дейности.

Рехабилитационните дейности се извършват според **МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ "ФИЗИКАЛНА И РЕХАБИЛИТАЦИОННА МЕДИЦИНА"**

Физикалната и рехабилитационна медицина е клинична медицинска специалност с преобладаваща терапевтична насоченост, която изучава биологичното въздействие на естествените и преформирани физикални фактори върху човешкия организъм и ги прилага за нуждите на:

- 1.1. Профилактиката - с естествени (климатични, слънчева радиация, вода, движение и др.) и преформирани физикални фактори.
- 1.2. Диагностиката - с преформирани физикални фактори, инструментални и мануални методи и тестове.
- 1.3. Терапията - с подбор на подходящи естествени и/или преформирани физикални фактори, самостоятелно или в комбинация с фармакологични и други средства от медицинската практика според вида и фазата на основното заболяване и съпътстващите заболявания.
- 1.4. Медицинската рехабилитация - за постигане на максимална функционална годност и успешна ресоциализация на хората с увреждания и застрашени от инвалидизация лица.
- 1.5. Цялостното психо-соматично възстановяване и/или стабилизиране на пациента.
2. Задачи на ФРМ:
 - 2.1. В преморбидния период - стимулиране на общата реактивност и закаляване на организма в рамките на провежданите профилактични и рекреационни мероприятия.
 - 2.2. В условията на острата фаза - подпомагане на медико-биологичното възстановяване и профилактика на усложненията.
 - 2.3. Във възстановителната фаза - осигуряване на максимално функционално възстановяване и ефективна ресоциализация.
 - 2.4. През време на хроничната фаза - поддържане на функционалното състояние и ограничаване на патологичните последици.
 - 2.5. През всички фази на възстановителния процес:
 - 2.5.1. оценка и проследяване на ефекта от приложеното комплексно лечение и рехабилитация;
 - 2.5.2. оценка на рехабилитационния потенциал;
 - 2.5.3. осигуряване качество на живот на болелите чрез навременен, компетентен и правилен подбор на средства и методи от специализираната медицинска практика;
 - 2.5.4. изготвяне на медицинска експертиза на функционалната годност и рехабилитационния потенциал с оглед разрешаване на професионалните и социалните проблеми на хората с увреждания и застрашените от инвалидизиране лица.

2.6. Дейността, провеждана извън лечебните заведения от немедицински специалисти при здрави лица за трениране и подобряване на физическата кондиция на организма и за изграждане на двигателна култура в областта на общественото здраве във връзка с промоция на здравето, не се окачествява като медицинска и не се регулира от този стандарт.

Рехабилитационната програма се осъществява:

1.2.1. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) комплексно - един изпълнител (рехабилитатор) осъществява назначеното лечение в отделните секции (различни фактори) при един и същи болен:

1.2.1.1. в структура по ФРМ;

1.2.1.2. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) при леглото на болния, ранна болнична рехабилитация и по показания и в други клиники/отделения/секции;

1.2.2. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) секционно - в структура по ФРМ, различни изпълнители от отделните секции/кабинети по определените направления на специалността (различни фактори) при един пациент.

1.3. Не се допуска лечение на пациенти без директен или опосредствен контрол от страна на медицинския персонал по време на процедурен прием.

2. Лекарят-специалист:

2.1. Приема болните и осъществява:

2.1.1. рутинни първичен и вторични прегледи, включващи традиционните медицински средства - анамнеза, статус, обстоен физикален преглед, хемодинамични показатели, доминираща патологична находка, съпътстващи заболявания и

2.1.1.1. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) специфични дейности - соматоскопия; антропометрия и функционални тестове, мануално-мускулно тестване, ъглометрия, плантография, подография, динамометрия, които може да възлага за провеждане и на изпълнителя/ите на рехабилитационната програма с последваща преценка на получените стойности от измерването/ията;

2.1.2. кинезиологичен анализ с изследване подвижността на гръбначния стълб и периферните стави и на дейностите от ежедневието, анализ на походката и патологични схеми на движение, телодържане, нарушение в равновесието, оценка на захвата, на необходимостта от бандажи, ортезни средства, сплентове, брейсове, протези;

2.1.3. оценка необходимостта от и умението на пациента за използване на помощно средство.

2.2. Определя рехабилитационния потенциал.

2.3. Изготвя и назначава индивидуална рехабилитационна програма в последователност, обем и дозировка според снетия при прегледа рехабилитационен потенциал и диагностицираната патологична находка; съобразяват се всички показания, противопоказания и възможни странични ефекти; включва съчетано или самостоятелно приложение на физикалните фактори; дава препоръки за подходящ двигателен и хранителен режим в ежедневието и медикаментозна субституция.

2.4. Контролира изпълнението на рехабилитационната програма и оказва методична помощ при прилагането на лечебните методики, а при заболявания и пациенти с риск ги провежда.

2.5. Проследява състоянието на болния в динамика.

2.6. Назначава и:

2.6.1. допълнителна медикаментозна терапия при показания за основното или съпътстващите заболявания;

2.6.2. допълнителни консултации и изследвания.

2.7. Запознава пациента (неговия настойник) с рехабилитационната програма преди

подписване на информирано съгласие или отказ.

2.8. Води специфична медицинска документация:

2.8.1. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) лист "История на заболяването" с приложен фиш за функционално изследване/измерване;

2.8.2. процедурен картон, в който вписва диагнозата/ите след прегледа, елементите на декурзуса и находката; означава параметрите, дозировката и указанията за приема на назначените естествени и/или преформирани физикални фактори към изпълнителя и продължителността на лечението, както и допълнителните медикация, указания и консултации/изследвания; 2.8.3. бланка/талон с експертно мнение за временна неработоспособност, ограничена работоспособност, протоколи за помощни средства и др. към общопрактикуващия лекар, лекарска комисия или социалните служби;

2.8.4. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) в процедурния картон за времето на лечение или в талон насрочва контролен преглед и указва срока за повторен (пореден) терапевтичен курс в структура по ФРМ при амбулаторни или стационарни условия или в друга структура при интердисциплинарни казуси.

2.9. Консултантска дейност - определя показанията и назначава рехабилитационна програма за пациенти със засегната автономност:

2.9.1. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) на стационарен режим в други клиники/отделения, домове за медико-социални грижи, хосписи;

2.9.2. при домашни условия;

2.9.3. вгражда рехабилитационната програма в общия терапевтичен подход при състояния, показани за лечение, и с фактори на ФРМ при пациенти на стационарен или амбулаторен режим на лечение;

2.9.4. участва в клинични обсъждания и клинично-анатомични срещи и извън собствената структура във връзка с интердисциплинарни казуси.

2.10. (изм. - ДВ, бр. 67 от 2010 г.) Препоръчително е да владее поне две високоспециализирани медицински дейности за структури III ниво, а за специалистите от СБАЛ, СБР и ЛЗДПЛР - поне тази, обусловена от профила и спецификата на дейността

Източник: НАРЕДБА № 30 ОТ 19 ЮЛИ 2004 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ "ФИЗИКАЛНА И РЕХАБИЛИТАЦИОННА МЕДИЦИНА"

Обн. ДВ. бр.85 от 28 Септември 2004г., изм. ДВ. бр.102 от 22 Декември 2009г., изм. ДВ. бр.67 от 27 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. НАРЕДБА № 30 ОТ 19 ЮЛИ 2004 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ "ФИЗИКАЛНА И РЕХАБИЛИТАЦИОННА МЕДИЦИНА"- липсва консенсус за лечение
2. Xiong, W. & Lahita, R. G. *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 97–107 (2014); published online 29 October 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.157
3. Perandini LA et al., *Exerc Immunol Rev.* 2015; 21:174-85 (ISSN: 1077-5552)

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Усилия насочени към ранна диагноза, превенция на болестта и задържане на ниска болестна активност чрез контрол на факторите на околната среда. Генетичен и имунологичен скрининг с изследване на антителата при родствениците по първа

линия. Ограничаване на степента на органна увреда чрез редовен мониторинг на болестта- изследване на хаплотиповете на болестта, свързани с намалена експресия на базалния CRP: CRP 2 и 4 и CRP алел на CRP 4, оценка на факторите на околната среда- слънчевата светлина , кристален силициев диоксид, инфекциите като бактериални , микотични и вирусни причинители и най- вече Epstein Barr вируса (EBV). Оценка на хормоналния статус, коморбидностите и контрола им.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis - Ingeborg Bajema,5 Jo H M Berden,6 John Boletis,7 Ricard Cervera,8 Thomas Dörner,9Andrea Doria,10 Franco Ferrario,11 Jürgen Floege,12 Frederic A Houssiau,13 John P A Ioannidis,14 David A Isenberg,15 Cees G M Kallenberg,16 Liz Lightstone,17 Stephen D Marks,18 Alberto Martini,19 Gabriela Moroni,20 Irmgard Neumann,21 Manuel Praga,22 Matthias Schneider,23 Argyre Starra,24 Vladimir Tesar,25 Carlos Vasconcelos,26 Ronald F van Vollenhoven,27 Helena Zakharova,28 Marion Haubitz,29 Caroline Gordon,30 David Jayne,31 Dimitrios T Boumpas1ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Съгласно Наредба № 16 от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания бихме се придържали към препоръките и прилагането на утвърдени в националната и международната практика методи на лечение и технологии, основани на известни познания и доказателства; бихме разработили алгоритми за поведение на медицинския и друг персонал при осъществяването на дейности по отношение на пациентите, основани на алгоритми от международната медицинска практика и гарантиращи безопасност и клинични резултати за пациентите; участие във въвеждането на система за докладване и обсъждане на грешки, нежелани събития и вътреболнични инфекции; стартирането на система за безопасно използване на лекарствена терапия и хирургични процедури; документиране на извършваните дейности по отношение на пациентите; изготвяне на ежегодна дейността си по отношение на обслужваните пациенти; документиране проведеното обучение на

персонала.Изготвяне на регистър на пациентите . Относно финансирането,- освен това от НЗОК , считаме ,че бихме могли да участваме в международно финансирани скрининг програми за диагноза, както и за програми за превенция и лечение на болните със системен лупус еритематодес.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Опита в Република България спрямо пациентите със системен лупус еритематодес е концентриран в университетските клиники и в болничните структури, които притежават възможности за високоспециализирана инструментална диагноза , възможност за оценка на имунологичната активност и притежаващи необходимите база данни и опитни специалисти, които осъществяват контрола върху болестта. Участниците в екипа , особено неговият ръководител има дългогодишен опит в диагностиката, контрола и превенция на системния лупус еритематодес. A

Списък с използвана литература

1. Manson J, Rahman A, Review- Systemic lupus erythematosus, Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:6 doi:10.1186/1750-1172-1-6
2. Проф. д-р Рашо Рашков, сп. Медицинфо бр. 4, 2009, http://www.medinfo.bg/web/files/magazines/652/article_pdf/173-1241074840-1e7a4d9abaac4b24d882f9f9b7942410.pdf
3. Д-р Йонева „Болести забравени от касата”- „Капитал” от 09.06.2015 http://www.capital.bg/specialni_izdaniia/zdrave/2013/11/29/2192018_revmatologiiia_bolesti_zabraveni_ot_kasata/
4. Ricard Cervera, Gerard Espinosa, David D’Cruz ” SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS” ©2007-2009 EULAR
5. Annegret Kuhn, Gisela Bonsmann, Hans-Joachim Anders, Peter Herzer, Klaus Tenbrock, Matthias Schneider, The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, Dtsch Arztebl Int 2015; 112:423-32
6. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis – Bajema I, Berden J, Boletis J at al., ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940
7. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J et al.; Ann Rheum Dis 2008;67:195–205. doi:10.1136/ard.2007.070367
8. НАРЕДБА № 30 ОТ 19 ЮЛИ 2004 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ "ФИЗИКАЛНА И РЕХАБИЛИТАЦИОННА МЕДИЦИНА" Обн. ДВ. бр.85 от 28 Септември 2004г., изм. ДВ. бр.102 от 22 Декември 2009г., изм. ДВ. бр.67 от 27 Август 2010 г., изм. ДВ. бр. 92 от 23 Ноември 2010 г.
9. Xiong, W. & Lahita, R. G. *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 97–107 (2014); Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus published online 29 October 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.157
10. Perandini LA; Sales-de-Oliveira D; Mello S; Camara NO; Benatti FB; Lima FR; Borba E; Bonfa E; Roschel H; Sá-Pinto AL; Gualano B Inflammatorycytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus ; *Exerc Immunol Rev.* 2015; 21:174-85 (ISSN: 1077-5552)

Review

Open Access

Systemic lupus erythematosus

Jessica J Manson* and Anisur Rahman

Address: Centre for Rheumatology Research, Windeyer Building, University College London, 46 Cleveland Street, London W1T 4JF, UK

Email: Jessica J Manson* - j.manson@ucl.ac.uk; Anisur Rahman - anisur.rahman@ucl.ac.uk

* Corresponding author

Published: 27 March 2006

Received: 02 March 2006

Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:6 doi:10.1186/1750-1172-1-6

Accepted: 27 March 2006

This article is available from: <http://www.OJRD.com/content/1/1/6>

© 2006 Manson and Rahman; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a clinically heterogeneous disease, which is autoimmune in origin and is characterized by the presence of autoantibodies directed against nuclear antigens. It is a multi-system disease, and patients can present in vastly different ways. Prevalence varies with ethnicity, but is estimated to be about 1 per 1000 overall with a female to male ratio of 10:1. The clinical heterogeneity of this disease mirrors its complex aetiopathogenesis, which highlights the importance of genetic factors and individual susceptibility to environmental factors. SLE can affect every organ in the body. The most common manifestations include rash, arthritis and fatigue. At the more severe end of the spectrum, SLE can cause nephritis, neurological problems, anaemia and thrombocytopenia. Over 90% of patients with SLE have positive anti-nuclear antibodies (ANA). Significant titres are accepted to be of 1:80 or greater. SLE is a relapsing and remitting disease, and treatment aims are threefold: managing acute periods of potentially life-threatening ill health, minimizing the risk of flares during periods of relative stability, and controlling the less life-threatening, but often incapacitating day to day symptoms. Hydroxychloroquine and non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for milder disease; corticosteroids and immunosuppressive therapies are generally reserved for major organ involvement; anti-CD20 monoclonal antibody is now used in patients with severe disease who has not responded to conventional treatments. Despite enormous improvements in prognosis since the introduction of corticosteroids and immunosuppressive drugs, SLE continues to have a significant impact on the mortality and morbidity of those affected.

