

تازه‌های بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک

*ناهیید کیان‌مهر: دانشیار و متخصص بخش روماتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (**نویسنده مسئول).
kianmehrnaheed@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۲۲

چکیده

بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus-SLE)، بیماری سیستمیک مزمن با امکان درگیری مکان‌های مختلف از بدن است. اتیولوژی بیماری نامشخص می‌باشد ولی اختلال سیستم ایمنی و تولید ارگان‌های آنتی‌بادی‌ها و تجمع کمپلکس‌های ایمنی باعث علائم بالینی مختلف می‌شود.

تشخیص بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا ۱۹۹۷ در سال ۲۰۱۲ به روز شده است و درمان بیمار بر اساس شدت و درگیری ارگان‌های مختلف برای کنترل التهاب و کاهش آسیب بافتی انجام می‌پذیرد.

تحقیقات زیادی برای یافتن داروهای جدید با توجه ویژه به سلول هدف دخیل در بروز سیتوکین‌های التهابی مسئول آسیب بافتی، در حال انجام می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: لوپوس اریتماتوس سیستمیک، درمان علیه سلول هدف، آنتی‌بادی، داروهای بیولوژیک اپیدمیولوژی

مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوس سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus-SLE) در همه دنیا گزارش شده است ولی در بعضی جوامع مثل آمریکا (به ویژه سیاه‌پوستان)، برزیل و سوئد بیشتر است. در یک مطالعه موردی در سال ۲۰۱۱ میزان بروز حدود ۷/۸-۰/۳ در ۱۰۰۰۰۰ و شیوع ۵۳۴ تا ۱/۱ در ۱۰۰۰۰۰ گزارش شده است. SLE در اروپا و آسیا شیوع کمتری دارد (۱ و ۲).

بروز بیماری در خانم‌ها نسبت به آقایان بسته به سن متفاوت است. در دهه اول زندگی نسبت مساوی است ولی به تدریج افزایش می‌یابد و در دهه چهارم به ۹ به ۱ می‌رسد و سپس کاهش می‌یابد تا اینکه در دهه ۷ و ۸ دوباره زیاد می‌شود (۳ و ۴). از جهت علائم بالینی و پیش‌آگهی هم بین دو جنس تفاوت وجود دارد. آلپوسی، حساسیت به نور، ضایعات پوستی مالار و سروزیت در خانم‌ها شایع‌تر است در حالی که درگیری کلیه در مردان شیوع بیشتری دارد (۵).

خانم‌ها در سن باروری به‌طور شایع‌تر درگیر می‌شوند ولی بیماری در ۲۰-۱۰٪ افراد مسن‌تر را درگیر می‌کند (۶). SLE در سن بالای ۵۰ (Late Onset) سال نسبت به بروز در کودکان سیر

خفیف‌تری دارد. ولی درگیری ریه و سروزیت شایع‌تر هست. این بیماری در کودکان معمولاً شدیدتر است و درگیری کلیوی و عصبی در آن‌ها بیشتر دیده می‌شود (۷ و ۸). در بیماران SLE تازه تشخیص داده شده میزان بقای ۵ سال به ۹۰٪ و ۱۵-۲۰ ساله ۸۰٪ است. وضعیت اجتماعی-اقتصادی در این میزان تأثیر دارد (۹).

پاتوژنز

علت SLE نامشخص است. برخی فاکتورهای خطر به‌عنوان عامل مستعد کننده برای بروز التهاب و تحریک سیستم ایمنی شناخته شده‌اند. فاکتورهای ژنتیکی در بروز SLE نقش دارد. بسیاری از هورمون‌ها از جمله استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین در بروز و حتی شدت بیماری SLE تأثیر دارند (۱۰-۱۳). عوامل محیطی مثل سیگار، نور مافوق بنفش، عفونت‌های ویروسی و داروها مثل سولفونامیدها از موارد شناخته شده مؤثر در ایجاد این بیماری هستند (۱۴ و ۱۵).

