

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Terapêutica Actual

M. VIANA DE QUEIROZ

Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Lisboa. Faculdade de Medicina de Lisboa.

RESUMO

O tratamento do lupus eritematoso sistémico (L.E.S.) vem sofrendo nos últimos anos inovações significativas, contribuindo para um melhor prognóstico, e para um aumento de esperança média de vida dos doentes. Neste número da Acta Médica Portuguesa divulgamos a nossa experiência pessoal; os avanços mais recentes no tratamento dessa doença, bem assim algumas perspectivas terapêuticas futuras.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus

The treatment of the systemic lupus erythematosus (S.L.E.) has been modified significantly during the last years, contributing decisively to a better prognosis, and an increase in the life expectancy of patients. In this issue of the Acta Médica Portuguesa, we divulge our personal experience; the most recent advances in the treatment of this disease and, also, some future therapeutic perspectives.

INTRODUÇÃO

O tratamento do lupus eritematoso sistémico é um tremendo desafio, porque: Nenhuma intervenção terapêutica leva à cura; as exacerbações da doença podem ocorrer após anos de tratamento de manutenção estável; os efeitos adversos dos fármacos podem ser tão ou mais nefastos do que a própria doença¹.

Por outro lado, e como é bem sabido, o L.E.S. engloba vários sub-grupos de doentes com prognósticos diferentes sendo, por isso, necessário individualizar estes sub-grupos visando uma terapêutica eficaz com o menor número de efeitos adversos possível.

Num estudo que efectuámos recentemente na Unidade de Reumatologia do Hospital de S. Maria, em Lisboa, ao revermos os 232 doentes tratados na década de 80², e ao estudar prospectivamente durante um período superior a 6 anos 81 destes doentes, pudemos verificar que o início da doença tinha sido benigno (cutâneo-articular) em 51 doentes (65%) e sistémico em 30 (35%). Mais importante do que isso foi, porém, verificar que dos 51 doentes que tinham tido início benigno, 40 mantiveram esta forma clínica durante todo o período de *follow-up*, e só 11 evoluíram para a forma sistémica. Contrariamente, dos 30 doentes com início sistémico, só 9 mantiveram esta forma clínica, tendo os restantes 21 evoluído para a forma cutâneo-articular; ou seja, na nossa experiência 75% dos doentes

com L.E.S., tiveram ao longo de pelo menos 6 anos de seguimento uma evolução sempre benigna, e só 25% se comportaram sempre como doença grave.

Depois de traçar este panorama relativamente optimista importa, todavia, referir que o L.E.S. cutâneo-articular não deve ser minimizado pois em qualquer altura, de modo brusco, um lupus cutâneo-articular desfecha em forma sistémica grave, e leva inexoravelmente à morte, não obstante as terapêuticas mais agressivas utilizadas como, também, já tivemos oportunidade de vivenciar e, infelizmente, por mais do que uma vez.

Todos estes factos que vimos descrevendo têm moldado e modelado a nossa atitude terapêutica face ao L.E.S.: somos muito agressivos nas formas sistémicas, não hesitando em recorrer aos corticoesteróides em altas doses e à ciclofosfamida em pulsos endovenosos quando há ameaça vital; e extremamente prudentes nas formas benignas, tratando-as, em regra, e apenas, com 5mg/dia de prednisona e 250mg de hidroxicloquina/dia.

Se é certo que cada caso é um caso, e que não há dois doentes iguais, não é menos verdade que em nenhuma outra doença da Reumatologia e da Medicina Interna, este axioma é tão paradigmático como no L.E.S.

Poderá, assim, surpreender o modo como vamos abordar a terapêutica de uma doença tão problemática, ou seja, pelos diferentes aparelhos e sistemas que o L.E.S. pode envolver e que na prática, e não raramente, são todos.

Fazêmo-lo, todavia, por comodidade de exposição.

