

**Universitatea de Medicină și Farmacie
“Carol Davila”
București**

Petrescu Gabriela

**Contribuții la studiul lupusului eritematos cu
manifestări cutanate**

Rezumatul tezei de doctorat

**Conducător științific
Prof. Dr. Diaconu C. Dumitru Justin**

București – 2007

Cuprins

Introducere.....	1
Motivarea abordării problematice alese.....	2
Capitolul I. Studiu clinic și investigativ pe o perioadă de 11,5 ani (01.01.1995-30.06.2006), al pacienților cu lupus eritematos cu manifestări cutanate, internați în Clinica Dermatologică din Iași.....	2
I.1. Obiectivele studiului clinic și investigativ.....	2
I.2. Material și metodă pentru studiul clinic și investigativ.....	3
I.3. Rezultatele studiului clinic și investigativ.....	3
I.3.1. Structura lotului de pacienți studiat.....	3
I.3.2. Aspecte etiopatogenice în cazurile urmărite.....	5
I.3.3. Afecțiuni precedente diagnosticului de LE cu manifestare cutanată..	7
I.3.4. Manifestările clinice la internare și pe parcursul evoluției bolii.....	8
I.3.5. Asocieri ale LE cu manifestare cutanată cu alte afecțiuni.....	13
I.3.6. Profilul biologic al bolnavilor urmăriți.....	13
I.3.7. Explorări complementare în LES.....	21
I.3.8. Aspecte histopatologice în lotul studiat.....	22
I.3.9. Considerații privind terapia LE cu manifestare cutanată.....	22
I.3.10. Evoluția în timp a cazurilor urmărite.....	26
I.4. Interpretări și comentarii pentru studiul clinic și investigativ.....	28
I.5. Concluzii și utilitate ale studiului clinic și investigativ.....	33
Capitolul II. Studiu histopatologic.....	35
II.1. Obiectivele studiului histopatologic.....	35
II.2. Material și metodă ale studiului de histopatologie.....	35

II.3. Rezultate ale studiului de histopatologie.....	35
II.4. Interpretare și comentarii ale studiului de histopatologie.....	36
II.5. Concluzii și utilitate ale studiului de histopatologie.....	36
Capitolul III. Studiu imunohistochimic.....	37
III.1. Obiectivul studiului de imunohistochimie.....	37
III.2. Material și metodă ale studiului de imunohistochimie.....	37
III.3. Rezultatele studiului de imunohistochimie.....	41
III.4. Interpretare și comentarii ale studiului de imunohistochimie.....	42
III.5. Concluzii și utilitate ale studiului de imunohistochimie.....	43
Capitolul IV. Studiu de imunofluorescență.....	44
IV.1. Obiectivul studiului de imunofluorescență.....	44
IV.2. Material și metodă ale studiului de imunofluorescență.....	44
IV.3. Rezultatele studiului de imunofluorescență.....	45
IV.4. Interpretare și comentarii ale studiului de imunofluorescență.....	46
IV.5. Concluzii și utilitate ale studiului de imunofluorescență.....	46
Concluzii.....	47
Bibliografie.....	50

Abrevieri și simboluri utilizate

Ac = anticorp
ADN = acid dezoxiribonucleic
Ag = antigen
AINS = antiinflamatoare nesteriodiene
ANA = anticorpi antinucleari
Anticorpi anti-ADNdc = anticorpi anti-ADN nativ (dublu catenar)
Anticorpi anti-ADNmc = anticorpi anti-ADN denaturat (monocatenar)
Anticorpi anti-La = anticorpi anti-antigen celular secund denumit La = Ac anti-SSB
Anticorpi anti-nRNP = anticorpi anti-ribonucleoproteină nucleară
Anticorpi anti-Ro = Ac din serul lupic care au reacționat cu un Ag citoplasmatic solubil denumit Ro = Ac anti-SSA
Anticorpi anti-Sm = anticorpi anti-Smith
Anticorpi anti-SSA = Ac anti-antigen A asociat sindromului Sjögren = Ac anti-Ro
Anticorpi anti-SSB = Ac anti-antigen B asociat sindromului Sjögren = Ac anti-La
APL = anticorpi antifosfolipidici (anticardioplină, anticoagulant)
ARA = American Rheumatism Association
ARN = acid ribonucleic
AVC = accident vascular cerebral
BPOC = bronhopneumopatie obstructivă cronică
BRD = bloc de ramură dreaptă
C = complement
CD = cluster of differentiation
CIC = complexe imune circulante
ECG = electrocardiograma
ELISA = enzyme-linked immunoabsorbent assay
GN = glomerulonefrită
h = oră
HE = hematoxilin-eozină
HLA = human leucocyte antigen
HTA = hipertensiune arterială
ICC = insuficiență cardiacă congestivă
IF = imunofluorescență
IFD = imunofluorescență directă
IFN = interferon
Ig = imunoglobuline
IHC = imunohistochimie
im = intramuscular
IR = insuficiență renală
iv = intravenos
l = litru

LE = lupus eritematos
LEA = lupus eritematos acut
LEC = lupus eritematos cronic
LES = lupus eritematos sistemic
LESa = lupus eritematos subacut
NA = nefrită acută
m = metru
mg = miligrame
mil = milioane
ml = mililitri
mm = milimetri
PAS = acid periodic Schiff
PCR = proteina C reactivă
PUVA = psoralen și ultraviolete A
RAA = reumatism articular acut
RPR = Rapid Plasma Reagin
s = secunde
sc = subcutanat
SN = sindrom nefrotic
SNC = sistem nervos central
TNF = factor de necroză tumorală
TPHA = Treponema Pallidum Hämagglutinations Assay
U = unități
UV = radiații ultraviolete
UVA = radiații ultraviolete A
UVB = radiații ultraviolete B
UVC = radiații ultraviolete C
VDRL = Venereal Disease Research Laboratory
VSH = viteza de sedimentare a hematiilor
Yaa = Y-linked autoimmune accelerator

***The immune system is a balance
between too much and too little***

Ravetch

Introducere

Lupusul eritematos este o boală autoimună, cu interesare cutanată și/ sau a altor organe interne, caracterizată prin inflamație tisulară datorită depunerii de Ac și complexe imune în țesuturi, care afectează persoane de diferite vârste, în special tineri, care se adresează serviciilor de dermatologie, dar și de medicină internă, reumatologie, nefrologie, cardiologie, gastro-enterologie.

Un interes deosebit în evoluția pacientului cu LES îl prezintă afectarea diverselor sisteme și aparate, de a cărei depistare depinde evaluarea corectă a stadiului bolii și instituirea tratamentului corespunzător, care să întârzie evoluția fatală. Este imposibilă diagnosticarea cu certitudine a LES pe baza unei singure explorări, fiind importantă cunoașterea și recunoașterea acestei boli de către orice medic practician.

În 1838 Cazenave folosește denumirea de lupus eritematos,² iar în 1852 discută fotosensibilității bolii, incidența crescută la femei și debutul la tineri. În 1872 Kaposi remarcă afectarea altor organe și sisteme. În scopul diagnosticării LE, s-au adăugat, în timp, metodele de laborator: IF (1942), reacția Wasserman (1943), titrul crioglobulinelor, hiper- γ -globulinemia, necroza fibrinoidă (1944), testul Coombs (1945), celulele lupice în măduva osoasă (1948)¹¹, factorul lupic seric (1949), recunoașterea genică (WYB/NZW) la șoarece (1961) și câine (1965), identificarea Ac anti-Sm (1968), a complexelor ADN-Ac anti-ADN (1968), tehnica de precipitare a C1q (1971), sindromul APL (1983), superantigenele (1986), Ag Fas și apoptoza (1989), defectul Fas (1991), defectul limfocitelor T și complexe nucleosomale (1992).¹² În 2003 s-au emis valorile predictive ale autoanticorpilor în LE. În 2006 s-a demonstrat că gena Yaa face organismul mai susceptibil de a dezvolta LE,³⁴ iar gena Ly108, la șoarece, contribuie la pierderea controlului sistemului imun asupra limfocitelor B, cu producere de autoanticorpi responsabili de manifestările din LE.³⁵

S-au elucidat unele probleme și s-au conturat concepte privind LE, dar această boală atrage atenția datorită etiopatogenie incomplet cunoscute, evoluției variabile, prognosticul fiind marcat de afectarea organelor majore, un tratament care să-l vindece fiind încă necunoscut.

Scopul acestei lucrări este de a prezenta formele LE cu atingere cutanată, încercând o cuantificare clinico-biologică a afectării cutanate și sistemice, pentru a încerca lămurirea unora dintre multiplele necunoscute ale acestei afecțiuni.

Motivarea abordării problematicei alese

Bolile produse prin alterarea imunității reprezintă un procent în permanentă creștere din totalul afecțiunilor, ceea ce explică preocupările și interesul pentru acest domeniu. Un loc aparte îl ocupă grupul mare al bolilor cu componentă imună care interesează tegumentele și, eventual, mucoasele.

În ultimul timp, datorită perfecționărilor apărute în domeniul imunologiei, al biologiei moleculare, al morfopatologiei, cât și tehnicilor din cadrul acestor ramuri de cercetare fundamentală, s-au obținut progrese importante privind etiologia, diagnosticul, evoluția și, nu în ultimul rând, tratamentul bolilor imune.

LE reprezintă o problemă importantă atât prin aspectele sociale invalidante ale unor forme clinice, cât și prin prisma afectării capacității de muncă ale pacienților. Tratamentul corect și susținut al LE presupune un diagnostic riguros. Tratamentul adecvat și prevenirea recidivelor înseamnă o calitate mai bună a vieții pacientului, cu o inserție socială mai aproape de normal, precum și costuri sociale reduse prin reducerea timpului de spitalizare.

Capitolul I. Studiu clinic și investigativ pe o perioadă de 11,5 ani (01.01.1995-30.06.2006), al pacienților cu lupus eritematos cu manifestări cutanate, internați în Clinica Dermatologică din Iași

I.1. Obiectivele studiului clinic și investigativ

Această teză își propune să evalueze stadiul actual al cercetărilor privind diagnosticul clinic și paraclinic al LE cu afectare cutanată și să descifreze rolul complex al keratinocitelor, al IgG, ca și implicarea celulelor Langerhans și a unor categorii de limfocite T în această afecțiune autoimună cutanată. Un alt aspect studiat este apoptoza epidermică și dermică.

Am urmărit modificările cantitative și calitative ale aspectului tegumentar și al mucoaselor în diverse forme clinice de LE, în pusee succesive de acutizare, precum și elaborarea unor criterii suplimentare de diagnostic pentru acestea.

De asemenea, am considerat necesară stabilirea de corelații între aspectele de microscopie optică, IF și IHC în LE cu afectare a pielii în vederea eventualei implementări a acestora în diagnosticarea curentă. Aceasta presupune o judecată holistică asupra aspectelor și criteriilor de diagnostic clinic și de laborator.

Pentru atingerea scopului propus am avut în vedere marcarea apoptozei și explorarea sistemului macrofagic cutanat care cuprinde celulele Langerhans și macrofagele din epiderm și derm.

Am încercat de asemenea să stabilesc aportul tehnicilor de IF și IHC în diagnosticarea corectă pozitivă și diferențială a LE în raport cu formele clinice și durata evoluției leziunilor cutanate, precum și aplicabilitatea practică nu numai în cercetare, ci și în clinică, a acestor tehnici în studiul biopsiilor cutanate. Deși

aceste tehnici sunt intrate de mult în uzanțele clinicilor din alte țări, în România aplicarea lor este sporadică din considerente financiare, deci și cunoștințele privind aportul lor sunt mai puține; de aceea se apelează la ele cu reticență.

În același timp, pentru obținerea de rezultate valabile am urmărit valoarea, cât și limitele tehnicilor utilizate în vederea realizării unui eventual protocol și, nu în ultimul rând, am dorit să pun în evidență raportul cost-eficiență în folosirea acestor tehnici.

I.2. Material și metodă pentru studiul clinic și investigativ

Lucrarea prezintă studiul realizat pe 131 cazuri de LE cu atingere inclusiv sau exclusiv cutanată, în unele cazuri și mucoasă.

Diagnosticul de LES a fost stabilit pe baza criteriilor majore și minore de diagnostic, la care s-a adăugat serologia pozitivă, uneori. Criteriile majore sunt cele formulate de ARA, în 1982, la care s-au adăugat și criteriile minore de diagnostic.

Tehnicile de investigare a secțiunilor cutanate au inclus:

- A. Histologie – colorații HE, tricromică Van Gieson, PAS, tricromică Szekely
- B. IHC folosind următorii imunomarkeri: IgG, CD45, proteina S-100, CD3, CD34, proteina p53
- C. Imunofluorescență directă

Datele obținute, referitoare la cazuistica luată în studiu au fost prelucrate statistic.

I.3. Rezultatele studiului clinic și investigativ

I.3.1. Structura lotului de pacienți studiat

Lotul studiat a cuprins 131 cazuri de LE cu atingere inclusiv sau exclusiv cutanată, internate în Clinica Dermatologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” din Iași, în perioada 01.01.1995-30.06.2006, cu o frecvență medie de 11,39 cazuri/ an. Toate cazurile de LE au fost incluse acest lot după întrunirea criteriilor clinice și paraclinice necesare din algoritmul de diagnostic.

Se constată 2 vârfuri ale numărului de cazuri internate, în 2002 și în 2005, cele mai numeroase cazuri noi fiind în 2005. Interesant de menționat este și faptul că exploziile solare înregistrate de NASA, în perioada studiului au fost pe datele de: 02.04.2001, 23.07.2002, 04.11.2003 și 23.01.2005.^{360, 361}

Indicele de prevalență a LE în clinică este de 4,7847‰ și arată o frecvență scăzută a bolii în rândul pacienților internați. Acest rezultat nu este obligatoriu semnificativ pentru boală în sine, deoarece multe cazuri de LE debutează prin alte simptome decât cele dermatologice, iar dintre acești pacienți doar o parte dezvoltă ulterior leziuni cutanate și/ sau mucoase pentru care medicii interniști, reumatologi, nefrologi, cardiologi să considere necesară consultația dermatologică. În literatura studiată, Ciobanu¹⁵ remarcă prevalența LES de 1/300 internări (1957-1967).

Frecvența medie a internării cazurilor noi de LEA a fost de 4,6/ an, în cazul LESa – de 0,6/ an, pentru LEC – de 6,08/ an, iar pentru LE indus medicamentos, această prelucrare statistică nu este aplicabilă.

Structura lotului de pacienți, după formele clinice, a fost următoarea: 53 cazuri LEA, 7 cazuri LESa, 70 cazuri LEC și 1 caz LE indus medicamentos. Dintre cazurile cu LEC, 5 au fost diagnosticate ca LEC profund (paniculită lupică), iar altele 2 ca LEC tumidus.

Predominanța formei cronice față de formele acută și subacută de LE a fost remarcată în diverse studii de până acum.^{15, 42, 85}

Toți cei 131 pacienți studiați sunt caucazieni, locuiesc în aceeași regiune a țării (Moldova) și sunt 83 femei și 48 bărbați, cu un raport femei : bărbați = 1,73, corespunzător datelor din literatură. În cazul LEA, LEC și LE indus medicamentos se păstrează raportul femei: bărbați > 1 (3,07 pentru LEA, 1,41 pentru LEC), în timp ce în cazul LESa acest raport se inversează, fiind de 0,17.

