

IL MICROSCOPIO E LA CLINICA

# Nuovi aspetti classificativi e terapeutici del lupus eritematoso sistemico: centralità dell'interessamento renale



Lorenzo Cavagna, Eva Scorletti, Mariaeva Romano, Giovanni Cagnotto, Roberto Caporali

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università degli Studi e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

## Abstract

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune con una vasta gamma di manifestazioni; tra i diversi organi e apparati potenzialmente interessati dalla malattia, il rene ha sicuramente un posto di primo piano. Infatti il coinvolgimento renale è una delle manifestazioni più importanti e frequenti del LES, con una profonda influenza sulla prognosi e sull'approccio terapeutico dei pazienti. Negli ultimi anni sono stati raggiunti molti progressi in termini sia di classificazione della malattia sia di trattamento. Nel 2012 la *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) ha pubblicato i nuovi criteri di classificazione per il LES e l'American College of Rheumatology ha stabilito le raccomandazioni per lo screening, il trattamento e la gestione dell'interessamento renale in corso di LES. Questi nuovi punti di vista sono stati resi necessari in funzione dei molteplici progressi scientifici degli ultimi anni, in particolare per la nefrite lupica. Anche se il rene è sicuramente uno dei bersagli principali, è importante ricordare che il LES è una malattia sistemica e che l'approccio multidisciplinare è il modo migliore che abbiamo per la corretta gestione di questi pazienti.

Parole chiave: LES, Lupus eritematoso sistemico, SLICC 2012

## New perspectives in the classification and treatment of systemic lupus erythematosus: the central role of kidney involvement

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune condition with a wide range of manifestations. Among the various targets of the disease, the kidney holds a very important place. In fact, renal involvement is one of the most important and frequent features of the disease, deeply affecting a patient's prognosis and influencing the therapeutic approach. In the last few years, some progress has been achieved in terms of both disease classification and treatment. In 2012, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) published the new classification criteria for SLE and the American College of Rheumatology established recommendations for the screening, treatment, and management of SLE nephritis. These new points of view derived from the recent evolution of medical knowledge, technology, and practice in the field of SLE in general, and lupus nephritis in particular. Moreover, it is important to remember that SLE still remains a systemic disorder and that a multi-disciplinary approach is the optimal way to manage these patients.

Key words: anti-TNF alpha, belimumab, lupus nephritis therapy, SLICC 2012 SLE classification criteria, systemic lupus erythematosus

## Introduzione

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica ad eziologia sconosciuta, con una prevalenza di 4-51 casi per 100000 abitanti. Il rapporto maschi: femmine è di circa 1:9, con un picco di insorgenza intorno ai 30-40 anni [1] [2] [3], pur essendo possibile un esordio sia precoce [4], sia tardivo [5]. Bersagli del LES sono potenzialmente tutti gli organi e apparati. L'interessamento renale, nella maggior parte dei casi sotto forma di glomerulonefrite, risulta particolarmente frequente. Nella popolazione statunitense affetta da LES c'è evidenza clinica di coinvolgimento renale già alla diagnosi nel 35% circa dei casi; tale percentuale aumenta sino al 50-60% dei casi se si considerano i primi 10 anni di malattia [6] [7] [8] [9]. Dal punto di vista prognostico il 20% di questi pazienti andrà incontro durante il *follow-up* a una "end-stage-renal disease", rendendo pertanto necessario il trattamento dialitico e/o il trapianto d'organo [10] [11] [12]. Accanto all'interessamento renale anche quello a carico del sistema nervoso centrale e del miocardio hanno un impatto prognostico negativo sui pazienti [13] [14] [15] (full text). Inoltre, le forme ad esordio tardivo sono associate ad una prognosi peggiore rispetto a quelle ad esordio classico o precoce (aumentato rischio di complicanze infettive, problematiche cardiovascolari, eteroplastiche o farmaco-relate) [5]. Considerando le proteiformi manifestazioni e i molteplici risvolti terapeutici, appare evidente come l'approccio al paziente lupico debba essere di tipo multidisciplinare, con un ruolo centrale nella gestione da parte del reumatologo e del nefrologo. Passaggio fondamentale è la corretta identificazione dei pazienti con LES. Purtroppo non sono disponibili criteri diagnostici, ma solo criteri classificativi. Se sino ad ora i criteri classificativi maggiormente impiegati sono stati quelli dell'American College of Rheumatology (ACR) 1982 modificati nel 1997 [16] (tabella 1), nell'agosto del 2012 sono stati proposti da parte del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) dei nuovi criteri [17] (tabella 2 e tabella 3), la cui applicazione ha importanti risvolti in particolare in caso di interessamento renale. Inoltre, sempre nel 2012, sono state pubblicate dall'ACR delle nuove linee guida per il trattamento della nefrite lupica (NL) [18].