Disease name and synonyms

Systemic lupus erythematosus

Lupus

Definition/Diagnostic criteria

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a clinically heterogeneous disease which is autoimmune in origin, and characterized by the presence of autoantibodies directed against nuclear antigens. It is, by definition, a multi-system disease, and patients can present in vastly different

ways. Classification criteria have been developed, in part in an attempt to keep the patient group as homogeneous as possible for research purposes.

These criteria (Table 1), which are published by the American College of Rheumatology (ACR), were revised in 1982 [1] and combine clinical signs and symptoms with abnormalities detected in blood tests such as a positive anti-nuclear antibody or thrombocytopenia. They were further updated in 1997 [2] to reflect a greater under-

Table 1: Diagnostic criteria of SLE. Adapted from Tan et al, 1982 [1]. A person is said to have SLE if he/she meets any 4 of these 11 criteria simultaneously or in succession

| Criterion | Definition/examples |
|----------------------------|---|
| 1. Malar rash | Fixed erythema over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds |
| 2. Discoid rash | Erythematous raised patches, may scar |
| 3. Photosensitivity | Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight |
| 4. Oral ulcers | Usually painless |
| 5. Arthritis | Non-erosive: Jaccoud's arthropathy |
| 6. Serositis | a) Pleuritis – pleuritic pain, pleural rub, pleural effusion b) Pericarditis – ECG changes, rub, pericardial effusion |
| 7. Renal disorder | a) Proteinuria (> 3+ or 0.5 g/day) b) Cellular casts in urine |
| 8. Neurological disorder | a) Seizures b) Psychosis |
| 9. Haematological disorder | a) Haemolytic anaemia b) Leukopaenia c) Lymphopaenia d) Thrombocytopenia |
| 10. Immunological disorder | a) Anti-DNA antibodies b) Anti-Sm antibodies c) Anti-phospholipid antibodies |
| 11. Anti-nuclear antibody | Exclude drug causes |

standing of the role of antiphospholipid antibodies in patients with SLE.

Epidemiology

SLE is up to 10 times more common in women than men, and typically has a predilection for women in their child-bearing years [3]. Reliable data about the prevalence of SLE are difficult to come by. Variable methods for data collection and inconsistency regarding case definition contribute to this problem, but it is clear that the statistics vary with ethnicity. The overall prevalence is estimated to be about 1 per 1000. A study from Birmingham, UK, found the prevalence to be 27.7/100,000 in the general population, but nearly 9 times higher in Afro-Caribbean females [4]. Data from a national health survey in the USA found the self-reported prevalence of SLE (defined as having been given a diagnosis of SLE by a physician) to be 241/100,000 [5]. Recognizing that this may well be an over-estimate, combining self-reporting with evidence of a current prescription for anti-malarials, corticosteroids, or other immunosuppressive medications reduced this figure to 53.6/100,000 [5].

Aetiology/Pathogenesis

The clinical heterogeneity of this disease is mirrored by its complex aetiopathogenesis (reviewed in [6]). Twin studies initially indicated the importance of genetic factors, and genome screening has highlighted a number of potential loci of interest [7]. In the susceptible individual, disease may result from a variety of environmental triggers including exposure to sunlight, drugs and infections, particularly with Epstein-Barr virus. Even within one patient, lupus flares can result from different precipitants at different times.

Despite extensive work, the precise pathological mechanisms of SLE are still not fully understood. The majority of patients have elevated levels of autoantibodies, directed in particular against nuclear components such as nucleosomes, DNA and histones, and it is generally accepted that at least some of these have a directly pathogenic role, either by precipitating as immune complexes in target organs or by cross-reacting with other functionally relevant antigens. The presence and persistence of these autoantibodies indicate an abnormality in tolerance, which results from a combination of abnormal handling of autoantigens following apoptosis, and deranged function of T and B lymphocytes.

Differential diagnosis

The list of possible differential diagnoses is broad, and will vary with the presentation of each case. The non-specific clinical features of widespread pain and fatigue mean that in some cases fibromyalgia and other chronic pain syndromes may be appropriate differentials. Indeed, it is important to note that fibromyalgia and SLE can co-exist in the same patient.

A number of patients will present with a cluster of features suggestive of an autoimmune rheumatic disease, though at initial presentation the final diagnosis appears unclear. A proportion of these "undifferentiated" patients will go on to develop full blown SLE, or other diseases such as systemic sclerosis.

Some malignancies, particularly lymphoma and leukaemia, which are relevant to this age-group, can present with a similar clinical picture. Similarly, there is significant overlap with the presentation of some infections, notably,

Table 2: The revised classification of glomerulonephritis in SLE [10]

| | |
|------------------|---|
| Class I | Minimal mesangial lupus nephritis Normal on light microscopy. Mesangial immune deposits on immunofluorescence |
| Class II | Mesangial proliferative lupus nephritis Mesangial hypercellularity or matrix expansion, with mesangial immune deposits on immunofluorescence |
| Class III | Focal lupus nephritis Glomerulonephritis involving < 50% of glomeruli, typically with sub-endothelial immune deposits. |
| Class IV | Diffuse lupus nephritis Glomerulonephritis involving > 50% of glomeruli, typically with sub-endothelial immune deposits. Can be segmental or global. |
| Class V | Membranous lupus nephritis Global or segmental sub-epithelial immune deposits |
| Class VI | Advanced sclerotic lupus nephritis > 90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity |

tuberculosis, HIV/AIDS and bacterial endocarditis. In view of the immunosuppressive nature of the required drugs, it is clearly crucial to exclude underlying infection before starting treatment for SLE.

The acutely ill patient

Even when the diagnosis of SLE has been established, the acutely ill patient must be thoroughly assessed before the illness is presumed to be due to a flare of their lupus. Since both SLE itself and the drugs used to treat it can cause immunosuppression, sepsis is common and may present in atypical ways. Thus, the physician must remain vigilant in looking for infection. In addition, the possibility of catastrophic antiphospholipid syndrome should be considered. We are becoming increasingly aware of this rare, but devastating association. A recent paper [8] describes a series of 80 such patients. The occlusion of multiple small vessels results in multi-organ failure, and mortality was reported to be 48% in this group.

Clinical manifestations

The clinical features of SLE are diverse and will be discussed by system as much as possible, and where appropriate, each section will refer to a review for more information. Quoted frequencies of each disease manifes-

tation come from a prospective European study which followed 1000 patients with SLE over 10 years [3].

Constitutional symptoms such as fatigue, weight loss and fever are not life threatening, but have a significant impact on quality of life. Patients with SLE describe overwhelming fatigue and unsatisfying sleep, though the extent to which this tiredness relates directly to lupus disease activity remains controversial [9].

Renal disease affects about 30% of patients with SLE, and remains the most dangerous, life-threatening complication. Patients who will develop lupus nephritis most commonly do so within the first few years of their disease. As renal involvement is often asymptomatic, particularly initially, regular urinalysis and blood pressure monitoring is crucial. Renal involvement is characterized by proteinuria (> 0.5 g/24 hours), and/or red cell casts, and early referral for renal biopsy is generally advocated. The histological classification of lupus nephritis has recently been updated [10]. Table 3 shows the revised classification criteria, developed under the auspices of the International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society. Lupus nephritis classes I-V describe mesangial (I, II), proliferative (III, IV) or membranous (V) lesions, and each biopsy may have features of more than one class of disease. Classes III and IV are subdivided further depending on the activity or chronicity of the abnormalities seen. Class VI is reserved for widespread sclerotic disease. The renal biopsy findings are used to assess prognosis and guide management. Response to treatment can be assessed using serial urine protein/creatinine ratios, in addition to other more general measures of disease activity (see below).

Neuropsychiatric lupus (NPSLE) is seen in about 20% of cases. NPSLE is often a difficult diagnosis to make. Not only are there 19 different clinical manifestations as described by the American College of Rheumatology [11] (Table 3), but there is also no single, simple diagnostic test. In many cases, a brain biopsy would be the only definitive test, and this is rarely performed. The clinical features vary from central nervous system disease causing headache and seizures, or psychiatric diagnoses including

Table 3: Neuropsychiatric syndromes seen in systemic lupus erythematosus [11]

| Central nervous system | Peripheral nervous system |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Aseptic meningitis | Acute inflammatory polyneuropathy |
| Cerebrovascular disease | Autonomic disorder |
| Demyelinating syndrome | Mononeuropathy (single or multiplex) |
| Headache | Myasthenia gravis |
| Movement disorder | Cranial neuropathy |
| Myelopathy | Plexopathy |
| Seizure disorders | Polyneuropathy |
| Acute confusional state | |
| Anxiety disorder | |
| Cognitive dysfunction | |
| Mood disorder | |
| Psychosis | |

depression and psychosis, to peripheral nervous system involvement causing neuropathy.

The investigations of choice will vary with the presentation. Central nervous system disease usually warrants magnetic resonance imaging (MRI) of brain or spinal cord, and examination of the cerebrospinal fluid where appropriate. It must be remembered, however, that normal investigations, and lack of evidence of disease activity in another system, do not rule out the diagnosis of NPSLE – in a recent study of MRI in patients with NPSLE, 34% had normal brain scans [12]. This included patients with focal disease clinically. Interestingly, only one of the 85 patients included in this study proceeded to brain biopsy, which is probably indicative of generally accepted practice.

The frequency of *musculoskeletal disease* in SLE means that rheumatologists often make the initial diagnosis. Arthralgia and myalgia occur in most patients. The classical "Jaccoud's arthropathy" although not causing a destructive arthritis, can result in significant deformity and functional impairment. A rheumatoid-like arthritis is seen more rarely, sometimes associated with a positive rheumatoid factor. Similarly, an overlap with myositis also occurs.

Skin involvement in lupus is also very common. In addition to the classic malar and discoid rashes, more generalized photosensitivity is often present, and furthermore sun exposure is known to trigger systemic disease flares. Alopecia can be scarring when associated with discoid lesions, or more diffuse, often fluctuating with disease activity. Recurrent crops of mouth ulcers are also a feature of active disease. Other oral manifestations include dryness as a result of secondary Sjogren's syndrome, and these patients also experience dryness of the eyes and vagina.

Haematological features include normocytic normochromic anaemia, thrombocytopenia (sometimes, but not always associated with antiphospholipid antibodies) and leukopenia. Severe haematological disease can occur, but this is relatively rare [13].

Pleuritis, causing chest pain, cough and breathlessness, is the most common pulmonary manifestation of SLE [14]. Although pleuritic symptoms may relate directly to active lupus, pulmonary embolism must always be considered, particularly in those who have antiphospholipid antibodies. Pleural effusions are usually exudates, have low levels of complement, and test positive for anti-nuclear antibodies (ANA). Infections are common, and any parenchymal lesion must be treated as infectious until proven otherwise. Rarer complications include interstitial lung disease

and pulmonary hypertension (both more common in systemic sclerosis) and pulmonary haemorrhage.

Gastrointestinal involvement [15] most commonly results in non-specific abdominal pain and dyspepsia though it can be unclear whether such pain results from the illness itself or from drug side-effects. Hepatosplenomegaly can come and go with disease activity. Mesenteric vasculitis is very rare, but can be life-threatening, especially if it leads to perforation, and may only be diagnosed at laparotomy.

SLE is associated with a variety of *vascular manifestations*. Raynaud's phenomenon, causing the classical triphasic colour change, was seen in 16% of patients in the European study[3]. Abnormalities in the micro vasculature are also thought to account for the association with livedo reticularis. Arterial and venous thrombosis affected up to 10% of the cohort, particularly in association with the secondary antiphospholipid syndrome.

In the last decade, it has become clear that patients with SLE are at increased risk of *atherosclerosis*. Chronic inflammation and the use of corticosteroids contribute to this risk, and have led rheumatologists to treat SLE as an independent risk factor for stroke and myocardial infarction, much as an endocrinologist might regard the risk associated with diabetes. Ward [16] showed that in women between 18 and 44 years of age, those with SLE were twice as likely to develop a myocardial infarction or stroke, and nearly 4 times as likely to present with heart failure.

Screening for *cardiac disease* with echocardiography (ECHO) has established that asymptomatic valvular lesions are common. In addition, pericarditis and pericardial effusions are common though myocardial disease is relatively rare.

Laboratory findings

Over 90% of patients with SLE have positive anti-nuclear antibodies (ANA). Significant titres are accepted to be of 1:80 or greater. ANA although sensitive, is far from specific for SLE. A positive ANA is also seen in many other illnesses including systemic sclerosis and polymyositis, as well as some chronic infections. All patients should be screened for extractable nuclear antigens (ENA). Different ENAs are associated with different disease manifestations – for instance, anti-Sm is associated with renal involvement, and anti-Ro with secondary Sjogren's syndrome.