Assim, as artralgias, as artrites e as mialgias que na nossa casuística são conjuntamente com as manifestações dermatológicas os sintomas e os sinais mais frequentes, tendo surgido em 96% dos doentes², tratam-se com anti-inflamatórios não esteróides (A.I.N.E.) associados ou não à hidroxiquina, sendo importante recordar que o Ibuprofeno, o Sulindac e a Tolmetina podem originar no tratamento do L.E.S. casos de meningite asséptica³. É, igualmente, relevante referir que no L.E.S. os efeitos adversos dos AINE sobre os parênquimas hepático e renal são mais frequentes e mais graves, estando estes fármacos naturalmente desaconselhados na nefrite lúpica. Por estas razões, mesmo nas formas cutâneo-articulares, preferimos utilizar pequenas doses de esteróides em vez dos A.I.N.E., e associamo-los sempre à hidroxiquina.

Com efeito, os antimaláricos que são particularmente eficazes no tratamento das lesões cutâneas, devem segundo alguns autores ser usados em todos os doentes com lupus eritematoso sistémico⁴. A favor desta asserção está o facto do Grupo Canadano de Estudo da Hidroxiquina ter verificado num estudo randomizado com a duração de 6 meses, que a interrupção deste fármaco em doentes com L.E.S. quiescente (estabilizado) se acompanhava frequentemente de agudizações da doença⁵. Para além disso, estudos preliminares sugerem que a hidroxiquina reduz os valores séricos dos triglicéridos, do colesterol V.D.L. e das apolipoproteínas⁶, o que a confirmar-se pode vir a ser muito importante para estes doentes que têm aterosclerose precoce em consequência da terapêutica com esteróides a que habitualmente estão sujeitos.

A fotosensibilidade que é a manifestação cutânea mais frequente, trata-se evitando a exposição à luz solar e a outras fontes de radiação ultra-violeta como a luz fluorescente, usando cremes opacos a estas radiações com factor de protecção solar igual ou superior a 15 e, ainda, com a prescrição de antimaláricos. Em alguns casos de fotosensibilidade cutânea e rash facial refractários aos corticoesteróides e à hidroxiquina, têm sido usados com bons resultados a dapsona⁷, o etritinato⁸ e a talidomida⁹, sendo necessário com os dois últimos fármacos proceder à contracepção das doentes.

Depois das manifestações articulares e dermatológicas, as lesões mais frequentes na nossa casuística são as hematológicas que surgiram em 83% dos doentes². Destas são particularmente importantes a anemia hemolítica e a trombocitopenia auto-imunes que, na generalidade dos casos, cedem bem aos corticoesteróides em doses da ordem de 1mg a 1,5mg/kg/dia de prednisona.

Em caso de resistência à terapêutica corticoesteróide preconiza-se a administração da gamaglobulina endovenosa em doses variando entre os 400mg e a 1000 mg/kg/dia, durante 4 a 7 dias¹⁰.

A esplenectomia é a atitude a seguir nos casos de anemia hemolítica e/ou trombocitopenia rebeldes¹¹. Há, também, ainda que muito raramente, situações refractárias à esplenectomia em que se podem utilizar o Danasol¹² e alguns citotóxicos como a ciclofosfamida, a azatioprina e a vincristina¹³.

Os sintomas e sinais gerais surgiram em 60% dos nossos doentes. Na prática a situação que mais problemas coloca pela sua frequência e pela dificuldade do seu tratamento é,

indiscutivelmente, a fadiga. Mesmo quando o L.E.S. está clinicamente inactivo e laboratorialmente controlado, a fadiga é por vezes uma queixa tenaz. Para o seu tratamento recomendam-se períodos de repouso mais frequentes, flexibilização do horário de trabalho, e o uso de corticoesteróides em doses altas, medicação esta a que não recorremos nesta situação.

Na nossa casuística a nefrite lúpica surgiu em 46% dos doentes.

O seu tratamento é controverso e variável com a gravidade do envolvimento renal.

Assim, a glomerulonefrite mesangial trata-se bem com pequenas doses de esteróides.