## Nuovi aspetti classificativi

Negli ultimi anni si è sempre più resa evidente la necessità di formulare nuovi criteri classificativi per il LES, tenendo conto delle molteplici incongruenze dei criteri ACR 1982, non risolti dall'update del 1997 [17]. Tra i vari *pitfall* identificati emerge la facile confondibilità di criteri come fotosensibilità e rash malare, con un rischio intrinseco di sovrastima dei criteri cutanei; per il resto molte manifestazioni cutanee o del sistema nervoso centrale/periferico tipiche, non sono state comprese nei criteri ACR. Con i vecchi criteri inoltre era possibile classificare come LES anche pazienti senza alterazioni immunologiche, fatto di per se abbastanza contraddittorio, considerando che il LES è il prototipo delle malattie immunomediate. Partendo da queste osservazioni si è giunti alla redazione dei nuovi criteri classificativi SLICC 2012 [17]. I nuovi criteri sono stati suddivisi in clinici e immunologici. Per classificare un paziente come LES devono essere soddisfatti 4 criteri, di cui almeno 1 clinico e 1 laboratoristico o, in alternativa, la presenza di una NL istologicamente provata, insieme alla positività o degli ANA o degli anti-dsDNA. Tutto questo ha sicuramente ovviato ai problemi di errata classificazione dei pazienti in assenza di alterazioni immunologiche come ha reso ancora più centrale il ruolo dell'interessamento renale.

Per il resto le manifestazioni cutanee sono ora suddivise in acute e croniche, permanendo l'aftosi orale/nasale e con l'inserimento dell'alopecia non cicatriziale. Viene pertanto esclusa la fotosensibilità, come già detto confondibile con il rash discoide, e si aggiungono molteplici manifestazioni prima non incluse.

Per definire l'interessamento articolare è sufficiente la presenza di dolore in almeno 2 articolazioni, con una rigidità mattutina di almeno 30 minuti. Il criterio neurologico sostanzialmente è stato riformulato, comprendendo un numero superiore di manifestazioni comprese nella "ACR neuropsychiatric case definitions" del 1999 [19] (full text). Gli autori tuttavia hanno deciso di inserire soltanto alcune delle manifestazioni elencate, considerando la scarsa specificità per il LES di alcune di esse [20].

È stata infine meglio specificato il cutoff per la valutazione laboratoristica della proteinuria, che include la presenza di un rapporto proteine urinarie/creatinina in 8-24 ore assimilabile a 500 mg di proteine/24 ore. Dal punto di vista immunologico, accanto alla permanenza degli ANA, criteri come gli anticorpi anti-dsDNA, gli anti-Sm e gli antifosfolipidi sono stati considerati separatamente. Oltretutto per gli anti-dsDNA, se testati in ELISA, sono richiesti dei cutoff più stringenti, pari ad almeno due volte il range di riferimento della metodica, al fine di ovviare al minimo il rischio di falsi positivi. Per gli antifosfolipidi non si prendono più in considerazione i bassi livelli degli Ab anticardiolipina, mentre sono ora inclusi gli antiB2-glicoproteina I; è importante sottolineare l'inclusione sia per gli anticardiolipina, sia per gli antiB2-glicoproteina I dell'isotipo IgA, in accordo con le evidenze scientifiche del loro ruolo nell'ambito delle manifestazioni di malattia [21]. L'inserimento dell'ipocomplementemia

Tabella 1. Criteri Classificativi ACR per il Lupus Eritematoso Sistemico del 1982 modificati nel 1997.

