

<sup>1</sup>Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split  
<sup>2</sup>Odjel za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup> ♦ Mislav Radić<sup>1</sup> ♦ Ilza Salamunić<sup>2</sup>

### Sažetak

Sistemska eritemski lupus je kronična upalna bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije koja može zahvatiti zglobove, bubreg, serozne membrane i zidove krvnih žila. Pretežno se javlja kod mladih žena. Ispunja-

vanje određenih seroloških i kliničkih parametara potrebno je za postavljanje konačne dijagnoze. Teška, aktivna bolest zahtijeva liječenje glukokortikoidima, antimalaricima i u nekim slučajevima imunosupresivima.

### Ključne riječi

sistemska eritemski lupus, patogeneza, klinička slika, liječenje

### Summary

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory connective tissue disorder of unknown cause that can involve joints, kidneys, serous surfaces and vessel walls. It occurs predominantly in young women. Diag-

nosis requires clinical and serological criteria. Treatment of severe ongoing active disease requires corticosteroids, often hydroxychloroquine and sometimes immunosuppressants.

### Keywords

systemic lupus erythematosus, pathogenesis, clinical features, treatment

### Uvod

Sistemska eritemski lupus (SLE) je složena autoimuna bolest koja može zahvatiti gotovo sve organske sustave. Oštećenje tkiva nastaje kao posljedica direktnog citotoksičnog učinka ili u sklopu upalne tkivne reakcije.

U osnovi proširene tkivne i stanične destrukcije je sklonost razvoju autoimune reaktivnosti usmjerene na različite sastojke stanične jezgre i membrane jednako kao i na cirkulirajuće proteine, što se klinički manifestira kroz pojavu autoprotutijela i posljedično stvaranje imunih kompleksa (1).

Čitava paleta autoimunih zbivanja obilježava SLE, što se u prvom redu odnosi na nastanak protutijela na staničnu jezgru i citoplazmu uz ostala brojna autoprotutijela na vlastita tkiva i stanice (2). Upravo su autoprotutijela uz novonastale imune komplekse osnovni patofiziološki supstrat odgovoran za aktivaciju komplemnog sustava i nastanak upale.

Komplement se aktivira vezivanjem za Fc-receptore autoprotutijela i posreduje u upali kroz oslobađanje brojnih proupalnih citokina (3). Zanimljivo je da se autoprotutijela karakteristična za SLE mogu pojaviti u cirkulaciji više godina prije kliničkog ispoljavanja bolesti (4).

SLE je uglavnom bolest mladih žena i to najčešće u njihovom plodnom periodu između 15. i 40. godine života. U muškaraca se rijetko javlja, veća pojavnost SLE-a u muškom spolu zamijećena je jedino u Klinefelterovom sindromu (5). Uloga genskih čimbenika bitna je za nastanak SLE-a kao i za tijek bolesti, a neosporan je i utjecaj virusnih infekcija (2). Obiteljska sklonost je izražena u SLE-e stoga se nalazi značajno veća učestalost u prvom koljenu srodstva. U pojedinim obiteljima bolest se javlja u sklopu drugih autoimunih zbivanja kao što je autoimuna hemolitička anemija, tiroiditis te idiopatska trombocitopenička purpura (4).

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.  
Šižgoričeva 20/II ♦ 21000 Split  
e-mail: mislavradic@gmail.com

## **Etiopatogeneza SLE-a**

Etiopatogeneza SLE-a još nije dovoljno poznata. Kao mogući uzrok razmatraju se: virusi, bakterije, hormoni, ultraljubičasta zračenja uz različite kemijske čimbenike. Uz to nije zanemariv i utjecaj stresa, te okoliša (6).

SLE je posebice zanimljiv s patofiziološkog stajališta budući da su u zbivanja pored imunog uključeni i brojni drugi sustavi. Bolest se ispoljava upalom različitih organa, ranim infarktima, vaskulitisom te odlaganjem imunih kompleksa u brojna tkiva (7).