Já a glomerulonefrite focal implica, em geral, tratamento idêntico ao da glomerulonefrite proliferativa difusa, embora alguns casos de formas ligeiras não requeiram terapêutica agressiva.

A glomerulonefrite membranosa implica doses altas de corticoesteróides durante 6 a 12 semanas, pulsos intermitentes de ciclofosfamida, e antagonistas do enzima de conversão da angiotensina que reduzem a proteinúria nefrótica.

Em caso de falência desta terapêutica, deve interromper-se o tratamento medicamentoso e recorrer à hemodiálise¹.

O tratamento da glomerulonefrite proliferativa difusa é, hoje, relativamente consensual depois do trabalho de Boupas et al do National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, publicado no Lancet de 26 de Setembro de 1992¹⁴. Estes autores trataram três grupos de doentes com nefrite lúpica grave respectivamente com pulsos de 1g/m² de metilprednisolona inicialmente durante 3 dias consecutivos e, depois, mensalmente durante 6 meses; pulsos de 0,5-1g/m² de ciclofosfamida mensais durante 6 meses; e o terceiro grupo com pulsos mensais de 0,5-1g/m² de ciclofosfamida durante 6 meses, seguidos por pulsos idênticos trimestralmente durante mais 2 anos, e verificaram que:

- a ciclofosfamida é mais eficaz do que a metilprednisolona no tratamento da insuficiência renal lúpica.

- os doentes tratados com ciclofosfamida durante dois anos tiveram muito menos exacerbações da nefrite do que os tratados com ciclofosfamida apenas durante 6 meses.

Aceita-se, assim, que a glomerulonefrite proliferativa difusa seja tratada com pulsos mensais da ciclofosfamida durante 6 meses e, posteriormente, com pulsos trimestrais deste fármaco durante pelo menos 2 anos. À ciclofosfamida deve associar-se a prednisona em doses de 40mg a 60mg/dia durante o primeiro mês, com redução ulterior da dose diária.

Em relação à plasmáfereze Lewis et al num trabalho recente¹⁵ verificaram que na nefrite lúpica a plasmáfereze associada aos corticoesteróides e à ciclofosfamida, não se mostrou superior à associação apenas dos 2 fármacos referidos.

A hipertensão arterial acelera rapidamente a nefrite lúpica pelo que os doentes hipertensos devem ser tratados tão agressivamente quanto necessário para normalizar a pressão arterial.

Os doentes com altos índices de cronicidade na biopsia renal não beneficiam com a terapêutica esteróide e/ou imunossupressora pelo que devem ser hemodializados e, quando possível, objecto de transplantação renal. Os doen-

tes hemodializados e transplantados tem a doença renal em inatividade continuando, contudo, a ter manifestações clínicas ao nível de outros órgãos.

A sobrevida do rim transplantado no L.E.S. é sobreponível à sobrevida dos transplantados renais por outras causas, verificando-se a recorrência da nefrite lúpica apenas em 4% dos casos¹⁶.

A nefrite lúpica seguiu-se em frequência na nossa casuística o lupus do sistema nervoso central que ocorreu em 42% dos doentes. Os cenários do envolvimento do sistema nervoso central no L.E.S., tal como ocorria com a nefrite lúpica, são variados e implicam terapêuticas diversificadas.

Assim, os doentes com acidente vascular cerebral devem ser anticoagulados; os doentes com convulsões tratados com anticonvulsivantes e imunossuppressores; os doentes com psicose medicados com psicofármacos e imunossuppressores e, finalmente, os doentes com cerebrite difusa tratados com imunossuppressores.

As formas graves do envolvimento difuso do sistema nervoso central (síndrome orgânico-cerebral e coma) tratam-se com doses altas de esteróides e pulsos de ciclofosfamida. Os pulsos de ciclofosfamida devem ser mensais até obtenção da resposta terapêutica, e depois espaçados por intervalos de tempo crescentes (6 semanas; 2 meses; 3 meses). A duração do tratamento deve ser de pelo menos 2 anos¹⁷. Há já pelo menos um trabalho referindo eficácia da gamaglobulina I.V. na psicose lúpica¹⁸.