پاتوژنز SLE بسیار پیچیده است و عملکرد قسمت زیادی از سیستم ایمنی دچار اختلال می‌گردد. در زمینه یک استعداد ژنتیکی مساعد و در پاسخ به یک سری عوامل محیطی از جمله

ماکروفاژها تولید می‌شود باعث بلوغ و ادامه بقای سلول‌های B نارس می‌شود. در بیماری SLE تولید BAFF باعث افزایش تعداد، فعالیت سلول‌های B و تولید بیشتر آنتی‌بادی می‌شود که مهار آن توسط belimumab یکی از روش‌های کنترل بیماری است (جدول ۱) (۲۰).

تشخیص و علائم بالینی

در سال ۲۰۱۲ انجمن بالینی بین‌المللی Systemic lupus International (SLICC) collaborating clinics معیارهای تشخیصی سال ۱۹۹۷ را اصلاح کردند. در این طبقه‌بندی جدید

ویروس‌ها مثل ویروس ابشتاین بار (EBV) تعادل در سیستم ایمنی به سمت بروز واکنش‌ها علیه سلول‌های خودی شکل می‌گیرد، سلول‌های T و B فعال می‌شوند و باعث تولید آنتی‌بادی و کمپلکس ایمنی می‌شود. جایگیری این کمپلکس‌ها در بافت‌های مختلف باعث آسیب بافتی می‌شود (۱۶-۱۹). با افزایش آگاهی در مورد پاتوژنز بیماری SLE برنامه‌های درمانی بر اساس سلول هدف بسیار پیشرفت داشته است. نقش محوری سلول B در بروز بیماری با داروی جدید belimumab تأیید می‌شود. فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) که از نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و

جدول ۱- معیارهای طبقه‌بندی بیماری SLE

	ACR 1996	SLICC 2012
پوست	راش گونه‌ای - راش دیسکوئید - حساسیت به نور -	ضایعه پوستی (ارش گونه‌ای - راش حساس به نور یا ضایعه تحت حاد) - ضایعه مزمن پوستی (شامل دیسکوئید) - زخم‌های دهان یا بینی - آلوپسی بدون اسکار -
مفصل	زخم‌های دهانی - بینی و حلقی - آرتريت غير تخریبی (۲ > مفصل) -	سینویت ۲ > مفصل -
سروریت	پلوریت یا پریکاردیت -	پلورزی - افیوژن پلور - راب پلورال - سروریت - در در پریکاردی - راب پریکاردی - افیوژن پریکارد - پریکاردیت بر اساس نوار قلب)
کلیه	پروتئینوری بیش از ۰/۵ گرم در روز یا ۳+ - کاست سلولی -	۰/۵ گرم > پروتئینوری ۲۴ ساعته یا $\frac{\text{پروتئین ادرار}}{\text{cr}}$ - کاست سلول قرمز -
اختلال نورولوژیک	تشنج - سایکوز -	هر یک از موارد زیر تشنج، سایکوز، مونونوریت مولتیپلکس، میلیت، نوروپاتی کرانیال یا محیطی، اختلال سطح هوشیاری
خونی	آنتی همولیتیک - لکوپنی > ۴۰۰۰ mm ^۳ - لنفوپنی > ۱۵۰۰ mm ^۳ - ترومبوسیتوپنی > ۱۰۰۰۰۰ -	-ANA -Anti DS DNA - Anti Smith -کاهش کمپلمان - تست کمپس مثبت - تست مثبت آنتی فسفولیپید هریک از موارد: Lupus Anti Coagulant - PRP مثبت کاذب -
ایمونولوژی	AntiDS DNA - Anti SM - Anti Phospholipid - ANA -	- تیترا متوسط به بالا Anti Cardiolipin IgM, IgG, IgA - Anti B2glycoprotein I - آنتی همولیتیک - لکوپنی < ۴۰۰۰ - لنفوپنی < ۱۰۰۰ - ترومبوسیتوپنی < ۱۰۰۰۰۰ mm ^۳
طبقه بندی SLE	۴ از ۱۱ تا	- وجود ۴ تا معیار (حداقل یکی بالینی و حداقل یکی ایمونولوژی) - بیوپسی لوپوس نفریت + ANA یا AntiDS DNA
حساسیت	%۸۳	%۹۷
اختصاصیت	%۹۶	%۸۴