<b>Rash malare</b>	Eritema fisso, piano o rilevato sulle superfici malari.
<b>Lupus discoide</b>	Placche eritematose ben demarcate, talvolta sopraelevate, infiltrate, con atrofia epidermica, teleangiectasie e desquamazione.
<b>Fotosensibilità</b>	Comparsa di manifestazioni eritematose, talvolta maculopapulose, dopo esposizione ai raggi solari.
<b>Ulcere orali</b>	Ulcere orali e nasofaringee osservate da un medico, di solito poco dolenti.
<b>Artrite</b>	Artrite non erosiva coinvolgente 2 o più articolazioni periferiche; caratterizzata da tumefazione, rigidità e versamento articolare.
<b>Pleuriti/pericarditi</b>	a. Pleurite; storia convincente di dolore pleurico o sfregamento pleuricoevidenziato da un medico o evidenza di versamento pleurico; OPPURE b. Pericardite documentata (ECG o sfregamenti) o evidenza di versamentopericardico.
<b>Disordini renali</b>	a. Proteinuria persistente > 500 mg/24 h (> 3+), OPPURE b. Cilindri cellulari; possono essere ematici, granulari, tubulari o misti.
<b>Disordini neurologici</b>	a. Crisi convulsive in assenza di farmaci tossici, o di alterazioni metaboliche(es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche); OPPURE b. Psicosi in assenza di farmaci tossici, o di alterazioni metaboliche (es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche).
<b>Disordini ematologici</b>	• Anemia emolitica con reticolocitosi; OPPURE • Leucopenia (< 4000/mm <sup>3</sup> in 2 o più occasioni) OPPURE • Linfopenia (< 3000/mm <sup>3</sup> in 2 o più occasioni) OPPURE • Trombocitopenia (< 100000/mm <sup>3</sup> ) in assenza di farmaci tossici.
<b>Disordini immunologici</b>	• Anti-DNA: anticorpi contro il DNA nativo a titolo abnorme; OPPURE • Anti-Sm: presenza di anticorpi contro l'antigene nucleare Sm; OPPURE • Positività ad anticorpi anti-fosfolipidi basata su: 1) un livello sierico abnorme di ACA IgG o IgM, 2) positività ai test standard per lupus anticoagulant o 3) una falsa positività a test sierologici per la sifilide per almeno 6 mesi e confermati ai test TPI (Treponema Pallidum Immobilization) FTAT (Fluorescent Treponemal Antibody test)
<b>Anticorpi anti-nucleo</b>	Abnorme titolo di ANA all'immunofluorescenza OPPURE ad un equivalente saggio in assenza di farmaci capaci di indurre ANA.

La presenza di 4 o più di questi criteri permette di classificare un paziente come LES (specificità del 98% e sensibilità del 97%). ACA: Anticorpi Anti-Cardiolipina.

(bassi C3, C4 e CH50) è stato effettuato su indicazione dei membri del *panel*, anche se non aveva raggiunto la significatività statistica nel processo di elaborazione dei criteri. È importante ricordare come in alcune condizioni, ad esempio l'infezione da HCV [22] ([full text](#)) e la crioglobulinemia ad essa associata [23], non è infrequente il riscontro di un'ipocomplementemia [24] ([full text](#)) o la positività degli ANA [25]. D'altro canto questi pazienti possono presentare molteplici manifestazioni "reumatologiche" e correlabili potenzialmente al LES [26], in particolare renali [27]. Altro criterio immunologico di rilievo è la positività del test di Coombs diretto, da non considerare in caso di anemia emolitica.

**Tabella 2.** Criteri clinici. Nuovi criteri classificativi per il LES proposti dal Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) nel 2012.