Vârsta de debut a LE a variat între 1 an și 5 luni și 71 ani, cu o vârstă medie la debut de 38,52 ani pentru toate cazurile de LE. Vârsta medie de debut este ușor crescută în cazul bărbaților (40,48 ani), comparativ cu cea a femeilor (37,38 ani). Vârsta de debut a LEA a variat între 3-69 ani, cu o vârstă medie la debut de 34,73 ani pentru toate cazurile de LEA. Vârsta de debut a LESa a variat între 13-53 ani, cu o vârstă medie la debut de 29,57 ani pentru toate cazurile de LESa. Vârsta de debut a LEC a variat între 15-71 ani, cu o vârstă medie la debut de 42,81 ani, mai mare decât media de vârstă a pacienților cu LEA sau cu LESa. Cazul de LE indus medicamentos inclus în lotul studiat a debutat la vârsta de 1 an și 5 luni a pacientei tratată cu acid valproic anterior instalării LE.

Este normal ca LEC să aibă o evoluție benignă, cazurile studiate fiind frecvent diagnosticate cu mult timp în urmă (15-20 ani și chiar 57 ani de evoluție înainte de data luării în studiu), chiar și unele dintre cazurile de LESa din lot au evoluat timp de 15-20 ani. Timpul de evoluție de 18-19 și chiar 39 ani până la includerea în studiu pentru LEA urmărite este rezultatul unui succes terapeutic, importante fiind adresabilitatea pacientului la medic și complianța acestuia la tratamentul instituit, cu ajustări corespunzătoare la evoluția clinică și paraclinică a fiecărui caz.

Dar diferența între vârsta pacienților la debutul LE și vârsta acestora la momentul introducerii în studiu nu rezultă numai din faptul că pacienții au fost corect diagnosticați cu mai mult sau mai puțin timp în urmă și au revenit în perioada studiului în Clinica Dermatologică pentru reevaluare a stării clinico-biologice, ci și din cauza adresabilității scăzute la medic în unele cazuri.

Pentru 9 pacienți cu LEA, timpul trecut de la apariția leziunilor cutanate și până la prezentarea la medic a fost de peste un an, motivele internării fiind reprezentate de apariția manifestărilor altor organe și sisteme decât pielea. Prezența doar a semnelor cutanate nu i-a deranjat nici pe 25 pacienți cu LEC și 2 cu LESa, timp de peste un an sau chiar mai mult de 2 ani până la internare. Fotosensibilitatea evidentă a acestor leziuni i-a determinat pe bolnavi să evite expunerea la soare și astfel s-au obișnuit cu reapariția plăcilor și placardelor eritematoase pe zonele fotoexpuse, în perioadele însorite. În același grup intră și pacienții care au fost greșit diagnosticați cu eczeme, tineea faciei etc și tratați

necorespunzător timp îndelungat. În toate aceste cazuri, evoluția leziunilor tegumentare a fost către instalarea cicatricei atrofice în centrul plăcilor eritemato-scuamoase.

Interesantă este menținerea constantă a raportului mediu de proveniență urban:rural > 1 în fiecare formă clinică a LE.

Repartiția procentuală pe profesii arată o mare pondere a persoanelor fără ocupație (casnice, șomeri) și a pensionarilor.

Durata medie de spitalizare a pacienților cu LE este exprimată prin raportul dintre numărul zilelor de spitalizare și numărul de internări și are valoarea numerică de 8,95 zile. Acest timp este necesar atât pentru a stabili diagnosticul de LE și forma clinică în care se încadrează cazul, cât și pentru a evalua morfologic și funcțional starea aparatelor și sistemelor care pot fi atinse de boală.

1.3.2. Aspecte etiopatogenice în cazurile urmărite

Antecedentele heredo-colaterale ale pacienților cu LE internați în clinică au fost nesemnificative. În literatură sunt menționate cazuri familiale de LES cu o frecvență de 10%⁴². Ereditatea s-a manifestat într-un singur caz cu LEC studiat. Mama pacientei a fost diagnosticată tot cu LEC cutanat. Totodată am constatat în familia unei paciente cu LEA existența unei nepoate cu diagnosticul de sclerodermie, afecțiune inclusă în aceeași categorie patogenică, ca și LE.¹⁸⁷

În toate formele clinice de LE se remarcă debutul bolii în cazul persoanelor de sex feminin în plină perioadă de fertilitate (17-46 ani pentru 80% dintre femeile cu LEA, 34 ani pacienta cu LESa și 15-46 ani la 63,41% femei cu LEC). Această situație este în concordanță cu ipoteza rolului în declanșarea LE a unor modificări ale *statusului hormonal*, estrogenii fiind implicați în stimularea răspunsului imun.

Se observă că LESa nu a debutat în nici un caz mai devreme de vârsta de 13 ani, iar LEC nu mai devreme de 15 ani. Faptul că nici un pacient nu a fost afectat de LESa și LEC înaintea pubertății poate determina discuții pe marginea implicării *endocrine* în etiologia acestor 2 forme clinice.

Modificările statusului hormonal care probabil au intervenit în producerea tulburărilor ciclului menstrual în 12 cazuri (5 LEA și 7 LEC) și în pericolul pierderii sarcinilor prin avort spontan în 12 cazuri (6 LEA și 6 LEC) sunt în concordanță cu constatările din literatură privind rolul perturbărilor hormonale în etiologia LE.

3 cazuri au prezentat hipotiroidie înainte de debutul LE, dintre care 2 cazuri cu LEA și 1 caz cu LEC.

Persoanele cu activitate profesională în aer liber, expuse *radiațiilor solare* sunt: muncitorii în sectorul agricol (câte 1 caz LEA și LESa și 2 cazuri LEC), muncitorii din sectorul forestier (1 caz LEA), paznicii în spațiu deschis (1 caz LEC), dar și o mare parte dintre pacienții fără ocupație (casnici, șomeri) sau pensionați, care afirmă că au cu precădere activități agro-zootehnice. Acestora li se adaugă persoanele pensionate, care au lucrat fotoexpus, fără protecție solară și care au remarcat apariția leziunilor eritematoase fotosensibile în puseele din antecedente, dar s-au adresat medicilor din Clinica Dermatologică tardiv, după terapii incorecte

și evoluție nesatisfăcătoare. Astfel trebuie menționați pacienții care au avut locul de muncă expus luminii solare, în diverse domenii: agricultură (5 cazuri LEA, 1 caz LESa, 1 caz LEC), construcții (1 caz LEA), macaragiu (1 caz LESa), mecanic auto (1 caz LEA). Frecvența crescută a LE la persoanele care lucrează în mediu expus radiației solare este un fapt bine stabilit și susține ipoteza că radiațiile UV au un rol determinant în apariția bolii/ puseelor de acutizare/ precipitarea exacerbarii acesteia.

Activitățile profesionale în încăperi neexpușe la soare sunt: personal sanitar (2 cazuri LEA, 2 cazuri LEC), vânzător (2 cazuri LEA), gestionar (1 caz LEC), contabil (2 cazuri LEA), țesătoare și muncitori în industria textilă (2 cazuri LEA, 1 caz LEC) și lăcătuș mecanic (2 cazuri LEA, 1 caz LEC), tâmplari (1 caz LEC), ceramiști (1 caz LEC).

O sinteză a numărului de cazuri care au lucrat în mediu expus radiațiilor UV înaintea declanșării LE și la debutul acestei afecțiuni arată procentul mare (71,42-78,57%) al acestor cazuri în fiecare dintre cele 3 forme clinice ale LE.

Un pacient cu LEA și 2 cu LEC sunt sudori, la care s-ar putea adăuga 1 turnător-formator cu LEA (*radiații infraroșii*), 4 pensionari foști sudori, cu LEC și 2 foști electricieni cu LEA. Este posibil ca *radiația luminoasă* emisă prin arderea gazelor de sudură sau în timpul producerii arcului electric să contribuie, la fel ca și radiațiile UV naturale, la instalarea LE cu manifestări cutanate.

Urmărind dinamica internărilor unice sau repetate ale celor 131 cazuri cu LE și grupând puseele diferitelor forme clinice de LE pe anotimpuri, se observă că procentul deținut de anotimpurile însorite (vara și primăvara), în care sprafețele cutanate sunt expuse radiațiilor UV, este mai mare (57,7%), față de cumulul procentual al celorlalte sezoane (42,3%). Toate formele clinice ale LE au o legătură strânsă cu intensitatea radiației solare din fiecare anotimp.

Dintre pacienții cu LE studiați, unii au prezentat *infecții virale și/ sau bacteriene* în antecedentele personale imediate dinaintea debutului afecțiunii sau puseelor ulterioare ale acesteia. Un procent mai mare al pacienților cu infecții virale în antecedentele imediate (hepatită virală C sau A, parotidită epidemică, herpes zoster) este deținut de cazurile cu LEC, în timp ce în cazul infecțiilor bacteriene (angină streptococică pultacee, faringo-amigdalită repetată, traheo-bronșite, tuberculoză pulmonară, pneumonie stafilococică, erizipel, celulită, limfangită, piodermite stafilococice) LEA este majoritar. Aceste date vin în sprijinul teoriei conform căreia infecțiile virale și bacteriene ar favoriza debutul LE sau ar contribui la exacerbaria afecțiunii în cazul LE deja instalat.

Afectarea femeilor în număr mare, la vârste care cuprind sfârșitul adolescenței, adultul tânăr sau matur, poate fi explicată și prin includerea între factorii potențial declanșatori ai LE: a *stresului fizic și psihic* crescut, a factorilor de mediu (ulei alimentar denaturat prin încălzire, aminer aromatice prezente în vopselele pentru păr, metale grele etc), a consumului crescut de medicamente care pot induce LE (barbiturice, co-trimoxazol, fenitoin, ibuprofen, unele contraceptive orale, penicilină, propranolol, cefalosporine, tetraciclină), a

modificării statusului hormonal (testosteron scăzut, creșterea nivelului seric de estriol, 16 α -hidroxi-estronă, prolactină), a expunerii frecvente și prelungite la lumina solară etc.

La 19 cazuri cu LE (10 cu LEA, 1 cu LESa și 8 cu LEC) au fost semnalate diferite tipuri de intervenții chirurgicale cu impact stresant.

Factorii chimici din mediul extern incriminați în declanșarea LE sau puseelor succesive, au fost evidențiați în anamneza a 43 cazuri LEA, în 5 cazuri LESa și 61 cazuri LEC (insecticide, pesticide, coloranți textili, materiale folosite în construcții, ceramică și tâmplărie, substanțe manipulate de operatorii chimiști sau în domeniul sanitar: substanțe chimice, contact direct cu medicamente, dezinfectanți, materiale stomatologice – oxid și clorură de zinc, plumb, mercur).

Fumatul și consumul de etanol sunt menționați în literatură ca factori potențial declanșatori ai LE, dar nu au fost întâlniți la un procent însemnat din cazurile studiate.

Acidul valproic a fost implicat în declanșarea *LE indus de medicamente*. Medicamentele sedative au fost incriminate în precipitarea apariției unui caz LEA, iar substanțele utilizate în practica stomatologică au indus apariția LEC la un dentist.

I.3.3. Afecțiuni precedente diagnosticului de LE cu manifestare cutanată

Alergiile cutanate au constat din: urticarie, dishidrozie, eczemă de contact la substanțe cu uz stomatologic și s-au manifestat la 5 cazuri LEA și 6 cazuri LEC. Un caz cu LEC a fost precedat de *pseudopelada Brocq*, iar 2 cazuri LEC de *keratoderma palmo-plantară*.

Afecțiunile osteo-articulare precedente LE au inclus: spondiloză dorso-lombară, discopatie lombară, hernie de disc, RAA, spondilită ankilopoetică, cervicartroză, poliartrită reumatoidă, anchiloză femuro-iliacă, fracturi multiple, ruptură de menisc, aparat ligamentar la nivelul genunchiului și au fost menționate în antecedentele personale patologice a 4 cazuri LEA și 12 cazuri LEC. *Afecțiunile renale* din antecedente au fost semnalate în 4 cazuri LEA și alte 4 cazuri LEC: pielonefrită, hidronefroză, litiază renală, boală polichistică hepato-renală. *Tulburările hematologice* (anemie feriprivă și carențială) au fost prezente la 2 cazuri LEC. Nu am constatat astfel de manifestări hematologice la cazurile cu LEA. *Afecțiunile hepato-biliare* au fost întâlnite la 15 cazuri LEA, 1 caz LESa și 15 cazuri LEC: hepatită acută sau cronică persistentă, agresivă, de etiologie virală, toxică sau etanolică, litiază biliară, colecistită cronică, dischinezie biliară, colecistectomie, sindrom dispeptic biliar. Fără a incrimina o relație de cauzalitate, în opinia noastră fiind considerate coincidențe, am constatat diferite *manifestări neuro-psiice* în antecedente la 1 caz LEA (sindrom vertiginos), 1 caz LESa (psihoză discordantă, schizofrenie paranoidă cu evoluție îndelungată) și 7 cazuri LEC (hemipareză stângă, lombosciatică, comoție cerebrală, frust sindrom piramidal bilateral, polineuropatie, neurastenii). 2 cazuri cu LEC au manifestat AVC cu 2-4 luni înainte de declanșarea unui nou puseu al LE. *Bolile gastro-intestinale* au afectat 7

pacienți cu LEA și 8 cu LEC: gastrită, ulcer duodenal, reflux gastro-esofagian de cauză organică, megacolon congenital. *Bolile cardiovasculare* (tahicardie sinusală, fibrilație atrială, infarct miocardic, BRD, cardiopatie ischemică dureroasă, angină pectorală, aritmie extrasistolică, IC, HTA, malformație arterio-venoasă cu sindrom de furt vascular hemisferic stâng și crize jacksoniene, insuficiență circulatorie vertebro-bazilară, tromboflebită profundă, varice și ulcer de gambă, stenoză aortică aterosclerotică) au fost menționate în antecedentele a 10 cazuri LEA, 2 LESa și 34 LEC. Interesarea *pleuro-pulmonară* (pneumonie bacteriană, tuberculoză pulmonară, bronșită acută, pleurezie bacilară) a fost semnalată la 6 pacienți cu LEA, 1 caz LESa și 2 cazuri LEC. *Afecțiunile dismetabolice și diselectrolitice* au fost reprezentate de: diabet zaharat (1 caz cu LEA și 3 cazuri cu LEC), dislipidemie (1 caz LEC), spasmofilie (1 caz LEC). *Boli ale aparatului reproducător* (chist ovarian, mastopatie fibro-chistică, avorturi spontane repetate, hemoragii intermenstruale, cicluri menstruale neregulate, prostatită acută) au precedat LE în 12 cazuri LEA și 9 cazuri LEC. *Afecțiunile oftalmologice* au fost remarcate la 1 caz LEA (sindrom Sjögren, cataractă senilă în evoluție) și 4 cazuri LEC (cataractă cu degenerescență maculară senilă, leucom cornean cu miopie forte, angiopatie hipertensivă a vaselor retiniene, xantelasmă).

Infecții repetate virale, bacteriene și fungice (amigdalite, parotidită epidemică, rino-sinuzite, tuberculoză, vulvo-vaginite, lues, candidoze cutaneo-mucoase, osteită, osteomielită, cistită, metroanexită, pelvi-peritonită, meningită, septicemie, perionixis stafilococic, tinea corporis, onicomicoză dermatofitică etc) au fost menționate în antecedente ale 15 cazuri LEA, 1 caz LESa și 13 cazuri LEC.

Tumori benigne și maligne (hemangiom hepatic, fibrom uterin, carcinom bazocelular, adenom de prostată, hemangiom laterocervical drept, sarcom Kaposi) au fost prezente la 4 pacienți cu LEA și la 3 cu LEC, fără a se putea stabili o relație de cauzalitate cu LE, deși unii autori au constatat o incidență crescută la bolnavii cu LE a carcinomului bazocelular, sarcomului Kaposi, comparativ cu incidența acestor boli în populația generală.^{175,147}

I.3.4. Manifestările clinice la internare și pe parcursul evoluției bolii

Diagnosticul de LEA a fost stabilit pe baza criteriilor majore și minore de diagnostic ale LES (ARA), la care s-a adăugat serologia pozitivă, uneori. Fiecare dintre cei 53 pacienți cu LEA luați în studiu a prezentat cel puțin 4 dintre aceste criterii majore de diagnostic, în cursul evoluției bolii.