Abbreviations: SLICC = SLE = systemic lupus erythematosus; Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR = American College of Rheumatology; RPR = rapid plasma regain; ANA= Anti-nuclear antibody; Anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; Anti-Sm = anti-smith antibody; CH50 = 50% hemolyzing dose of complement;

به‌طور کامل اتو آنتی‌بادی‌ها در خون بیمار قابل شناسایی هست (۲۷).

زودرس‌ترین آنتی‌بادی در مرحله پره کلینیکال شناسایی شده 60KD Anti RO هست پس از آن Anti PNP, AntiDsDNA شایع‌ترین اتو آنتی‌بادی‌هایی هستند که قبل از بروز مرحله بالینی کامل بروز می‌کنند (۲۸). در یک مطالعه آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی در ۱۸/۵٪ موارد به‌طور متوسط سه سال قبل از بروز SLE قابل شناسایی بود. در این افراد بیماری کلیوی، درگیری سیستم اعصاب مرکزی، ترمبوسیتوپنی و اختلالات ترومبوزی بیشتر بود (۲۹).

گاهی برای بیماران که علائم خفیف دارند و معیارهای کامل را پر نمی‌کنند بسته به تعداد علائم از واژه‌هایی مثل لوپوس ناکامل، لوپوس احتمالی یا بیماری بافت همبند تمایز نیافته (Undifferentiated Connective Tissue Disease -UCTD) استفاده می‌شود. در طی زمان در صورت ادامه یا بروز علائم جدید بیماری ممکن است به SLE و یا یک بیماری بافت همبند دیگر پیشرفت نماید. با توجه به اینکه اکثر بیماران لوپوس خانم در سن باروری هستند حاملگی یکی از چالش‌های بزرگ در مدیریت این بیماران است. شانس عوارض بارداری از جمله پره‌اکلامپسی، زودرس بودن و شانس از دست دادن جنین بیشتر هست. با این وجود با انجام مراقبت‌های دقیق و مرتب و در صورت خاموش بودن ۴ ماه قبل از بارداری و مصرف مرتب داروها و عملکرد طبیعی کلیه، شانس حاملگی موفق بالا می‌رود (۳۰ و ۳۱). پایش داپلر شریان نافی در سه ماهه سوم بارداری در پیشگویی عاقبت بارداری کمک‌کننده است (۳۲).

درمان

اولین نکته در درمان پایه بیماران لوپوس، پرهیز از نور خورشید و استفاده از ضد آفتاب با SPF بالاتر از ۳۵ است. نکته مهم دیگر توجه به تعدیل فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی مثل سیگار کشیدن و فشارخون بالا هست. مصرف کافی کلسیم و ویتامین D برای پیشگیری از پوکی

۱۱ معیار بالینی و ۶ معیار ایمونولوژی گنجانده شد. برای تشخیص SLE باید حداقل ۴ معیار وجود داشته باشد که حداقل یکی بالینی و دیگری ایمونولوژی باشد و یا بیوپسی نفریت لوپوسی در یک بیمار همراه با وجود آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) یا آنتی‌بادی Anti DS DNA وجود داشته باشد (۲۱ و ۲۲).