1	<b>Lupus cutaneo acuto</b> , compreso: Rash malare (escluso discoide) Lupus bolloso Variante di LES con necrosi epidermica tossica Eruzione cutanea di lupus maculo papulare Eruzione cutanea lupus fotosensibile <i>in assenza di dermatomiosite</i> OPPURE Lupus cutaneo subacuto (psoriasiforme non indurito e/o lesioni anulari policicliche che si risolvono senza cicatrici, sebbene occasionalmente con depigmentazione post infiammatoria delle teleangectasie)
2	<b>Lupus cronico cutaneo</b> , compreso: Rash discoide classico • Localizzato (sopra il collo) • Generalizzato (sopra e sotto il collo) Lupus ipertrofico (verrucoso) Panniculite lupica (profonda) Lupus delle mucose Lupus eritematoso tumido Lupus con geloni Lupus discoide con sovrapposizione di lichen planus
3	<b>Ulcere orali</b> (bocca, lingua) OPPURE Ulcere nasali <i>in assenza di altre cause</i> come vasculiti, malattia di Behçet, infezione (herpes), malattie infiammatorie intestinali, artrite reattiva e cibi acidi
4	<b>Alopecia non cicatriziale</b> (diffuso assottigliamento o fragilità dei capelli con capelli visibilmente spezzati) <i>in assenza di altre cause</i> come alopecia areata, farmaci, sideropenia e alopecia androgena
5	<b>Sinovite</b> coinvolgente 2 o più articolazioni con gonfiore o versamento OPPURE Indolenzimento di 2 o più articolazioni e rigidità mattutina di almeno 30 minuti
6	<b>Sierosite</b> Pleurite per più di un giorno OPPURE versamento pleurico OPPURE sfregamento pleurico OPPURE pericardite valutata all'ECG <i>in assenza di altre cause</i> come infezioni, uremia e pericardite di Dressler
7	<b>Renale</b> Rapporto proteine urinarie/creatinina in 8-24 ore assimilabile a 500 mg proteine/24 ore OPPURE residui di globuli rossi
8	<b>Neurologico</b> Convulsioni Psicosi Mononeurite multipla <i>in assenza di altre cause</i> come vasculite, infezioni e diabete mellito Mielite Neuropatia crenale o periferica <i>in assenza di altre cause</i> come vasculite primaria, infezioni e diabete mellito Stato confusionale acuto <i>in assenza di altre cause</i> come tossiche/metaboliche, uremia, farmaci
9	<b>Anemia emolitica</b>
10	<b>Leucopenia</b> (almeno un riscontro < 4.000/mm <sup>3</sup> ) <i>in assenza di altre cause</i> come sindrome di Felty, farmaci e ipertensione portale OPPURE linfopenia < 1.000/mm <sup>3</sup> almeno una volta <i>in assenza di altre cause</i> come corticosteroidi, farmaci e infezioni
11	<b>Trombocitopenia</b> (almeno un riscontro < 100.000/mm <sup>3</sup> ) <i>in assenza di altre cause</i> come farmaci, ipertensione portale e porpora trombocitopenia

Infine con questi nuovi criteri è possibile classificare come LES quei pazienti con evidenza istologica di NL e positività o degli ANA o degli anti-dsDNA, anche se la positività degli anti-dsDNA in assenza di ANA appare un fenomeno raro, se non un errore laboratoristico [17]. Tutto questo facilita la classificazione e il monitoraggio dei pazienti, permettendo inoltre l'applicazione di percorsi terapeutici condivisi.