Najbolje proučena zbivanja u bolesnika sa SLE-om su ona na bubrezima. Mikroskopskim pretragama nađene su različite promjene kao što je povećanje mezangijskih stanica i matriksa, nakupljanje upalnih stanica i različite promjene bazalne membrane uz odlaganje imunih kompleksa. U odloženim imunim kompleksima u bubregu pored imunoglobulina G, M i A nalaze se i komponente komplementa (8).

Zanimljivo je da se u kožnim lezijama nalaze slične promjene kao u bubrezima, naime na dermo-epidermalnom spoju nalaze se upalne stanice i depoziti imunoglobulina i komplementa (9).

Kako su i drugi brojni organi zahvaćeni u SLE-u, u njima je također potvrđena nespecifična upala u podlozi koje su depoziti imunih kompleksa. Povremeno može doći do stvaranja tromba koji zatvaraju krvne žile važne za opskrbu organa uslijed čega nastaju mikro ili makroinfarkti s posljedičnim propadanjem tkiva (10).

U podlozi trombotskih zbivanja su vjerojatno antifosfolipidna protutijela koja uzrokuju prokoagulantno stanje ali se ovdje ne smije zanemariti ni doprinosi endotelnih protutijela u nastanku tromba (11).

Pojedina stanja su etiološki posebno zanimljiva, primjerice ubrzana ateroskleroza, povećan rizik kardiovaskularnih događanja te ozbiljna osteonekroza. Ovdje nije jasno što spada u samo patološko zbivanje a što je posljedica terapije, naročito glukokortikoidima (12).

SLE obilježava aberantna stanična populacija usmjerena na vlastite antigene: u naravi čitava paleta autoprotutijela usmjerena na vlastita tkiva odnosno molekule koje se nalaze u staničnoj jezgri, citoplazmi ili na staničnoj površini (2).

Serum lupusnih bolesnika sadrži i protutijela na markere tkivne histokompatibilnosti kao i na koagulacijske čimbenike. Analiza autoprotutijela upućuje da mnoga od njih nisu značajna u praćenju progresije i aktivnosti bolesti (13).

Pojedini autori smatraju da su samo anti-Smith protutijela i antinativna DNA protutijela specifična za SLE, iako se ona razlikuju u ekspresiji i kliničkoj povezanosti. Anti-Smith protutijela imaju trajnu razinu za

vrijeme trajanja bolesti, dok vrijednosti anti-DNA variraju, povišene vrijednosti su većinom povezane s bubrežnim manifestacijama bolesti (14).

Jasno je da je glavna imunopatološka značajka SLE-a poliklonska aktivacija B limfocita što vodi ka hiperglobulinemiji, povećanoj proizvodnji autoprotutijela i stvaranju imunih kompleksa. Pretpostavlja se da je u osnovi poremećaja nemogućnost T limfocita da potisnu zabranjene klonove B limfocita, što ima za posljedicu bujanje ovih klonova (15).

U etiopatogenezi SLE-a sve se više razmatraju "superantigeni" koji predstavljaju proizvode bakterija i virusa, a naročito retrovirusa. Ovi antigeni mogu modulirati T stanični odgovor uz posljedičnu hiperaktivaciju B limfocita. Mehanizam djelovanja nije poznat, ali se zna da imaju sposobnost direktnog vezanja za klasu II gena glavne tkivne podudarnosti kao i za određene proteinske dijelove (16).

Zna se da je koštana srž primarni limfoidni organ odgovoran za razvoj B stanica dok su sekundarni limfoidni organi slezena i limfni čvorovi usavršeni u generiranju imunog odgovora B limfocita, te u prepoznavanju antigena.

Limfni čvorovi dreniraju veći dio međustaničnog prostora putem aferentnog limfatičnog toka, dok Peyeroeve ploče, apendiks i mezenterički čvorovi dreniraju crijeva. Strani antigeni koji ulaze u cirkulaciju odstranjuju se preko slezene (17). Upravo povećani limfni čvorovi pojedinih SLE bolesnika uz histološku dijagnozu nekrotizirajućeg vaskulitisa sugeriraju moguću vezu genskih proizvoda retrovirusa i SLE-a (18).