Antibodies to double-stranded DNA (dsDNA), and more recently to nucleosomes (though this test is not commonly available in most routine labs) are more specific for SLE, and anti-dsDNA titres are also predictive of renal involvement. Moreover the titres of these antibodies fluctuate with disease activity and therefore serial testing is a

useful monitoring tool. Typically, a disease flare is accompanied by a rising titre of dsDNA antibodies and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and falling complement and lymphocyte count. The C-reactive protein (CRP), unlike the ESR, does not usually rise with disease activity unless there is arthritis or serositis, and a raised CRP in a patient with SLE must always make you consider infection.

Treatment

SLE is a relapsing and remitting disease, and treatment aims are threefold: managing acute periods of potentially life-threatening ill health, minimizing the risk of flares during periods of relative stability, and controlling the less life-threatening, but often incapacitating day to day symptoms. Our limited understanding of the precise pathogenesis of SLE means that the majority of treatments are still broadly immunosuppressive in action, and hence carry a significant risk of adverse effects.

At the milder end of the spectrum, hydroxychloroquine is commonly used. This is effective for skin disease, joint pain and fatigue. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are also useful for arthralgia and arthritis, though more aggressive treatment with methotrexate may be required. Low dose oral steroids or intramuscular injections of depot steroid preparations are sometimes used for mild disease, but immunosuppressive therapies and high dose steroids are generally reserved for major organ involvement.

Lupus nephritis remains the complication which carries with it the biggest risk of death or long-term morbidity. Treatment of renal disease (Cochrane review [17]) was standardized by the National Institute of Health guidelines [18] published in 1992. Combining high dose corticosteroids with cyclophosphamide was the gold standard in the management of proliferative lupus nephritis for many years. Although efficacious, this regimen is limited by significant toxicity. Both agents are immunosuppressive. In addition, corticosteroids are associated with a whole host of adverse effects including osteoporosis and weight gain, and cyclophosphamide can cause haemorrhagic cystitis and infertility. More recently, the classic regimen of monthly boluses of 1g cyclophosphamide for 6 months, followed by once every three months for the next 2 years, has been modified by some groups, who instead advocate the use of "low-dose" cyclophosphamide (6 fortnightly pulses of 500 mg). The so-called Euro-lupus trial, published in 2002, showed that the use of this lower dose regimen has better outcomes in terms of infertility risk, with no deleterious impact on renal disease [19]. Following remission induction, azathioprine is commonly used for maintenance therapy. Mycophenolate mofetil [20] has been added to the repertoire of drugs used for the treat-

ment of lupus nephritis. This is now used commonly as maintenance therapy following cyclophosphamide, and its use in the induction phase has been adopted in some centres.

Similarly, immunosuppressive treatments, such as cyclophosphamide and azathioprine, are also used for central nervous system involvement and rarely, serositis and haematological disease. Furthermore, persistent autoimmune thrombocytopenia sometimes requires immunoglobulin.

In an attempt to improve management, biological therapies are being developed, which target specific cells or molecules within the abnormally functioning immune system. For example, the depletion of B cells using rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody previously used in the treatment of B cell lymphomas, is now being used in patients with severe disease which has not responded to conventional treatments [21].

Prognosis

Despite significant advances in treatment over the last decade, SLE still carries a significant risk of mortality and long term morbidity. A European study of 1000 patients with SLE, demonstrated a 10 year survival probability of 92% overall, reduced to 88% in those who presented with nephropathy [3]. Mean age at death was 44, but varied widely from 18–81 years.

Cause of death varies with disease duration. In one cohort [22]), renal lupus accounted for the biggest number of deaths in those with less than 5 years of disease, whereas vascular disease was the most important factor in the group who died later in the disease course.

As mentioned previously, we are becoming increasingly aware of the impact that premature atherosclerosis is having on the long term prognosis of lupus patients who survive the early years of illness. As we develop better immune targeted therapies, optimizing the management of these longer term complications will become increasingly important.

References

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: **The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 1982, **25**:1271-1277.
2. Hochberg MC: **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**:1725.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR, European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: **Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients.** *Medicine (Baltimore)* 2003, **82**:299-308.

4. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA: **The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth.** *Arthritis Rheum* 1995, **38**:551-558.
5. Ward MM: **Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey.** *J Womens Health (Larchmt)* 2004, **13**:713-718.
6. Manson JJ, Isenberg DA: **The pathogenesis of systemic lupus erythematosus.** *Neth J Med* 2003, **61**:343-346.
7. Nath SK, Kilpatrick J, Harley JB: **Genetics of human systemic lupus erythematosus: the emerging picture.** *Curr Opin Immunol* 2004, **16**:794-800.
8. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M: **Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients.** *Medicine (Baltimore)* 2001, **80**:355-377.
9. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP: **The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus.** *Rheumatology (Oxford)* 2000, **39**:1249-1254.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M: **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**:241-250.
11. **The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.** *Arthritis Rheum* 1999, **42**:599-608.
12. Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, McCune J, Maly P: **Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance.** *Neuroradiology* 2004, **46**:15-21.
13. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA: **Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems.** *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42**:230-234.
14. Paran D, Fireman E, Elkayam O: **Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome.** *Autoimmun Rev* 2004, **3**:70-75.
15. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA: **A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.** *Rheumatology (Oxford)* 1999, **38**:917-932.
16. Ward MM: **Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 1999, **42**:338-346.
17. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC: **Treatment for lupus nephritis.** *Cochrane Database Syst Rev* :CD002922.
18. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE: **Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis.** *Lancet* 1992, **340**:741-745.
19. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed, Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Dir-eskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R: **Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**:1211-1231.
20. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN: **Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis.** *N Engl J Med* 2000, **343**:1156-1162.
21. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA: **An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus.** *Arthritis Rheum* 2002, **46**:2673-2677.
22. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA: **Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades.** *Ann Rheum Dis* 2002, **61**:409-413.

Publish with **Bio Med Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

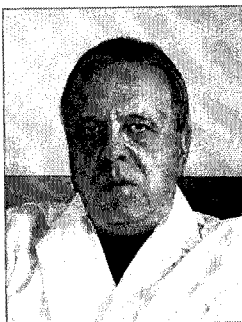
Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp





СПЕЦИАЛЕН ГОСТ: Проф. д-р Рашо Рашков

„...Важно за ревматологията е да се отбележи, че ако в рода има ревматично заболяване, се предава предразположението, но дали ще се отключи това заболяване зависи от много неща...“

Проф. д-р Рашо Рашков е роден през 1954 г. Завършва медицина в МУ - гр. София през 1979 г. От 1982 г. е асистент в Клиника по ревматология - гр. София. Защитава докторска дисертация през 1989 г., а е избран за доцент през 1996 г. Специализирал е във Франция. През 2004 г. става доктор на медицинските науки, а през 2006 г. е избран за професор. От 2007 г. е началник на Клиника по ревматология.

Проф. д-р Рашков е председател на Българското дружество по ревматология и е национален консултант по ревматология. През 1986 г. създава *Диспансер по системни заболявания на съединителната тъкан*, който завежда и в момента. Проф. д-р Рашков има над 180 научни публикации и е съавтор в учебници по вътрешни болести, ревматология и на 3 монографии.

■ Проф. Рашков, разкажете какво е характерно за работата в Клиниката по ревматология, която ръководите?

Клиниката по ревматология е създадена от проф. д-р Пилософ през 1977 година. Като тясно-специализирана клиника през всичките години оттогава досега тя е водещо звено в развитието на ревматологията. Клиниката работи по европейските стандарти и в момента тук се извършва всичко онова, което се прави и в най-развитите страни в Европа и САЩ. Няма нещо, което да се прави на запад, а тук не, даже обратното - тук правим неща, които на запад не се практикуват.

Клиниката е методичен ръководител в специализацията по ревматология и в курсовете по СДК (следдипломна квалификация). Занимава се с лечебна, научна и преподавателска дейност, както и с клинични проучвания. В лечебната дейност, както вече споменах, правим всичко онова, което се прави и по света, като в имунологията сме особено силни. Такава имунология в Източна Европа може да се работи само на 2-3 места. Манипула-

циите и локалното лечение също са много добри.

Научната дейност на Клиниката е свързана с развитието на т.нар. празни зони или бели полета в ревматологията и се радва на много добър успех. Това от своя страна се дължи на факта, че имаме много пациенти и анализът на случаите и поставените методи и схеми на работа позволяват извършването на добра научно-практическа дейност.

Преподаването е свързано с обучение на студентите от V курс, стажант-лекарите, със специализациите на ОПЛ и фармацевтите, както и със специализация във всичките други специалности по модула ревматология. Извършва се и специфично обучение на ревматолози, което е необходимо за страната ни.

■ С какви ревматични заболявания ви посещават най-често пациентите?

В доболничната помощ най-честите заболявания са артрозната болест и артритът. Артрозната болест засяга 1 млн. и 800 хил. пациенти в България. На второ място по честота са болните

с остеопороза - 400 хил. пациенти, на трето място се нареждат болните с артрит - съответно 100 хил. пациенти. Следват болните с колагеноза (заболяване на съединителната тъкан) - 60 хил. пациенти.

■ Остеопорозата е третото по ред социално-значимо заболяване след онкологичните и сърдечно-съдовите заболявания. Разкажете повече за нея.

Остеопорозата бива различни видове. Социално-значима е постменопаузалната остеопороза, която засяга много жени. Другите видове остеопороза са предизвикани от някаква причина - ранна хистеректомия, ранна кастрация, кортизонова употреба или от някакво заболяване. Постменопаузалната остеопороза е интересна с това, че тя се предава по наследство. На 100 жени в менопауза, 25-30 жени правят постменопаузалната остеопороза. За различните държави тази статистика е различна. В северните държави, където хората се излагат по-малко на слънце, тя е по-честа, съответно в южните страни е по-рядка. Постменопаузалната остеопороза е проблем, защото хората вече живе-



ят дълго и когато костите започнат да се чупят, техният живот прекъсва. Поради тази причина в България, където също има тенденция за дълъг живот, особено при жените, е създадена Национална програма за работа с остеопорозата под егидата на Министерството на здравеопазването. По програмата работят ревматолози, ендокринолози, акушер-гинеколози, ортопеди, рентгенолози и ОПЛ заедно. Създадени са 58 центъра по остеопороза, които се ръководят от консултативен съвет по остеопороза, в който участваме и ние. Във всеки център трябва да участват минимум три специалиста. Има годишна програма за работа по остеопороза. Диагнозата се поставя с апарати DEXA и лечението се назначава според специфичното състояние на пациента, като ние в България разполагаме с всичко, което има и по света, що се отнася до остеопорозата. Всяка специалност лекува различна таргетна група. Така например ендокринолозите лекуват тези болни, които са с остеопения и са в добро състояние; ортопедите лекуват фрактурите; акушер-гинеколозите - пациентките с хистеректомия или тези с ранна кастрация, а това от своя страна допълнително усложнява остеопорозата. Ние, ревматолозите лекуваме пациентите, тогава когато се появят болки. При остеопорозата болките се появяват когато костните гредички започнат да се късат и болните идват при нас с болки в гърба, таза или тазобедрените стави. Тогава, след съответния преглед, диференциална диагноза, снимка, изследване на калциево-фосфорна обмяна и костно-минерална плътност, ние назначаваме лечението и спираме болестта, като по този начин осигуряваме на болните добро качество на живот.

■ **Защо има толкова много засегнати хора напоследък? Причините изяснени ли са достатъчно?**

Засегнатите хора не се увеличават като абсолютна бройка, увеличава се относителната такава, защото, както вече споменах, хората живеят по-дълго.

■ **Правена ли е статистика за заболеваемостта през последните години?**

Статистика за заболеваемостта през последните години не е правена. Всяка клиника разполага със собствен регистър за различните болести, но това не е достатъчно. Би следвало да има епидемиологични проучвания за страната, но за съжаление едно такъв проучване е свързано с много скъпа логистика. В момента ние се опитваме да направим заедно с ендокринолозите по линия на *Програмата за остеопороза* епидемиологично проучване, което ще завърши през 2010 година. Оказа се, че подобен род проучвания са изключително трудоемки, но поне за остеопорозата ще разполагаме със сигурна епидемиология за страната. Всички останали заболявания ще можем да отчитаме по регистър.

■ **В някои държави има доста адекватна държавна политика по този проблем, прави се скрининг. Какво е положението у нас?**

В нашата страна има добра държавна политика по отношение на остеопорозата, индиферентна по отношение на артрозата (болните си плащат хондропротекторите, които трябва да се поставят вътреставно) и вредна, в ущърб на болните по отношение на възпалителните ставни заболявания. Поради лобизъм и други

причини на българската ревматология не се отпускат средства за лечение с биологични средства и ние сме изостанали със седем години от другите страни, членки на ЕС. Още от 2002 година в повечето държави от ЕС биологичните средства, които са най-модерното лечение на възпалителните ставни заболявания се реимбурсират, болните са в добро състояние и могат да работят. У нас нещата са частични, епизодични, няма желание, не се отпускат средства и съответно пациентите са в тежко положение.

■ **Важен ли е подборът на лекарство и защо?**

Подборът на лекарства е изключително важен. Вече съществуват медикаменти за всички заболявания. Необходимо е само пациентът да посети ревматолог, да се подбере нужният препарат и да се приложи. Но за тази цел съответното лекарство трябва да е внесено в България, пациентът да има възможност да си го купи или то да се реимбурсира от държавата.