## Nuove indicazioni e recenti osservazioni per il trattamento della nefrite lupica

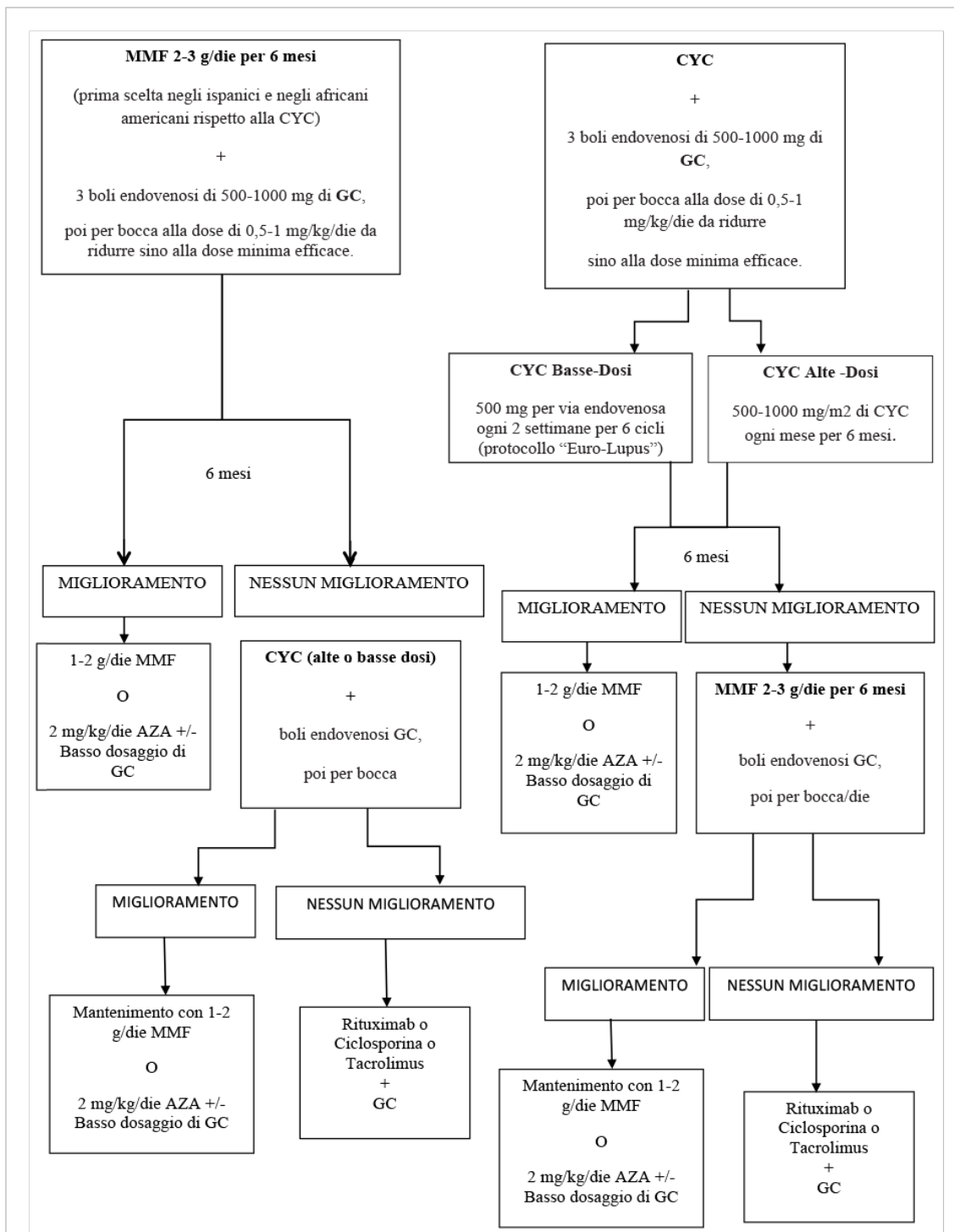
Nel 2012, oltre nuovi criteri classificativi SLICC, sono state pubblicate anche le raccomandazioni ACR per lo screening e la terapia della NL. Le raccomandazioni sono state ottenute combinando un approfondito processo di revisione della letteratura e opinione di esperti altamente qualificati; tutto questo garantisce quindi un importante e qualificato supporto per i medici che si occupano di LES.

Le raccomandazioni rimarcano il ruolo fondamentale della biopsia renale, in particolare se la NL è attiva e il paziente non è stato trattato in precedenza; infatti l'approccio farmacologico si basa sulla classificazione del tipo di LN (criteri ISN/RPS). Come risultato delle raccomandazioni (figura 1), le classi I e II generalmente non richiedono terapia immunosoppressiva, mentre i pazienti in classe III e IV necessitano un trattamento aggressivo. La terapia cortisonica si basa su 3 boli endovenosi di 500-1000 mg di metilprednisolone, da passare poi per bocca alla dose di 0,5-1 mg/kg/die, con successiva riduzione sino alla dose minima efficace. La ciclofosfamide (CYC) e il micofenolato mofetil (MMF) sono gli immunosoppressori consigliati in prima linea. Gli schemi di somministrazione raccomandati per la CYC sono 2; il primo consiste nella somministrazione di 500 mg di farmaco per via endovenosa ogni 2 settimane per un totale di 6 cicli (protocollo "Euro-Lupus"), il secondo nella somministrazione, sempre per via endovenosa, di 500-1000 mg/m<sup>2</sup> di CYC ogni mese per 6 mesi. La posologia consigliata di MMF è di 2-3 g/die per 6 mesi; il MMF è il farmaco di prima scelta negli ispanici e negli africani americani, in cui l'efficacia della CYC appare ridotta. In questi pazienti la terapia di mantenimento da iniziare dopo i 6 mesi di induzione è l'azatioprina (2 mg/kg/die) più basse dosi di cortisone o il MMF (1-2 g/die). Dopo l'induzione, in caso di mancata risposta alla CYC, si dovrà passare al MMF e viceversa. Comunque, in caso di marcato peggioramento della NL (aumento di almeno il 50% o della proteinuria o della creatinina) è possibile la modifica del protocollo già a 3 mesi. Il rituximab e gli inibitori della calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) sono da riservarsi solo in caso di ulteriore fallimento terapeutico.