Pored infekcija na aktivnost B limfocita mogu djelovati različiti čimbenici okoliša, jednako tako hormoni i geni. Pitanje je samo kolika je uloga pojedinih čimbenika u nastanku i ponavljanju bolesti (9).

SLE je skup različitih patofizioloških i kliničkih sindroma kojima je zajednički imuni odgovor na vlastito. Što je razlog ovom događanju još je dvojbeno. Svaki organizam nastoji zadržati ravnotežu između tolerancije na vlastito i imunog odgovora na strano. U organizmu postoje brojni mehanizmi koji kontroliraju toleranciju na vlastite stanice i DNK. Gubitak tolerancije na vlastiti DNK nastaje kada genski ili vanjski čimbenici dovedu do blokade ovih mehanizama. Smatra se da je autoimuna ozljeda tkiva u lupusu posredovana imunim kompleksima koji sadrže nukleosom (nukleosom je osnovna jedinica kromatina: sastoji se od histonske srži omotane s DNK) ili druge kromatinske čestice. Ovi se imuni kompleksi prepoznaju preko Fc receptora i posljedične komplementne aktivacije (10).

## **Kliničke manifestacije SLE-a**

### **Koža**

Prve kliničke manifestacije SLE-a uočavaju se na koži; karakterističan je "leptirast" osip koji je eritematozan, ele-

viran, popraćen često bolnim lezijama i ulceracijama. Mogu se javiti i bulozne lezije te fotosenzitivni osip. Alopecija je također česta i može biti difuzna ili ograničena, važno je što

je usko povezana s pogoršanjem bolesti. Lezije se javljaju i na mukoznim membranama; prisutne su ranice usne šupljine, vagine, pa čak i erozije nazalnog septuma. Na noktima se javljaju purpura uz ulceracije noktiju i vršaka prstiju, splinter hemoragije te Oslerovi i Janewayovi čvorići (19).

### **Zglobovi**

Artralgijske i artritisne bolesti javljaju se kao prve manifestacije bolesti u oko 90% bolesnika. Promjene se mogu javiti na bilo kojem zglobovima, ali je za SLE karakterističan simetričan otok i bolnost malih zglobova ručja i koljena (20).

Artritis može biti migratoran, prolazan ili stalan, mikroskopski sinovijum pokazuje upalu, dok se iznimno rijetko javlja erozija kosti. Karakterističan neerozivni deformirajući artritis u lupusu naziva se Jaccoudova artropatija (21).

### **Bubrezi**

U bubrežima gotovo svih bolesnika sa SLE-om mogu se naći depoziti imunoglobulina. Bolest bubrega može biti i prva manifestacija SLE-a. Stupanj bubrežnih promjena ovisan je količini odloženih imunih kompleksa. Zahvaćenost bubrega procjenjuje se histološkom analizom tkiva bubrega na osnovu čega se donosi terapijska odluka. Najčešći oblici nefritisa u SLE-u su membranoproliferativni i membranozni glomerulonefritis. Prognoza lupusnog nefritisa ovisi o serioznosti histopatoloških lezija, njihovom trajanju te arterijskoj hipertenziji (22). Distalna tubularna disfunkcija je rijetka u lupusu, praćena je distalnom tubularnom acidozom te oštećenjem lučenja kalija i hiporeninemičnim hipoaldosteronizmom (23).

### **Pluća**

Zbivanja na plućima u SLE-u imaju širok spektar manifestacija: čest je obostrani pleuritis, zatim akutni pneumonitis, nije rijetka ni intersticijska bolest pluća. Može se javiti plućna fibroza, mikroembolije uz posljedičnu plućnu hipertenziju, alveolarna hemoragija, te respiratorna i dijafragmalna miopatija (24). Najčešći simptomi su kašalj, povišena temperatura i gubitak daha, povremeno se mogu javiti hemoptize.