■ **Какво е характерно за псориатичния артрит? Каква е прогнозата за болните?**

За псориатичния артрит е характерно това, че той е изключително многообразен, има тежки форми, кои-



Въпросник: Проф. г-р Рашо Рашков

| | |
|-------------------------------------|---|
| Какво ви възбужда? | Възможността да правя модерна медицина |
| Какво ви разочарова? | Индиферентността в държавата и лобирането в НЗОК |
| Личност, на която се възхищавате? | Проф. Къню Кънев, моят учител |
| Любима музика, книга, филм? | Много са |
| Вашата дефиниция за добър мениджър? | Да прегледа, анализира, диагностицира и лекува с репертоара на Европа |
| Вашето криво? | Болестите могат да бъдат победени |
| Вашата мечта? | Лекарите да са богати и свободни |



Проф. д-р Рашо Рашков

то протичат като ревматоиден артрит, има форми, които протичат със засягане на гръбнака и леки форми, които се характеризират с леки ставни болки. Затова е важно пациентът с псориатичен артрит да бъде добре опознат от лекуващия ревматолог, за да може да получи нужното лечение. Прогнозата за болните от псориатичен артрит е добра, ако попаднат при добър ревматолог и той им изпише агресивна терапия.

■ **Каква трябва да бъде връзката между вас специалистите и ОПЛ и имат ли личните лекари адекватна подготовка да разпознават и лекуват ревматологичните заболявания?**

Личните лекари нямат адекватна подготовка за точна диагноза, обработка и лечение на ревматично болни пациенти. Важното е обаче, че те имат желание да се научат и ние сме много доволни от контактите си с ОПЛ, с които правим съвместни симпозиуми, както и Университет по ревматология два пъти годишно. По този начин бавно и постепенно личните лекари, както и разбира се колегите от другите специалности, свикват с това, че една от седемте основни специалности във вътрешната медицина е ревматологията и започват да изпращат при нас все повече пациенти, които имат нужда от ревматологична помощ. Това, което трябва да се отбележи като парадокс в нашия факултет е, че ревматологията е с най-малък хорариум, а по обем тя е толкова, колкото всички останали заболявания със своите 100 болести по международна класификация и заема едно от челните места.

■ **Новото, което предстои на Българското дружество по ревматология, на което сте председател?**

Тази година всички лекари ще бъдат сертифицирани за ехография на стави. През 2010 г. се предвижда провеждане на обучителни курсове за ядрено-магнитен резонанс. Ще бъдат представени и новите биологични средства, с които следва да се работи, новите хондропротектори, както и новите схеми за лечение на възпалителните и системни заболявания на съединителната тъкан. ■

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disorder with a broad spectrum of clinical presentations (1). There is a peak age of onset among young women between the late teens and early 40's and a female to male ratio of 9:1. Ethnic groups such as those with African or Asian ancestry are more at risk of developing the disorder and it may be more severe compared to Caucasian patients. SLE is a chronic illness that may be life-threatening when major organs are affected but more commonly results in chronic debilitating ill health. No single cause for SLE has been identified though factors such as sunlight and drugs may precipitate the condition and there is a complex genetic basis.

This module will describe in detail the epidemiology, pathogenesis, clinical features and diagnosis of SLE.

Learning Outcomes:

At the end of this module participants should be able to:

1. Outline the epidemiology of SLE
2. Describe, explain and critically evaluate the evidence for the pathogenesis of SLE in terms of genetics and environmental and hormonal factors.
3. Describe the clinical manifestations of SLE in the musculoskeletal, dermatological, renal, respiratory, cardiovascular, central nervous, gastrointestinal and haematological systems.
4. Describe and evaluate the evidence for the existence of patterns of SLE expression in specific subsets of patients depending on age, gender, ethnicity and social class.
5. Classify and assess patients according to their severity of systems and use appropriate diagnostic criteria to influence both the morbidity and mortality of patients with SLE.

EPIDEMIOLOGY

There are many epidemiological studies on SLE from around the world and there is extensive data from the European Union (EU) and the United States of America (USA) (2-14).

Incidence

The incidence of SLE in the general population varies according to the characteristics of the population studied, i.e. age, gender, race, ethnic/national origin or period of time studied, but also depending on changes in classification criteria. In the EU, the annual incidence ranges between 3.3 cases per 100,000 persons per year in Iceland (7) and 4.8 cases per 100,000 persons per year in Sweden (5) (Table 1). In the USA, the annual incidence of SLE ranges from 1.8 to 7.6 cases per 100,000 persons per year (Table 2). The incidence of SLE may be increasing - for example the incidence of SLE in Rochester, Minnesota increased by a factor of 2.5 from the years 1950-1954 (4) to the years 1975-1979 (10).

Table 1: Incidence of SLE in several studies in Europe.

| Location | Date | Incidence* |
|----------------|------|------------|
| Sweden (5) | 1982 | 4.8 |
| Nottingham(6) | 1989 | 3.7 |
| Iceland (7) | 1990 | 3.3 |
| Birmingham (9) | 1991 | 3.8 |

* Incidence rates per 100,000 persons per year; including males and females.

Table 2: Incidence of SLE in several studies in the USA.

| Location | Date | Incidence* |
|-------------------|------|------------|
| San Francisco (2) | 1973 | 7.6 |
| Baltimore (3) | 1977 | 4.6 |
| Rochester (4) | 1979 | 2.2 |
| Rochester (10) | 1992 | 5.8 |

* Incidence rates per 100.000 persons per year; including males and females.

Prevalence

Several prevalence studies in the general population also show marked variation. This variability may result from methodological differences in case ascertainment and socio-economic factors. However, true geographic differences cannot be excluded and may result from differences in genetic or environmental factors.

In 1982, Hochberg et al. (12) in England and Wales reported a prevalence of 12.5 cases per 100,000 women of all ages, and was higher at 17.7 in women of 15 to 64 years of age. More recent studies by Hopkinson et al. (6) indicate a prevalence of 25 cases per 100,000 persons in Nottingham and those of Johnson et al. (9) a prevalence of 28 cases per 100,000 persons. The highest prevalence in Europe has been described in Sweden with 39 cases per 100,000 persons (Table 3). The overall prevalence in the USA ranges between 14.6 and 50 cases per 100,000 persons (including white and black people) (Table 4).

Table 3: Prevalence of SLE in several studies in Europe.

| Location | Date | Prevalence* |
|--------------------------|------|-------------|
| Finland (11) | 1978 | 28.0 |
| England-Wales (12) | 1982 | 12.5** |
| Sweden (5) | 1982 | 39.0 |
| England (Leicester) (8) | 1989 | 26.1 |
| Iceland (7) | 1990 | 36.0 |
| England (Nottingham) (6) | 1990 | 24.6 |
| England (Birmingham) (9) | 1991 | 27.7 |
| Ireland (14) | 1993 | 25.4 |

* Prevalence rates per 100.000 persons; both sexes combined.

** Females only.

Table 4: Prevalence of SLE in several studies in the USA.

| Location | Date | Prevalence* |
|-------------------|------|-------------|
| San Francisco (2) | 1973 | 50.8 |
| Rochester (3) | 1980 | 40.0 |
| Hawaii (13) | 1989 | 41.8 |

* Prevalence rates per 100.000 persons; including males and females.

PATHOGENESIS

The pathogenesis of lupus remains unclear although the concept of apoptosis goes some way to explaining how the immune system may recognise predominantly intracellular antigens. Autoantigens are released by necrotic as well as apoptotic cells. Defects in the clearance of apoptotic cells have been described in SLE which may lead to aberrant uptake by macrophages which then present the previously intracellular antigens to T and B cells thus driving the autoimmune process (15). Recent work has expanded these concepts and dissected out possible defects in clearance of apoptotic bodies including complement deficiencies, defects in macrophage handling and presentation of these antigens to the immune system.

The most striking recent studies have demonstrated the development of autoantibodies years before the onset of clinical features of SLE and the antiphospholipid syndrome (APS) (16,17). These investigators utilised the United States Department of Defence serum repository containing some 30 million samples from service personnel taken at regular intervals. They identified 130 individuals with SLE and showed that autoantibodies to DNA developed in 72 patients on average 2.7 years prior to diagnosis and up to 9.3 years earlier. They also described the prevalence of other autoantibodies such as anti-nuclear, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP (16) and anti-phospholipid antibodies (aPL)(17) prior to the development of clinical SLE. Antinuclear antibodies occurred earlier than anti-DNA antibodies and a significant number of these patients had a rise in the anti-DNA titres just prior to diagnosis. Interestingly, anti-Sm and anti-RNP antibodies appeared shortly before diagnosis suggesting a crescendo of autoimmunity resulting in clinical illness. This data also suggests that autoantibodies alone do not necessarily result in clinical disease and that other factors possibly genetic and environmental may be important. It may be possible in the future to predict the onset of clinical features of lupus by clinical assessment and monitoring the development of various lupus autoantibodies.

The potential pathogenicity of anti-DNA antibodies remains controversial. Several animal models and experiments suggest that these auto-antibodies are capable of producing renal lesions in severe combined immunodeficiency (SCID) mice. However, the evidence is less convincing in humans. This is especially true with the insights gained from therapy with B cell depleting agents such as rituximab where there is often a rapid clinical response with only moderate reductions in anti-DNA antibody levels (18).

Cytokine patterns may also be important in the pathogenesis of lupus. Recent studies have highlighted the over-expression of the type I interferon pathway in patients – the so-called ‘interferon signature’. A large study has shown an association of a common interferon regulatory factor 5 (IRF5) haplotype driving elevated expression of multiple unique isoforms of IRF5 as an important genetic risk factor for SLE (19).

Abnormal signal transduction may also be important in the pathogenesis of SLE. For example decreased expression of TCR zeta chain, PKC theta, decreased PKC dependent protein phosphorylation, impaired translocation of NF-kB p65 and decreased production of IL-2 as well as functional variants in the signal transducer and activator of transcription 4 (*STAT4*) genes have all been described in T cells from SLE patients (19, 20).

Genetics

Genetic susceptibility to lupus is inherited as a complex trait and studies have suggested that several genes may be important. In particular an interval on the long arm of chromosome 1, 1q23–24, is linked with SLE in multiple populations. Clinically it is widely accepted that active SLE is characterised by elevated erythrocyte sedimentation rates but normal C-reactive protein (CRP) levels. Both CRP and complement as well as serum amyloid P protein are important in clearing apoptotic cell debris and the genes for CRP have been mapped to chromosome 1, 1q23–24, the so-called pentraxin locus. Russell and colleagues examined the inheritance of polymorphisms at the pentraxin locus in a family-based association study of SLE and found strong linkage disequilibrium within each of the *CRP* and serum amyloid P genes (21). They demonstrated that an allele of *CRP 4* was associated with SLE. Furthermore there were two haplotypes that were significantly associated with reduced basal CRP expression: *CRP 2* and *CRP 4* and an allele of *CRP 4* was associated with ANA production. Thus the authors proposed a genetic explanation of the link between low CRP levels, antinuclear autoantibody production and the contribution of these to the development of human SLE.

Another large study of individuals and multi-case families with SLE suggested that a single nucleotide polymorphism (SNP) within the programmed cell death 1 gene (*PDCD1*) is associated with the development of lupus in both European and Mexican populations. The authors showed that the associated allele of this SNP alters a binding site for a transcription factor located in an intronic enhancer, suggesting a mechanism through which it can contribute to the development of SLE (22).

Environmental factors

Sunlight is the most obvious environmental factor that may exacerbate SLE. Other factors have been considered and crystalline silica was the focus of studies from the south eastern United States where occupational exposure was hypothesised as a risk for developing lupus. A case control study found that more patients (19%) than controls (8%) had a history of medium- or high-level silica exposure from farming or trades suggesting that this may be associated with the development of SLE in a proportion of individuals though occupational exposure may be often difficult to quantify accurately (23). A further study found associations with self-reported occupational exposure to mercury, mixing pesticides for agricultural work and among dental workers although the actual numbers exposed was relatively small. Unlike scleroderma though there was no association with solvent use (24).

Epstein Barr virus (EBV) has also been identified as a possible factor in the development of lupus. EBV may reside in and interact with B cells. Gross et al (25) found a high frequency of EBV infected B cells in lupus patients compared to controls and these infected cells are predominantly memory B cells. There was no relationship with immunosuppressive therapy and furthermore patients with active lupus flares had more infected cells than patients with quiescent disease. Although other studies have suggested a causative role for EBV in SLE, these authors are more cautious and despite their findings of increased frequencies of infected cells, increased viral loads, and viral gene expression, they have not interpreted this as directly implicating EBV in the development of SLE and argue that it is also possible that the immune dysregulation of SLE may result in aberrant EBV expression. In contrast, studies in a mouse model found that direct introduction of the whole EBV nuclear antigen 1 protein can elicit IgG antibodies to Sm and to double-stranded DNA (dsDNA) thus supporting a putative role for EBV in the development of lupus. The paradox remains that although 90% of the adult population are infected by EBV, the prevalence of SLE remains low emphasising the multi-factorial nature of the pathogenesis of SLE.

Hormonal factors

SLE is a disease of women of child-bearing age and there have been many anecdotal reports of exogenous oestrogens exacerbating lupus or increasing the risk of developing this disorder. Oral contraceptive use in the Nurses Health Study was associated with a slightly increased risk of developing SLE with a relative risk versus never users of 1.9 (26). Hormone replacement therapy (HRT) has been associated with an increased risk of developing SLE though another study failed to show any increased risk. Several small studies have suggested that HRT is unlikely to increase the risk of flares in SLE though these studies in general have been small retrospective case series. The definitive prospective study is the SELENA trial which randomised women with SLE to receive HRT or placebo (27). Although there was no increase in major flares in the HRT group, there were significantly more mild to moderate flares in the HRT group compared to the placebo group. A number of women, including one in the placebo group, developed thrombotic events. Recent data has swung against the long term use of HRT although there may still be a role for using it for limited periods in women with SLE who are aPL negative who have severe menopausal symptoms. This study will inform patients and clinicians of the potential risks and confirms the view that HRT is contraindicated with women with aPL.