**Tabella 3.** Criteri immunologici. Nuovi criteri classificativi per il LES proposti dal Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) nel 2012.

1	<b>ANA positività</b>
2	<b>dsDNA positività</b> (o > 2 volte il range di riferimento in ELISA)
3	<b>anti-Sm positività</b>
4	<b>anti-fosfolipidi positività</b> mediante uno dei seguenti test: lupus anticoagulante falsa positività test per il recupero rapido del plasma livello medio alto anticorpi anticardiolina (IgA, IgG o IgM) anti-beta2glicoproteina I (IgA, IgG o IgM)
5	<b>Consumo del Complemento</b> (C3, C4, CH50)
6	<b>Test di Coombs diretto</b> in assenza di anemia emolitica

La classe V in combinazione con la classe III e IV deve essere trattata esattamente come le classi associate, mentre se pura il farmaco di prima linea è il MMF (2-3 g/die) in associazione con i glucocorticoidi (metilprednisolone 0,5 mg/kg/die) (figura 2). Dopo 6 mesi di terapia, in caso di miglioramento si può ridurre la posologia del micofenolato a 1-2 mg/die o passare all'azatioprina (2 mg/kg/die), mentre in caso di mancata risposta è consigliabile il passaggio alla ciclofosfamide in boli mensili ad alte dosi, sempre in associazione a glucocorticoidi (metilprednisolone 0,5 mg/kg/die).



**Figura 1.** Flow chart delle raccomandazioni ACR 2012 per il trattamento della nefrite lupica classe III/IV. MMF = micofenolato mofetile; CYC = ciclofosfamide; GC = glucocorticoidi; AZA = azatioprina.

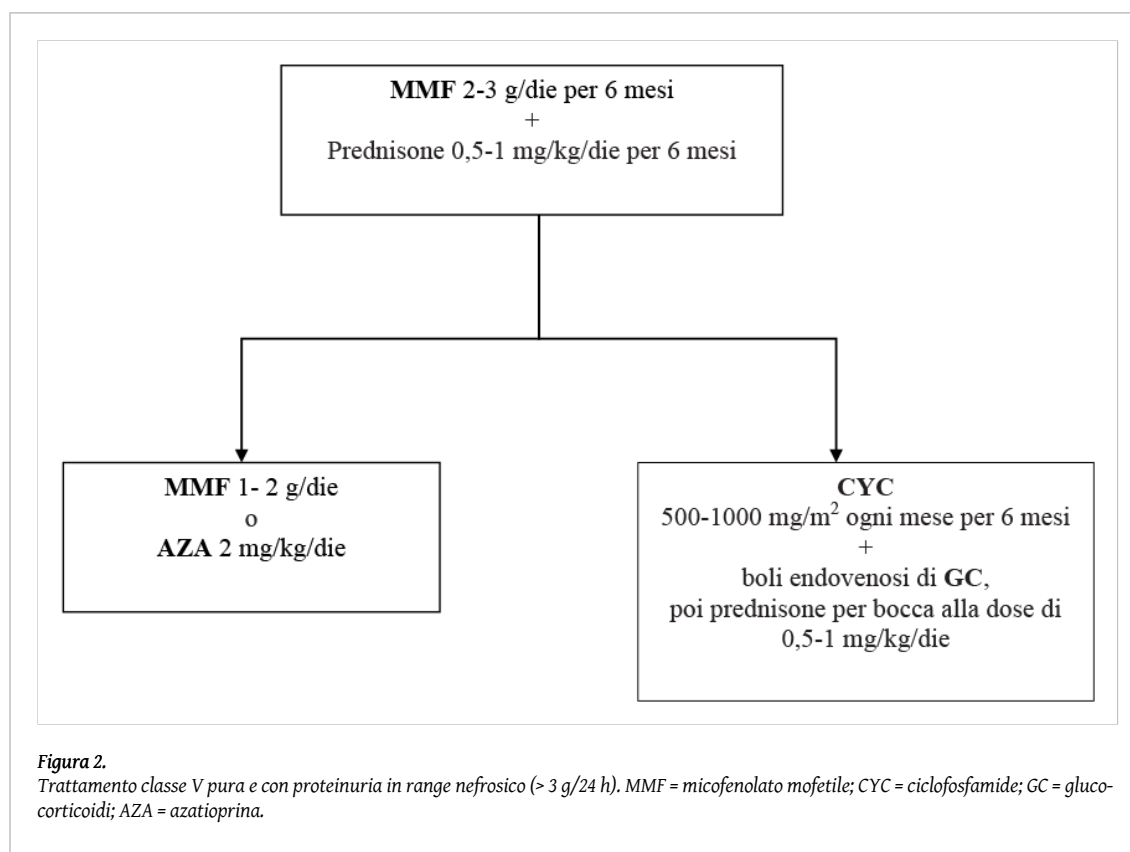
La classe VI necessita solo di un'eventuale preparazione al trapianto renale.