Dintre criteriile ARA (1982), cel mai frecvent au fost constatate: eritemul și fotosensibilitatea (criteriile 1-3, în toate cele 53 cazuri), urmate al 5-lea criteriu (40 cazuri), al 9-lea (32 cazuri), al 10-lea (8 cazuri), iar cel mai rar au fost diagnosticați pe baza criteriilor 4 (10 cazuri) și 11 (11 cazuri). Criteriile minore de diagnostic prezente la pacienții cu LEA studiați: febră (16 cazuri), limfadenopatia (8 cazuri), sindromul Sjögren (1 caz), tromboflebită (2 cazuri).

Majoritatea pacienților s-au prezentat în clinică pentru leziunile cutanate, iar anamneza, examenul clinic complet, la care s-au adăugat explorările paraclinice, au inclus cazul în LEA cu atingere cutanată.

A fost interesantă urmărirea în dinamică a fiecărui caz de LEA din cauza simptomatologiei polimorfe, uneori cu evoluție imprevizibilă. Astfel, 2 cazuri au fost diagnosticate inițial, și tratate timp de 2-4 ani, ca dermatomiozită în Spitalul de Boli infecțioase din Iași, iar alte 5 cazuri au debutat cu eritem facial ca unică manifestare timp de mulți ani.³³²

7 cazuri au fost diagnosticate cu LESa cutanat pe baza aspectului clinic evocator: eritem centrifug sau discoid facial, asociat cu leziuni eritematoase inelare sau papulo-scuamoase pe trunchi, brațe, scalp, cervical; acromii reziduale; simptome, semne moderate ale atingerii sistemice, reduse ca număr.

Dintre pacienții cu LEC cutanat, 38 au prezentat manifestări sistemice discrete, corelate cu alte afecțiuni concomitente. Urmărirea dinamicii semnelor și simptomelor prezente la un moment dat în cursul evoluției bolii și corelarea aspectelor diferite îmbrăcate de tabloul clinic polimorf, a determinat medicul curant să schimbe încadrarea unui caz cu LEC care a avut ca manifestare predominantă eritemul centrifug al feței și să-l includă în grupul LESa, după 14 ani de evoluție. O situație similară am constatat și în cazul a 5 pacienți diagnosticați inițial ca LEC, la care debutul a fost doar cu manifestări cutanate care au durat 4-15 ani, acești pacienți fiind incluși ulterior în forma clinică de LES.^{12, 24, 41}

Eritemul cutanat a fost prezent în toate cele 131 cazuri urmărite, mai frecvent de aspect centrifug la nivelul feței (71,7%) în cazul LEA și de aspect inelar (85,7%) în cazul LESa. În cazurile de LEC, eritemul a îmbrăcat mai frecvent un aspect discoid la nivelul feței (87,1%).

Nu toate leziunile eritematoase au prezentat scuame deasupra. Scuamele au fost absente în toate cazurile aparținând formelor clinice de LEC profund, LEC tumidus și LE indus de medicamente, fără ca pacienții să fi decapat mecanic sau chimic eventuale scuame prezente anterior examenului clinic. Absența scuamelor este obiectivată și la examenul histopatologic prin hiperkeratoză cu ortokeratoză discretă, vizibilă doar macroscopic, situată deasupra unui epiderm atrofic, în unele cazuri de LES, LEC și LEC tumidus. Scuame aderente, subțiri sau groase, au acoperit plăcile și placardele eritematoase în 37 cazuri cu LEA, 5 cu LESa și 55 cu LEC. Aceste aspecte trebuie evaluate cu prudență, existând riscul erorilor de diagnostic, atât cu unele dermatoze cu eritem și fără scuame, cât și cu unele afecțiuni eritemato-scuamoase.

În timp, s-au instalat leziuni atrofo-cicatriceale în centrul plăcilor eritematoase cu evoluție îndelungată sau în multiple pusee. Astfel de leziuni au dezvoltat aproape jumătate din cazurile de LES și 68,25% dintre cele cu LEC.

Eritemul a afectat o suprafață redusă în LEA, 84,9% dintre pacienți având afectată mai puțin de 20% din suprafața corporală. 85,71% dintre bolnavii cu LESa au avut leziuni eritematoase extinse, peste 30% din suprafața corpului. 74,28% dintre cazurile de LEC au avut plăci sau placarde eritematoase limitate la mai puțin

de 10% suprafață corporală, iar 97,14% din LEC au afectat mai puțin de 20% suprafață corp. Cazul de LE indus de medicamente a avut eritem localizat pe o suprafață limitată (pomeți), mai mică de 10%.

Eritemul a avut o intensitate crescută în 47,17% dintre cazurile cu LEA, 50% LESa, în cele 2 cazuri cu LEC tumidus și cazul cu LE indus medicamentos. Majoritatea cazurilor de LEC (71,43%), 15,09% dintre cele cu LEA și 2 pacienți cu LEC profund au manifestat eritem de intensitate scăzută.

Eritemul foarte intens a fost prezent doar în 11,32% dintre pacienții cu LEA și în 14,28% LESa.

Eritem violaceu au prezentat: 26,42% cazuri LEA, 28,57% LESa, 6,35% LEC și 2 cazuri cu LEC profund.

83% dintre cazurile cu LEA, 57,14% LESa și 88,57% LEC au prezentat eritem facial. În LEA și LEC leziunile cutanate au afectat în special ariile expuse la soare, în timp ce 100% LESa a avut leziuni în jumătatea superioară a corpului, iar 57,14% cazuri cu LESa chiar și la membrele inferioare.

În LEA, eritemul a fost situat pe ariile expuse la soare (față 83%, decolteu 30,18%, fața dorsală a mâinilor 30,18%, membre superioare 37,73%, scalp 9,43%, pavilioanele urechilor 7,54%). Doar în 30,18% cazuri eritemul a fost extins și la nivelul trunchiului, iar în 26,42% cazuri și la membrele inferioare, fiind în marea majoritate, leziuni reduse ca număr. 26,42% dintre pacienții cu LEA au avut eritem palmar și plantar, ca semn al afectării sistemului vascular. Semimucoasele buzelor au prezentat eritem, eroziuni sau leucoplazie în 15,09% cazuri LEA.

La pacienții cu LESa, ariile cutanate cu aspect poikilodermic au fost extinse, pe trunchi (71,42% cazuri), față (57,14%), membre superioare (85,71%), fețe dorsale ale mâinilor (57,14%), membre inferioare (57,14%), decolteu (42,86%), palme și plante (42,86%), scalp, pavilioane și cervical (28,57%). Leziuni erozive și/ sau eritematoase au prezentat 28,57% cazuri.

Zonele eritematoase în LEC au fost reduse, ca număr și dimensiuni. Majoritatea cazurilor au prezentat eritem facial (88,57%). Plăci eritematoase au mai fost localizate pe: trunchi (31,43% cazuri), membre superioare (28,57% cazuri), scalp (27,14% cazuri), decolteu (21,43% cazuri), fețe dorsale ale mâinilor și urechi (câte 18,57% cazuri), membre inferioare (6 cazuri, dintre care 4 cu LEC profund localizat doar la membrele inferioare și fără leziuni faciale). 2 cazuri de LEC au avut plăci eritematoase la nivelul organelor genitale externe, iar 7 cazuri (10%) pe semimucoasele și mucoasele buzelor.

Eritemul a fost însoțit de edem în 43,40% cazuri cu LEA, în 57,14% LESa, 25,40% LEC, câte 2 cazuri LEC profund și tumidus (acestea din urmă având leziunile infiltrate). Edemul nu a fost prezent în cazul LE indus de medicamente.

Simptomatologia subiectivă a constat din prurit, usturime, durere, senzație de căldură locală și parestezii, și a afectat 28,30% cazuri cu LEA, 14,28% cazuri cu LESa și 22,86% cazuri cu LEC.

Pacienții cu LEA au prezentat în 71,70% cazuri eritem de centrifug, frecvența mare a acestui tip de eritem în LEA fiind în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

Eritemul inelar a fost prezent la 85,71% LESa, iar forma papulo-scuamoasă, cu leziuni de tip psoriaziform la un singur caz de LESa (14,28%).

Eritemul discoid a fost întâlnit frecvent (88,89%) la pacienții cu LEC, restul de 11,11% prezentând forma centrifugă („fluture”).

În cazurile de LEC profund, eritemul a îmbrăcat aspect centrifug în 80% cazuri, iar în 20% cazuri a fost discoid. LEC tumidus au manifestat 2 cazuri, unul cu eritem centrifug și altul cu eritem discoid, iar cazul de LE indus medicamentos a fost cu eritem centrifug.

Alte leziuni cutanate și mucoase, cu excepția eritemului, scuamei și atrofiei, au fost variabile ca număr și intensitate în diferitele forme clinice ale bolii. La pacienții cu LEA pe primul loc au fost leziunile reziduale hiper/ hipopigmentare (26,41%), urmate de telangiectazii, eroziuni, ulceratii și fisuri acoperite cu cruste (18,87%). 15,09% cazuri LEA au prezentat papule/ noduli eritematoși, iar 9,43% a fost procentul pacienților afectați de alopecie, respectiv de acrocianoză. 3 cazuri LEA (5,66%) au manifestat fenomen Raynaud cu ulceratii mici pe pulpele degetelor, câte 2 cazuri LEA (3,77%) leucoplazie și, respectiv, manifestări unghiale (unghii friabile, mate, cu modificări de culoare, striatii longitudinale, hiperkeratoză a patului unghial și onicoliză parțială), iar câte 1 caz: livedo reticularis, leziuni purpurice, xeroză cutanată. La pacienții cu LESa pe primul loc au fost leziunile reziduale hiperpigmentare/ hipopigmentare (71,43%), urmate de telangiectazii pe obraji, papule sau noduli eritematoși, eroziuni, ulceratii și fisuri acoperite cu cruste (câte 28,57%). Câte 1 caz de LESa (14,28%) a prezentat: leziuni purpurice, leziuni verucoase, hiperkeratozice, acrocianoză, leucoplazie, degete efilate, hipopiloizitate, eczematizare și, respectiv, manifestări unghiale (unghii friabile, mate, cu modificări de culoare, striatii longitudinale, hiperkeratoză a patului unghial și onicoliză parțială). La pacienții cu LEC, leziunile cutanate și mucoase asociate eritemului, scuamei și atrofiei au fost în număr și intensitate mai mare, probabil și din cauza evoluției îndelungate, fără manifestări la alte organe și sisteme, care nu au dat pacienților motive de îngrijorare. Pe primul loc au fost, de asemenea, leziunile reziduale hiperpigmentare/ hipopigmentare (25,71%), urmate de alopecie (20%) papule sau noduli eritematoși, iar în cazurile de LEC tumidus, chiar plăci eritemato-edematoase cu dezvoltare în profunzime (18,57%), apoi de eroziuni, ulceratii și fisuri acoperite cu cruste (12,86%), Telangiectaziile pe pomeți și manifestările unghiale (unghii friabile, mate, cu modificări de culoare, striatii longitudinale, hiperkeratoză a patului unghial, onicoliză parțială, platonichie și perionixis) au apărut în 10% și, respectiv, 8,54% cazuri LEC. 7,14% cazuri LEC au prezentat fenomen Raynaud cu ulceratii mici pe pulpele degetelor, iar 4,82% a fost procentul pacienților cu leucoplazie. Câte 2 cazuri cu LEC (2,86%) au manifestat hiperkeratoză palmo-plantară și, respectiv, leziuni verucoase, hiperkeratozice, iar

câte un caz de LEC au prezentat și: livedo reticularis, limbă scrotală, xeroză cutanată.

Simptomele generale au fost prezente la 100% pacienți cu LEA și au constat din: stare generală alterată, astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere în greutate, febră sau stare de subfebrilitate. *Manifestările musculare* au fost (39,62% LEA): mialgii, atrofie musculară, hipotonie, hipokinezie, scăderea forței musculare, iar *manifestările osteo-articulare* (75,47%): poliartralgii, osteoporoză, deformări articulare. *Manifestările renale* caracteristice nefropatiei lupice au fost evidențiate la 30,18% LEA, iar *manifestările cardiovasculare* (39,62% LEA) au fost reprezentate de: pericardită, miocardită, ICC globală, extrasistole, tahicardie, insuficiență mitrală, cardiomiopatie dilatativă, fibrilație atrială cronică, accident vascular ischemic, HTA). În cazul afectării renale și cardiovasculare, leziunile microscopice constatate la examenul anatomo-patologic sunt în discordanță cu manifestările clinice sărace.^{42, 85} *Manifestările respiratorii* (pleuro-pulmonare, tuse neproductivă, dispnee, raluri bronșice, sibilante și ronflante) au fost prezente în 24,53% LEA, iar manifestările neuro-psihice (18,87% LEA) au constat din: polineuropatie, sindrom nevrotic, tulburare depresivă reactivă, paretezii, astenie psihică, tulburări de memorie, nevralgii, obnubilare. Nici un caz de LEA nu a debutat prin manifestări pleuro-pulmonare. *Manifestările gastro-intestinale* au apărut la 11,3% cazuri LEA și au reprezentat: anorexie, greață, vărsături, disfație pentru solide și lichide, dureri abdominale, diaree, perforație intestinală. *Manifestări hematologice* (anemie, leucopenie, limfopenie, bicitopenie, trombocitopenie, pancitopenie) au prezentat 30,19% LEA, iar *tulburări ale țesutului reticuloendotelial* (adenopatie, hepato-splenomegalie) - 7,55% LEA, în timp ce *manifestări ORL* (hipoacuzie bilaterală) - doar 1 caz cu LEA. *Tulburările endocrine* au constat din: hipotiroidie (2 cazuri LEA), insuficiență ovariană și ovare polichistice, manifestate prin: sângerări intermenstruale și cicluri menstruale neregulate (5 cazuri cu LEA).

În LESa au fost prezente manifestări ușoare la mai multe organe și sisteme, în evoluția cazurilor urmărite, dar gravitatea afectării acestora nu a egalat-o pe cea din cazurile cu LEA. Totuși, 5 dintre pacienții cu LESa (71,43%) au fost internați frecvent în scopul evaluării periodice a stării de sănătate și a monitorizării terapeutice. Constatarea frecvenței crescute a acestor recăderi impune investigații suplimentare și necesită evaluări corespunzătoare. Nici unul dintre cazurile LESa nu a prezentat manifestări renale și nici tulburări endocrine.

Semnele și simptomele manifestate de pacienții cu LEC au fost atent notate și investigate paraclinic corespunzător. Acestea au determinat medicul curant, după 4-14 ani de urmărire, să includă în forma clinică de LESa sau LEA 6 cazuri de LEC. Alte 38 cazuri au prezentat: simptome generale (stare generală alterată, facies congestiv, astenie, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală, subfebrilitate, transpirații nocturne), manifestări neuro-musculare (adinamie, mialgii, cefalee, vertij, tulburări de memorie, junghi toracic, nevralgii), osteo-articulare (poliartralgii, deformări articulare), pleuro-pulmonare (pahipleurită,

dispnee, raluri bronșice), cardio-vasculare (fibrilație atrială, HTA), ORL (hipoacuzie, acufene), digestive (dureri abdominale, disfagie pentru solide și lichide, diaree, tranzit încetinit, hepatomegalie), adenopatie. Toate manifestările de mai sus au fost atribuite bolilor asociate LEC și fără importanță în evoluția bolii lupice.

I.3.5. Asocieri ale LE cu manifestare cutanată cu alte afecțiuni

Afecțiunile cutanate asociate LEA au fost afte bucale, eritem polimorf, sclerodermie în bandă, scabie (câte 1 caz), alergii cutanate: urticarie, prurigo (4 cazuri), iar cele asociate LEC au fost: psoriazis gutat, alopecia areata, urticarie și scabie (câte 1 caz), LESa i s-a asociat dermatita seboreică și scabia (câte 1 caz).