طبقه‌بندی جدید حساس‌تر بوده، می‌تواند بیماری را در مرحله زودتر طبقه‌بندی نماید. باید توجه کرد هر دو این معیارها اساساً برای اهداف پژوهشی هستند و در شرایط بالینی از این دو فقط به‌عنوان کمک به تشخیص استفاده می‌شود (۲۳). ممکن است اوایل بیماری هنوز معیارها کامل نشده باشد. ولی در طی زمان معیارها کامل شوند و علائم دیگر بروز کنند. البته بسته به نوع، شدت علائم باید درمان برای این بیماران آغاز گردد.

اتو آنتی‌بادی‌های دخیل در پاتوژنز بیمار SLE معروف به آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای یا سیستم‌پلاسمیک هستند. ANA جزء معیارهای تشخیص لوپوس است و در ۹۵٪ بیماران SLE مثبت است. سایر آنتی‌بادی‌ها که بر اساس آنتی‌ژن هدفشان نام‌گذاری می‌شوند آنتی‌بادی‌های Anti-extractable nuclear ENA (antigen) هستند. آنتی‌بادی بر علیه DNA دو رشته‌ای Anti DS DNA برای لوپوس با درگیری کلیوی بسیار اختصاصی است (بالای ۹۰٪). آنتی‌بادی دیگر Anti smith هم بسیار اختصاصی می‌باشد ولی در ۲۰-۳۰٪ بیماران SLE دیده می‌شود. Anti RO, Anti La در ۴۰٪ بیماران دیده می‌شود و ارتباط بیشتری با بیماران شوگرن دارد. آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید در ۳۰-۴۰٪ بیماران لوپوس دیده می‌شود (۴ و ۱۶).

Preclinical SLE طیف گسترده از بیماری است که از فقط وجود زمینه ژنتیک و شناسایی اتو آنتی‌بادی‌ها در خون بدون علائم بالینی تا وجود علائم بالینی خفیف که معیارهای طبقه‌بندی SLE را پر نمی‌کند، متغیر هست (۲۵ و ۲۶).

در برخی از موارد سال‌ها (به‌طور متوسط ۳/۳ سال) قبل از بروز علائم بالینی یا تشخیص SLE

میکوفنولات به جای سیکلوفسفامید در فاز اولیه درمان نفریت لوپوسی نتایج مشابهی داشته است (۳۸ و ۳۹).

به غیر از داروهای متعارف قدیمی با توجه به پیشرفت در شناخت پاتوژن بیماری، داروهای بیولوژیک با رویکرد نشانه‌گیری مستقیم به هدف اصلی مؤثر در تحریک سیستم ایمنی امروزه در حال توسعه می‌باشد. Belimumab یک آنتی‌بادی مونوکلونال با مهار BAFF از تکثیر و بقای سلول‌های B جلوگیری می‌کند. Belimumab در کنترل تظاهرات مفصلی و پوستی و کاهش شدت و عود بیماری لوپوس مؤثر است ولی در کنترل درگیری‌های شدید مثل کلیه شواهد اندک می‌باشد (۴۰-۴۳).

Rituximab یک آنتی‌بادی مونوکلونال مؤثر ضد سلول‌های CD20+ B می‌باشد. این دارو باعث کاهش سریع سلول‌های B بالغ CD20 می‌شود و مواردی که لوپوس به داروهای معمول پاسخ نداده باشد، کاربرد دارد. مطالعات متعددی تأثیر این دارو را نشان داده است (۴۴-۴۷)، گرچه مطالعات بیشتر با توجه به درگیری سیستم‌های مختلف در بیماران بیشتری نیاز هست. مطالعات دیگری در داروهای بیولوژیک انجام شده یا در حال انجام هست. از جمله این داروها، موارد ضد اینترلوکین ۱۵ و ۶، مهارکننده اینترفرون آلفا و گاما، مهارکننده تحریکی سلول‌های B و T (Abatacept) و مهارکننده پروتئوزوم (Bortezomib)، مهارکننده فاکتور TNF آلفا و مهارکننده آنتی‌بادی ضد CD22 (Epratuzumab) می‌توان نام برد که تأثیر قطعی آن‌ها هنوز کامل روشن نیست (۴۸-۵۳).

