



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**  
**& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ**

**(Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)**

**Έτος Ιδρύσεως 1960**

**Κατευθυντήριες οδηγίες**  
**για τη θεραπεία του**  
**Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου**

Μάρτιος 2015

**Συγγραφείς:**

*Αντώνης Φανουριάκης<sup>1</sup>, Δημήτριος Μπούμπας<sup>2</sup>, Γεώργιος Μπερτσιάς<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Ρευματολόγος, Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

<sup>2</sup> Καθηγητής Παθολογίας, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Αττικόν", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

<sup>3</sup> Λέκτορας Ρευματολογίας-Ανοσολογίας, Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

## Περίληψη

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια σύνθετη πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Προς διευκόλυνση της διαχείρισης των ασθενών με ΣΕΛ, στην παρούσα εργασία συνοψίζουμε τη θεραπεία της νόσου επί τη βάση των επίσημων κατευθυντήριων οδηγιών και της βιβλιογραφίας και διαμορφώνουμε πρακτικούς θεραπευτικούς αλγόριθμους. Έγινε σύνθεση των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Εταιρίας Ρευματολογίας και ανάλυση της πρόσφατης βιβλιογραφίας για τη θεραπεία του ΣΕΛ.

Η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ εφόσον δε συντρέχουν αντενδείξεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Στον εξω-νεφρικό ΣΕΛ, η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή σε δοσολογία ανάλογη της βαρύτητας των εκδηλώσεων, σε συνδυασμό με ανοσοτροποποιητικό/ανοσοκατασταλτικό παράγοντα (μεθοτρεξάτη ή αζαθειοπρίνη σε μετρίως σοβαρή, αζαθειοπρίνη ή κυκλοφωσφαμίδη σε σοβαρή/απειλητική για τη ζωή νόσο). Στη μακροχρόνια θεραπεία της νόσου, η αποδεκτή ημερήσια δοσολογία κορτικοστεροειδών είναι <7.5 mg (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) καθώς υψηλότερες δόσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βλάβης οργάνων, νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σε ανθεκτική, ή υπολειπόμενη (μερική κλινική ανταπόκριση), ή υποτροπιάζουσα νόσο, μπορεί να χορηγηθεί διαφορετικός από τον αρχικό ανοσοκατασταλτικός παράγοντας (συμπεριλαμβανομένου του μυκοφαινολικού), belimumab, ή rituximab. Η θεραπεία της υπερπλαστικής ή μεμβρανώδους νεφρίτιδας ΣΕΛ περιλαμβάνει ένα αρχικό στάδιο ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (επαγωγής της ύφεσης) με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη ή μυκοφαινολικό. Υψηλή δόση ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης συνιστάται σε σοβαρή νόσο. Η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης της ύφεσης γίνεται με αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολικό. Απαιτείται μέριμνα για την πρόληψη και αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων, ιδίως λοιμώξεων και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

## Εισαγωγή

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρωτότυπο συστηματικής αυτοάνοσης νόσου με φλεγμονώδη προσβολή ποικίλων οργάνων και εναλλασσόμενες περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Για την παρακολούθηση των ασθενών με ΣΕΛ, συνιστάται η χρήση επικυρωμένων (validated) δεικτών ενεργότητας της νόσου (disease activity indices) όπως το SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, ECLAM, SLAM και BILAG-2004.

Στόχος της θεραπείας είναι να προληφθεί η ανάπτυξη μη-αναστρέψιμης δυσλειτουργίας (βλάβης) των οργάνων μέσω: α) του ελέγχου της φλεγμονής (ενεργότητα), β) της πρόληψης των υποτροπών της νόσου, γ) του περιορισμού της τοξικότητας των χορηγούμενων θεραπειών (ιδίως από τη μακροχρόνια έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή) και, δ) της πρόληψης και αντιμετώπισης των συννοσηροτήτων. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΣΕΛ συνιστάται αντιμετώπιση των παραγόντων που σχετίζονται με επηρεασμένη ποιότητα ζωής, όπως ο πόνος, το αίσθημα κόπωσης και οι διαταραχές του συναισθήματος.