Bolile osteo-articulare asociate LEA și LEC: poliartrita cronică evolutivă, coxartroza, discopatia lombară, gonartroza, poliartrita reumatoidă, RAA și cronic.

Afecțiunile renale au fost asociate numai LEA: pielonefrită, IR uremică, boală renală cronică stadiul IV, litiază renală.

Bolile vasculare, datorate terenului sau vârstei avansate, au fost asociate LEA în 7 cazuri, iar LEC doar în 2 cazuri: insuficiență venoasă cronică, varice, ulcer varicos, hemoroizi, poliangieită, tromboflebită.

Obezitatea a fost prezentă la 2 pacienți cu LEC și câte 1 cu LEA și LESa. Alți 2 bolnavi cu LEC au manifestat *spasmofilie*.

Un caz cu LEA a fost diagnosticat și cu *fibrom uterin*, iar un caz cu LEC și *neoplasm de col uterin* a dezvoltat un *carcinom scuamocelular* pe una dintre leziunile eritematoase caracteristice LE, deși până la această dată LE nu este considerată afecțiune precarcinomatoasă.

Asocierea acestor boli explică vulnerabilitatea particulară a țesutului conjunctiv la bolnavii cu LE.

I.3.6. Profilul biologic al bolnavilor urmăriți

I.3.6.1. Modificări hematologice

În cazuistica luată în studiu s-a constatat prezența *anemiei* la 31,30% LE, 52,83% LEA, 28,57% LESa și 15,71% LEC. Conform clasificării anemiilor după numărul de hematii sau cantitatea de hemoglobină, 28,57% LESa și 15,71% LEC aveau anemie ușoară, 24,53% LEA anemie severă și 28,30% LEA anemie ușoară.

Leucopenia a fost prezentă la 25,19% LE, 43,40% LEA, 28,57% LESa și 11,43% LEC. Leucopenia apare în LE cu atingere sistemică, fiind rar remarcată în LEC cutanat fără modificări sistemice.^{450, 520, 960, 1053}

Modificările formulei leucocitare, frecvente mai ales în LEA, sunt: *eozinofilie*, *polinucleoză* și *limfopenie*.^{450, 520, 1053} Limfopenia, cu valori $< 1500/\text{mm}^3$, a fost prezentă la 10,68% LE, 15,09% LEA, 42,86% LESa și 4,28% LEC. Limfocitoza a fost constatată la 1 pacient cu LESa.

Trombocitopenia, cu valori $< 150.000/\text{mm}^3$, s-a constatat doar la 5 dintre bolnavii cu LEA studiați. Un caz LESa a prezentat un număr al trombocitelor sangvine la limita inferioară a valorilor normale.

Marker al afecțiunilor sistemice, VSH crescută a fost întâlnită la 77 pacienți cu LE, din care 38 cu LEA (71,70% din LEA), 3 cazuri cu LESa (42,86%) și la 36 pacienți (51,43%) cu LEC în puseele de evoluție ale bolii. Se observă că această modificare apare într-o proporție mare în rândul bolnavilor cu LE, indiferent de forma clinică. Desigur, VSH crescută nu este specifică bolilor de sistem, fiind înregistrată și în cazul reacțiilor inflamatorii, afecțiunilor degenerative, neoplaziilor, infarctului miocardic etc, dar la bolnavii luați în studiu a fost exclusă altă cauză decât LE. Valorile VSH au fost mai mari în cazul pacienților cu LE cu formele LEA și LESa decât în puseele evolutive ale LEC.

1.3.6.2. Modificări imunologice

Modificările imunologice au interesat 43 cazuri cu LEA, 4 LESa și 36 LEC. Aceste rezultate nu sunt complet concludente deoarece, în anumite perioade de timp, laboratorul de analize al spitalului nu a avut substanțele necesare prelucrării probelor biologice în vederea studiului tuturor acestor modificări. Deci rezultatele de laborator privind aceste manifestări nu vor fi analizate statistic, pentru a nu crea teorii false în ceea ce privește răspunsul imunologic la pacienții cu LE studiați. Procentele menționate sunt obținute exprimând numărul rezultatelor pozitive raportate la numărul de pacienți la care s-au lucrat probele biologice.

Ac *serici*, prezenți în titru mare la 22 pacienți cu LEA, au fost negativi în 18 cazuri LEA, iar 13 cazuri nu au fost investigate în acest sens.

Cel mai frecvent au fost prezenți ANA în titru mare (27,50% din cazurile LEA investigate). Când ANA au fost singurii Ac decelabili, pacienții cu LEA au prezentat caracteristici ale LE și ale afecțiunilor instalate ca rezultat al terapiei imunosupresive de lungă durată (candidoză bucală, infecții bacteriene cutanate, pitiriazis versicolor, gastrită, ulcer duodenal, vaginită candidozică, cervicită, HTA, glaucom cortizonic bilateral, osteoporoză cortizonică).

Într-un caz cu LEA, feminin, în vârstă de 3 ani, cu fatigabilitate și astenie marcată, cu diaree și hepatomegalie, prezența ANA a fost asociată cu prezența Ac anti-ADNdc (61,9UI/ml), celulele lupice, Ac anti-Ro și Ac anti-La fiind absenți. Un alt caz feminin, în vârstă de 25 ani, cu stare generală alterată, subfebrilitate, artralгии la nivelul articulațiilor mâinilor și hepatită activă, prezența ANA în titru de 1/40 a fost asociată cu prezența Ac anti-ADNdc (642UI/ml), Ac anti-Ro (18,6UI/ml) și Ac anti-La (15,2UI/ml).

Dintre cele 8 cazuri cu LEA și Ac anti-ADNdc prezenți în titru crescut, 6 au avut doar Ac anti-ADNdc modificați, iar 4 dintre acești pacienți au acuzat artralгии, asociate sau nu cu tumefacții articulare, osteoporoză.

Un caz de LEA (FO: 33227/2005), NM, feminin, în vârstă de 25 ani, cu fotosensibilitate crescută, cu o evoluție de 8 luni, la care faringita streptococică (exudat faringian: streptococ β -hemolitic) și clearance-ul creatininei de 170ml/min sunt singurele manifestări extracutanate, prezența Ac anti-ADNdc (25,9UI/ml) a fost asociată cu Ac anti-La (23,1UI/ml), și Ac anti-Sm (25,6UI/ml), în timp ce ANA, celulele lupice, Ac anti-Ro și Ac anti-Jo-1 au fost absenți. Unele studii afirmă că Ac anti-Jo-1 sunt absenți în LES.²⁶

Prezența concomitentă a Ac anti-Ro și anti-La în 4 cazuri LEA au coincis cu o fotosensibilitatea crescută,³⁷ și pot fi corelați cu tahicardie sinusală prezentă în unul dintre aceste cazuri.²²⁹ În acest din urmă caz, AA-R, feminin, în vârstă de 35 ani, cu LES (FO: 13401/2005), cu o evoluție a bolii de 4 ani, la care se asociază tahicardie sinusală și spondiloză dorso-lombară, prezența Ac anti-Ro în titru mare (139,7UI/ml) a fost concomitentă cu titrul crescut al Ac anti-ADNdc (85,6UI/ml), Ac anti-La, Ac anti-Sm, IgG, IgA și IgM, în timp ce fracțiunea C₃ a fost scăzută (34mg%), iar ANA și celulele lupice negative, ceea ce ne permite să presupunem o importantă dezordine imunologică.

Unui caz de LES (FO: 7925/2006), GA, feminin, 50 ani, cu o evoluție de 19 ani, care a prezentat titruri mari ale ANA (150UI/ml), Ac anti-La (135UI/ml), CIC (584U), în timp ce Ac anti-Ro și fracțiunea C₃ au avut valori normale, iar Ac anti-ADNdc au fost absenți, i s-au asociat HTA esențială și hemangiom hepatic.

Cele 3 cazuri de LEA cu Ac anti-Sm prezenți în titru semnificativ au acuzat cefalee moderată sau intensă. Unul dintre aceste cazuri, IV (FO: 37986/2004), masculin, cu debut la 41 ani, cu leziuni lupice pe scalp, trunchi și membre, cu astenie marcată, fatigabilitate, artralгии, inapetență, cefalee, parestezii, febră, dispnee, dureri abdominale spontane difuze, hepatomegalie, manevra Murphy pozitivă, a prezentat paraclinic o anemie marcată (hematii = 2.630.000/mm³, și hemoglobina = 7,3g%), VSH = 110mm/h și Ac anti-Sm = 134,4UI/ml, iar ANA și celulele lupice au fost absente. Acest pacient a fost investigat și diagnosticat cu anemie, fibroză pulmonară bilaterală, emfizem pulmonar, boală polichistică hepato-renală, polineuropatie. Unii autori afirmă că Ac anti-Sm apar în cazul afectării ușoare a SNC și în tulburări renale.¹⁰

Pacienta cu LES (FO: 1326/1996), FS-G, în vârstă de 27 ani, cu o evoluție a bolii de 2 ani, care a avut Ac antimitocondriali prezenți (1/80), concomitent cu anemie, eozinofilie (10%), VSH crescut (90mm/h), celule lupice prezente și creșterea titrului IgG (1884mg%), IgA (896mg%) și a C seric (600mg%), a avut absenți ANA, Ac antimușchi neted și Ac antivas. Investigarea completă a acestui caz nu a putut evidenția asocierea Ac antimitocondriali cu scleroza multiplă sau cu hepatita lopică așa cum susțin datele din literatură.^{136,143} Din antecedentele personale patologice, reținem: 2 sarcini oprite în evoluție, cu făt mort la termen și, respectiv, în luna a 5-a de sarcină și anemie autoimună, cu Ac la rece.

Ac serici prezenți în titru semnificativ la 2 pacienți cu LESa, au fost negativi în 2 cazuri LESa, iar 2 cazuri nu au putut fi investigate în acest sens.

Cazul de LESa (FO: 1120/1995), HI, masculin, 38 ani, cu ANA cu titru moderat crescut, a avut o evoluție de 15 ani, cu fotosensibilitate marcată a leziunilor cutanate eritematoase, edematoase și cu scuame aderente, de tip psoriaziform, cu eroziuni acoperite cu cruste, localizate pe față, buze, trunchi și antebrațe, asociată cu astenie, artralгии, dispnee, epigastralгии, cefalee intensă, somnolență. Paraclinic, acest pacient a mai prezentat creșteri ale: VSH (110mm/h), IgG (2320mg%), IgM (464mg%), celule lupice prezente, scăderea fracțiunii C₃ (48mg%), în același timp cu absența Ac anti-ADN, Ac antimușchi

neted și Ac antivas. A fost diagnosticat și cu: pleurezie fibrinoasă, BPOC, hepatită cronică, hemangiom hepatic.

Cazul LESa (FO: 35291/2005), CV, masculin, 61 ani, cu debut în urmă cu 8 ani, cu Ac anti-ADNdc prezenți în titru crescut (84,8UI/ml), asociat cu creșterea VSH (58mm/h), IgG (1884mg%), IgM (360mg%), IgA (436mg%), celule lupice prezente, dar ANA, Ac anti-Ro și Ac anti-La absenți, a prezentat leziuni cutanate eritemato-scuamoase, de tip inelar pe față, scalp, cervical, trunchi și brațe, iar ca manifestări extracutanate: poliartralgie, hemipareză stângă, hipoacuzie bilaterală moderată, infarcte cerebrale lacunare multiple, prin leziuni vasculitice, fiind diagnosticat concomitent cu: dermatită seboreică, HTA, cardiopatie ischemică cronică dureroasă, hipercolesterolemie, sindrom piramidal stâng post-AVC ischemic, tulburare afectivă depresivă, contractură Dupuytren. În literatură Ac anti-ADNdc sunt considerați markeri ai activității sistemice în LE, unele subgrupe generând modificări vasculare^{204, 213} și fiind frecvent însoțiți de creșterea Ac de clasă IgM anti-ADNdc și creșterea Ac de clasă IgG anti-ADNdc. Creșterea Ac de clasă IgM anti-ADNdc nu este asociată cu manifestări clinice specifice.²¹¹

Ac serici au fost prezenți cu titru semnificativ crescut la 5 pacienți LEC, negativi în 34 cazuri LEC, iar 31 cazuri nu au putut fi investigate în acest sens.

ANA au fost prezenți în titru semnificativ la 3 pacienți cu LEC, fără a fi asociați cu afectare renală.

Un caz cu LEC (FO: 9361/2006), SM, masculin, 47 ani, cu ANA pozitivi (47,8UI/ml) și celule lupice absente, fără alte modificări paraclinice notabile, a avut și alte boli asociate: ulcer gastric cu hemoragie digestivă superioară, colecistopatie cronică alitiazică și hepatită virală cronică cu virus C.

Unui alt caz cu LEC (FO: 2169/2006), FL, feminin, în vârstă de 44 ani, cu titru crescut al ANA (150UI/ml) și Ac anti-ADNdc (67,4UI/ml) și un VSH crescut (36mm/h), s-au asociat următoarele afecțiuni: ulcer gastro-duodenal, litiază biliară și renală bilaterală și HTA.

Al treilea caz cu LEC (FO: 360/2006), GR, feminin, de 50 ani, cu ANA prezenți în titru mare (71,3UI/ml), aparține formei clinice LEC profund (paniculită lupică). În acest caz, Ac anti-ADNdc au fost negativi, iar semnele și simptomele prezente nu au putut fi corelate cu LE, considerându-se că aparțin bolilor asociate: anemie carențială, osteoporoză, cardiopatie ischemică nedureroasă, HTA gradul II, polineuropatie periferică, nodul tiroidian în lobul stâng.

Cei 3 pacienți cu LEC și Ac anti-ADNdc prezenți (94-125,5UI/ml) nu au avut afectare renală. Bolile asociate acestor cazuri au fost: anemia feriprivă, insuficiența venoasă cronică clasă III CEAP, HTA, hepatită cronică persistentă, chist mamar drept, fibrom uterin, diabet zaharat tip II, infecții urinare repetate.

Cazul cu LE indus medicamentos de acidul valproic (FO: 19738/2006), HD-A, feminin, a manifestat o creștere ușoară a Ac anti-ADNdc (22,3UI/ml) și severă a Ac anti-ADNmc (627,8UI/ml). Pacienta în vârstă de 1 an și 5 luni, fără antecedente heredo-colaterale de LE, cu un hemangiom congenital laterocervical

drept, a avut un episod de laringită cu 1 lună în urmă pentru care a primit tratament cu acid valproic.

Nivelul *seric al CIC* poate crește în LES cu atingere renală. Determinarea CIC a relevat valori normale, chiar și la pacienții cu LEA și manifestări clinice și/sau paraclinice renale. Dintre cei 12 pacienți cu LEA și CIC crescute, doar 1 a prezentat concomitent fracțiunea C_3 a complementului scăzută și afectare renală. Pacienții cu LESa (3 cazuri) sau LEC (6 cazuri) și CIC crescute nu au avut semne sau simptome renale. Nu există o explicație adecvată pentru aceste aspecte particulare, discordante față de datele din literatura cercetată.

Scăderea *complementului seric total* poate apărea în cazul LES și a avut loc la 17 pacienți cu LEA, 2 cu LESa și 6 cu LEC. Scăderea valorilor acestei constante serice apare în special la cazurile de LE cu afectare renală, dar acest fapt nu a putut fi evidențiat în cazurile studiate. Deși acest parametru a fost relevat în cazurile noastre în absența afectării renale, pe viitor considerăm oportună efectuarea unei puncții-biopsii renale, în eventualitatea decelării unor lezuni minime renale.