Pneumonitis se u lupusu valja razlikovati od klasične infekcije, što zahtijeva bronhoalveolarnu lavazu, mikrobiološku analizu sputuma te ponekad i biopsiju pluća. Pleuralne efuzije su česte, dok je plućna hemoragija prezentirana hemoptizom i infiltratima pluća izrazito rijetka. Plućna hipertenzija u podlozi koje je vjerojatno antifosfolipidni sindrom teško se razlikuje od idiopatske plućne hipertenzije. Ovi bolesnici gotovo redovito imaju prisutan Raynaudov fenomen, izražena je dispneja, dok se na funkcionalnim testovima pluća bilježe restriktivne promjene (25).

### **Srce i krvne žile**

Kardiovaskularne bolesti se pored infekcije spominju kao najčešći uzrok smrti u SLE-u. U akutne srčane manifestacije SLE-a spadaju: miokarditis, perikardijalne efuzije, tamponada srca, te sterilne vegetacije valvula (Libman Sacks) (26).

U kroničnim srčanim manifestacijama ubrzana ateroskleroza je danas prepoznata kao važan čimbenik morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa SLE-om.

U patogenezu lupusne ateroskleroze uključena je vaskularna ozljeda povezana s upalnim zbivanjem poput vaskulitisa ili oštećenja stijenke depozitima imunih kompleksa i antifosfolipidnih protutijela. Ovdje se naravno ne smije zanemariti učinak terapije steroidima, kao i moguće prekomjerne tjelesne težine (27).

Očito da upala ima važnu ulogu u inicijaciji i progresiji ateroskleroze kako u reumatskih tako i u ostalih bolesnika. U općoj populaciji je dokazano da važnu ulogu u razvoju ateroskleroze imaju reaktanti akutne faze upale, te celularni medijatori (28). C-reaktivni protein (CRP) se pokazao kao značajan predskazatelj srčanog infarkta i cerebralnog infarkta neovisno o standardnim čimbenicima rizika kao što su dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, te povišena razina homocisteina (29).

Histopatološke studije pokazuju da aktivacija endotelne stanice potiče ateroskleroze. Pojačana ekspresija adhezijskih molekula i produkcija kemoatraktanta, citokina i tkivnih faktora od strane endotelne stanice u osnovi predstavlja upalu (30,31).

Dosadašnja istraživanja su nedvojbeno pokazala da su protutijela kao što su anti oksidirajući lipoprotein niske gustoće, anti HSP 65 i anti beta 2 glikoprotein 1, te antifosfolipidna protutijela važan čimbenik nastanka rane ateroskleroze u bolesnika sa SLE-om (28).

Povišene razine antifosfolipidnih protutijela i anti beta GP1 značajniji su predskazatelji koronarne ateroskleroze u SLE-u od klasičnih čimbenika rizika kao što su hipertenzija i hiperlipidemija (32). Zanimljivo je da je već u djece sa SLE-om, ultrazvučno potvrđeno značajnije zadebljanje intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu. Upravo je ultrazvuk karotida prikladan za otkrivanje predkliničkih neopstruktivnih aterosklerotskih plakova, kao i za mjerenje zadebljanja intime medije krvnih žila. Prisustvo karotidne ateroskleroze snažno korelira s koronarnom aterosklerozom. Zadebljanje intime karotida u SLE-u u korelaciji je s proteinurijom, aktivnosti bolesti, uzimanjem većih doza glukokortikoida, te višim razinama kolesterola, lipoproteina niskog densiteta, apolipoproteina B i fibrinogena (33).

Poznato je da kortikosteroidi potiču ateroskleroze kroz inicijaciju hipertenzije, hiperkolesterolemije i debljine (34). U SLE bolesnika u kojih su steroidi sniženi ili nadomješteni drugim citotoksičnim lijekovima nađena je značajno manja učestalost ateroskleroze i plakova. U mladih žena sa SLE-om se gotovo redovito zaboravlja na prevenciju ateroskleroze, stoga je neophodno pored kontrole hipertenzije voditi računa i o razini LDL kolesterola kao i CRP-a (33).

### **Neuropsihijatrijski poremećaji**

Pored promjena ponašanja, glavobolja i neuropatija u SLE-u mogu nastati ozbiljni poremećaji CNS-

a. Valja razlikovati vaskulitis (lupusni cerebritis) od vaskulopatija (ishemije, infarkti) u sklopu pridruženog antifosfolipidnog sindroma (34).