Η θεραπεία των σοβαρών εκδηλώσεων του ΣΕΛ περιλαμβάνει ένα αρχικό στάδιο εντατικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (θεραπεία “εφόδου” ή επαγωγής της ύφεσης) με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής και την αποκατάσταση της λειτουργίας των προσβεβλημένων οργάνων, ενώ ακολουθεί ένα δεύτερο στάδιο λιγότερο εντατικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (χρόνια θεραπεία, θεραπεία συντήρησης της ύφεσης) με στόχο τη διατήρηση της αρχικής ανταπόκρισης και τη μείωση του κινδύνου για υποτροπή της νόσου.

## Ειδικότερες οδηγίες

1. Είναι επιθυμητή η χορήγηση **υδροξυγλωροκίνης** (200-400 mg/ημέρα) σε όλους του ασθενείς με ΣΕΛ, εφόσον δε συντρέχουν αντενδείξεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες.
2. Στη χρόνια θεραπεία του ΣΕΛ, η αποδεκτή δόση των **γλυκοκορτικοειδών** είναι  $\leq 7.5$  mg/ημέρα (ισοδύναμο πρεδνιζόνης).

**3.** Η θεραπεία των ήπιων εκδηλώσεων του ΣΕΛ (**Πίνακας 1**) περιλαμβάνει τους κάτωθι παράγοντες:

**A.** Μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με:

- **Τοπικά γλυκοκορτικοειδή** (fluorinated, non-fluorinated): σε φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες
- **Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης** (pimecrolimus, tacrolimus): σε φλεγμονώδεις δερματικές βλάβες
- **Υδροξυχλωροκίνη** (per os 200–400 mg/ημέρα)
- **Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή** (πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη) (per os): έως 0.3 mg/kg/ημέρα (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) με σταδιακή μείωση δόσης και διακοπή εντός 4–8 εβδομάδων). Εναλλακτικά, ενδομυϊκή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (βηταμεθαζόνη, Depo-Medrol).

**B.** Επί ανθεκτικής, ή υπολειπόμενης (μερική κλινική ανταπόκριση), ή υποτροπιάζουσας νόσου, συνιστάται η θεραπεία να είναι ως επί *μετρίως σοβαρών εκδηλώσεων* (§4).

**4.** Η θεραπεία των μετρίως σοβαρών εκδηλώσεων του ΣΕΛ (**Πίνακας 2**) περιλαμβάνει τους κάτωθι παράγοντες:

**A.** Αρχική θεραπεία

- **Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.** Πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 0.3–0.6 mg/kg/ημέρα (έως 40 mg/ημέρα) (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) με σταδιακή μείωση σε 20 mg/ημέρα εντός 4–6 εβδομάδων και κατόπιν περαιτέρω μείωση.

Εναλλακτικά, ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (ώσεις 500–1000 mg/ημέρα επί 1–3 συνεχόμενες ημέρες) και κατόπιν πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση ως άνω αλλά με δυνατότητα ταχύτερης σταδιακής μείωσης της δόσης

Σε συνδυασμό με έναν από τους κάτωθι ανοσοτροποποιητικούς /ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες:

ο **Μεθοτρεξάτη** (per os, υποδόρια) σε αρχική δόση 15 mg/εβδομάδα με δυνατότητα αύξησης έως 20–25 mg/εβδομάδα. Παράλληλη χορήγηση **φυλικού οξέος** (5 mg άπαξ εβδομαδιαίως per os). Προτιμάται κυρίως σε βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, ορογονίτιδα, μυοσκελετικές εκδηλώσεις, ή ως παράγοντας που επιτρέπει τη μείωση/διακοπή των στεροειδών (steroid-sparing agent).