As doses altas dos esteróides e dos imunossuppressores levam ao aparecimento frequente de efeitos adversos. Afim de minimizar estas acções colaterais, é importante prevenir e tratar as infecções; controlar a pressão arterial, a glicemia e a calíemia, e prevenir e tratar a osteoporose.

A prevenção das infecções faz-se com vacinas (influenza e pneumocócica), e tratando profilacticamente com antibióticos os doentes que vão ser submetidos a manipulações dentárias.

A prevenção e a terapêutica da osteoporose dos corticoesteróides faz-se com cálcio, vitamina D3, e outros fármacos como os bifosfonatos e a calcitonina.

Depois das manifestações do sistema nervoso central ocorrerem na nossa série de 232 doentes as manifestações cardiovasculares em 36% dos doentes, e as manifestações pulmonares em 27% dos casos, sendo a pericardite e o derrame pleural, respectivamente, os achados mais frequentes. Ambas estas serosites se tratam bem com anti-inflamatórios não esteróides, e/ou com corticoesteróides em doses moderadas, da ordem dos 20mg-30mg de prednisona por dia.

O tratamento das outras afecções cardíacas do L.E.S. (hipertensão arterial; arritmias; enfarte agudo do miocárdio; disfunção valvular e insuficiência cardíaca congestiva) tem tratamento idêntico ao dos doentes sem L.E.S.¹⁹.

As trombozes arteriais e venosas recorrentes não são raras no L.E.S., sobretudo nos doentes com anticorpos antifosfolípidos. Na nossa série ocorreram 14 flebotrombozes, 5 embolias pulmonares e 2 oclusões arteriais. Por via de regra as trombozes arteriais são mais difíceis de tratar do que as venosas. A maioria dos autores trata-as com heparina e/ou warfarina²⁰ associadas a pequenas doses de aspirina. Em doentes com anticorpos antifosfolípidos as pequenas doses de ácido acetilsalicílico podem em alguns casos prevenir o aparecimento de fenómenos tromboembóli-

cos. Um trabalho recente²¹ sugere que a hidroxicloquina tem acção antitrombótica, diminuindo o risco de tromboembolismo em doentes com L.E.S. e anticorpos antifosfolípidos.

A gravidez, salvo na nefrite lúpica, em que é um risco aumentado para as doentes, mesmo para aquelas que estão em remissão há vários anos (exacerbação da doença e nado morto)²²; não acarreta perigo acrescido de exacerbação da doença²³. É, todavia, prudente adiá-la até a doença entrar em remissão, ou estar medicamente controlada²⁴.

Não há, por outro lado, evidência de que a gravidez diminua a sobrevida das mulheres com L.E.S.²³ e, as exacerbações da doença, quando ocorrem, traduzem-se em geral por manifestações articulares e cutâneas facilmente resolúveis com pequenas doses de prednisona²³. Outro aspecto importante relaciona-se com a presença de anticorpos antifosfolípidos que aumentam o risco de aborto²³. Finalmente é importante lembrar que se a doente engravidar a terapêutica imunossupressora com prednisona e/ou azatioprina não deve ser interrompida pois o risco da perda fetal por exacerbação da doença é grande²³, o mesmo acontecendo com a interrupção dos antimaláricos²⁵.