The use of the combined oestrogen containing oral contraceptive pill has been discouraged in lupus patients following anecdotal reports of serious disease flares. Two randomised controlled trials investigated the oral contraceptive pill in women with lupus. Petri et al randomised 183 women with inactive or stable low grade lupus activity to receive either a combined low dose oestrogen containing oral contraceptive pill or a placebo for one year (28). All participants practised other effective birth-control methods.

There were no differences in the rates of severe or mild to moderate disease flares in either treatment group and the authors suggest that this type of contraception may be considered in women with lupus who need effective birth control especially when receiving cytotoxics, for amelioration of menstrual disease flares and protection against steroid related bone loss.

Furthermore, Sánchez-Guerro et al. (29) randomised 162 women with SLE to combined oral contraceptive pills, progestin only pills or a copper intra-uterine device. At the end of one year there were no differences in disease activity scores or flare rates. This study included asymptomatic aPL positive patients and 4 patients (2 in each of the hormone groups) suffered venous thrombotic events. There was a higher infection rate in those women assigned to the intra-uterine device.

Taken together these studies provide some reassurance for lupus patients with mild stable disease who are aPL negative who wish to consider the use of the oral contraceptive pill. Both studies however highlight the thrombotic risk inherent in lupus patients, even if aPL are absent.

CLINICAL MANIFESTATIONS

Musculoskeletal involvement

Joints

Arthralgia occurs in about 90% of all patients with SLE. Characteristically, it is polyarticular, symmetrical, episodic and flitting in nature. The patients' symptoms often exceed the objective clinical findings and usually there is no clinically overt arthritis. Synovial effusions are uncommon and of small volume when they do occur. However, approximately 10% of SLE patients do have a deforming Jaccoud's arthritis. In contrast to patients with rheumatoid arthritis, the deformities are not usually associated with synovial hypertrophy or bony erosions. In fact, tenosynovitis is more common than erosive synovitis and is the cause of the "swan-neck" deformities and ulnar deviation seen in the Jaccoud's arthritis of lupus. Examination of the synovial fluid usually reveals a white cell count of less than 3000/mm³, predominantly mononuclear cells. The fluid is often positive for rheumatoid factor and anti-nuclear antibody. Approximately, 1-2% of SLE patients also meet the American College of Rheumatology (ACR) criteria for definite or classical rheumatoid arthritis and have an erosive arthropathy .

Muscles

Clinically obvious muscle involvement has been reported in 30-50% of SLE patients. However, myalgia, muscle weakness and tenderness, may be due to a variety of other complications. Thus both corticosteroid and rarely chloroquine therapy may cause a myopathy. In addition, myalgia may be induced by an adjacent arthralgia, although only 5% of lupus patients have met the ACR criteria for both SLE and polymyositis.

Dermatological involvement

Cutaneous lesions may occur in up to 85% of SLE patients. The butterfly rash is erythematous, often blotchy, and found mainly over the malar bones and across the bridge of the nose (Fig. 1). Although it is the best known skin lesion, it is merely one of numerous ways in which lupus manifests cutaneously. Lesions such as maculopapular and discoid lesions, splinter haemorrhages, dilated capillaries at the nail base, bullous lesions, angioneurotic oedema, *livedo reticularis* (Fig. 2) and buccal, genital and nasal ulceration have also been described. Vasculitic skin lesions are usually found at the nailfolds and finger tips (Fig 3) or on the extensor surface of the forearm. When they occur around the malleoli, they may lead to tender, deep, leg ulcers which can take months to heal.

Many SLE rashes are exacerbated by ultraviolet light and indeed generalized lupus flares may follow exposure to direct sunlight with inadequate protection (Fig 4). A particularly photosensitive rash is subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) which is often associated with anti-Ro antibodies (Fig. 5). Babies born to mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies are at risk of neonatal lupus syndrome (Fig 6).

The deposition of immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in skin biopsies from patients with lupus was first reported over 40 years ago. These immunoglobulins are usually of the IgG or IgM isotype. Approximately, 90% of biopsies from lupus skin lesions have such immunoglobulin deposits which usually appear as a band along the dermal-epidermal junction, giving rise to the name the “lupus band test”. In patients with SLE, deposition of immunoglobulin and complement may be found in clinically normal skin and is thus a useful adjunct to diagnosis since no such deposition is found in patients with discoid lupus or control subjects.

Figure 1 - Malar rash



Figure 2 - Livedo reticularis

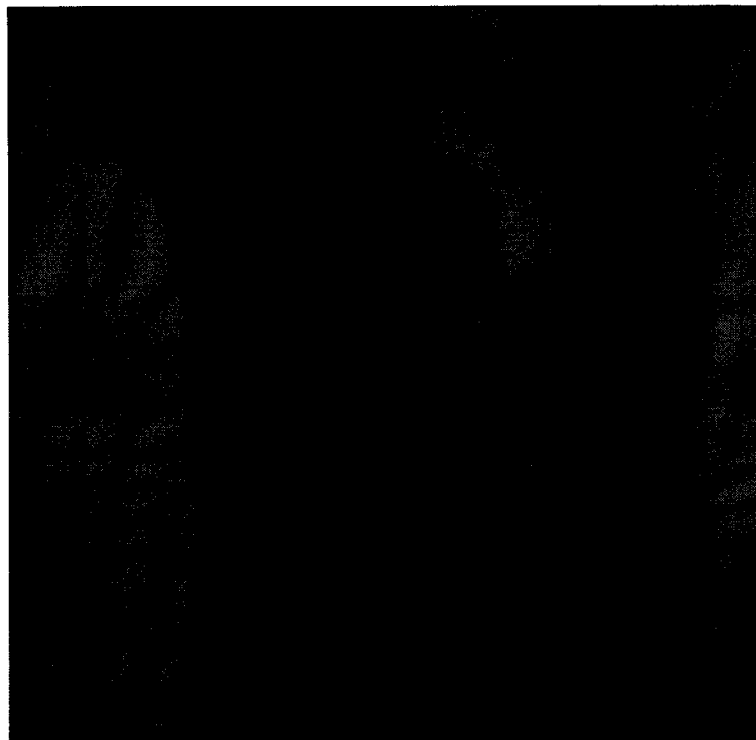


Figure 3 – Periungual erythema and nailfold vasculitis



Figure 4 - Acute diffuse cutaneous lupus



Figure 5 - Subacute cutaneous lupus erythematosus

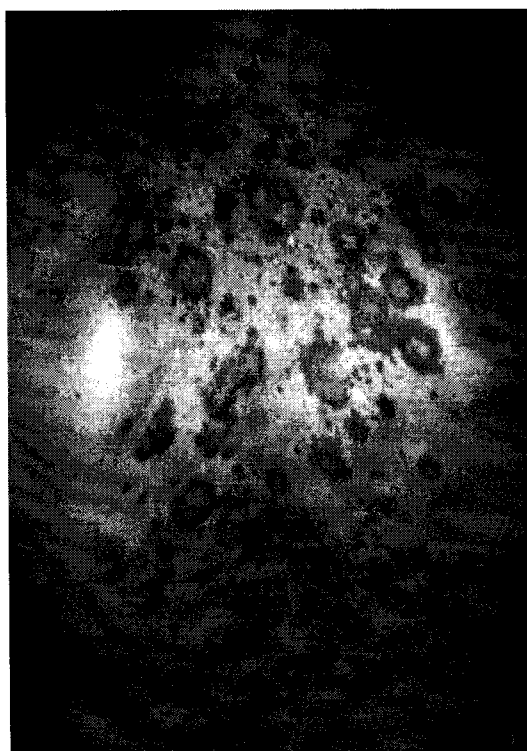
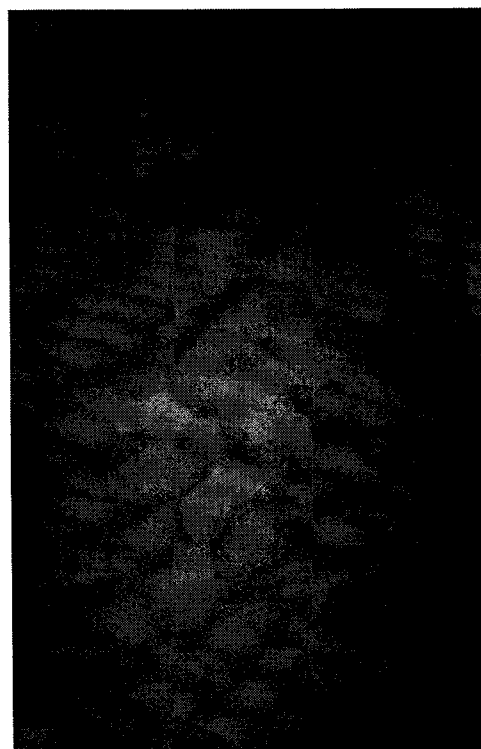


Figure 6 - Neonatal lupus



Lupus nephritis

More than 70% of patients with SLE have renal involvement at some stage of their disease. The World Health Organisation (WHO) classification for lupus nephritis has been updated to allow more accurate descriptions of renal histopathology specimens by the International Society of Nephrology (ISN) and the Renal Pathology Society (RPS) (30) (Fig. 7 - 9) (Table 5). These descriptions allow better communication between pathologists translating static images from histology slides into meaningful descriptions of the huge variety of biopsy appearances for clinicians. Of the different pathological classes, diffuse proliferative glomerulonephritis (Class IV) has the worst prognosis, resulting in 11-48% of patients with end stage renal disease at 5 years.

Figure 7 - Kidney Biopsy: Class III (Focal Proliferative) Lupus Nephropathy

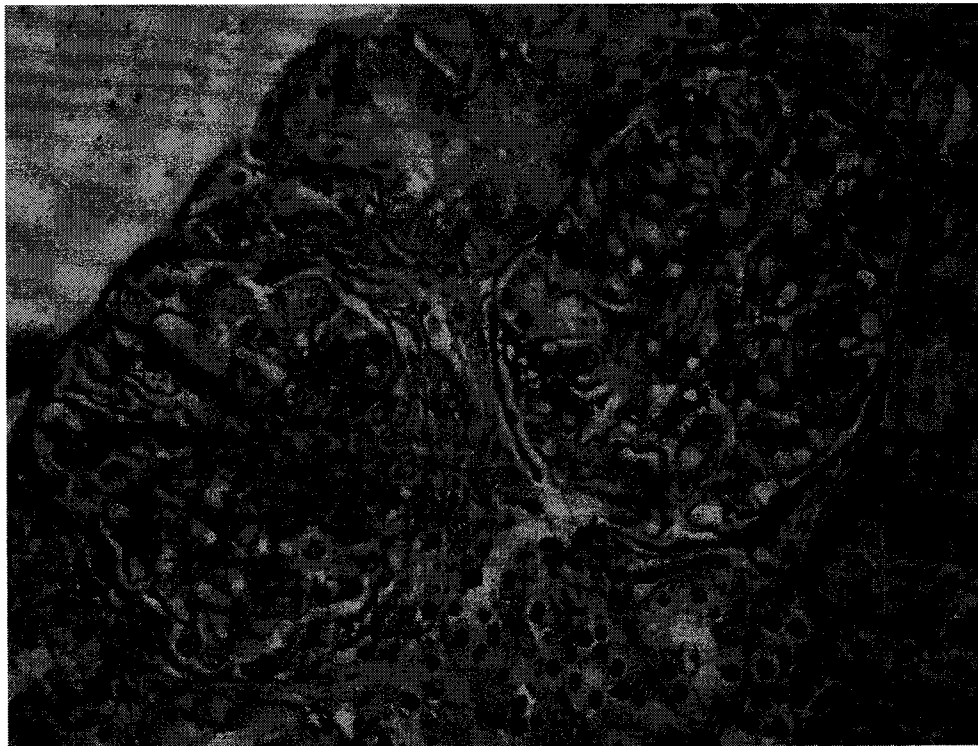


Figure 8 - Kidney Biopsy: Class IV (Diffuse Proliferative) Lupus Nephropathy



Figure 9 - Kidney Biopsy: Class V (Membranous) Lupus Nephropathy

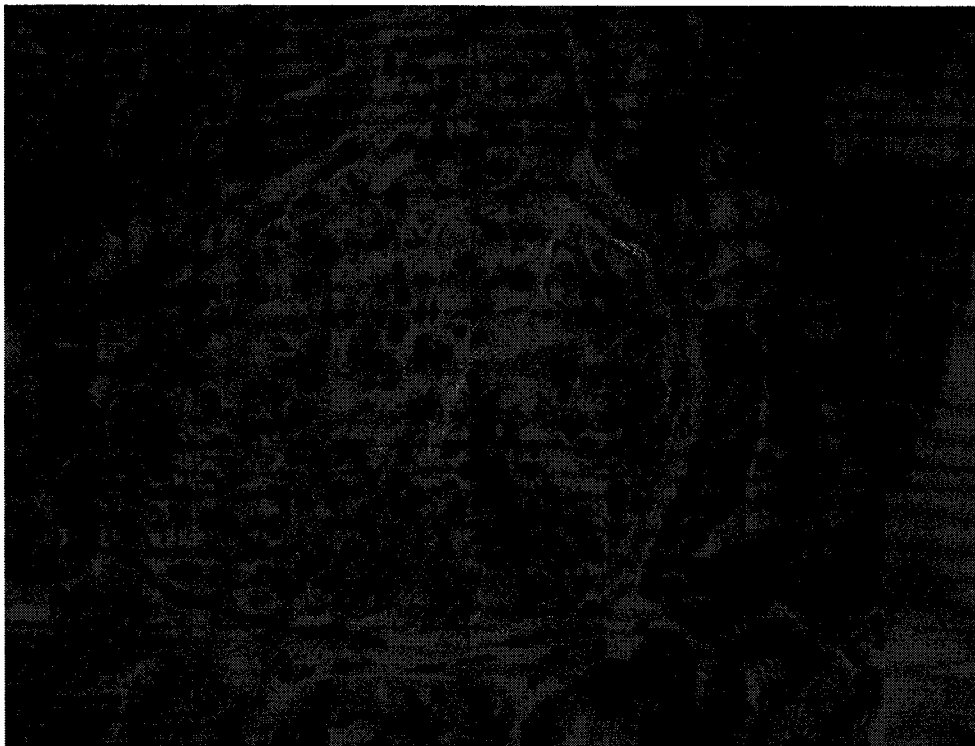


Table 5: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification of lupus nephritis