ο **Αζαθειοπρίνη** (per os) σε αρχική δόση 50 mg/ημέρα και εφόσον δεν υπάρχει μυελοτοξικότητα, σταδιακή αύξηση έως 2.0-2.5 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 200 mg/ημέρα). Προτιμάται κυρίως σε ορογονίτιδα, βλεννογονοδερματικές, αιματολογικές, καρδιο-αναπνευστικές, γαστρεντερικές, οφθαλμολογικές, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ή ως παράγοντας που επιτρέπει τη μείωση/διακοπή των στεροειδών.

ο **Κυκλοσπορίνη** (per os) σε αρχική δόση 50 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση έως 3–4 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 250 mg/ημέρα). Σε μακροχρόνια χορήγηση συνιστάται παρακολούθηση επιπέδων φαρμάκου στο αίμα. Προτιμάται κυρίως σε βλεννογονοδερματικές, αιματολογικές, μυοσκελετικές εκδηλώσεις, σε αμιγή μεμβρανώδη (class V) νεφρίτιδα ΣΕΛ, ή ως παράγοντας που επιτρέπει τη μείωση/διακοπή των στεροειδών.

ο **Tacrolimus** (per os). Αρχική δόση 1 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση έως 0.1 mg/ημέρα (μέγιστο 4 mg/ημέρα). Σε μακροχρόνια χορήγηση συνιστάται παρακολούθηση επιπέδων φαρμάκου στο αίμα. Προτιμάται κυρίως σε αμιγή μεμβρανώδη (class V) νεφρίτιδα ΣΕΛ.

**B. Επί ανθεκτικής, ή υπολειπόμενης (μερική κλινική ανταπόκριση), ή υποτροπιάζουσας νόσου,** συνιστώνται ένα από τα κάτωθι:

ο Χρήση άλλου ανοσοτροποποιητικού/ανοσοκατασταλτικού παράγοντα από αυτόν που χρησιμοποιήθηκε αρχικά

- **Λεφλουνομίδη** (per os) σε δόση 10–20 mg/ημέρα. Προτιμάται σε φλεγμονώδη αρθρίτιδα.
- **Μυκοφαινολικό** (per os) σε αρχική δόση mycophenolate mofetil 500 mg/ημέρα (ή ισοδύναμη δόση mycophenolic acid 360 mg) με σταδιακή αύξηση έως 2000–3000 mg/ημέρα (ή ισοδύναμη δόση mycophenolic acid). Προτιμάται κυρίως σε νεφρίτιδα, βλεννογόνο-δερματικές (συμπεριλαμβανομένης της δερματικής αγγειΐτιδας), αιματολογικές, καρδιο-αναπνευστικές, και μυοσκελετικές εκδηλώσεις.
- **Belimumab**. Ενδοφλέβια έγχυση 10 mg/kg τις ημέρες 0, 14, και 28 και κατόπιν επανάληψη της έγχυσης ανά 4 εβδομάδες. Η κύρια ένδειξη είναι **ενεργός νόσος παρά τη μέγιστη συμβατική θεραπεία** με γλυκοκορτικοειδή, υδροξυχλωροκίνη, και ανοσοτροποποιητικούς-ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Δεν συνιστάται η χορήγηση του belimumab για την αντιμετώπιση της ενεργού νεφρίτιδας ή των ενεργών νευρο-ψυχιατρικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ.

Ενδεικτικές περιπτώσεις χορήγησης της θεραπείας αποτελούν ασθενείς με: **α)** συνύπαρξη κλινικής και ορολογικής ενεργότητας (αυξημένοι τίτλοι anti-dsDNA, χαμηλοί τίτλοι C3/C4), ή/και β) δείκτη ενεργότητας ΣΕΛ SELENA-SLEDAI  $\geq 8$ , ή/και γ) ανάγκη διαρκούς λήψης γλυκοκορτικοειδών σε δόση ισοδύναμο πρεδνιζόνης  $\geq 7.5$  mg/ημέρα σε συνδυασμό με υδροξυχλωροκίνη και μετά τη δοκιμασία επί ένα τρίμηνο τουλάχιστον ενός δευτέρου ανοσοτροποποιητικού/ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου, ή επί αντενδείξεων/τοξικότητας στη συμβατική θεραπεία.