Os abortos recorrentes não são raros no L.E.S., associando-se frequentemente à presença de anticorpos antifosfolípidos. Há autores que pura e simplesmente não intervêm baseados no facto de algumas gravidezes ocorrerem bem nestes doentes¹. Acontece, todavia, que quanto maior é o número de abortos anteriores, menor é a probabilidade de a gravidez chegar a bom termo²⁶, pelo que a intervenção terapêutica é seguida pela maioria dos autores. Alguns recomendam, apenas a administração de pequenas doses de aspirina²⁷, que tem a vantagem adicional de diminuir o risco de preeclampsia. Outros sugerem que a associação durante a gravidez de pequenas doses de aspirina a corticoesteróides na dose de 40 a 60mg/dia de prednisona, aumenta a probabilidade de viabilidade do feto²⁸, o que é negado por outros trabalhos que, inclusivamente, referem haver aumento de morte fetal nestes doentes²⁹. Finalmente nos últimos anos surgiram trabalhos preliminares relatando resultados encorajadores com a administração de heparina sub-cutânea³⁰, e com a administração do gamaglobulina endovenosa em altas doses associada à aspirina³¹. Seja qual for a estratégia adoptada, uma coisa é certa: estas mulheres, estas gravidezes, e estes fetos devem ser cuidadosamente monitorizados, sendo por vezes necessário desencadear o parto antes do termo da gestação. Uma palavra para os anticoncepcionais orais, pois embora não haja evidência definitiva de que estes fármacos precipitem ou exacerbem o L.E.S., eles devem ser evitados nos doentes com anticorpos antifosfolípidos, e com nefrite em actividade³².

Importante no L.E.S. é a monitorização da terapêutica e a avaliação da doença. A monitorização da terapêutica deve fazer-se pela evolução clínica, a mais importante, e pelos valores seriados da velocidade de sedimentação, da proteína C reactiva, do complemento hemolítico total e das fracções C3 e C4 e, ainda pelos títulos dos anticorpos anti-DNA, importando recordar que há doentes com valores baixos do complemento e títulos altos de anticorpos anti-DNA com evolução clínica favorável. Para medição da actividade da doença existem vários índices como o S.L.A.M. (Systemic Lupus Activity Measure)³³, o B.I.L.A.G. (Bri-

tish Isles Lupus Activity Group)³⁴; o S.L.E.D.A.I. (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)³⁵ e o E.C.L.A.M. (European Consensus Lupus Activity Measure)³⁶. O S.L.A.M. avalia, apenas, manifestações clínicas, enquanto os outros três índices avaliam, também, os valores laboratoriais. Estes vários índices são comparáveis e reprodutíveis, parecendo que o S.L.E.D.A.I. é o mais sensível para medir a actividade da doença ao longo do tempo.

Terminamos a terapêutica actual do L.E.S. com os avanços de maior importância segundo o Colégio Americano de Reumatologia, e que foram³⁷:

1. A hemodiálise e a transplantação renal;
2. O tratamento agressivo do neurolupus;
3. O aparecimento de anti-hipertensores mais eficazes;
4. O tratamento citotóxico;
5. Os anticorpos anti-DNA;
6. Os estudos de sobrevida levando a um tratamento mais racional;
7. A educação médica levando a um reconhecimento mais precoce da doença;
8. A identificação dos diferentes subgrupos do L.E.S., levando a um tratamento mais selectivo;
9. Os critérios de diagnóstico;
10. A identificação dos estadios finais da doença vascular;

No que diz respeito às terapêuticas experimentais destacamos:

- A γ globulina intravenosa
- A ciclosporina A
- A imunoadsorção
- A fotoquimioterapia
- A irradiação linfóide
- Os anticorpos monoclonais

A gamaglobulina endovenosa a que já por diversas vezes nos referimos, revelou-se eficaz quando administrada prolongadamente (uma vez por mês, durante 20 meses) em doentes com cerebrite e nefrite lúpicas refractárias a terapêutica com corticoesteróides e pulsos de ciclofosfamida³⁸. Este fármaco solubiliza os imunocomplexos e diminui a produção de anticorpos anti-idiotipo¹.

A ciclosporina-A é útil nos doentes com L.E.S. refractário aos corticoesteróides e com depressão medular, situação em que não podem ser usados os imunossuppressores⁴.

A imuno adsorção consiste na imobilização selectiva dos anticorpos anti-DNA numa membrana porosa de polietileno metilado. A adsorção é da ordem dos 50% de anticorpos anti-DNA por hora, quando o fluxo plasmático é de 20 a 40 ml/minuto. A imunoadsorção extra-corporal pode ser uma alternativa à plasmáfereze, sem os inconvenientes desta³⁹.