| |
|---|
| <p>Class I Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence</p> <p>Class II Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hyper-cellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated sub-epithelial or sub-endothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy</p> <p>Class III Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extra-capillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal sub-endothelial immune deposits, with or without mesangial alterations Class III (A) Active lesions: focal proliferative lupus nephritis Class III (A/C) Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis Class III (C) Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis</p> <p>Class IV Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extra-capillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse sub-endothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental(IV-S) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation Class IV-S (A) Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis Class IV-G (A) Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis Class IV-S (A/C) Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis Class IV-S (C) Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis Class IV-G (C) Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis</p> <p>Class V Membranous lupus nephritis Global or segmental sub-epithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis</p> <p>Class VI Advanced sclerosis lupus nephritis ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity</p> |
| <p>^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions. ^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents. Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.</p> |

Lungs

The immunosuppressive therapy required by many SLE patients predisposes them to concurrent infection. The lungs are a frequent target for this “secondary” infection and bacteria (including tubercule bacilli), viruses and fungi may all cause pneumonia in lupus patients.

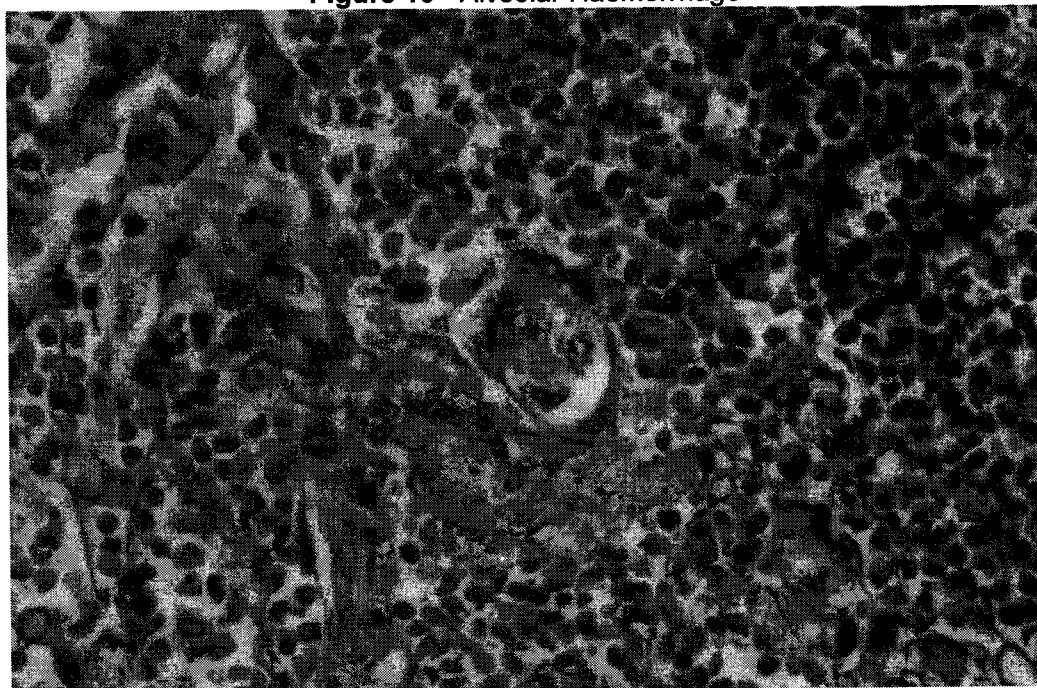
Parenchymal alterations, attributable to SLE itself, have been described in 18% of patients. These patients had interstitial fibrosis, pulmonary vasculitis and interstitial pneumonitis. However, many non-specific pulmonary lesions previously attributed to SLE, such as alveolar haemorrhage (Fig. 9), alveolar wall necrosis, oedema and hyaline membranes, are probably secondary to factors such as intercurrent infection, congestive heart failure, renal failure and oxygen toxicity.

In the relatively few cases studied, immune complex deposition has been closely correlated with histological evidence of inflammatory lesions in the pleural (and pericardial) membrane.

Abnormal pulmonary function tests, notably diminished total lung capacity and flow rates, in clinically mild patients with dyspnoea, poor diaphragmatic movement, basal crepitations and occasionally cyanosis and clubbing, are found in up to 50% of SLE patients. A similar proportion of SLE patients may have an acute lupus pneumonitis with a mononuclear cell infiltrate detectable in the alveolar septae. These patients frequently complain of dyspnoea, pleuritic chest pain and coughs. Haemoptysis is less common and true pulmonary haemorrhage from necrotizing alveolar capillaritis is rare.

Pleural effusions may be found in about half of these patients (and in other SLE patients especially during generalized disease flares). The effusions are normally small to moderate in size and are usually exudates (i.e. protein content >3 g/100 ml). They are rarely haemorrhagic and usually have a glucose concentration double that found in rheumatoid effusions (normally, 20 mg/100 ml or less).

Figure 10 - Alveolar Haemorrhage



Heart

Pericardium

Abnormalities of the electrocardiogram, notably of the T wave, are the most frequent manifestation. A pericardial rub may be more common than a significant pericardial effusion. Histological abnormalities vary from occasional foci of fibrinoid degeneration and inflammatory cell infiltrates to far more extensive lesions. Adhesive chronic pericarditis and very large effusions causing tamponade are very rare.

Myocardium

Whilst true myocardial involvement is less frequent than pericardial disease, prolongation of the PR interval (approximately 10%), fibrinoid degeneration, myocardial infarction and coronary stenosis due to arteritis are occasionally seen. New imaging techniques such as cardiac MRI suggest that myocardial involvement may be more common than previously thought.

There is increasing evidence that premature accelerated atherosclerosis considerably increases the risk of cardiovascular events in patients with SLE and this is described in a separate module of this course.

Valves

Systolic murmurs are frequently heard in around 30% of SLE patients. However, they probably reflect the hyperdynamic circulation consequent upon the anaemia often found in these individuals. In contrast, diastolic murmurs are uncommon.

Libman-Sacks endocarditis has long been described as a feature of SLE. Although found in up to 50% of autopsied cases, it rarely causes clinically significant lesions. Histologically, the lesions are small (1-4 mm) vegetations (verrucae) comprising proliferating and degenerating valve tissue with fibrin and platelet thrombi. They are most frequently found adjacent to the edges of the mitral and tricuspid valves. aPL may contribute to the development of Libman-Sacks endocarditis and studies suggest that there is a selective deposition of aPL and complement within the walls of the small junctional vessels in the active portions of the verrucous endocardial lesions.

Central nervous system lupus

The ACR classification criteria for central nervous system (CNS) lupus has changed considerably from seizures and psychosis. The ACR nomenclature now includes 19 different syndromes that are classifiable (31) (Table 6). An emerging concept is the distinction between CNS manifestations due to lupus and those due to the APS. A wide variety of neuropsychiatric manifestations attributable to APS have been described including strokes, seizures, movement disorders, transverse myelopathy, demyelination syndromes, transient ischaemic attacks, cognitive dysfunction, visual loss and headaches including migraine.

Table 6: Neuropsychiatric syndromes observed in SLE.

| |
|--|
| <p>Central nervous system:</p> <ul style="list-style-type: none">Aseptic meningitisCerebrovascular diseaseDemyelinating syndromeHeadache (including migraine and benign intracranial hypertension)Movement disorder (chorea)MyelopathySeizure disordersAcute confusional stateAnxiety disorderCognitive dysfunctionMood disorderPsychosis <p>Peripheral nervous system:</p> <ul style="list-style-type: none">Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)Autonomic disorderMononeuropathy, single/multiplexMyasthenia gravisNeuropathy, cranialPlexopathyPolyneuropathy |
|--|

Gastrointestinal problems

A wide variety of non-specific gastrointestinal clinical features has been described amongst SLE patients. Abdominal pain (especially common in children) occurs in about 20% of cases. Its precise cause is rarely determined though ileal and colonic perforations and regional enteritis have been described. Pathologically, necrotizing vasculitis is usually found when perforation occurs. Ascites, dysphagia and pancreatitis are occasionally seen. Hepatomegaly and/or liver function test abnormalities may be found in up to 30% of patients. However, the laboratory abnormalities may be related to SLE therapy.

Haematological abnormalities

Red blood cells

A normochromic, normocytic anaemia is frequently found in SLE patients, with concomitant low levels of both the serum iron and iron binding capacity. This abnormality appears to be related, as in other diseases, to chronic inflammation and shunting of elemental iron from erythroblasts to macrophages.

Iron-deficiency anaemia may be induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, which can cause gastrointestinal haemorrhage. Excessive blood loss from menorrhagia, sometimes related to severe thrombocytopenia, may have the same effect.

Haemolytic anaemia as detected by the Coombs' test is another rare feature of SLE. Autoimmune thrombocytopenia occasionally manifests simultaneously with haemolytic anaemia: this condition is known as Evan's syndrome.

Platelets

Two forms of thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^9/l$) are found in SLE. Firstly, it may be encountered in a chronic form, generally associated with mild disease. Secondly, it may occur in an acute form, similar to idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. This latter association is with disease carrying a greater morbidity and mortality.

Platelet destruction appears to be mediated by anti-platelet antibodies and aPL are also associated with thrombocytopenia as well as with thrombosis.

White blood cells

Persistent leucopenia ($< 4.0 \times 10^9/l$) is one of the ACR criteria for the classification of SLE. It probably results from a combination of destruction of white cells by autoantibodies, decreased marrow production, increased or marginal splenic pooling, and complement activation. It should also be noted that the immunosuppressive drugs used in the treatment of SLE may cause a marked leucopenia.

Serological abnormalities

The serum from SLE patients may bind to an extensive array of molecules including nucleic acids (antinuclear antibodies) and phospholipid binding proteins (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, β_2 glycoprotein 1 antibodies). Antibodies may also be detected against diverse cells including leukocytes, erythrocytes, platelets and neurones. In addition to these autoantibodies, numerous other abnormalities are evident, including the LE cell phenomenon, hypocomplementaemia, elevated levels of acute phase proteins, gamma globulins and circulating immune complexes.

Non-specific features

Fever, lymphadenopathy, hair loss and Raynaud's phenomenon are all commonly found in SLE patients. Fever in lupus patients may be striking and often requires extensive investigation to exclude concurrent infection, although a normal CRP in this context usually suggests a low likelihood of sepsis.

Lymphadenopathy may also be dramatic in SLE, to such an extent that lymph node biopsy may have to be performed to exclude malignancy. Some patients seem more prone to this feature than others and in this group the degree of lymphadenopathy may reflect general disease activity. Splenomegaly occurs in about 10% of patients.

PATTERNS OF DISEASE EXPRESSION IN SPECIFIC SUBSETS

An important question is whether the age at onset of the disease, the gender, or the autoantibody pattern, can modify the disease expression and define specific SLE subsets. The “Euro-Lupus” studies have provided major insights into these areas of inquiry. This cohort is composed of 1,000 patients with SLE that have been followed prospectively since 1991. These patients have been gathered by a European consortium - the “Euro-Lupus Project Group” - that includes more than 40 investigators from seven European countries who have substantial experience in the management of SLE patients. This consortium was originated as part of the network promoted by the “European Working Party on SLE”. The general characteristics of this cohort at the beginning of the study were published in 1993 (Tables 7 and 8) (32).

Table 7: Clinical manifestations in a series of 1,000 European SLE patients.

| SLE manifestation | Prevalence (%) |
|----------------------------|-----------------------|
| Arthritis | 84 |
| Malar rash | 58 |
| Fever | 52 |
| Photosensitivity | 45 |
| Nephropathy | 39 |
| Serositis | 36 |
| Raynaud’s phenomenon | 34 |
| Neurologic involvement | 27 |
| Oral ulcers | 24 |
| Thrombocytopenia | 22 |
| Sicca syndrome | 16 |
| Livedo reticularis | 14 |
| Thrombosis | 14 |
| Lymphadenopathy | 12 |
| Discoid lesions | 10 |
| Myositis | 9 |
| Haemolytic anemia | 8 |
| Lung involvement | 7 |
| Subacute cutaneous lesions | 6 |
| Chorea | 2 |

Table 8: Prevalence of serological features in a series of 1,000 SLE patients.

| Serological features | Prevalence (%) |
|--------------------------------|----------------|
| Antinuclear antibodies | 96 |
| Anti-DNA antibodies | 78 |
| Anti-Ro (SSA) antibodies | 25 |
| Anti-LA (SSB) antibodies | 19 |
| Anti-RNP antibodies | 13 |
| Anti -Sm antibodies | 10 |
| Rheumatoid factor | 18 |
| IgG Anticardiolipin antibodies | 24 |
| IgM Anticardiolipin antibodies | 13 |
| Lupus anticoagulant | 15 |

Effects of age

Age-specific incidence rates have been estimated in several studies and peak incidence rates have been described in the 15 to 44 (32), 20 to 39 (8), 25 to 44 (4), 35 to 54 (3) and 50 to 59 (12) year age period. Age-specific incidence rates in males are difficult to interpret because of the small numbers of cases but SLE can appear in older males. Thus, peak rates occurred in the 50 to 59- year age group (12) and in those aged 65 and older (32).