În LES cu atingere renală ar trebui să se constate o scădere a *fracțiunilor complementului seric* (C_5 , C_4 , C_3). În lotul studiat s-au constatat valori scăzute în 17 cazuri LEA, în 2 cazuri LESa și în 6 cazuri LEC. La pacienții cu LEA și manifestări renale (16 cazuri) valorile C_3 au fost normale (14 cazuri) sau crescute (2 cazuri). Dintre pacienții cu LESa cu valoare scăzută a C_3 , unul a prezentat manifestări clinice cardiace și hepatice, iar celălalt manifestări pulmonare și hepatice.

Celulele lupice au fost prezente la 15 pacienți cu LEA, 3 LESa și 21 LEC, prezența lor constatându-se doar în perioada de activitate. În perioadele de remisiune și la bolnavii aflați sub tratament specific, celulele lupice nu sunt prezente, spre deosebire de VSH care este în permanență accelerată, chiar și după dispariția semnelor clinice, permițând aprecierea evoluției bolii lupice.

Dintre cei 15 bolnavi cu LEA la care fenomenul lupic a fost prezent, 4 erau în perioada de debut (la stabilirea diagnosticului bolii), iar în celelalte 11 cazuri, celulele lupice au fost prezente după o perioadă de întrerupere a tratamentului general. Toate cele 3 cazuri de LESa au prezentat celule lupice în sângele circulant în timpul unui puseu evolutiv al bolii, fără ca acestea să fie decelabile la debutul bolii. Dintre cei 21 pacienți cu LEC, 4 au manifestat fenomenul lupic la debutul bolii (3 cazuri LEC profund și 1 caz LEC discoid al feței), iar la 8 cazuri acesta a fost prezent doar în timpul uneia dintre recăderile bolii.

Ig serice au valori crescute în LES. Dintre fracțiunile proteice imune ale γ -globulinelor, obținute prin imunoelectroforeză, mai importante pentru LE sunt IgG (cu origine limfoplasmocitară și suport principal al Ac în organism), IgA (cu aceeași origine și secretate prin sucuri digestive și lacrimi) și IgM (care predomină în lichidele intravasculare și conțin în special Ac neinfecțioși: aglutinine anti-Rh, aglutine la rece, properdină etc). IgD nu au activitate de Ac, iar Ig E (reagină) este prezentă în alergii.

La 31 dintre pacienții cu LEA, 4 cu LESa și la 23 cu LEC, Ig au avut valori crescute. Pentru fiecare caz LEA sau LESa au fost crescute valorile a cel puțin două categorii dintre Ig A, G și M.

În cazul pacienților cu LESa, s-au constatat valori crescute ale IgG concomitent cu IgM în toate cele 4 cazuri investigate, 3 dintre acestea fiind asociate și cu creșterea IgA.

Dintre cei 23 pacienți cu LEC, 19 au avut valori crescute ale IgG, asociate cu creșteri ale IgA sau IgM. În 47 cazuri LEC nu au existat modificări ale Ig.

Reacțiile serologice pentru sifilis au fost slab pozitive în 3 cazuri LEC. Doar pacienta LV, de 68 ani, cu 1 an de evoluție a LEC (FO: 509/2005), a prezentat RPR slab pozitiv și TPHA pozitiv (++) și a fost diagnosticată cu sifilis latent recent. La alte 2 cazuri: o pacientă LV, de 43 ani, cu LEC (FO: 11255/2005) evoluând de 1 an, care a manifestat RPR fals slab + și un bărbat, IG, de 71 ani, cu LEC discoid fix (FO: 24583/2001) evoluând de 16 ani, care a avut TPHA fals +, testele au fost negative după repetare la 3 zile, ceea ce a exclus diagnosticul de sifilis. Toate celelalte 129 cazuri investigate au avut reacțiile VDRL, RPR sau TPHA negative.

FR seric și reacția Waaler Rose sau reacția latex au fost pozitive la 3 pacienți LEA și 1 caz LEC.

I.3.6.3. Modificări biochimice

Valoarea *proteinelor totale* serice a fost crescută (94,1 g/l) la un pacient cu LEA și a fost normală pentru celelalte cazuri, indiferent de forma clinică a LE.

Raportul serine/ globuline a fost < 1 (inversat) în 11 cazuri LEA, 4 cu LESa și 2 cu LEC.

Electroforeza *proteinelor serice* a fost făcută la toți pacienții studiați, dar valori anormale ale acesteia s-au găsit doar la 17 cazuri LEA, 4 LESa și 3 LEC.

Albuminele serice au avut valori scăzute la câțiva pacienți: 10 cu LEA (18,87%), 4 cu LESa (57,14%) și 1 cu LEC (1,43%). La o pacientă cu LEA s-au constatat valori crescute ale serinelor și valori scăzute ale γ -globulinelor, situație inversă față de ceilalți pacienți cu LES investigați.

α_1 -globulinele au avut valori crescute la 10 bolnavi cu LEA, 4 cu LESa și la 3 cu LEC. O pacientă cu LEA a prezentat o valoare a α_1 -globulinelor la limita inferioară a normalului. Un pacient cu LESa a avut o valoare mult crescută (10,2%) a α_1 -globulinelor și a celorlalte globuline: α_2 (14,3%), β (16,4%), γ (24,6%), concomitent cu scăderea serinelor (34,5%).

α_2 -globulinele au fost crescute în 3 cazuri de LEA (5,66%), 2 cu LESa (42,86%) și 2 cu LEC (2,86%). La celelalte determinări, pentru restul pacienților, valorile α_2 -globulinelor au fost normale.

β -globulinele au înregistrat valori scăzute la 7 pacienți cu LEA (13,20%), și la 1 cu LESa (14,28%). La un bolnav cu LEA valorile β -globulinelor, α_1 -globulinelor și serumalbuminelor au fost scăzute concomitent cu creșterea importantă a valorii

γ -globulinelor (32,03%). Un pacient cu LEC, a prezentat o valoare scăzută a β -globulinelor (6,8%), concomitent cu creșterea valorii γ -globulinelor (22,4%).

γ -globulinele au avut o pondere ridicată în rândul proteinelor serice totale în toate determinările electroforetice, cu excepția a 2 cazuri (1 LEA, 1 LESa) în care γ -globulinele au avut valori la limita inferioară a normalului. Cazul cu LEA și valori scăzute ale γ -globulinelor a înregistrat concomitent o creștere a ponderii seralbuminelor, iar în cazul cu LESa scăderea γ -globulinelor s-a asociat cu scăderi ale seralbuminelor și α_1 -globulinelor și creșterea valorii β -globulinelor.

1.3.6.4. Examenul urinar

Examenul sumar de urină a evidențiat prezența glucozei în 1 caz LEA și 1 caz LESa (vârsta de 40, diabet zaharat non-insulino-dependent, glicemia 2,26g%). Prezența albuminelor a fost evidențiată în 7 cazuri LEA (toate cu semne clinice ale atingerii renale), 2 cazuri LESa și 1 caz LEC (fără manifestări renale).

Examenul sedimentului urinar a semnalat prezența hematuriei, leucocituriei microscopice, a cilindrilor (hematici, epiteliali), sărurilor amorfe (oxalați de calciu, carbonați de calciu etc). Numai la 2 bolnavi cu LEA, cu manifestări renale în antecedente, nu au fost constatate anomalii ale examenului sedimentului urinar în perioada de acalmie dintre recăderi, concomitent creatinina și ureea serică având valori normale. Aceste aspecte reflectă probabil rezultatul eficienței terapiei imunosupresive care a blocat evoluția leziunilor renale, posibil de intensitate minimă.

Hematuria microscopică a fost prezentă la examenul sumar de urină sau prin proba Addis în 18 cazuri de LE, hematiile fiind frecvente pe câmpul microscopic la 14 cazuri LEA cu manifestări renale, 1 cu LESa și 3 cu LEC fără manifestare renală, în contextul altor afecțiuni asociate LE (pielonefrită, litiază renală, cistită).

Leucocituria a fost înregistrată la 10 pacienți cu LEA, 1 cu LESa și 2 cu LEC. Într-un caz cu LEA, leucocituria a fost macroscopică, iar în alt caz s-a remarcat și prezența unei flore microbiene bogate. Valori crescute ale leucocituriei microscopice au fost prezente în 5 cazuri LEA și 1 cu LESa.

Frecvența crescută a *cilindruriei* a fost constatată la 4 pacienți LEA, 1 LESa și 2 LEC. Prezența sărurilor urinare a fost semnalată la 3 cazuri LEA și 1 LESa.

În managementul bolii lupice sunt utile determinările *creatininei* și *ureei* în ser și urină, care cresc Creatinina în cazul în care se instalează atingerea renală cu evoluție spre IR. La câte 3 cazuri de LEA și, respectiv, LEC, la care nu s-au evidențiat clinic tulburări ale funcției renale, uremia a prezentat valori crescute, creatinina fiind normală, având ca posibilă cauză un regim hiperproteic, catabolism proteic exagerat (stare febrilă, polinucleoză, VSH crescută). Creatinemia și creatinuria au fost crescute la alte 4 cazuri, fără a se asocia nefritei lupice.

1.3.6.5. Examenul biochimic complementare

Deși valorile *fibrinogenului seric* au fost raportate constant crescute în LE în literatura studiată, acest aspect a fost surprins numai la 2 pacienți în cazuistica noastră (1 LEA, 1 LESa), asociat în ambele cazuri cu VSH crescut (80 mm/h LEA și 50 mm/h LESa). În cazul cu LESa s-a adăugat bilirubinemia crescută (6,2 mg%), iar în cel cu LEA fenomen lupic și PCR (3300 mg%), valori crescute ale IgG, C seric, α_2 și γ -globuline. PCR a fost prezentă (> 6 mg/l) la 7 bolnavi cu LEA, la 2 cu LESa și la 1 cu LEC. PCR a avut valori mult crescute (330 mg/l), la un bolnav cu LEA, la care s-a constatat și fibrinogenemie crescută.

ASLO a depășit 200UI/ml în 12 cazuri de LEA, 5 cu LESa și 3 cu LEC.

Crioglobulinele au fost prezente, cu titrul de 1/128 la un pacient, BR, 46 ani, cu LEA (FO: 1853/1995). Frecvența apariției crioglobulinelor este mai mică în LES decât în LEC și se presupune că ar avea o legătură cu instalarea sindromului Raynaud, care nu s-a manifestat la acest pacient.

Dozările enzimactice ale *transaminazelor glutamo-piruvică* (TGP) și *glutamo-oxalacetică* (TGO) au evidențiat valori crescute ale TGP la 13,20% LEA, 42,86% LESa și 15,09% LEC, iar ale TGO la 9,43% LEA, 28,57% LESa și 7,14% LEC. TGO și TGP au depășit 40 UI/l și în cazul cu LE indus medicamentos. La pacienții cu LEA și cu valori crescute ale TGP și TGO s-au înregistrat concomitent și creșteri ale VSH, γ -globulinelor, IgG, Ig A, eozinofilelor și au fost prezente celulele lupice în periferie. În unul din cazuri ANA au fost prezenți cu titrul de 1/80, iar în altul au apărut manifestări musculare (mialgii) și renale (oligurie, albumine prezente la examenul sumar de urină, hematii și leucocite frecvente la examenul sedimentului urinar). Unul dintre pacienții cu LESa (CV, 53 ani, FO: 23811/1997) prezenta o valoare ușor crescută a TGP, asociată cu fibrinogenemie și bilirubinemie peste valorile normale. Aceste rezultate indică o posibilă afecțiune hepatică. Cel de-al 2-lea bolnav cu LESa (BV, 40 ani, FO:1022/1996) prezenta o valoare ușor crescută a TGO și valori mari ale TGP (56-165 UI), concomitent cu hiperglicemie (2,26g%), ca expresie a afectării hepatice cronice și a diabetului zaharat tip II. Creșterea TGO poate fi datorată și tulburării funcționale miocardice de etiologie etilică. Un pacient cu LEC (TG, 35 ani, FO: 32967/2003) la care s-au înregistrat valori anormale ale transaminazelor nu a prezentat alte modificări asociate. Aceste anomalii enzimactice atrag atenția asupra unei posibile afecțiuni hepatice sau renale și impun o monitorizare mai atentă a tratamentului. De altfel, la un caz cu LEC (RV, masculin, 58 ani, 367/1996) la care s-au găsit valori crescute ale TGP și TGO s-a constatat și hepatomegalie. În alt caz cu LEC (MV, masculin, 45 ani, FO: 31265/1997) care a prezentat TGP crescută și TGO cu valoare normală, au fost evidențiate manifestări renale (loje renale dureroase, disurie).

I.3.7. Explorări complementare în LES

ECG a evidențiat modificări (BRD, tahicardie sinusală, fibrilații atriale, aritmie extrasistolice, infarct miocardic, cardiomiopatie dilatativă, ICC, modificări ischemice de fază terminală) la 7 bolnavi cu LEA, 2 cu LESa și 3 cu LEC.

Ecocardiografia a confirmat afectarea cardiacă (pericard parietal îngroșat, calcificare a inelului valvular mitral, regurgitare tricuspidiană, aspect de pericardită fibrinoasă, lichid pericardic) în 3 cazuri LEA, 1 LESa.

Radiografia a relevat leziuni pulmonare (opacitate segmentară/ lobară, pleurezie, pahipleurită, emfizem, scleroemfizem, fibroză, tuberculoză), cardiace, vasculare (opacitate cardiacă, ștergerea arcurilor siluetei cardiace, ateromatoză aortică) sau osoase (spondiloză toracală etc) la 9 cazuri LEA, 1 LESa și 9 LEC.

Radioscopia baritată a fost efectuată în 7 cazuri, din care 5 (3 LEA, 2 LEC) au prezentat modificări (relief gastric, bulb duodenal deformat, gastroduodenită).

Bronhoscopia a fost indicată în urma unei radiografii neconcludente în 1 caz cu LEA (AM, masculin, 66 ani), permițând depistarea unei pneumonii bacteriene.

Ecografia abdominală a precizat existența manifestărilor hepato-biliare (hepatomegalie, steatoză, hiperreflectivitate difuză, omogenă, nodul hiperecogen, colecist cu pereți îngroșați), renale (imagini hiperreflectogene, cu con de umbră posterior, corespunzător litiazei renale) la 15 pacienți LEA, 2 LESa și 6 LEC.

Examenul ORL a arătat modificări în 4 cazuri LEA, 1 LESa (congestie faringiană, hipoacuzie bilaterală, acufene, angină eritemato-pultacee, corn cutanat).

Examenul oftalmologic a fost util (angiopatie HTA, cataractă cortizonică) în 2 cazuri din lotul de pacienți studiat (1 LESa, 1 LEC).

Electromiograma a precizat o latență de apariție a răspunsului reflex și motor, concomitentă cu o viteză de conducere senzitivă scăzută, la 1 caz LEC și sindrom polineuropatic, sindrom neurastenic și spasmofilie.

Informațiile oferite de aceste ultime metode de investigație ne-a permis să confirmăm diferite atingeri organe din cadrul LES.

I.3.8. Aspecte histopatologice în lotul studiat

I.3.8.1. Microscopia optică

Examenul histologic prin metode convenționale, efectuat asupra pieselor de biopsie cutanată (76 cazuri), musculară (1 caz) sau ganglionară (1 caz), a confirmat diagnosticul clinic, aducând precizări asupra timpului evolutiv al leziunilor cutanate. Rezultatele obținute fac obiectul unui studiu detaliat în această teză.

I.3.8.2. Imunohistochimia

Imunomarcarea cu cei 6 markeri utilizați a fost evidentă pe secțiunile alese pentru studiul IHC, rezultatele fiind prezentate amănunțit, separat.

I.3.8.3. Imunofluorescența directă

Examenul de IFD a relevat imagini cu depozite IgG dispuse liniar, în bandă, în lungul membranei bazale. Rezultatele IFD, de asemenea, sunt prezentate separat în teza de față.