Συνέχιση του φαρμάκου μετά το εξάμηνο μόνο εφόσον υπάρξει σημαντική κλινική βελτίωση (μείωση του SELENA-SLEDAI κατά τουλάχιστον 3 μονάδες, ή/και μείωση των γλυκοκορτικοειδών σε δόση ισοδύναμο πρεδνιζόνης  $< 7.5$  mg/ημέρα).

**5.** Η θεραπεία των σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή εκδηλώσεων του ΣΕΛ (**Πίνακας 3**) περιλαμβάνει τους κάτωθι παράγοντες:

**A.** Αρχική θεραπεία

ο **Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή**. Πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 1 mg/kg/ημέρα (έως 60 mg/ημέρα) (ισοδύναμο πρεδνιζόνης) με σταδιακή μείωση σε 30 mg/ημέρα εντός 4–6 εβδομάδων και κατόπιν περαιτέρω μείωση.

Εναλλακτικά, ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (ώσεις 500–1000 mg/ημέρα επί 1–3 συνεχόμενες ημέρες) και κατόπιν πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη (per os) σε δόση 0.5–0.7 mg/kg/ημέρα (έως 40–50 mg/ημέρα) και με δυνατότητα ταχύτερης σταδιακής μείωσης της δόσης

Σε συνδυασμό με έναν από τους κάτωθι ανοσοτροποποιητικούς /ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες:

ο **Αζαθειοπρίνη (δες §4)**

ο **Κυκλοφωσφαμίδη**. Ενδοφλέβια ώση σε δόση 0.75–1 g/m<sup>2</sup> (τροποποίηση δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία και τη μυελοτοξικότητα) και επανάληψη ανά μήνα επί 6 μήνες. Προτιμάται κυρίως σε νεφρίτιδα, ορογονίτιδα, βλεννογονοδερματικές, αιματολογικές, καρδιο-αναπνευστικές, γαστρεντερικές, οφθαλμολογικές και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.

Σε υπερπλαστική (class III/IV) νεφρίτιδα ΣΕΛ χωρίς κακούς προγνωστικούς δείκτες, μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί σε χαμηλότερη δοσολογία (σχήμα EuroLupus): ώση ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης 0.5 g και επανάληψη ανά 2 εβδομάδες έως συνολικά 6 ώσεις (σύνολο 3 g κυκλοφωσφαμίδης).

Μετά την ολοκλήρωση του αρχικού θεραπευτικού σχήματος ακολουθεί **αγωγή συντήρησης** με αζαθειοπρίνη, ή μυκοφαινολικό, ή με διμηνιαίες ή τριμηνιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (σχήμα υψηλής δόσης) σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή.

ο **Μυκοφαινολικό (δες §4)**

**B. Επί ανθεκτικής, ή υπολειπόμενης (μερική κλινική ανταπόκριση), ή υποτροπιάζουσας νόσου**, συνιστώνται ένα από τα κάτωθι (ως μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα):

ο Χρήση άλλου ανοσοτροποποιητικού/ανοσοκατασταλτικού παράγοντα από αυτόν που χρησιμοποιήθηκε αρχικά

- **Κυκλοσπορίνη (δες §4)**
- **Tacrolimus (δες §4)**
- **Belimumab (δες §4)**
- **Rituximab.** Ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg τις ημέρες 0 και 14 (1 κύκλος θεραπείας). Δυνατότητα για επανάληψη του κύκλου ανά 24 εβδομάδες ή/και με βάση την κλινική ανταπόκριση (όχι πριν τις 16 εβδομάδες από τον προηγούμενο κύκλο). Προτιμάται κυρίως σε νεφρίτιδα, αιματολογικές, βλεννογονοδερματικές, μυοσκελετικές, συστηματικές και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.