È inoltre consigliabile che tutti i pazienti con NL siano trattati con idrossiclorochina (HCQ), a meno di chiare controindicazioni all'uso del farmaco; l'impiego dell'HCQ non solo riduce il rischio di riacutizzazioni [28] (full text) ma riduce anche l'entità del danno renale [29] (full text) e il rischio di eventi trombotici [30] (full text). Pur in assenza di dati diretti, tutti i pazienti con proteinuria  $\geq 0.5$  g/die (o equivalente al rapporto proteine/creatinina all'esame urine) potrebbero beneficiare dell'utilizzo di farmaci in grado di bloccare il sistema renina-angiotensina, come ad esempio gli ACE inibitori.

Considerando poi la sovente giovane età delle pazienti, bisogna considerare la gestione della NL (classi III, IV e V) in gravidanza. Se la NL è inattiva non è necessario alcun trattamento; se è in fase di lieve attività si consiglia l'HCQ (200-400 mg/die), mentre se è clinicamente attiva si consigliano prednisone o metilprednisolone insieme all'azatioprina (max 2 mg/kg/die).

Altri autori, anche se in letteratura vi sono casi di NL indotta dal trattamento con farmaci anti-TNF alfa [31] (full text) [32] [33], sulla base di alcune segnalazioni [34] [35] [36], hanno prospettato come l'utilizzo a breve termine degli anti-TNF alfa possa indurre una remissione a lungo termine della NL senza particolari effetti collaterali [37]. Ovviamente tale suggerimento deve essere preso in considerazione con tutte le cautele del caso, prendendo spunti da singoli *case-reports* o *trials* in aperto.

Bisogna infine ricordare la recente commercializzazione del belilumab, primo farmaco biologico ad avere l'indicazione per il trattamento del LES. Il belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B) che inibisce la sopravvivenza delle cellule B e riduce la loro differenziazione a plasmacellule. La sua somministrazione avviene per via endovenosa (10 mg/kg ai giorni 0, 14 e 28 e quindi ogni 4 settimane) e l'indicazione al suo utilizzo è la presenza di un LES attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia



(ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard; è importante ricordare come il belilumab sia aggiuntivo alla terapia standard e non sostitutivo. Al momento attuale il farmaco non è indicato nel trattamento della NL attiva grave, esclusi dai trials che hanno portato alla registrazione del farmaco [38] [39] (full text). Per quanto riguarda l'interessamento renale un'analisi post-hoc dei trials BLISSs ha evidenziato come nelle 52 settimane di osservazione il trend di risposta nei pazienti con NL fosse superiore nel gruppo trattato con belilumab rispetto a quello trattato con solo MMF, pur in assenza di una significatività statistica [40]. Questi dati suggeriscono quindi che belilumab possa offrire dei vantaggi nei pazienti con NL, fermo restando la valutazione della sua efficacia in caso di NL attiva grave.

## Conclusioni

Il continuo progresso delle ricerche nell'ambito del LES ha portato in questi ultimi anni molteplici novità che avranno un importante impatto sulla gestione quotidiana di questi pazienti. I molteplici interessamenti d'organo caratteristici del LES e il loro impatto sulla prognosi dei pazienti impongono ai clinici un continuo update sulla malattia. La corretta gestione del LES impone, per la complessità di malattia, un approccio condiviso del paziente da parte di più specialisti, al fine di creare un network che sia in grado di dare una rapida risposta alle necessità che di volta in volta si vengono a creare.