SLE can appear at all ages. However, in most patients, the symptoms of SLE appear between 15-40 years, with a mean between 29-32 years (32). Conversely, SLE can appear before 15 years of age in 8-15% of the patients and in a similar percentage in older age groups (above 55 years-old) (32). In recent studies (3,7), the mean age of appearance of symptoms has increased from 41 to 47 years.

Several studies have suggested that age at symptom onset can modify the clinical and immunological characteristics of SLE. In the "Euro-Lupus" cohort (32), 76 out of the 1,000 patients with SLE (8%) developed the disease before the age of 14. Female/male ratio (7:1) was lower than the general SLE population (10:1). In addition, the clinical and immunological patterns of SLE in childhood onset patients differs slightly from the disease in other SLE patients. Childhood onset patients are more likely to have severe organ involvement, especially nephropathy, at presentation. Other major manifestations, such as neurologic involvement, thrombocytopenia and hemolytic anemia, were also common initial features in the childhood onset group. However, during the disease evolution, the pattern was quite similar in childhood onset and adult patients. Interestingly, the initial diagnosis in the childhood onset group was delayed, presumably because doctors are reluctant to diagnose SLE in childhood patients and because typical signs and symptoms are less common. This is reflected in a mean five year delay in establishing the diagnosis of SLE in the childhood onset group.

On the other hand, although SLE has traditionally been considered a disease of young women, several reports have described SLE in older populations. In the “Euro-Lupus” cohort (32), 90 patients (9%) developed the disease after the age of 50. Although some authors have found no differences in the female/male ratio related with aging, the observations of this cohort suggest that female predominance is not so pronounced in the older onset group (5:1). The clinical expression of SLE in older patients differs in several aspects from the disease in young adults. The most common manifestations in the older-onset patients are themselves interesting, and the clinical picture best resembles patients with drug-induced SLE, primary Sjögren's syndrome, or polymyalgia rheumatica. Thus, in the “Euro-Lupus” cohort, typical SLE manifestations, such as malar rash, photosensitivity, arthritis or nephropathy, were less common than in the younger patients. In contrast, sicca syndrome was common.

Although the explanation for this apparent age-related variability in the expression of the disease is still unclear, demographic factors and differences in genetic predisposition or responsiveness of an aging immune system may be implicated. It has been speculated that older and younger patients may have different genetic determinants of disease and respond to different triggering mechanisms. Alternatively, the less florid expression of SLE both clinically and immunologically in older patients may reflect senescence of the immune system.

Effects of gender

Clinical studies have consistently demonstrated a female predominance. Thus, in the largest American series of 1,103 patients (33), 88% were females and in the largest European series (32) with 1,000 patients, 91% were females. In general, this percentage ranges between 78 and 96% in the majority of studies, with a female/male ratio of approximately 10:1. This excess of females is especially noteworthy in the 15 to 64 year age group, where ratios of age and sex specific incidence rates show a six to tenfold female excess. No such excess was noted in the 14 and younger and in the 65 and older age groups. These age-related differences in the female/male ratios may well be related to hormonal changes.

In the “Euro-Lupus Cohort” (32), 92 out of the 1,000 (9%) patients with SLE were men. Overall experience with male SLE patients is not extensive and the precise frequency of clinical and serological features differs from study to study. The clinical expression and immunological features of SLE in men and women both at disease onset and during the follow-up period noted several interesting clinical differences. Firstly, a higher prevalence of serositis was found in the male patients at presentation. In contrast, arthritis tended to occur less commonly in these patients, although the difference was not statistically significant. This atypical presentation is relevant because it can lead to a delay in diagnosis. Secondly, during disease evolution, a lower prevalence of arthritis was found in the males. The prevalence of nephropathy, neurological involvement, thrombocytopenia, vasculitis and serositis was similar in both groups. In addition, no significant immunological differences were found between men and women

Effects of ethnic and social factors

The incidence and prevalence of SLE has consistently been found to be higher in patients with African ancestry. For example, a study in Birmingham, England, found a higher age-adjusted incidence and prevalence in Afro-Caribbeans than in whites (9). Incidence rates (age-adjusted) were 25.8 and 4.3 per 100,000 persons per year in Afro-Caribbeans and whites, respectively, and prevalence rates were 112 and 21 per 100,000 persons. In this study, the age distribution of incident cases differed significantly, with a younger median age in Afro-Caribbean females of 34.5 years, compared with 41 years in white females. There was also an excess prevalence of SLE among Asians from the Indian sub-continent compared with whites. In Birmingham (9), the age-adjusted incidence and prevalence rates of SLE in Asians were 20.7 and 46.7 per 100,000 persons compared with 4.3 and 20.7 per 100,000 persons in whites, respectively.

SLE is more common in women with African ancestry but is thought to be uncommon in West Africa suggesting that environmental factors, possibly infections, may contribute to the development of lupus in women whose ancestors migrated from West Africa. However, when this was examined in women who had recently migrated from West Africa, the prevalence of lupus was similar to that in Afro-Caribbean women but much lower in European women (34). This data suggests that SLE is not uncommon in West Africa and that there is a genetic basis for the higher risk of lupus in these women.

Effects of familial or hereditary factors

There is a genetic basis for lupus highlighted by the significant concordance rates in identical twin studies and increased risk of having affected siblings/parents. However, the frequency of SLE in relatives is relatively low and ranges between 3 and 18% and there are no major differences in the clinical expression of the disease between patients with an affected relative (familial SLE) and patients with sporadic SLE (35).

Effects of the autoantibody pattern

SLE with high titer anti-dsDNA antibodies

High titers of anti-dsDNA are associated with disease activity in SLE. In the “Euro-Lupus” cohort (32), anti-dsDNA antibodies were associated with a higher prevalence of nephropathy, hemolytic anemia and fever. In contrast, patients with high titer anti-dsDNA antibodies have a lower prevalence of thrombosis and sicca syndrome.

SLE with anti-ENA antibodies

Anti-Ro (SSA) antibodies, often accompanied by anti-La (SSB), are found in 20 and 30% of SLE patients. The former have been found to be associated with a higher prevalence of subacute cutaneous lesions and sicca syndrome, but with a lower prevalence of thrombocytopenia. Anti-La (SSB) may be associated with malar rash, subacute cutaneous lesions, photosensitivity, arthritis, serositis, and thrombosis. The prevalence of anti-U1-snRNP was 13%.

Patients with these antibodies had a higher incidence of Raynaud's phenomenon, myositis and lymphadenopathy. Anti-Sm antibodies occurred in 10% of patients and was more prevalent in those with oral ulcers and myositis, but less in those with sicca syndrome (32).

SLE with rheumatoid factor

The presence of rheumatoid factor has been found in 18% of the patients. Interestingly, these patients have a higher prevalence of sicca syndrome, but a lower prevalence of nephropathy (32).

SLE with aPL

aPL are strongly associated with thrombosis, spontaneous fetal losses and thrombocytopenia. In the “Euro-Lupus” cohort, IgM anticardiolipin antibodies were also associated with haemolytic anaemia and although this has rarely been reported it has been suggested that aPL may react with the cell wall of either erythrocytes or platelets, causing their destruction either by complement or by receptor mediated entrapment by the reticulo-endothelial system.

CLINICAL DIAGNOSIS, CLASSIFICATION CRITERIA AND ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY AND DAMAGE

The clinical diagnosis of SLE hinges on careful and very thorough assessment of the presenting clinical features, examination of all the organ systems and selected investigations. Symptoms often occur intermittently and cumulatively over many months and years. Oral ulcers, arthralgia, hair fall, Raynaud’s phenomenon, photosensitive rashes, pleuritic chest pains, headaches, fatigue, fevers and lymphadenopathy are just a few of the many non-specific presenting features of this disease. Clinical examination of all organ systems including routine urinalysis and blood pressure measurement is mandatory. Simple investigations may yield useful information. For example, a grossly elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) with a normal C-reactive protein (CRP) is a strong pointer to lupus and related connective tissue diseases. Blood count abnormalities such as anaemia, neutropenia, lymphopenia and thrombocytopenia are also common. Serologically, anti-nuclear antibodies are highly sensitive but not specific and anti-dsDNA antibodies are specific but not sensitive and it is important to recognise that a negative result for anti-dsDNA antibodies does not exclude a diagnosis of lupus.

There are no diagnostic criteria for lupus and the ACR classification criteria (1) are often misused in this context and can result in missed diagnosis/under-treatment. For example a patient may present with arthritis, Raynaud’s phenomenon, malaise, fevers, lymphadenopathy, oral ulcers and a positive ANA. This patient clearly may have SLE but does not fulfil the 4 criteria needed for classification by the ACR criteria but investigation and treatment should not be delayed until these criteria are fulfilled. The ACR criteria were specifically designed to be highly specific for research studies to enable consistency between studies and have been updated to include antiphospholipid antibodies in the criteria (Table 9).

The objective assessment of lupus has depended on a number of disease activity scoring systems which usually give a single numeric value.

The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) is emerging as a useful tool in clinical trials as it describes disease activity based on the physician's intention to treat and also gives a clear picture of affected organs and systems. It has recently undergone revision and is being validated (36). Other disease activity scoring systems have also been updated including the SLEDAI 2K and an adjusted mean SLEDAI-AMS that describes disease activity over time.

Table 9: The 1997 modified classification criteria for SLE

| Classification criteria | |
|---|---|
| Malar rash | Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds |
| Discoid rash | Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions |
| Photosensitivity | Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation |
| Oral ulcer | Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician |
| Arthritis | Non-erosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling or effusion |
| Serositis | Pleuritis: Convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion |
| a) <i>Pleuritis</i> | Pericarditis: documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion |
| b) <i>Pericarditis</i> | |
| Renal disorder | Proteinuria: greater than 0.5 grams per day or greater than +++ if quantification not performed |
| a) <i>Persistent proteinuria</i> | Casts: may be red cell, haemoglobin, granular, tubular or mixed |
| b) <i>Cellular casts</i> | |
| Neurologic disorder | See ACR definitions of 19 separate syndromes (Ref 91) |
| Hematologic disorder | |
| a) <i>Hemolytic anemia</i> | With reticulocytosis |
| b) <i>Leukopenia</i> | Less than 4000/mm ³ total on 2 or more occasions |
| c) <i>Lymphopenia</i> | Less than 1500/mm ³ total on 2 or more occasions |
| d) <i>Thrombocytopenia</i> | Less than 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs |
| Immunologic disorder | |
| a) <i>Anti-DNA</i> | Antibody to native DNA in abnormal titre |
| b) <i>Anti-Sm</i> | Presence of antibody to Sm nuclear antigen |
| c) <i>Positive finding of antiphospholipid antibodies</i> | 1. Abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies |
| | 2. A positive test result for lupus anticoagulant using a standard method |
| | 3. A false positive serologic test for syphilis, known to be positive for at least 6 months and confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization or fluorescent treponema antibody absorption test |
| Antinuclear antibody | Abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time, and in the absence of drugs known to be associated with 'drug induced lupus' syndrome |

This classification is based on 11 criteria. For the purposes of identifying patients in clinical studies, a person must have SLE if any four or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation (Refs 91,131).

Damage describes irreversible events resulting from lupus disease activity and its treatment. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index is validated and widely used to describe damage (37). The link between damage and an increased risk of morbidity and mortality is now clear. Clearly therefore it behoves clinicians to try, as far as possible, to achieve disease remission although studies highlight the inadequacies of current therapies in achieving this aim and prolonged disease remission is quite a rare achievement.

Another important outcome measure is the risk of cancer associated with lupus. This has been a controversial area but a recent very large study of 9,547 patients from 23 centres confirmed an increased risk of lymphoma, especially non-Hodgkin's lymphoma, among patients with SLE (38). An update of this study did not show a strong association between treatment with immunosuppressive agents and overall risk of cancer although older studies have documented the well known risk of bladder cancer with long term cyclophosphamide use (39).