A fotoquimioterapia extracorporal ou fotoforese consiste na irradiação *in vitro* de leucocitos por radiação ultravioleta de baixa energia após o doente ter ingerido um psoraleno. Num estudo piloto efectuado em 8 doentes com L.E.S., não se verificaram efeitos adversos significativos, e constataram-se resultados encorajadores sobre as manifestações cutâneo-articulares da doença⁴⁰.

Em modelos murinos de L.E.S. têm sido utilizados anticorpos anti-monoclonais contra as células T (anti-CD3; anti-CD4; anti-TAC); anticorpos anti-Ia e anticorpos anti-

-idiotipo para o DNA, com resultados animadores na nefrite lúpica⁴¹⁻⁴³. Os anticorpos anti-CD4 estão já a ser utilizados nos doentes com L.E.S.

A irradiação linfóide total diminui as células B e T durante curto espaço de tempo, e algumas células T durante vários meses. Há doentes com nefrite lúpica submetidos a esta terapêutica com resultados ao fim de 3 e 4 anos idênticos aos obtidos com a associação de corticoesteróides com imunossuppressores⁴⁴.

CONCLUSÃO

Frequentemente o L.E.S. não é uma doença fatal, e na maioria dos casos não implica a adopção de terapêuticas agressivas.

O L.E.S. engloba vários sub-grupos de doentes com prognósticos diferentes, importando individualizar estes sub-grupos visando uma terapêutica eficaz com o menor número possível de efeitos adversos.

O tratamento actual do L.E.S. é mais eficaz devido ao aparecimento de novos antibióticos e novos anti-hipertensores; ao uso mais criterioso dos antimaláricos, dos corticoesteróides e dos imunossuppressores e, finalmente, mas não menos importante, ao emprego da hemodiálise e da transplantação renal nos casos de nefropatia terminal.

BIBLIOGRAFIA

1. HAHN B: Management of systemic lupus erythematosus in Textbook of Rheumatology 4th Edition. Ed. Kelley W, Harris E, Ruddy S e Sledge C. Edited by W.B. Saunders Company. Philadelphia 1993; pp 1043-1056.
2. SANTOS MJ, PEREIRA DA SILVA J, ALVES DE MATOS A, VIANA DE QUEIROZ M: Lupus Eritematoso Sistémico na Década de oitenta. Revisão de 232 casos. Boletim da Faculd Med Lisboa. III Série 1992; 5:90-92
3. ROTHFIELD N: Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment in. Arthritis and Allied conditions: A Textbook of Rheumatology. 11th Ed. Edited by D. McCarty Philadelphia. Lea e Febiger 1989; pp 1022-1048.
4. ROTHFIELD N: Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment in Arthritis and Allied conditions. Philadelphia. Lea e Febiger 1993; 1155-1184.
5. A Randomized study of the effect of withdrawing hydrochloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxichloroquine Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 150
6. HODIS HN, QUISMORIO FL, WICKHAM E, et al: The lipid, lipoprotein and apolipoprotein effects of hydroxichloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1993; 20:661-665
7. RUZICKA T, GOERZ G: Dapsone in the treatment of lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. Ann Intern Med. 97:165, 1982.
8. RUZICKA T, MEURER M, BRAUN-FALCOO: Treatment of cutaneous lupus erythematosus with etritinate. Acta Derm Venerol (Stockolm) 1985; 65: 324
9. ATRA E, SATO EI: Thalidomide in the treatment of cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatism 1991; 35: 189
10. DWYER J: Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 1992; 326:107-115
11. COON W: Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. Am J Surg 1988; 155:391
12. WEST SG, JOHNSON SC: Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1988; 108: 703