نتیجه‌گیری

SLE بیماری پیچیده با درگیری ارگان‌های مختلف و تظاهرات بالینی گوناگون هست. درمان این بیماری چالش‌برانگیز، در حال پیشرفت هست. امید آن می‌رود که درمان‌های هدفمند علیه سیتوکین‌های التهابی دخیل در پاتوژن در آینده بتواند این بیماری هزارچهره را بهتر کنترل کند.

استخوان بسیار مهم است. آموزش و آگاهی دادن نسبت به ماهیت بیماری می‌تواند در پذیرش بیماری توسط بیمار و همکاری جهت ادامه درمان مؤثر باشد. رویکرد کلی درمان دارویی بیماران SLE بستگی به شدت بیماری و درگیری اعضا درگیر در بدن دارد (۱۶).

داروهای ضد مالاریا

داروی ضد مالاریا مثل هیدروکسی کلروکین در تظاهرات خفیف بیماری مثل ضایعات پوستی، آرتریت، علائم سرشتی تأثیر دارد. به علاوه ثابت شده که شانس عود بیماری و آسیب اعضای بدن با مصرف هیدروکسی کلروکین کاهش یافته، پیش‌آگهی و میزان بقا افزایش می‌یابد (۳۳-۳۵).

داروهای کورتیکواستروئیدی

کورتیکواستروئیدها یکی از داروهای اصلی در درمان بیماری و در کنترل علائم خفیف یا درگیری ارگان‌های حیاتی محسوب می‌شوند. نکته کلیدی در این گروه داروها تجویز کمترین دوز و در کوتاه‌ترین زمان ممکن برای کنترل علائم بیماری برای پیشگیری از عوارض کورتون از جمله دیابت، پوکی استخوان حوادث قلبی-عروقی، نکروز غیر عروقی در مفاصل (AVN) هست (۳۶ و ۳۷).

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی

اگر علائم بیماری با دوز پایین کورتیکواستروئید و هیدروکسی کلروکین کنترل نشود داروهای ایمونوساپرسیو مثل متوترکسات، آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید، تاکرولیموس و سیکلوسپورین کاربرد دارد. در صورت وجود تظاهرات تهدیدکننده حیات مثل درگیری مغز، واسکولیت، درگیری کلیه و خونریزی ریه پس از تجویز دوز بالای کورتیکواستروئید که معمولاً آن را بصورت پالس و سپس ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن داده می‌شود. از داروهای ایمونوساپرسیو قوی مثل سیکلوفسفامید استفاده می‌شود که معمولاً به صورت چند ماه (۳-۶ ماهه) تجویز شده (۵، ۲۴)، سپس از داروهای با سمیت کمتر مثل میکوفنولات یا آزاتیوپرین استفاده می‌گردد. البته استفاده از

development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002 55(10):982-9.

16. Cunha JS, Gilek-Seibert K. Systemic lupus erythematosus: A review of the clinical approach to diagnosis and update on current targeted therapies. *R I Med J*; 2016 Dec 1.99(12):23-27.

17. Kamen DL Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression *Rheum Dis Clin North Am* 2014 Aug;40(3):401-12.

18. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 2005;11: 85-89.

19. Dorner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):243.

20. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(6):365-73.

21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

22. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.

23. Ines L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: systemic lupus international collaborating clinics versus American college of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res*. 2015; 67(8):1180-5.

24. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014;384:1878-88.

25. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(4):212-28.

26. Robertson JM, James JA. Preclinical Systemic Lupus Erythematosus *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(4):621-35.

27. Heinlen LD, Ritterhouse LL, McClain MT, Keith MP, Neas BR, Harley JB, et al. Ribosomal P autoantibodies are present before SLE onset and are directed against non-C-terminal peptides. *J Mol Med (Berl)* 2010;88(7):719-27.

28. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*

منابع

1. Senga M, Ganser MA. Global incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus from 1990n to 2010: a systematic review. *Am J Epidemiol* 2011;173:0002e. 9262,

2. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheum* 2014;66:369-78.

3. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: the Georgia lupus registry. *Arthritis Rheum* 2014;66:357-68.

4. Margery-Muir AA, Bundell C, Nelson D, Groth DM, Wetherall JD. Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2017;16(3):258-68.

5. Boodhoo KD1, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016 95(29):e4272.

6. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging* 2007;24(9):701-15.

7. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2012;29(3):181e9.

8. Fonseca R, Francisca A, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatología Clínica*. 2016.

9. Gonzalez LA, Toloza SM, Alarcon GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014 40(3):433-54.

10. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1251-62.

11. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003 48(8):2100-10. DOI: 10.1002/art.11105

12. Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005 Dec;52(12):3701-12.

13. Haghghi A, Lahmi F. Hyperprolactinemia in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity. *Razi J Med Sci*. 2004;12(47):121-8. Persian.

14. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 2011;365:2110-21.

15. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for

- erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300-9.
42. Bruce IN. Re-evaluation of biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010 May;22(3):273-7.
43. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2014;28(2):211-28.
44. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vitald EM, Catapanoe FJ, Berriotxoaf AM, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012;11:357-64.
45. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-776.
46. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009;18:67-73.
47. Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22(14):1489-503.
48. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in SLE: results of a 12 month exploratory study. *Arthritis Rheum* 2010 Oct;62(10):3077-87.
49. Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol* 2013;148(3):303-12.
50. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. *BMC Med* 2013; 3; 11: 120.
51. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol* 2013;3 (3): 405-12.
52. Mok CC. Biological and targeted therapies of systemic lupus erythematosus: evidence and the state of the art. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;26.
53. Zimmer R, Scherbarth HR, Rillo OL, Gomez-Reino JJ, Muller S. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1830-5. 2007;56(7):2344-51.
29. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies before diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004 Apr;50(4):1226-32.
30. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(2):118-23.
31. Shakibi MR, Korfi M, Abhari R, Akbarian MR, Forghanizadeh J. Outcome of 111 patients with patients with systemic lupus erythematosus. *Razi J Med Sci* 1994;1(3):171-201. [Persian].
32. Zhan Z, Yang Y, Zhan Y, Chen D, Liang L, Yang X. Fetal outcomes and associated factors of adverse outcomes of pregnancy in southern Chinese women with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2017 Apr 25;12(4):e0176457.
33. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in SLE. *NEJM* 1991;324:150-4.
34. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1168-72.
35. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. for the LUMINA Study Group, L. M. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: Data from LUMINA, a Multiethnic U.S. Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61(6):830-9.
36. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(1):47-62.
37. Kianmehr N, Bidari A, Mofidi M, Bahar N. Silent osteonecrosis of the femoral head following high-dose corticosteroid (CS) medications. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29(1):794-7.
38. Hahn B, Grossman J. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; (6)64:797-808.
39. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):454-8.
40. Hui-Yuen JS, Li XQ, Askanase AD. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7(4):115-21.
41. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease Control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus

Update in Systemic Lupus Erythematosus

***Nahid Kianmehr**, MD, Associate Professor, Rheumatology division, Department of Medicine, Hazrat e Rasool Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author).
kianmehrnahid@gmail.com

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, life threatening systemic disorder that may affect multiple organs in the body. Dysfunction of the immune system, leading to over production of antibodies and immune complexes cause wide arrays of clinical feature. The classification criteria of SLE were updated in 2012. Treatment of SLE is individualized based on severity and extent of organ involvement. Nowadays, treat to target approach makes much more medications available and holds much more promise on the management of SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Treat to target, Antibodies, Biologic medication