6. Ανάλογα με την κλινική εκδήλωση ή την χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία, οι κάτωθι συμπληρωματικές θεραπείες δύναται να χορηγηθούν

- **Ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη (IVIG)** (ενδοφλέβια). Ενδείξεις: αυτοάνοση θρομβοπενία (λιγότερα στοιχεία για την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία). Δοσολογία: 0.4 g/kg/ημέρα επί 5 συνεχόμενες ημέρες (αργή ενδοφλέβια έγχυση)
- **Προστασία από αιμορραγική κυστίτιδα κατά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης:** α) επαρκής ενυδάτωση (με από του στόματος ή/και ενδοφλέβια υγρά) και διούρηση, β) mesna (per os ή ενδοφλέβια) σε δοσολογία 20% της δόσης κυκλοφωσφαμίδης στις 0, 2, 4 και 6 ώρες μετά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης.
- **Προστασία των γονάδων κατά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης:** α) Θήλεα: leuprolide (leuprorelin acetate) (υποδόρια) 3.75 mg με χορήγηση 2 εβδομάδες πριν κάθε ώση κυκλοφωσφαμίδης, β) Άνδρες: τεστοστερόνη (ενδομυϊκά) 100 mg ανά 2 εβδομάδες
- **Πλασμαφαίρεση.** Ενδείξεις: σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις όπως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα [TTP]/TTP-like, σοβαρή κυψελιδική αιμορραγία, καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Δοσολογία: 1–1.5 ολικού όγκου πλάσματος (TPV) ανά συνεδρία. Συχνότητα: Μία συνεδρία ημερησίως ή μέρα παρ' ημέρα (αναλόγως βαρύτητας). Η πλασμαφαίρεση πρέπει να γίνεται κατά



προτίμηση σε εξειδικευμένα νοσηλευτικά κέντρα με εμπειρία στην εφαρμογή της μεθόδου

7. Σε ασθενείς ΣΕΛ με νεφρίτιδα, παράλληλα με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, είναι σημαντική η **πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση συννοσηροτήτων**. Πιο ειδικά, συνιστώνται:

- Αναστολείς του άξονα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη για αντιπρωτεϊνουρική δράση ή/και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <130/80 mmHg
- Έλεγχος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία, κάπνισμα, έλεγχος σωματικού βάρους)
- Αντιμετώπιση των επιπλοκών της χρόνιας νεφρικής νόσου
- Οστεο-προστασία με χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D και διφωσφονικών παραγόντων (αντένδειξη σε ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Αντιπηκτική αγωγή (σε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο με υπαλβουμιναιμία <2.5 mg/dL ή συνύπαρξη άλλων θρομβοφιλικών παραγόντων)
- Έλεγχος του κινδύνου λοιμώξεων & εμβολιασμοί.

## **Abstract**

Systemic lupus erythematosus is a multisystem autoimmune disorder with wide range of clinical manifestations. To facilitate physician decision-making and homogenize patient care, we attempt to provide evidence-based principles and practical algorithms for the treatment of this challenging disease. The published EULAR and ACR recommendations for the treatment of SLE were used as a template and an additional review of the literature was performed. Treatment of SLE was dichotomized into disease without prominent renal involvement and lupus nephritis, and was stratified according to severity and histological classification, respectively.

Hydroxychloroquine is recommended for all SLE patients unless contraindicated. In extra-renal SLE, initial treatment includes corticosteroids, titrated according to severity of manifestations, in combination with an immunomodulatory/immunosuppressive agent (methotrexate or azathioprine in moderately severe, azathioprine or cyclophosphamide in severe or life-threatening disease). In the chronic management of SLE, the maximum acceptable daily dose of corticosteroids is 7.5 mg, since higher doses confer increased risk for organ damage, morbidity and mortality. In refractory/relapsing disease, different immunosuppressant from that initially administered should be used (including mycophenolate mofetil, MMF). Other choices include belimumab and rituximab. Treatment of proliferative or severe membranous nephritis includes an initial induction phase with intravenous cyclophosphamide (low-dose in mild to moderate, high-dose in severe nephritis) or MMF, followed by a more protracted maintenance phase with azathioprine or MMF. Diligent monitoring for prevention and treatment of various comorbidities, especially infections and cardiovascular events, is warranted.