13. BOUPAS DT, BAREZ S, KLIPPED JH et al: Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674
14. BOUPAS D, AUSTIN H, VAUGHN E et al: Controlled trial of pulse methylprednisolone, versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 40:741-745
15. LEWIS EJ, HUNSINCKER LG, LAU SP et al: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-1379
16. NOSSENT HC, SWAAK TJG, BERDEN JHM et al: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. *Ann Intern Med* 1991;114-183
17. BOUPAS D, YAMADA H, PATRONAS NJ et al: Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Quarterly J Med* 1991; 296:975-984
18. TOMER Y, SHOENFELDY: Successful treatment of psychosis secondary to S.L.E. with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:391-393
19. STEVENS MB: Lupus carditis. *N Engl. J Med* 1988; 319: 861-862
20. HARRIS EN, ASHERSON RA, HUGHES GVR: Antiphospholipid antibodies-autoantibodies with a difference. *Ann Rev Med* 1988; 39: 261
21. WALLACE DJ, LINKEN-ISRAEL M, METZGER AL et al: The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus* 1993;2 (suppl 1): S13-15
22. HAYSLETT JP: Effect of pregnancy in patients with SLE *Ann J Kidney Dis* 1982; 2:223-228
23. LOCKSHIN MD, REINITZ E, DRUZIN ML et al: Lupus pregnancy case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Amer J Med* 1984;77:893-898
24. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Lancet* 1991; 338:87-88
25. PARKE AL: Antimalarial drugs, pregnancy and lactation. *Lupus* 1993; 2 (Suppl 1):521-523
26. BRANCH DW, SCOTT JR, KOCHENOUR NK et al: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N. Engl J Med* 1985; 313:1322
27. LINDHEIMER MD, KATZ AI: Preeclampsia : pathophysiology, diagnosis and management. *Ann Rev Med* 1989;40:233
28. LUBBE WF, BUTLER WS, PALMER SJ et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983;1:1361
29. LOCKSHIN M.D. DRUZIN ML, QAMAR MA: Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989;169:439
30. ROSOVE M Y, TABSH K, WASSERTRUM N et al: Heparine therapy for prevention of pregnancy complications in women with lupus anticoagulants or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75:630
31. KAAJA R, JULKUNEN H, AMMALA P et al: Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy losses associated with antiphospholipid antibodies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 63-66
32. JULKUNEN H: Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side effects and influence on the activity of S.L.E. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 427
33. LIANG MH, SOCHER SA, LARSEN MG et al: Reliability and validity of 6 systems for the clinical assessment of disease activity in S.L.E. *Arthritis Rheumatism* 1989; 32: 1107-1118
34. SYMMONS DPN, COPPOCK JS, BACON PA et al: Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q.J. Med* 1988; 69: 927-937
35. BOMBARDIER C, GLADMAN DD, UROWITZ MB et al: Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheumatism* 1992; 35:630-640
36. VITALIC, BENCIVELLI W, ISENBERG DA et al: Disease activity in systemic lupus erythematosus: The European consensus study group for disease activity in SLE. *Clin Exp Rheumatology* 1992; 10:541-547
37. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus, 1965-1985. American College of Rheumatology 1990.
38. WINDER A, MOLAD Y, OSTFELD I et al: Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993; 20:495-498
39. TRAEGER J, LAVILLE M, SERRES PF et al: A new device for specific extracorporeal immunoadsorption of anti-DNA antibodies in vitro and in vivo results. *Ann Med Intern* 1992; 143 (suppl 1):9-12
40. KNOBLER R, GRANINGER W, GRANINGER W et al: Extracorporeal photochemotherapy for treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis Rheumatism* 1992; 35: 319-324
41. KLIPPEL JH, STROBERS S, WOFORY D: New therapies for the rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1989; 38: 1
42. WOFORY D, SEAMAN WE: Reversal of advanced murine lupus in NZB/NZW F1 mice by in vivo treatment with anti L3 T4 *J Immunol* 1987; 138:2089
43. HAHN BH, EBLING FM: Suppression of murine lupus nephritis by administration of an anti-idiotypic antibody to anti-DNA *J Immunol* 1984; 132:187
44. STROBER, FARINAS MC, FIELD EH et al: Treatment of lupus nephritis with total lymphoid irradiation: observations during a 12-79 month follow-up. *Arthritis Rheumatism* 1988; 31:850