---

## Bibliografia

- [1] Michet CJ Jr, McKenna CH, Elveback LR et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic proceedings*. Mayo Clinic 1985 Feb;60(2):105-13
- [2] Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis care & research* 2012 Feb;64(2):159-68
- [3] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2010 Feb;39(4):257-68
- [4] Levy DM, Kamphuis S Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 2012 Apr;59(2):345-64
- [5] Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012 Sep;21(10):1135-48
- [6] Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM et al. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13(11):857-60
- [7] Kasitanon N, Magder LS, Petri M et al. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006 May;85(3):147-56
- [8] Ward MM, Pyun E, Studenski S et al. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Archives of internal medicine* 1996 Jun 24;156(12):1337-44
- [9] Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002;11(2):95-101
- [10] Mojcik CF, Klippel JH End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine* 1996 Jul;101(1):100-7
- [11] Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH et al. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE. *The American journal of medicine* 1990 Aug;89(2):169-74
- [12] Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *The American journal of medicine* 1982 Feb;72(2):209-20
- [13] Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(12):835-9
- [14] Hanly JG, Urowitz MB, Su L et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases* 2010 Mar;69(3):529-35
- [15] Busteed S, Sparrow P, Molloy C et al. Myocarditis as a prognostic indicator in systemic lupus erythematosus. *Postgraduate medical journal* 2004 Jun;80(944):366-7 (full text)
- [16] Hochberg MC Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1997 Sep;40(9):1725
- [17] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012 Aug;64(8):2677-86



- [18] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research* 2012 Jun;64(6):797-808
- [19] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism* 1999 Apr;42(4):599-608 (full text)
- [20] Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis and rheumatism* 2001 Oct;45(5):419-23
- [21] Mehrani T, Petri M Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* 2011 Jan;38(1):64-8
- [22] Ciccozzi M, Lo Presti A, Ciccaglione AR et al. Phylogeny and phylodinamic of Hepatitis C in Italy. *BMC infectious diseases* 2012;12 Suppl 2:S5 (full text)
- [23] Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V et al. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *The Italian journal of gastroenterology* 1996 Jan;28(1):1-9
- [24] Gorevic PD Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. *Clinical & developmental immunology* 2012;2012:439018 (full text)
- [25] Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S et al. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2012 Jul;11(9):659-63
- [26] Leone N, Pellicano R, Ariata Maiocco I et al. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. *Journal of medical virology* 2002 Feb;66(2):200-3
- [27] Terrier B, Cacoub P Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2013 Apr 2;
- [28] A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *The New England journal of medicine* 1991 Jan 17;324(3):150-4 (full text)
- [29] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis and rheumatism* 2009 Jun 15;61(6):830-9 (full text)
- [30] Jung H, Bobba R, Su J et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2010 Mar;62(3):863-8 (full text)
- [31] Stokes MB, Foster K, Markowitz GS et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1400-6 (full text)
- [32] Mor A, Bingham C 3rd, Barisoni L et al. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *The Journal of rheumatology* 2005 Apr;32(4):740-3
- [33] Sacquépée M, Rouleau V, Cantin JF et al. [Active WHO class IV lupus nephritis in a patient treated with etanercept for a psoriatic arthritis]. *Nephrologie & thérapeutique* 2010 Nov;6(6):537-40
- [34] Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2009 May-Jun;27(3):416-21
- [35] Hayat SJ, Uppal SS, Narayanan Nampoory MR et al. Safety and efficacy of infliximab in a patient with active WHO class IV lupus nephritis. *Clinical rheumatology* 2007 Jun;26(6):973-5
- [36] Principi M, Di Leo A, Ingrosso M et al. Lupus nephritis improvement after anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment for Crohn's disease: a case report. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 2004 May;26(2):243-8
- [37] Aringer M, Smolen JS Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy? *Autoimmunity reviews* 2012 Mar;11(5):321-5
- [38] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Feb 26;377(9767):721-31
- [39] Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2011 Dec;63(12):3918-30 (full text)
- [40] Dooley MA, Houssiau F, Aranow C et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013 Jan;22(1):63-72