## **Βιβλιογραφία**

1. Bertsias G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195-205
2. Bertsias G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82
3. Gladman D, et al. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785-96
4. Manzi S, et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8
5. Ginzler EM, et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):211-21
6. Sakthiswary R, et al. *Lupus*. 2014;23(3):225-35
7. Griffiths B, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):723-32
8. Abu-Shakra M, et al. *Lupus*. 2001;10(3):152-3
9. Griffiths B, et al. *Lupus*. 2001;10(3):165-70
10. Zandman-Goddard G, et al. *Lupus*. 2009;18(10):884-8
11. Sárdy M, et al. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(1):93-8
12. Jessop S, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002954
13. Weening JJ, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50
14. Bertsias GK, et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82
15. Hahn BH, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Ήπιες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ\*

Όργανο/σύστημα	Κλινικές εκδηλώσεις
Γενικό/συστηματικό	• Δεκατική πυρετική κίνηση, ήπια κακουχία
Βλεννογόνο- δερματικό	• Ήπια δερματικά εξανθήματα ( $\leq 9\%$ επιφάνειας σώματος)  • Εντοπισμένα έλκη στοματικού/ρινικού βλεννογόνου
Μυοσκελετικό	• Ήπια αρθρίτιδα μικρών αρθρώσεων

\* Λαμβάνοντας υπόψη το σύστημα BILAG 2004 (Isenberg DA, et al. Rheumatology. 2005; 44 (7): 902-906)

**Πίνακας 2. Μετρίως σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ \***

Όργανο/σύστημα	Κλινικές εκδηλώσεις
Γενικό/συστηματικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πυρετός &gt;38 °C, απώλεια σωματικού βάρους</li> </ul>
Βλεννογόνο-δερματικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δερματικός λύκος με έκταση 9-18% επιφάνεια σώματος [ΕΣ], φυσαλιδώδες εξάνθημα ≤9% ΕΣ,</li> <li>• Μετρίως εκτεταμένο αγγειοίδημα λύκου [χωρίς προσβολή αεραγωγών]</li> <li>• Μετρίως εκτεταμένη υποδερματίτιδα (&lt;9% ΕΣ, χωρίς προσβολή προσώπου)</li> <li>• Αγγειϊτιδικό εξάνθημα ≤18% ΕΣ με ήπια εξέλκωση ή γάγγραινα</li> <li>• Εκτεταμένα έλκη στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου</li> <li>• Μέτρια/εκτεταμένη τριχόπτωση</li> </ul>
Μυοσκελετικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα</li> <li>• Μυοσίτιδα</li> </ul>
Καρδιο-αναπνευστικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξιδρωματική συλλογή (πλευριτική, περικαρδιακή, ασκίτική)</li> <li>• Φλεγμονώδης προσβολή του καρδιο-αναπνευστικού</li> </ul>
Γαστρεντερικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεγμονώδης προσβολή του γαστρεντερικού που δεν ταξινομείται ως σοβαρή</li> </ul>
Νεφρικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νεφρίτιδα τάξης I/II κατά ISN/RPS (μεσαγγειακή, μεσαγγειοϋπερπλαστική) με εμμένουσα πρωτεϊνουρία &gt;1 g/24-hr παρά τη λήψη αναστολέων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης</li> <li>• Νεφρίτιδα τάξης V κατά ISN/RPS (αμιγώς μεμβρανώδης) με εμμένουσα μη-νεφρωτικού ορίου πρωτεϊνουρία &gt;1 g/24-hr παρά τη λήψη αναστολέων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και γλυκοκορτικοειδών, ή αδυναμία μείωσης της δόσης γλυκοκορτικοειδών</li> </ul>
Αιματολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με αιμοσφαιρίνη &gt;10 g/dL</li> <li>• Λευκοπενία ≥2500/μL, ουδετεροπενία &gt;1000/μL, λεμφοπενία &gt;1000/μL</li> <li>• Αυτοάνοση θρομβοπενία &gt;50000/μL</li> </ul>

Οφθαλμολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>Φλεγμονώδεις εκδηλώσεις που δεν ταξινομούνται ως σοβαρές</li> </ul>
Νευρολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>Φλεγμονώδεις εκδηλώσεις (χωρίς σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα): άσηπτη μηνιγγίτιδα, κρανιακή νευροπάθεια, χορεία/κινητική διαταραχή, περιφερική νευροπάθεια (μονο-/πολυνευροπάθεια), επιληπτική διαταραχή, άνοια, διαταραχή συναισθήματος/κατάθλιψη</li> </ul>

\* Λαμβάνοντας υπόψη το σύστημα BILAG 2004 (Isenberg DA, et al. Rheumatology. 2005; 44 (7): 902-906)

**Πίνακας 3. Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ \***

Όργανο/σύστημα	Κλινικές εκδηλώσεις
Βλεννογόνο- δερματικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δερματικός λύκος με έκταση &gt;18% επιφάνειας σώματος [ΕΣ], φυσαλιδώδες εξάνθημα σε &gt;9% ΕΣ ή/και προσβολή προσώπου ή/και που προκαλεί εξέλκωση,</li> <li>• Αγγειοίδημα με προσβολή αεραγωγών (απειλητικό για τη ζωή)</li> <li>• Υποδερματίτιδα σε &gt;9% ΕΣ ή/και προσβολή προσώπου ή/και που προκαλεί εξέλκωση</li> <li>• Αγγειίτιδικό εξάνθημα σε &gt;18% ΕΣ ή/και που προκαλεί εκτεταμένη γάγγραινα/εξέλκωση</li> </ul>
Μυοσκελετικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυοσίτιδα με έκπτωση μυϊκής ισχύος &lt;4/5 ή/και προσβολή αναπνευστικών μυών, ή μυών αυχένα-κεφαλής, φάρυγγα</li> </ul>
Καρδιο- αναπνευστικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σοβαρή εξιδρωματική συλλογή (πλευριτική συλλογή με υποξαιμία, περικαρδιακή συλλογή με αιμοδυναμική αστάθεια, μεγάλη ασκικτική συλλογή)</li> <li>• Κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνεύμονας λύκου,</li> <li>• Μυοκαρδίτιδα, μη-λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, αορτίτιδα, αγγειίτιδα στεφανιαίων αγγείων</li> </ul>
Γαστρεντερικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σοβαρές γαστρεντερικές εκδηλώσεις (παγκρεατίτιδα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών)</li> <li>• Μεσεντέρια αγγειίτιδα</li> </ul>
Νεφρικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενεργός νεφρίτιδα τάξης III/IV (±V) κατά ISN/RPS (υπερπλαστική, μεμβρανο-υπερπλαστική)</li> <li>• Νεφρίτιδα τάξης V κατά ISN/RPS (αμιγώς μεμβρανώδης) με νεφρωσικού ορίου πρωτεϊνουρία</li> </ul>
Αιματολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία με Hb &lt;8 g/dL</li> <li>• Λευκοπενία &lt;1000/μl, ουδετεροπενία &lt;500/μl, λεμφοπενία &lt;500/μl,</li> <li>• Θρομβοπενία &lt;20.000/μl,</li> <li>• Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή 'TTP-like'</li> </ul>

Οφθαλμολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σοβαρή πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα</li> <li>• Σοβαρή σκληρίτιδα ή επισκληρίτιδα</li> </ul>
Νευρολογικό	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεγμονώδεις εκδηλώσεις: απομυελινωτικό σύνδρομο (μυελοπάθεια, οπτική νευρίτιδα, MS-like), ψυχωσική συνδρομή, χορεία/κινητική διαταραχή, σοβαρή επιληπτική διαταραχή, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, μείζονα κατάθλιψη</li> </ul>

\* Λαμβάνοντας υπόψη το σύστημα BILAG 2004 (Isenberg DA, et al. Rheumatology. 2005; 44 (7): 902-906)