Prva manifestacija SLE-a može biti psihoza, korea, pseudotumor mozga ili encefalopatija. Najčešći simptomi su konvulzije a zatim glavobolje. Pojedine studije upućuju na učestalost poremećaja ponašanja koji u konačnici vode ka psihozi ili depresiji (35).

Novija istraživanja otkrivaju da su neuropsihijatrijski poremećaji češći kod vaskulitičnih kutanih lezija (19). Povišen titar antifosfolipidnih protutijela također je važan predskazatelj neuropsihijatrijskog poremećaja. Nije zamijećena povezanost diskoidnog osipa i zglobnih manifestacija s cerebralnim zbivanjima u SLE-u (21).

U patogenezi cerebralnog lupusa bitno je vaskularno oštećenje za vrijeme aktivne bolesti. Vaskularnoj ozljedi pogoduju prethodne neurološke bolesti, određeni lijekovi, uz posredan i neposredan učinak upalnih medijatora koji osim intratekalno mogu djelovati i sistemski (36).

Standardni laboratorijski parametri nisu dostatni za dijagnozu cerebralnih zbivanja u SLE-u. Novija istraživanja bave se analizom upalnih medijatora seruma i likvora radi procjene cerebralne zahvaćenosti. To se odnosi na: nitritne okside, interleukin 10 (IL 10), interferon gama, IL 6, IL 8, solubilni L selektin, TNF, glasničku RNK, ekpresijske stanice te antineuralna protutijela (37).

### Labaratorijski pokazatelji

U laboratorijskim nalazima u SLE-u često je prisutna citopenija: leukopenija, anemija, limfopenija i trombocitopenija (tablica). Leukopenija je najčešća, dok je trombocitopenija povezana s anemijom ili antifosfolipidnim sindromom. Anemiju valja razmatrati u sklopu kronične upalne bolesti ili uzrok anemije može biti hemoliza uslijed prisutnih protutijela na eritrocite (42).

Većina autora smatra da je u praćenju aktivnosti bolesti bitna hemolitička aktivnost komplementa, titar antitijela protiv DNK, te antifosfolipidna protutijela. Budući da se većinom autoprotutijela razmatraju kao organ specifična, pretrage ostalih autoprotutijela bile bi važne za potvrdu dijagnoze odnosno za procjenu zahvaćenosti pojedinih organa (43).

Poremećaje zgrušavanja često nalazimo u SLE-u. Smatra se da su im uzrok cirkulirajući prokoagulansi koji su povezani s antifosfolipidnim sindromom. Produženo parcijalno tromboplastinsko vrijeme kao i pozitivan test na sifilis su posredni pokazatelji prisustva

### Liječenje SLE-a

U terapijskom pristupu bolesniku sa SLE-om neophodno je sagledati koji su sustavi zahvaćeni te da li se radi o akutnim ili kroničnim stanjima. Ako se ne radi o akutnim stanjima u izboru terapije valja procijeniti

### Gastrointestinalne promjene

Gastrointestinalne manifestacije javljaju se kroz široku paletu trbušne boli, anoreksije, mučnine i nekontroliranog povraćanja. U podlozi ovih simptoma mogu biti: peritonitis, vaskulitis crijeva, pankreatitis ili upalna bolest crijeva.

U većine bolesnika akutna upala trbušne ovojnice izaziva jaku bol koja ne prolazi bez infuzije steroida, kada ova upala pređe u kronični oblik dolazi do pojave asciteza. Vaskulitis crijeva manifestira se jakim boli u donjem dijelu trbuha koja traje više mjeseci, kliničku sumnju neophodno je potvrditi angiografijom crijeva (38).

Do porasta jetrenih enzima može doći u sklopu vaskulitisa ili pri uzimanju većih doza nesteroidnih antireumatika i salicilata. U lupusnoj bolesti jetre ili zbog troboembolijskih zbivanja u krvnim žilama jetre, također dolazi do porasta jetrenih enzima (39).