I.3.9. Considerații privind terapia LE cu manifestare cutanată

I.3.9.1. Tratamentul LEA cu manifestare cutanată la pacienții studiați

I.3.9.1.A. Tratament general al LEA

Corticoterapia generală a fost medicația de primă intenție în 49 cazuri LEA și a remis puseul evolutiv fără nici o excepție. La 98,45% LEA s-a administrat de la început δ -cortizon, în doză de atac 0,5-1,5 mg/kg corp/ zi, per os, în funcție de gravitatea manifestărilor clinice și paraclinice ale disfuncției diverselor organe și sisteme afectate, doza fiind menținută până la ameliorarea simptomelor, apoi redusă progresiv, cu aproximativ 5mg/ săptămână până la o doză de întreținere, care a reprezentat cantitatea minimă administrată care controlează afecțiunea.

Prednisonul a fost administrat concomitent cu protectoare gastrice, preparate de calciu, anabolizante și KCl. În 1 caz, la care s-au asociat leziuni urticariene, s-a administrat hemisuccinat de hidroclortizon (50 mg/ zi, iv, 9 zile). În alte 2 cazuri s-a folosit un alt preparat de δ -cortizon: Soluprednol, iar în alte 2 cazuri, Solumedrol, asociate, de asemenea, cu Dicarbocalm, Decanofort și KCl. Metilprednisolonul, administrat parenteral, "în bolus" (1g în perfuzie iv de 30 min, câte 1 perfuzie/ zi, timp de 3 zile consecutiv), cu monitorizare ECG pentru evitarea instalării aritmiilor, nu a fost indicat la nici unul dintre pacienți.

Ca medicație citostatică imunosupresivă, azathioprina a fost administrată în asociere cu Superprednol, la 2 pacienți cu LEA din acest lot, în unele pusee cu semne și simptome grave și refractare la tratamentul numai cu corticosteriod, scăzând astfel dozele fiecărui medicament asociat.

Antimalaricele de sinteză (hidroxiclorochina) au fost administrate de primă intenție la 4 cazuri LEA, dar rezultatele nesatisfăcătoare din 2 cazuri au determinat schimbarea conduitei terapeutice, cu instituirea corticoterapiei cu prednison.

În alte 2 cazuri LEA, corticosteroizii administrați sistemic au indus instalarea de reacții adverse semnificative, care au justificat alegerea antimalaricelor de sinteză pentru continuarea tratamentului.

Tratamentul LEA poate include și alte medicamente (clofazimină, thalidomidă, sulfone, interferon α -2A), asocierea plasmaferezei cu medicația corticosteroidiană sau imunosupresivă, cu citostatice (ciclofosfamida), dar în cazul lotului studiat nu s-a recurs la aceste metode.

Tratamentul general a inclus și medicamente necesare ameliorării altor boli sau simptome asociate LEA: AINS pentru manifestările articulare apărute în cadrul puseelor de exacerbare, antihipertensive, medicația pentru manifestări cardiace etc.

Vitamina PP a fost administrată pentru rolul său fotoprotector.

I.3.9.1.B. Medicația topică (locală) a LEA

Tratamentul topic al LEA include corticosteroizi topici, corticosteroizi intralezionali, preparate fotoprotectoare (împotriva radiațiilor ultraviolete A și B).

Corticoizii topici cu potență moderată au fost utilizați în LEA ca adjuvanți ai corticoterapiei sistemice: methyl-prednisolonum aceponat (15 cazuri), 17-butilat hidroclortizon (13 cazuri), flumetasonum (10 cazuri), hidroclortizon acetat (9 cazuri), mometasonum furoate (9 cazuri), betametazonă dipropionat (3 cazuri),

clobetasol propionate (4 cazuri), triamcinolon acetonid (3 cazuri), clobetasolum (2 cazuri), fluticasonum (1 caz), fără efecte secundare. În cazul unui eșec terapeutic, se pot folosi corticosteroizii topici cu potență mare, dar efectele secundare (hipertrichoză, telangiectazii, atrofie cutanată, dermatită rozaceiformă periorală, efecte sistemice după aplicare timp îndelungat pe suprafețe cutanate întinse) apar mai repede, cu intensitate crescută. Pansamentele ocluzive cresc eficiența corticosteroizilor. Corticosteroizii intralezionali nu au fost administrați pacienților studiați.

Preparatele fotoprotectoare topice, conținând hidrochinonă (loțiune), oxid de titan, au fost indicate pacienților cu LEA.

Crioterapia a fost aplicată la 2 pacienți cu LES cu leziuni extinse, pentru a se limita evoluția acestora.

I.3.9.1.C. Tratamentul chirurgical al LES

Transplantul de păr pentru alopecie, procedeele chirurgicale de îndepărtare a cicatricelor (excizia, dermabraziunea), chirurgia laser, autogrefele epidermice/ implantarea de pigment pentru hipopigmentația reziduală, "peeling"-ul chimic pentru hiperpigmentație, sunt metode de perspectivă, neaplicate pacienților cu LE studiați.

I.3.9.1.D. Educația medico-sanitară a pacienților cu LEA și prevenirea puseelor evolutive ale bolii:

Educația pacienților a inclus discuții despre evoluția în timp și prognosticul bolii, modalitățile de prevenire a puseelor de exacerbare: evitarea expunerii la lumina solară, folosirea fotoprotectoarelor dacă expunerea la soare este necesară, evitarea stresului fizic și psihic, interzicerea consumului de medicamente care pot induce puseele evolutive ale LE. S-au precizat manifestările care sunt efecte secundare ale medicației prescrise și posibilele manifestări cauzate de boală. Psihoterapia a fost un adjuvant al tratamentului medicamentos. Repausul la pat în formele acute ale LE și evitarea oricărui efort fizic, în special în timpul puseelor evolutive, au fost indicate. A fost recomandat machiajul corector cu preparate cosmetice.

I.3.9.2. Tratamentul LESa la pacienții studiați

I.3.9.2.A. Tratament general al LESa

Corticoterapia generală (asociată cu protectoare gastrice, KCl, calciu) a fost indicată ca primă alegere în 2 cazuri LESa, cu simptome generale și manifestări extracutanate importante, cu doză de atac 30-75 mg/ zi, în funcție de greutatea pacientului și de gravitatea modificărilor clinice și paraclinice, cu scădere progresivă a dozei după ameliorare, până la o doză de întreținere minimă. Schema terapeutică a fost reluată de câteva ori în cursul evoluției bolii deoarece expunerea la soare sau întreruperea bruscă a corticoterapiei au declanșat câteva pusee evolutive.

Inițial s-a administrat corticosteroid topic (1 caz LESa) sau hidroxiclorochin per os (alte 2 LESa), dar evoluția nefavorabilă a leziunilor cutanate și a semnelor

și simptomelor sistemice a determinat schimbarea conduitei terapeutice, instituind corticoterapie generală (Prednison, 1 mg/kg corp/zi și scădere progresivă a dozei).

2 cazuri LESa au beneficiat de terapie generală cu hidroxiclorochin (inițial 600-800mg/ zi, cu scădere treptată la doza de întreținere de 200mg/ zi). Vitamina PP a fost administrată în 2 cazuri LESa (nu la pacientul cu diabet zaharat).

Pentru manifestări articulare, 2 cazuri LESa au primit betamethazonă sau AINS (indometacinum). Manifestările cardiace (ICC, cardiomiopatie dilatativă și fibrilație atrială) asociate unui caz LESa au necesitat administrare de digoxin, nitromint, aspacardin, dipiridamol și furosemid. Un caz, cu ușoară HTA (posibil efect secundar al terapiei cu Prednison), a primit brinerdin și nifedipin.

Sulfonele (dapsona) nu au fost folosite.

I.3.9.2.B. Medicația topică a LESa

Tratamentul topic a fost asociat celui general în 6 cazuri cu LESa și a inclus dermatocorticoizi și ecrane fotoprotectoare.

Un caz cu LESa a tratat maculele eritematoase fotosensibile, situate pe față, trunchi și membrele superioare, după 2 ani de evoluție, cu methyl-prednisolonum aceponat topic, inițial 2 aplicații/zi și ulterior 1 aplicație/zi, care a determinat remisiunea eritemului pentru 5 luni. O reaparitie a leziunilor după expunere la soare, cu manifestări extracutanate semnificative a determinat instituirea terapiei generale cu Prednison 30mg/zi, cu scăderea treptată a dozei și asociată cu medicație adjuvantă. Corticosteroizii topici administrați pacienților cu LESa, cu rezultate satisfăcătoare, au fost: hydrocortisonum 17-butirat, hidrocortizon acetat, methyl-prednisolonum aceponat, mometasonum furoate (câte 3 cazuri), flumetasonum (2 cazuri), fluticasonum (1 caz), betametazonă dipropionat (1 caz).

Pacienților cu LESa li s-a recomandat utilizarea regulată a fotoprotectoarelor topice care conțin oxid de titan.**I.3.9.2.C. Educația medico-sanitară a pacienților cu LESa și prevenirea puseelor evolutive ale bolii:** aceleași metode ca și în cazul LEA.

I.3.9.3. Tratamentul LEC la pacienții studiați

I.3.9.3.A. Tratament general al LEC

13 cazuri LEC au primit antimalarice (9 - hidroxiclorochină, 3 - clorochin, 1 - la debut hidroxiclorochin și apoi clorochin), cu o evoluție bună a bolii.

Corticosteroizii au fost indicați de primă intenție la 5 cazuri LEC (prednison - 3 cazuri, 30-60 mg/ zi; solumedrol - 1 caz; medrol - 1 caz). La 4 dintre cele 5 paciente cu LEC profund a fost necesară terapia sistemică prednison.

Azathioprina (50mg/zi) a fost administrată la o pacientă, în asociere cu solumedrol, pentru simptomatologie și semne clinice polimorfe datorate bolilor asociate LEC (HTA, ulcer gastro-duodenal, litiază biliară și renală bilaterală).

I.3.9.3.B. Medicația topică a LEC

Tratamentul topic al LEC a însoțit corticoterapia generală (5 cazuri) sau antimalaricele de sinteză (13 cazuri) sau a fost administrat singur (44 cazuri) și a

rezolvat problemele cutanate, fără tratament general. Corticosteroizii topici au fost unguente și creme pentru leziunile cutanate: methyl-prednisolonum aceponat (19 cazuri), hidroclortizon 17-butilat (17 cazuri), mometazonă furoat (15 cazuri), hidroclortizon acetat (14 cazuri), flumetazonum (13 cazuri), clobetasol propionat (5 cazuri), fluocinoloni acetamidum (4 cazuri), clobetasolum (2 cazuri), triamcinolon S (2 cazuri, dintre care 1 LEC bulos), fluocortolonum, betametazonă dipropionat și furoat de mometazonă soluție pe mucoasa bucală (câte 1 caz). Tratamentul topic al LEC profund a însoțit corticoterapia generală în 4 cazuri, iar în 1 caz a ameliorat singur semnele cutanate: mometazonă furoat, pivalat de flumetazon, triamcinolon (câte 1 caz), hidroclortizon 17-butilat, methyl-prednisolonum aceponat (câte 2 cazuri). Cazurile cu LEC tumidus au fost tratate cu hidroclortizon 17-butilat.

Unui pacient cu LEC i s-a recomandat topic fotoprotectoare începând cu lunile de primăvară, aceasta fiind unica indicație terapeutică. Fotoprotecția a fost recomandată tuturor pacienților cu LEC.

Tratamentul leziunilor cronice a inclus aplicații de zăpadă carbonică (6 pacienți) și electrocauterizarea (1 caz).

I.3.9.3.C. Educația medico-sanitară a pacienților cu LEC și prevenirea puseelor evolutive ale bolii: prin aceleași metode ca și în cazul LEA.

I.3.9.4. Tratamentul LE indus medicamentos a constat din renunțarea la administrarea acidului valproic și aplicații locale de methyl-prednisolonum aceponat, apoi hidroclortizon 17-butilat.

I.3.10. Evoluția în timp a cazurilor urmărite

Starea pacienților cu LE studiați s-a ameliorat, fiind externați cu leziunile cutanate și mucoase în remisiune și cu manifestările sistemice aflate sub control terapeutic, cu excepția unui singur caz cu LEA care a decedat.

Urmărirea pacienților cu LE studiați a inclus și controale periodice ale stării de afectare a pielii și altor organe și sisteme, fără a necesita o internare în clinică. Totuși acest studiu a vizat starea critică din viața pacienților cu LE și anume internarea acestora în puseu acut, cu încercarea de a reechilibra organismul.

Investigarea corectă și completă a tuturor cazurilor a fost o încercare de a depista precoce semnele afectării unor organe sau sisteme, în vederea combaterii acestora. Diferitele teste exemplificate în teza de față au fost repetate la fiecare puseu, și în funcție de semnele clinice prezentate de către pacient.

Supraviețuirea în rândul pacienților studiați (131 cazuri) pe o perioadă de 11,5 ani, a fost de 99,24%. Rata de supraviețuire a cazurilor de LE este mult schimbată în prezent comparativ cu descrierile din literatura veche, datorită utilizării judicioase a medicației imunosupresoare, a antibioticelor, medicamentelor pentru susținerea funcțiilor: cardiacă, renală, hepatică, digestivă etc, precum și a corticosteroizilor și fotoprotectoarelor topice.

Se observă o îmbunătățire a calității vieții prin medicația aleasă pentru tratament fiecărui caz în parte, la un moment dat, precum și prin ajustarea continuă a conduitei terapeutice, de comun acord cu pacientul.

Rata de supraviețuire a pacienților cu LE, raportată la numărul de cazuri al fiecărei forme clinice în parte este comparabilă pentru toate cele 3 forme clinice (LEA, LESa, LEC). 9,43% dintre pacienții cu LES au avut o evoluție a bolii de 21-25 ani și chiar 47 ani, în timp ce 18,57% dintre cazurile cu LEC 21-57 ani.

Dezvoltarea unor reacții adverse ale medicației prescrise, a complicațiilor LE survenite în timp, chiar și sub un tratament corect urmat de către pacient, precum și asocierea cu timpul a unei patologii independentă de boala de bază, au alterat calitatea vieții pacientului.

Complicațiile cutanate iatrogene au inclus: edeme, acnee cortizonică (1 caz LEA), dermatită seboreică (1 caz LESa), infecții cutanate (5 cazuri LEA, 2 LESa, 9 LEC), alergii cutanate (4 cazuri LEA, 1 LEC): urticarie, prurigo, dishidrozis, eczemă, leziuni purpurice; boli parazitare: scabie (1 caz LEA, 2 LESa); albirea părului (1 caz LESa tratat cu antimalarice de sinteză).

Un caz cu LEC localizat la față, feminin, în vârstă de 76 ani, din mediul rural, cu debutul bolii la vârsta de 34 ani, a dezvoltat un carcinom scuamocelular pe centrul cu atrofie cicatriceală al placardului eritematos centrifug vechi.

Evoluția în timp a plăcilor eritematoase centrifuge sau discoide a fost spre remisiune completă pentru mulți ani sau reparație în pusee, când factorii favorizanți acționând asupra pielii sau organismului, cu obținerea unei ameliorări a leziunilor, fără dispariția completă a eritemului. În oricare dintre formele clinice ale LE, în timp, acești din urmă pacienți au dezvoltat pe suprafața eritemului o scuamă aderentă, cu prelungiri keratozice, înfundate în ostiurile foliculare, iar în centrul leziunii eritematoase s-a instalat atrofia. Acestor leziuni caracteristice LE, li s-au adăugat leziunile hipocrome și/ sau hiperchrome reziduale.

Complicațiile osoase iatrogene, ca urmare a terapiei cortizonice sistemice, au constat din: osteoporoză cortizonică, cu fracturi multiple, coxo-femorale, de antebraț, hernie de disc postcortizonică (7 cazuri LEA, 1 LESa, 2 LEC).