Table 10: Clinical manifestations related to SLE in the “Euro-Lupus Cohort” during the 10-year prospective study (1990-2000).

| SLE manifestations | 1990-2000 | 1990-1995 | 1995-2000 | |
|----------------------------|------------|------------|------------|--------|
| | (n=1,000) | (n=1,000) | (n=840)* | p** |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | |
| Malar rash | 311 (31.1) | 264 (26.4) | 144 (17.1) | <0.001 |
| Discoid lesions | 78 (7.8) | 54 (5.4) | 50 (5.9) | |
| Subacute cutaneous lesions | 67 (6.7) | 46 (4.6) | 21 (2.5) | 0.023 |
| Photosensitivity | 229 (22.9) | 187 (18.7) | 112 (13.3) | 0.002 |
| Oral ulcers | 125 (12.5) | 89 (8.9) | 61 (7.3) | |
| Arthritis | 481 (48.1) | 413 (41.3) | 240 (28.6) | <0.001 |
| Serositis | 160 (16) | 129 (12.9) | 52 (6.2) | <0.001 |
| Nephropathy | 279 (27.9) | 222 (22.2) | 57 (6.8) | <0.001 |
| Neurologic involvement | 194 (19.4) | 136 (13.6) | 97 (11.5) | |
| Thrombocytopenia | 134 (13.4) | 95 (9.5) | 76 (9.0) | |
| Hemolytic anemia | 48 (4.8) | 33 (3.3) | 24 (2.9) | |
| Fever | 166 (16.6) | 139 (13.9) | 62 (7.4) | <0.001 |
| Raynaud’s phenomenon | 163 (16.3) | 132 (13.2) | 74 (8.9) | 0.003 |
| Livedo reticularis | 70 (7.0) | 55 (5.5) | 30 (3.6) | |
| Thrombosis | 92 (9.2) | 72 (7.2) | 41 (4.9) | 0.049 |
| Myositis | 43 (4.3) | 40 (4) | 11 (1.3) | <0.001 |

*Number of patients that continued in the study in 1995.

**All p values are a comparison between the frequencies in the 1990-1995 and in the 1995-2000 periods.

MORBIDITY AND MORTALITY STUDIES

The natural history of SLE is characterized by episodes of relapses or flares, interchanging with remissions, and the outcome is highly variable ranging from permanent remission to death. However, both morbidity and mortality have improved over the years due to a number of reasons, including the more conservative use of corticosteroids and of modified immunosuppressive regimens. Additionally, there is much more information on factors such as organ involvement and accelerated atherosclerosis that may predict morbidity and mortality. The “Euro-Lupus Cohort” has been instrumental in clarifying some of these factors (40). (See also Atherosclerosis section in this module).

The frequencies of the main lupus manifestations during the initial 10 years of the prospective “Euro-Lupus Cohort” (Table 8) are slightly lower than those reported in several large series from America (41,42) and Asia (43) in the last decade (Table 11). In this European cohort, active nephropathy was diagnosed in 27.9 % of the patients (40), and ranges between 40.2% in an American series (41) and 74% in an Asian series (43). These lower frequencies of SLE clinical manifestations could be due to genetic or environmental differences between Europeans and Americans or Asians but could also reflect the effect of medical care during the study. Furthermore, there was a lower frequency of most SLE manifestations during the last 5 years of this prospective study (1995-2000) (40), compared with the cumulative clinical manifestations during the initial 5 years of the study (1990-1995). For instance, the frequency of active lupus nephropathy during the last 5 years was 6.8% compared to a cumulative prevalence of 22.2% during the initial 5 years of the study. These lower frequencies in the last 5 years probably reflect the effect of therapy and of medical care during the study, but may also reflect natural remissions which may occur with advancing age and the menopause.

Table 11: Comparison of the main clinical manifestations related to SLE in several large series reported during the last decade.

| Authors | Petri et al. (40) | Wang et al. (41) | Alarcón et al. (39) | “Euro-Lupus Cohort” |
|------------------------|-------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| No. of patients | 574 | 539 | 555 | 1,000 |
| Geographical area | America | Asia | America | Europe |
| Malar rash | 331(57.7) | 410 (76.1) | 322 (58) | 311 (31.1) |
| Discoid lesions | 162 (28.2) | 30 (5.6) | 107 (19.3) | 78 (7.8) |
| Photosensitivity | 335 (58.4) | 222 (41.2) | 334 (60.2) | 229 (22.9) |
| Oral ulcers | 219 (38.2) | 185 (34.3) | 293 (52.8) | 125 (12.5) |
| Arthritis | NR | 272 (50.5) | 489 (88.1) | 481 (48.1) |
| Nephropathy | 319 (55.6) | 399 (74) | 223 (40.2) | 279 (27.9) |
| Neurologic involvement | NR | 123 (22.8) | 67 (12.1) | 194 (19.4) |
| Thrombocytopenia | NR | 161 (29.9) | NR | 134 (13.4) |
| Haemolytic anaemia | NR | 102 (18.9) | NR | 48 (4.8) |

NR: Not reported

Over the past 50 years, survival has improved dramatically in patients with SLE. Whereas earlier studies in the 50's, reported a survival rate of less than 50% at 5 years, more recent studies show that over 93 % of patients with SLE survive for 5 years and 85 % survive for 10 years. In the "Euro-Lupus Cohort", 10 years from entry into the study survival was 92 % (40). These improved survival rates may be related to the advances in general medical therapies such as antihypertensive agents, antibiotics, availability of renal dialysis and transplantation and the wider availability of intensive therapy units. Improvements in the understanding of the pathogenesis of the disease, earlier diagnosis and inclusion of milder cases in recent studies are also relevant. In particular, advances in the careful use of cytotoxic drugs, immunosuppressive drugs and high-dose prednisolone. Furthermore, the slightly higher survival in this European cohort when compared with the American series may be also due to predominance of Caucasian patients in the present cohort (97.1%); it is known that race influences outcome in SLE and Blacks and Hispanic Americans of mestizo or native Indian origin have a poorer outcome.

The improved survival of patients with SLE has been associated with an alteration in the patterns of mortality. The "Euro-Lupus Cohort" showed a similar percentage of active SLE (26.5%), thromboses (26.5%) and infections (25%) as the main causes of death in the 10 year observational period. However, it is important to stress that when the causes of death during the initial 5 years were compared with those during the ensuing 5 years, active SLE and infections (28.9%, each) appeared to be the most common causes during the initial 5 years, while thromboses (26.1%) became the most common cause of death during the last 5 years (40) (Table 12).

Table 12: Causes of death in the “Euro-Lupus Cohort” during the 10-year prospective study (1990-2000).

| Causes of death | 1990-2000 | 1990-1995 | 1995-2000 |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | (total = 68) | (total = 45) | (total = 23) |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) |
| Active SLE | 18 (26.5) | 13 (28.9) | 5 (21.7) |
| Multi-system | 5 (7.4) | 4 (8.9) | 1 (4.3) |
| Renal | 6 (8.8) | 4 (8.9) | 2 (8.7) |
| Cardio-pulmonary | 3 (4.4) | 3 (6.7) | 0 (0) |
| Hematologic | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Neurologic | 3 (4.4) | 1 (2.2) | 2 (8.7) |
| Infections | 17 (25) | 13 (28.9)* | 4 (17.4)*** |
| Bacterial sepsis | 15 (22.1) | 11 (24.4) | 4 (17.4) |
| Pulmonary | 6 (8.8) | 4 (8.9) | 2 (8.7) |
| Abdominal | 5 (7.4) | 4 (8.9) | 1 (4.3) |
| Urinary | 4 (5.9) | 3 (6.7) | 1 (4.3) |
| Fungal | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 |
| Viral | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 |
| Thromboses | 18 (26.5) | 12 (26.7) | 6 (26.1) |
| Cerebral | 8 (11.8) | 5 (11.1) | 3 (13) |
| Pulmonary | 4 (5.9) | 3 (6.7) | 1 (4.3) |
| Coronary | 5 (7.4) | 3 (6.7) | 2 (8.7) |
| Other | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Malignancies | 4 (5.9) | 3 (6.7) | 1 (4.3) |
| Breast | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Lung | 2 (2.9) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Lymphoma | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Gastric bleeding | 2 (2.9) | 2 (4.4)** | 0 (0) |
| Obstetric | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Suicide | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Surgical | 1 (1.5) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| Accident | 1 (1.5) | 0 (0) | 1 (4.3) |
| Unknown | 14 (20.6) | 7 (15.6) | 7 (30.4) |

*In 6 patients, the cause of death was attributed to infection plus other factors (active SLE in 5 and thrombosis in 1).

**In 2 patients, the cause of death was attributed to gastric bleeding plus other factors (active SLE in 1 and infection in 1).

*** In 1 patient, the cause of death was attributed to infections plus active SLE.

SUMMARY POINTS

- SLE is a multisystem autoimmune disorder with a broad spectrum of clinical presentations.
- There is a peak age of onset among women between the late teens and early 40's and a female to male ratio of 9:1.
- Ethnicity, age at onset, gender and clinical and immunological features at onset can all influence the prevalence and clinical disease evolution.
- The pathogenesis of SLE is complex and includes genetic, environmental, ethnic and immunological factors.
- The diagnosis of SLE depends on thorough clinical assessment and careful investigation. There are no diagnostic criteria.
- Criteria for classification of SLE as well as for describing central nervous system disorders and the pathologic description of lupus nephritis have been validated.
- Several systems have been validated for describing disease activity and the SLICC/ACR criteria are used to describe damage.
- The antiphospholipid syndrome may co-exist with SLE and contribute to morbidity and mortality. Classification criteria for APS have been updated.
- There have been significant improvements in long term survival but patients with SLE still have higher risks of premature mortality compared to the general population.
- Factors contributing to mortality include major organ involvement, especially nephropathy, thrombosis, accelerated atherosclerosis and an increased risk of cancer.

RECOMMENDED TEXTS

1. Dubois lupus erythematosus. Eds Wallace D, Hahn BHH. 6th Edition Lipincott Williams and Wilkins 2001.
2. Systemic lupus erythematosus. Ed Lahita RG 3rd Edition Academic Press 1999.
3. Hughes syndrome. Ed Khamashta MA. 2nd Edition Springer 2006.

SLE: Internet links

- <http://www.lupus.org> The Lupus Foundation of America
<http://www.lupusuk.com> The official website of Lupus UK
<http://www.mayoclinic.com/health/lupus/DS00115>
<http://www.lupus.org.uk> St Thomas' Lupus Trust
<http://www.lupusresearchinstitute.org>

REFERENCES

1. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1272.
2. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1035.
3. Hochberg MC, Perlmuter SL, Medsger TA et al. Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 1995; 4: 454-456.
4. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissues disease in Rochester, Minnesota, 1950 though 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 105-113.
5. Nived O, Sturfelt G, Wolheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence/prevalence and validity of ARA revised criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 147-154.
6. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-680.
7. Gudmundsson S, Steisson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 though 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17: 1162-1167.
8. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsy-Goldman R, La Porte PE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1260-1270.
9. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 551-558.
10. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE) 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (suppl 9): S161.
11. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 43-46.
12. Hochberg M. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 664-666.
13. Maskarinec G, Katz AR. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Hawaii: It is there a difference between ethnic groups? *Hawaii Med J* 1995; 54: 406.
14. Gourley IS, Patterson CC, Bell AL. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland. *Lupus* 1997; 6: 399-403.
15. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1101-7.
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-33.
17. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1226-32.
18. Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: An update. García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega RO, Mendoza-Pinto C, Galarza-Maldonado C, Sandoval-Cruz M, Zamudio-Huerta L, López-Colombo A, Cervera R. *Autoimmun Rev*. 2008 Nov 23. [Epub ahead of print]

19. STAT4 Associates with SLE through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sánchez E, Velázquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy P, Lima G, D'Alfonso S, Migliaresi S, Baca V, Orozco L, Witte T, Ortego-Centeno N, Abderrahim H, Pons-Estel BA, Gutiérrez C, Suárez A, González-Escribano MF, Martin J, Alarcón-Riquelme ME. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
20. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmun Rev*. 2006;5:143-4.
21. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, Powell RJ, Isenberg DA, Walport MJ, Vyse TJ. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004;13:137-47.
22. Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, Brookes AJ, Tentler D, Kristjansdottir H, Grondal G, Bolstad AI, Svenungsson E, Lundberg I, Sturfelt G, Jonssen A, Truedsson L, Lima G, Alcocer-Varela J, Jonsson R, Gyllensten UB, Harley JB, Alarcon-Segovia D, Steinsson K, Alarcon-Riquelme ME. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet*. 2002;32:666-9.
23. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Hoppin JA, Savitz DA. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1840-50.
24. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004 ;31:1928-33.
25. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and Systemic Lupus Erythematosus: A New Perspective. *J Immunol*. 2005;174:6599-607.
26. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:804-8.
27. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcon GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Heath-Holmes M, Tan M, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:953-62.
28. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8.
29. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, Cravioto MD. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2539-49.
30. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M,

- Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241-50.
31. The American College of Rheumatology nomenclature for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
 32. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
 33. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-617.
 34. Molokhia M, Hoggart C, Patrick AL, Shriver M, Parra E, Ye J, Silman AJ, McKeigue PM. Relation of risk of systemic lupus erythematosus to west African admixture in a Caribbean population. *Hum Genet.* 2003;112:310-8.
 35. Michel M, Johanet C, Meyer C, et al. Familial lupus erythematosus: Clinical and immunological features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 153-158.
 36. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, D'Cruz D, Griffiths B, Khamashta M, Maddison P, McHugh N, Snaith M, Teh LS, Yee CS, Zoma A, Gordon C. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:902-6.
 37. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Kalunian K, Nived O, Petri M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:809-13.
 38. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR, Petri M, Edworthy S, Barr S, Gordon C, Bae SC, Sibley J, Isenberg D, Rahman A, Aranow C, Dooley MA, Steinsson K, Nived O, Sturfelt G, Alarcon G, Senecal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Ramsey-Goldman R, Clarke A. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1481-90.
 39. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR, Ginzler E, Bae SC, Barr S, Edworthy S, Isenberg D, Rahman A, Petri M, Alarcón GS, Aranow C, Dooley MA, Rajan R, Sénécal JL, Zummer M, Manzi S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:74-9.
 40. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167-175.
 41. Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11: 95-101.
 42. Petri M. The effect of race on the presentation and course of SLE in the United States. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S162 (abstract).
 43. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997; 6: 248-253.