### Trudnoća

Iako se po pitanju plodnosti SLE bolesnice ne razlikuju od ostale populacije prisutan je veći broj spontanih pobačaja, prijevremenih poroda te intrauterinih oštećenja (40). Trudnoća u periodu aktivne bolesti jedan je od razloga ovih događanja, kao i prokoagulantno stanje uslijed prisustva antifosfolipidnih protutijela. U trudnica sa SLE-om u kojih nema naznaka aktivnosti bolesti valja ipak voditi računa o mogućim tromboembolijskim zbivanjima, hipertenziji te oštećenju bubrega (41).

lupus antikoagulansa i antikardiolipinskih protutijela.

Tablica. Laboratorijski pokazatelji SLE-a  
Table. Laboratory indicators of SLE

Hematološki
Anemija
Leukopenija
Hipokomplementemija
Trombocitopenija
Hiperglobulinemija
Pozitivan direktni Coombs-ov test
Imunološki
anti ds DNA
anti Sm
anti RNP
a CL
ANA
Pozitivan RF
LE stanice

posljedice dugotrajne primjene određenih lijekova. Kod blagih oblika SLE-a, gdje su izražene uglavnom artralgijske izbore nesteroidnih antireumatika nije primjeren zbog mogućeg oštećenja bubrega, koji su zbog prirode bo-

lesti već dovoljno izloženi. Antimalarici su učinkoviti kod zahvaćenosti zglobova, prikladni su u terapiji kožnih promjena, te se mogu primijeniti kao pridružena terapija u antifosfolipidnog sindromu (36).

Primjena glukokortikoida je neophodna u akutnim stanjima i pri zahvaćenosti pojedinih sustava, naročito kad su prisutni serološki pokazatelji aktivnosti bolesti kao što je snižena razina hemolitičke aktivnosti komplementa, snižena razina C3 i C4, te izrazito povišen titar ds DNK (12).

Ostali immunosupresivni lijekovi kao što su ciklofosfamid, azatioprin i metotreksat daju se ovisno o zahvaćenosti CNS-a, bubrega i zglobova. Ako je neophod-

na duža primjena immunosupresivne terapije valja voditi računa o mogućoj supresiji gonada što može prouzročiti oštećenja plodnosti i razvoj osteoporoze (44).

U slučaju pridruženog antifosfolipidnog sindroma ne treba oklijevati s primjenom antikoagulantne terapije. Mikofenolat mofetil se u prvom redu primjenjuje kod značajnog oštećenja bubrega u kombinaciji s ostalom immunosupresivnom terapijom. U novije vrijeme razmatraju se biološki lijekovi kojima je zadatak inhibirati proupalne citokine. Također se sve više istražuju lijekovi koji moduliraju autoimunu bolest, selektivno blokirajući razne intracelularne receptore ili komponente komplementa (45, 46).

## Zaključak

SLE je najbolje proučena autoimuna bolest, povezana je s čitavom palaetom autoprotutijela: oštećen klijrens apoptotičnih stanica omogućava kontakt staničnih dijelova i imunog sustava. Ova autoprotutijela nisu bitna samo za praćenja tijeka bolesti već su i pokazatelji moguće zahvaćenosti pojedinih organskih sustava. Immunosupresivna terapija naročito u težim oblicima bolesti ima često i jatrogene komplikacije, koje dodatno pove-

ćavaju morbiditet i mortalitet. Cilj današnjeg liječenja je poštedna doza glukokortikoida i citostatika uz primjena novih lijekova koji doprinose izliječenju.

SLE može nastupiti akutno ili ima kronični i recidivirajući tijek, često s dugotrajnim razdobljima (godinama) remisije. Od posebne važnosti je rano prepoznavanje bolesti, te promptno liječenje ovisno o zavaćenosti organa, kao i dugotrajno revno praćenje ovih bolesnika.