Manifestările renale lupice au constat din: GN lupică, boală renală cronică stadiul IV, pielonefrită, IR uremică (8 cazuri LEA) și au complicat tabloul clinic numai în cazurile LES.

Complicațiile cardiovasculare survenite ca urmare a evoluției LE sau ca reacție adversă a medicației au fost variate (cardiomiopatie ischemică cronică dureroasă și nedureroasă, infarct miocardic, angină pectorală, BRD, cardiomiopatie dilatativă, fibrilație atrială, ICC clasă II-III NYHA, insuficiență mitrală, pericardită fără lichid, valve mitrale redundante, cardiopatie hipertensivă, HTA cortizonică stadiul III etc) și au afectat 7 pacienți cu LEA, 5 LESa, 11 LEC și 2 LEC profund.

Manifestările hematologice, adăugate la un moment dat în cursul evoluției LE au fost reprezentate de anemie secundară tratamentului, trombocitopenie, bicitopenie, pancitopenie și au apărut la 6 cazuri din lotul studiat (5 LEA, 1 LEC). Crioglobulinemia semnificativă a fost decelată la un pacient cu LEA.

Afectarea hepatică și biliară (hepatită cronică persistentă, hepatită activă, steatoză hepatică cronică cu ascită, colecistită cronică) a fost semnalată la 13 cazuri cu LE (7 LEA, 1 LESa, 2 LEC).

Manifestările digestive (complicații evolutive) au interesat 18 pacienți (14 LEA, 4 LEC): ulcer gastric/ duodenal, gastrită, stenoză pilorică, enterită cortizonică, enterocolită, stază gastrică, hemoragie digestivă superioară.

Complicațiile oftalmologice (cataractă subcapsulară posterioară bilaterală, cataractă cortizonică în evoluție, glaucom cortizonic, sindrom Sjögren) au apărut la 5 cazuri (3 LEA, 1 LESa, 1 LEC).

Complicațiile ORL nu au fost întâlnite la un număr impresionant de pacienți, dar sunt invalidante: hipoacuzie bilaterală (1 LEC), otită cicatriceală, faringo-laringită acută cu pareză inflamatorie miopatică a corzilor vocale la 1 caz LESa.

Manifestările neuropsihice (reacție adversă sau complicație) sunt: tulburări neuropsihice, labilitate psihică, iritabilitate psihoemoțională, bradipsihie cu bradilalie, psihosindrom distimic, tulburări de memorie, tulburare psihică reactivă, polineuropatii, parestezii (6 pacienți cu LEA, 2 LESa, 4 LEC).

Hipercolesterolemia a fost singura tulburare metabolică înregistrată la 1 caz cu LEA, după instituirea terapiei cu prednison.

Complicațiile pulmonare au inclus: pneumonii cu germeni banali, tuberculoză pulmonară fibronodulară apicală stângă, BPOC, scleroemfizem pulmonar (4 pacienți cu LEA, 3 LESa, 5 LEC).

Manifestările endocrinologice (complicații ale corticoterapiei generale) au fost: facies cushingoid și hiperkorticism exogen (4 pacienți LEA, 2 LEC).

Infecțiile cutanate și extracutanate au ocupat o pondere importantă din patologia pacienților cu LE din cauza tratamentului imunosupresor de lungă durată, chiar și în doze de întreținere mici, care a favorizat grefarea unor germeni bacterieni, virali, fungici sau trecerea în stare activă, agresivă a germenilor banali, condiționat patogeni aparținând florei microbiene obișnuite. Infecțiile cutanate de tip: limfangită, celulită, erizipel, hidrosadenită, foliculită acută superficială, furuncul, eritasmă, onicomicoze, tinea pedis, cheilită angulară candidozică, pitiriazis versicolor, varicelă, zona zoster, veruci plantare au afectat 16 pacienți (5 LEA, 2 LESa, 9 LEC), iar infecțiile extracutanate au fost reprezentate de: faringite, rinite, traheobronșite, tuberculoză pulmonară, candidoză orală și genitală, cistite, pielonefrite, infecții genitale cu diferite bacterii, protozoare, fungi etc, fiind obiectivate paraclinic prin evidențierea agentului patogen bacterian sau fungic în exudatul faringian (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus β hemoliticus* grup A, *Candida albicans*, *Pneumococcus spp* etc), uroculturi (*Escherichia coli*), spută (*S. aureus*, *Klebsiella*), secreție vaginală (*Gardnerella spp*, *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans*), secreție din ulcerul trofic de gambă (*S. aureus*), hemocultură în puseu febril (*Staphylococcus coagulazo-negativ*).

Cazul cu LEA (FO: 3818/2006 și 7147/2006, 8962/2006), CM, feminin, 48 ani, mediu rural, a manifestat leziunile cutanate și sistemice de debut cu 2 luni

înaintea internării, reprezentate de plăci eritematoase cu telangiectazii, pe pomeți, apărute după expunerea la soare; noduli hipodermici diseminați pe gambe, torace anterior, brațe și antebrate; edeme la nivelul picioarelor și mâinilor; stare generală alterată, febră, frisoane, mialgii, dureri osoase nocturne. În urma coroborării datelor clinice cu investigațiile de laborator, s-a stabilit că LEA i s-au asociat celulita gambei drepte, complicată cu limfangită la aceeași gambă, colecistită litiazică, iar în cadrul bolii lupice: bicitopenie secundară, ICC globală clasa III NYHA. S-a instituit terapie generală cu solumedrol 40mg/ zi și antibioterapie. Starea pacientei s-a înrăutățit sub tratament și s-au efectuat hemoculturi în frison: pozitive, cu *Staphylococcus* coagulazo-negativ. Pacienta a fost transferată în Spitalul de Boli Infecțioase pentru a fi controlată septicemia, dar nu a putut fi salvată, evoluția fiind spre exitus.

I.4. Interpretări și comentarii pentru studiul clinic și investigativ

Lotul de pacienți care a fost obiectul acestui studiu a cuprins 131 cazuri de LE (53 LEA, 7 LESa, 70 LEC, 1 LE indus medicamentos), aparținând tuturor formelor clinice ale acestei boli, atent selecționate pe criterii de investigațiilor complete și urmărite pe o perioadă de timp de peste 10 ani, suficientă pentru a formula concluzii pertinente în ceea ce privește evoluția acestor cazuri.

Atingerile sistemice au fost remarcate la 60 pacienți (45,80% din cazurile cu LE), din care 53 cazuri de LEA și 7 cu LESa.

Dintre cele 70 cazuri de LEC, 63 au prezentat eritem localizat sau diseminat, 5 au fost incluse în forma clinică LEC profund și 2 în forma de LE tumidus, cu procente comparabile cu cele din literatura consultată.

LES a afectat cele două sexe cu un raport femei/bărbați = 3/1, asemănător datelor incluse în alte studii. Forma LESa a afectat preponderent bărbații (85,7%), remarcându-se o inversare a raportului femei/bărbați, iar LEC s-a manifestat în proporție aproape egală la bărbați și femei.

Ponderea mai mare a cazurilor de LE din mediul urban comparativ cu cele din mediul rural poate să nu reflecte prevalența LE în cele 2 medii de proveniență. Numărul pacienților din mediul rural internați poate fi mai mic decât cel real dacă luăm în considerare următoarele aspecte:

- dificultatea de deplasare a populației din mediul rural spre cabinete medicale și clinici de specialitate (mobilitate teritorială scăzută);
- nivel slab al instrucției școlare și al nivelului de cultură generală la sate, ceea ce determină ignorarea de multe ori a stării de boală;
- creșterea nevoilor de adaptare ale omului, exigențele modificării condițiilor și stilului de viață și activitate în mediul urban, determină, probabil, creșterea numărului și a agresivității factorilor de risc din mediu pentru instalarea LE;
- dificultatea diagnosticării unei boli complexe clinico-biologic, cum este LE, în cabinetele medicale la care se prezintă o parte din populația rurală;

- posibilitățile limitate de a recunoaște tabloul clinic general al bolii de către clinician în marea masă a populației, majoritatea studiilor acestei boli referindu-se exclusiv la bolnavii internați;
- exprimarea subiectivă a echilibrului structural și funcțional al organismului nu e echivalentă cu starea obiectivă (unele persoane se consideră sănătoase chiar dacă prezintă semne clinice evidente, în timp ce altele cred că ar fi mai bolnave decât sunt în realitate din punct de vedere biologic și se manifestă ca atare).

Pentru o pondere mare a pacienților din mediul urban, pledează:

- poluarea mediului ambiant;
- un mod de viață alert, stresant, mai accentuat în marile aglomerări urbane;
- în Statele Unite ale Americii, statisticile au constatat că 15-50% din pacienții cu LES provin din mediul urban.⁸⁵

Frecvența LE a fost mai mare la persoanele fără ocupație (casnice, șomere, pensionare, dar care își desfășoară activitatea zilnică în aer liber) (73%), urmate de persoanele care lucrează în mediu expus la radiații luminoase naturale sau artificiale (agricultori, muncitori în sectorul forestier și în baza de recepție a cerealelor, sudori, electricieni, turnători-formatori).

Debutul LE, LEA și LESa a avut loc cu incidență maximă la grupa de vârstă 21-30 ani; a fost între 41-50 ani pentru LEC.

Frecvența internărilor tuturor cazurilor cu LE este aproximativ egală pe cele 4 anotimpuri, dar numărul internărilor cazurilor de LEA este mai mare vara, în timp ce pentru LESa și LEC internările predomină primăvara.

Antecedentele heredo-colaterale au fost semnificative doar în 2 cazuri din 131 pacienți din lotul studiat.

Antecedentele personale patologice ale pacienților cu LE au inclus unii factori declanșatori ai LE: infecții bacteriene și virale (19,85%), manifestări alergice (8,39%), disfuncții endocrine și sexuale (18,18%). Consumul unor medicamente (sedative: un caz de LEA, aspirină, co-trimoxazole, paracetamol: un caz de LESa și acid valproic: un caz LE indus medicamentos). Stresul fizic și/sau psihic intens sau stres chirurgical: (10 cazuri LEA, 1 LESa și 8 LEC). Fumatul are un rol potențial favorizant în puține dintre cazurile urmărite: (6 cazuri LEA, 3 LESa, 5 LEC), ca și consumul de etanol: (3 cazuri LEA, 4 LESa, 2 LEC)

Mecanismele patogenice sunt de natură genetică, imunologică, metabolică, enzimatică (contribuie și la perturbări metabolice și la autoagresiunea organismului).

Semnele de debut au fost variate în LEA. Majoritatea pacienților au avut leziuni cutaneo-mucoase la debut. Un pacient cu LEC a acuzat astenie marcată și fotosensibilitate. La debutul cazurilor de LEA s-au remarcat: simptome articulare, febră, stare generală alterată, SN, manifestări neuronale periferice, tulburări psihice.

Tabloul clinic al LEA a fost polimorf, cu debut variabil (semne generale, cutanate, articulare, musculare, pulmonare, cardiovasculare, renale, nervoase etc), cu manifestări clinice diferite, uneori de la un puseu evolutiv la altul. Deci

pacientul cu LE se poate prezenta și în serviciile de reumatologie, cardiologie, nefrologie, pneumoftiziologie, neurologie etc. Toate cazurile de LES incluse în acest studiu au prezentat la un moment dat al evoluției lor și leziuni cutaneo-mucoase, dar cu siguranță există cazuri care nu au ajuns la Clinica Dermatologică, fiind diagnosticate și tratate corect în alte servicii medicale. De aici rezultă din nou importanța cunoașterii și a recunoașterii acestei boli de către orice medic practician.

Manifestările cutanate au fost de tip eritematos, în "vespertilio" (38 cazuri LEA, 7 LEC, 1 LEC profund, 1 LEC tumidus, 1 LE indus medicamentos), în plăci discoide (15 LEA, 56 LEC, 4 LEC profund, 1 LEC tumidus) sau eritem difuz al părților descoperite (16 LEA, 4 LESa, 13 LEC). Pacienții cu LESa au prezentat atât eritem inelar (6 cazuri), cât și leziuni papulo-scuamoase psoriaziforme (1 caz).

Leziunile cutanate (bule, vezicule, papule, purpură, noduli cutanați, eroziuni, necroză, ulceratii, acrocianoză) au fost prezente în special la pacienții cu LES, iar leziunile hipopigmentare și hiperpigmentare mai ales în cazurile de LEC. Toate aceste tipuri de leziuni au fost prezente mai rar la cazurile de LESa.

Leziunile mucoasei și semimucoasei labiale au fost prezente la 15,09% din pacienții cu LEA, la 28,57% dintre cei cu LESa și 10% LEC.

Manifestările generale au fost mai variate și mai frecvente în forma LEA (53 cazuri) decât în LESa (6 cazuri), iar în LEC au fost și mai rare (6 cazuri). Manifestările musculare au fost rare (21 LEA și 5 LESa cu mialgii, 1 LESa cu miozită). Manifestările articulare au fost prezente la 76,47% LEA, 51,14% LESa și 18,57% LEC. Afectarea renală a fost semnalată la 30,18% LEA. Manifestările cardio-vasculare au afectat 30,18% LEA, 28,57% LESa și 4,3% LEC. Manifestările pleuro-pulmonare au fost prezente la 24,53% LEA și 28,57% LESa. 7 dintre bolnavii cu LEC au avut afecțiuni pulmonare asociate cu LE, dar fără ca LE să le determine. Atingerile digestive au fost prezente la 32,07 % LEA, la 71,42% LESa și 8,57% LEC. Manifestările neuro-psihoice au apărut la 23 pacienți LEA, 4 LESa și la 10 LEC. Tulburările statusului hormonal s-au manifestat prin modificări ale ciclului menstrual la 11 cazuri LEA și 13 LEC).

Tabloul paraclinic a inclus modificări hematologice, imunologice, biochimice, histologice și imagistice, care au contribuit la corecta încadrare a pacientului în formele clinice ale LE. Anomaliile biologice au fost prezente în toate formele clinice, mai frecvent în forma acută și mai rar în celelalte forme clinice de LE. Perturbările apărute la nivelul diferitelor organe și sisteme au avut uneori expresie paraclinică în absența semnelor clinice. Modificările hematologice constatate la pacienții cu LES au fost: anemia, leucopenia, limfopenia, eozinofilia, polinucleoza și creșterea VSH. Modificările imunologice remarcate au inclus: prezența fenomenului lupic și a ANA serici, Ac anti-ADNdc, Ac anti-Ro, Ac anti-La, Ac anti-Sm, Ac anti-RNP, Ac antimitocondriali, scăderea C seric total și a fracțiunii C₃, creșterea Ig serice. Modificările biochimice care au fost găsite la bolnavii din lotul studiat sunt: electroforetice (hipoalbuminemie, hiper α_1 -globulinemie, hiper α_2 -globulinemie, hipo β -globulinemie, hiper γ -globulinemie), uremie crescută,

hiperfibrinogenemie, creșterea PCR, prezența crioglobulinelor, examenul sumar de urină modificat, creșterea TGO și TGP. Modificările imagistice au fost stabilite pe baza radiografiei pulmonare, osoase, bronhoscopiei, electrocardiogramei, ecocardiografiei, electromiogramei, examenului radiosopic cu tranzit baritat, ecografiei abdominale. Sunt importante atât colaborarea dermatologului cu specialiști interniști, radiologi, nefrologi, cardiologi, neurologi, oftalmologi etc, cât și corelarea diferitelor aspecte surprinse de către aceștia în timpul puseelor evolutive ale LE. Tabloul paraclinic a fost variabil de la un puseu evolutiv la altul al LE, fiind necesară urmărirea în evoluție a modificărilor la laborator și imagistice pentru a aprecia gradul de afectare al organelor și sistemelor la un moment dat.