## Literatura

1. Arnett FC, Reveille JD. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:865-92.
2. Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:387-92.
3. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge on the hinge? *Immunol Today* 1995;16:85-90.
4. Clark J, Bourne T, Salaman MR, Seifert MH, Isenberg DA. B lymphocyte hyperactivity in families of patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1996;9:59-65.
5. Stern R, Fishman J, Brushman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
6. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311-8.
7. Lahita RG. Early diagnosis of systemic lupus erythematosus in women. *J Women Health* 1992;1:117.
8. Koffler D, Agnello V, Carr RI, Kunkel HG. Variable patterns of immunoglobulin and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Pathol* 1969;56:305-16.
9. Lahita RG. Gender and age in lupus. In: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 1999:129-144.
10. Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest* 1992;90:2075-83.
11. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-846.
12. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:233-249.
13. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature* 1996;27;381:751-8.
14. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA 3rd. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000;20:32-9.
15. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994;367:425-8.
16. Hartung K et al. Major histocompatibility complex haplotypes and complement C4 alleles in systemic lupus erythematosus. Results of multicenter study. *J Clin Invest* 1992;90:1346-51.
17. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. Etiopathogenesis of murine SLE. *Immunol Rev* 1981;55:179-216.
18. Carroll MC, Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 1998;10:36-40.
19. Sontheimer RD. Systemic lupus erythematosus of the skin. U: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;631-656.
20. Di Cesare PE, Zuckerman JD. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Lahita

- RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;793-812.
21. Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1985; 12:568-70.
  22. Kashgarian M. The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis. *Ren Fail* 1996;18:765-73.
  23. van Why SK, Kim S, Geibel J, Seebach FA, Kashgarian M, Siegel NJ. Thresholds for cellular disruption and activation of the stress response in renal epithelia. *Am J Physiol* 1999;277:227-34.
  24. Blanche P, Krebs S, Renaud B, Dusser D, Sicaud D. Systemic lupus erythematosus presenting as iron deficiency anemia due to pulmonary alveolar hemorrhage. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:228.
  25. Lawrence EC. Systemic lupus erythematosus and the lung. U: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press. 1999;719-732.
  26. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, Blank M, Sandbank Y, Vilardeell-Tarres M, de Torres I, Weinberger A, Asherson RA, Kopolovic Y, Shoenfeld Y. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196-205.
  27. Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, Koike T, Peter JB. Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations - possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity* 2003;36:91-7.
  28. Hazeltine M, Rauch J, Danoff D, Esdaile JM, Tannenbaum H. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus: evidence of an association with positive Coombs' and hypocomplementemia. *J Rheum* 1988;15:80-6.
  29. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, Gilburd B, Corbanese S, Patnaik M, Zampieri S, Peter JB, Favaretto E, Iaccarino L, Sherer Y, Todesco S, Pauletto P. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-7.
  30. Kronberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor activity in monocytes by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;153:1328-32.
  31. Gerard NP, Gerard C. The chemotactic receptor for human C5a anaphylatoxin. *Nature* 1991;349:614-7.
  32. Harris EN, Pierangeli SS, Birch D. Anticardiolipin wet workshop report. V<sup>th</sup> International Symposium on antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1994;101:616-24.
  33. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5.
  34. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:166-73.
  35. Kohen M, Asherson RA, Gharavi AE, Lahita RG. Lupus psychosis: differentiation from the steroid-induced state. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:323-6.
  36. Asherson RA, Harris NE, Gharavi AE, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, chorea, and oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1986;29:1535-6.
  37. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-63.
  38. Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, Teofoli P, Girardelli CR, De Pita O, Puddu P. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:535-8.
  39. Baron M, Brisson ML. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1006-9.
  40. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69:187-94.
  41. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535-8.
  42. Delgado Alves J, Radway-Bright EL, Lee S, Grima B, Hothersall J, Ravirajan CT, Isenberg DA. Antiphospholipid antibodies are induced by in vitro fertilization and correlate with paraoxonase activity and total antioxidant capacity of plasma in infertile women. *Lupus* 2005;14:373-80.
  43. Simantov R, Laurence J, nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ur. *Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 1999:765-792.
  44. Siegert C, Daha M, Westedt ML, van der Voort E, Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230-4.
  45. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Mujais S, Baker S, Burt RK. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000 26;356:701-7.
  46. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 2002;115:705-9.