Evoluția LE este imprevizibilă: unele cazuri LEA au avut 1 puseu evolutiv la câțiva ani de debutul bolii (2 cazuri cu 2 ani de remisiune și câte 1 caz cu 4 și, respectiv 5 ani), iar altele au avut numeroase exacerbări (2 cazuri cu 2-3 pusee/an).

Un caz cu LES (GG, masculin, 74 ani, FO: 990/2006) a fost diagnosticat inițial cu LEC, apoi a prezentat o perioadă de exacerbare a bolii la 14 ani de la debut, după care a urmat o perioadă de remisiune de doi ani, care a continuat cu alți doi ani în care s-au instalat câte două pusee evolutive pe an.

38 pacienți cu LEA au avut o singură perioadă de manifestare a bolii care a constituit debutul acesteia și momentul diagnosticării cazului, în timp ce alți bolnavi au prezentat pusee evolutive în următorii 1-2 ani de la debut. 2 dintre cele 3 cazuri de LESa cu numeroase pusee evolutive (1-3 pusee/an) au avut o evoluție îndelungată (26 și respectiv 30 ani), în timp ce alte 4 cazuri cu LESa au debutat și au fost diagnosticate în ultimii 5 ani, având doar 1-2 internări în total. Dintre pacienții cu LEC, 59 au fost internați o singură dată (în momentul stabilirii diagnosticului), 13 au avut o evoluție de lungă durată (> 20 ani), fiind internați de câteva ori. Este semnalată în literatură^{12,15,14,24,85} posibilitatea acutizării a 2-10% din cazurile LEC.

Supraviețuirea peste 5 ani este de 59,54% pentru LE (60,38% LEA, 71,42% LESa și 58,57% LEC). Supraviețuirea peste 10 ani a acestora este de 32,06% pentru LE (33,96% LES, 28,57% LESa și 31,43% LEC).

Pentru pacienții cu LES corticoterapia generală a fost tratamentul de bază (49 cazuri tratate cu 8-cortizon), la care s-a asociat medicația adjuvantă și medicația topică cu corticosteroizi aplicați local și preparate fotoprotectoare. Doi dintre acești pacienți au primit Imuran asociat cu corticoterapia generală. Alte 4 cazuri LES au primit antimalarice de sinteză (hidroxiclorochin). S-au administrat și medicamente necesare ameliorării altor boli sau simptome asociate LES: AINS pentru manifestările articulare, antiaritmice pentru prevenirea apariției tulburărilor cardiace, vitamina PP. 2 cazuri au fost supuse crioterapiei pentru leziuni extensive.

2 cazuri LESa au primit tratament general cu corticosteroizi asociat cu medicație adjuvantă și topică. Alți 3 pacienți LESa au fost tratați diferit în pusee succesive: inițial cu corticosteroizi topici, apoi cu antimalarice de sinteză și ulterior

cu corticosteroizi administrați general. Alte medicamente administrate au vizat atingerile articulare, manifestările cardiace, HTA, vitamina PP.

Dintre pacienții cu LEC, 13 au primit antimalarice (hidroxiclorochină), 5 au urmat corticoterapie generală (Prednison), unul a fost tratat Imuran în asociere cu corticosteroizi pe cale generală, iar 44 numai cu corticosteroid topic pentru leziunile cutanate și ale mucoasei bucale. Toate cazurile au fost tratate cu fotoprotectoare începând cu lunile de primăvară. Un caz a făcut aplicații cu zăpadă carbonică.

Tuturor pacienților cu LE li s-a recomandat un regim de viață și de muncă adecvat, cu evitarea expunerii la radiații solare și artificiale, fără stres fizic și psihic, cu prevenirea infecțiilor virale și bacteriene. Unor cazuri li s-a recomandat machiaj corector cu preparate dermatocosmetice.

Urmărirea bolnavilor în evoluție nu presupune doar internarea acestora în puseele acute și încercarea reechilibrării cazului, ci cuprinde controale periodice pentru stabilirea gradului de afectare a organelor și sistemelor, pentru eventuale reconsiderări ale dozei de întreținere a corticoterapiei generale și pentru a evalua efectele secundare ale corticoterapiei de lungă durată (hiperglicemia, HTA, ulcer gastric/ duodenal, tulburări psihotice, glaucom, creșterea catabolismului proteic, acnee cortizonică, tulburări sexuale, deprimarea reacțiilor imunologice și inflamatorii, necroză osoasă aseptică, pancreatită, vasculită, retenție de apă și clorură de sodiu, pierdere de potasiu, hiperkorticism exogen etc), antimalarice (hematologice cu leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză; nervoase: vertij, neuromiopatie, convulsii, fenomene psihotice; oftalmologice: opacități corneene, leziuni retiniene; cutanate: hiperpigmentare, alopecie, fotosensibilizare, erupții cutanate; hepatice; digestive etc), citostatice imunosupresive (supresie medulară, cistită hemoragică, carcinom de vezică, toxicitate hepatică sau renală, HTA etc), sulfone (hematologice, neurologice, renale, hepatice etc).

1.5. Concluzii și utilitate ale studiului clinic și investigativ

Frecvența LE în Clinica Dermatologică din Iași a fost de 4,7847‰, cu o medie de 11,39 cazuri/an, dar aceste date pot fi utile doar Serviciilor de administrație sau contabilitate ale Spitalului „Sf. Spiridon” pentru calcule predictive pe anii următori sau Direcției de Sănătate Publică, în cazul corelării cu datele studiilor similare din alte zone ale țării.

LE este o afectare cu etiologie posibil plurifactorială, fiind necesară cunoașterea acestora în scopul efectuării unei anamneze amănunțite pentru depistarea tuturor factorilor de risc, declanșatori sau agravanți ai LE.

Debutul bolii poate fi variabil, fiind ușor de suspectat LE, dacă include leziuni cutanate, renale și dificil de presupus dacă sunt prezente doar febra, artralgii, mialgia. Întotdeauna trebuie corelate simptomele necaracteristice LE cu fotosensibilitatea și cu simptomele nou instalate și apoi se recurge la investigații paraclinice care pot confirma diagnosticul.

Astfel, algoritmul de diagnostic poate fi următorul: dacă un pacient prezintă 1-2 semne sau simptome care corespund celor 11 criterii ARA, se dozează ANA:

1. ANA $\geq 1:40$ și se reevaluează starea pacientului cu atenție pentru depistarea celorlalte criterii ARA, completându-se investigațiile cu: hemoleucogramă, examen sumar de urină, sediment urinar, creatinemie și dozare de anticorpi (anti-ADNdc, anti-Sm, antifosfolipidici etc), care pot arăta:
 - a) Absența altui criteriu față de cele 1-2 inițial observate, de unde rezultă:
 - i) Diagnosticul nu este LES
 - ii) LES este la debut și pacientul va fi tratat simptomatic 6 luni, după care trebuie chemat la control pentru o nouă evaluare completă
 - b) Evidențierea a 4 sau mai multe criterii ARA, de unde rezultă că diagnosticul presupus (LES) este confirmat
2. ANA $\leq 1:40$, care este un argument puternic împotriva diagnosticului de LES și, în acest caz, trebuie găsite explicații alternative pentru manifestările sistemice sau organice, care pot fi:
 - a) Explicații suficiente pentru a susține alt diagnostic și a exclude LES
 - b) Manifestările nu pot fi încadrate în alt diagnostic (tratamentul va fi simptomatic și se are în vedere LES în reevaluările ulterioare).

LE este o afecțiune cu evoluție cronică, cu recăderi și remisiuni, a cărei vindecare prin tratament nu poate fi posibilă în zilele noastre. Clasificarea acestei boli a fost modificată periodic în cele aproape 2 secole, de când este descrisă ca o entitate aparte. În opinia noastră, LE este denumit „acut”, „subacut” și „cronic” doar din considerente didactice, o clasificare mai aproape de realitate fiind:

1. LE cutanat: are doar leziuni cutanate și, eventual, mucoase, reprezentate inițial de eritem; frecvent leziunile eritematoase sunt discoide și mai rar centrifuge; poate avea forme clinice localizate sau diseminate; în acest grup sunt incluse tipurile LE tumidus Gougerot, Devergie și profund Kaposi-Irgang.
2. Lupus eritematos sistemic, care ar trebui divizat în 2 subgrupe, deoarece acestea sunt diferite clinic și imunologic:
 - a) LES denumit Kaposi (după cunoștințele noastre, este primul care a afirmat în 1872 că LE afectează și alte organe decât pielea): cu leziuni eritematoase cutanate și, eventual, mucoase; eritemul facial este adesea centrifug și mai rar discoid; întrunește de la debut sau după câteva recăderi minim 4 criterii ARA;
 - b) LES denumit Gilliam-Sontheimer (în 1977 au demonstrat particularitățile clinice și imunologice ale LE denumit până în prezent „subacut”): leziunile cutanate de tip inelar sau psoriaziforme; întrunește de la debut sau după câteva recăderi minim 4 criterii ARA, cu o intensitate scăzută a manifestărilor clinice și paraclinice.

Toate leziunile cutanate din LE pot fi acute (eritem) sau cronice (cu scuamă aderentă, atrofie), după timpul de evoluție, cu caracteristici histopatologice diferite.

Tratamentul LE trebuie individualizat în funcție de intensitatea manifestărilor evidențiate și de activitatea LE. Dacă manifestările sunt pur cutanate, fără modificări imunologice, este suficientă evitarea expunerii la radiații UV, folosirea topică a ecranelor fotoprotectoare și, eventual, utilizarea corticoterapiei locale. Dacă leziunilor cutanate li se adaugă manifestări imunologice, se poate recurge la tratament sistemic cu hidroxiclorochină sau corticosteroizi sau imunosupresive (azathioprină, ciclosporină) singure sau asociate corticosteroizilor, această ordine fiind corespunzătoare gravității LES. Tratamentul simptomatic poate completa tratamentul imunosupresiv.

Totuși, un pacient cooperant, bine tratat, poate amâna exitusul zeci de ani. Doar o pacientă cu LE internată în Clinica Dermatologică din Iași a decedat în 4 luni de la debutul bolii, prin septicemie. Toate celelalte 130 cazuri studiate au avut o evoluție spre remisiune completă sau reapariție a bolii în pusee, fără a fi amenințată viața pacientului, chiar dacă unele cazuri au avut o evoluție îndelungată.

Capitolul II. Studiu histopatologic

II.1. Obiectivele studiului histopatologic

Studiul histopatologic a urmărit evidențierea modificărilor cutanate caracteristice LE, folosind diferite tipuri de colorație, încercând o grupare a acestora după localizarea epidermică sau dermică și după timpul de evoluție al leziunii cutanate din care s-a prelevat fragmentul de biopsie.

II.2. Material și metodă ale studiului de histopatologie

Examenul morfologic de microscopie convențională a fost efectuat în Serv. de Anatomie Patologică și Prosectură, Sp. Clinic Jud. de Urgență „Sf. Spiridon” - Iași, Discipl. Histologie și Anatomie Patologică, U.M.F. „Gr. T. Popa” - Iași

Fragmentele au fost fixate în formol neutru 14%, incluse la parafină după tehnica de rutină, iar secțiunile de 6-10 microni grosime au fost colorate prin metode diferite: HE, Van Gieson, Szekely sau PAS.

Examenul histologic cutanat a fost realizat la 76 cazuri dintre cele 131 studiate: 22 LEA, 7 LESa, 40 LEC cutanat, 5 LEC profund, 2 LEC tumidus. Biopsia cutanată nu a fost practică în 31 cazuri LEA, 23 LEC și LE indus medicamentos.

La un caz LESa (CA, masculin, 45 ani, FO: 2519/2001), s-a efectuat biopsie musculară (observație dermatomiozită), în Sp. de Boli Infecțioase. La un caz LEA (PA, feminin, 35 ani, FO: 662/1995), s-a practicat biopsia ganglionului cervical cu diametrul cel mai mare în Clinica ORL, Sp. Clin. Jud. de Urg. „Sf. Spiridon”-Iași.

II.3. Rezultate ale studiului de histopatologie

Aspectele morfologice cutanate au fost caracteristice pentru LE, înscriindu-se în tiparul lezional prezentat în literatura de specialitate. Am constatat modificări considerate comune pentru toate cazurile studiate, indiferent de forma clinică:

1. alterarea vacuolară (degenerare cu lichefacție) a stratului bazal epidermic și în teaca epitelială a ostiului folicular; modificarea arhitecturii celulelor bazale, cu aspect cuboidal, orientarea verticală a acestora dispărând;
2. infiltrat celular mononuclear perivascular, predominant limfocitar, cu plasmocite și histiocite în număr variabil; intensitatea infiltratului variază de la ușor la abundent și poate fi prezent în partea superioară a dermului sau extins și în dermul papilar, reticular sau în hipoderm; inflamația perianexială este frecventă, dar variabil prezentă, iar în unele cazuri poate fi formată dintr-o zonă de mononucleare în bandă învecinată adiacentă zonei epidermice.
3. extravazarea eritrocitelor și edemul dermului papilar reprezintă caracteristici histologice frecvente în toate formele de LE, deși în unele cazuri sunt moderate;

Cazurile de LE cu leziuni recente sau acute biopsiate au prezentat: un epiderm ușor subțiat, rectiliniu, cu degenerare vacuolară și numeroși corpi coloizi

adesea prezenți la joncțiunea dermo-epidermică și în dermul papilar; acumularea de mucină în derm a fost mai importantă în leziuni acute sau în evoluție.

Cazurile de LE cu leziuni cronice biopsiate au prezentat: leziuni de vacuolizare, mai evidente; inflamație în cantități variabile; atrofie epidermică și anexială evidentă; hiperkeratoză marcată; dopuri foliculare; membrană bazală îngroșată; fibroza dermului superficial, cu melanofage și dilatație vasculară.

Diagnosticul diferențial în microscopia optică a interesat uneori: lichenul plan, limfomul limfocitic, limfocitomul cutis, erupția polimorfă la lumină în plăci, infiltrația cutanată limfocitică Jessner.

În cazul LESa (CA, masculin, 45 ani, FO: 2519/2001) în care s-a practicat și biopsia musculară, aspectul a fost caracteristic de miozită. În cazul LEA (PA, feminin, 35 ani, FO: 662/1995) examenul în microscopia optică a arătat o "structură remaniată" ganglionară, caracterizată "prin absența foliculilor de tip secundar, prezența de focare de necroză, asociate cu corpi hematoxilinici și o hiperplazie a ariei T, cu angiogeneză", modificări caracteristice limfadenitei asociate LES.

II.4. Interpretare și comentarii ale studiului de histopatologie

Din aspectele prezentate mai sus se pot desprinde câteva concluzii edificatoare pentru algoritmul de diagnostic al LE. Astfel, în toate cazurile studiate, indiferent de stadiul evolutiv al bolii, au fost constatate modificări morfologice considerate patognomonice: vacuolizări celulare în stratul bazal și teaca epitelială a foliculului pilos, infiltrat inflamator cronic, mai mult sau mai puțin polimorf, dispus perivascular sau difuz, interesând predominant dermul papilar și superficial, hiperkeratoză cu ortokeratoză, edem papilar, eritrodiapedeză în dermul superficial.

În formele subacute și cronice, aceste modificări patognomonice au variat ca intensitate, leziunile de vacuolizare fiind constante, în schimb inflamația a fost în cantități variabile, iar atrofia epidermică și perianexială a devenit evidentă și a fost însoțită de îngroșarea membranei bazale și de fibroza dermului superficial, cu numeroase melanofage.

Precizarea diagnosticului a fost facilitată de utilizarea unor colorații adjuvante: Van Gieson, Szekely, PAS. Alterarea vacuolară poate fi discretă și uneori este mai facilă aprecierea pe secțiuni colorate PAS, decât HE.

Biopsia ganglionară practică într-un caz cu LEA examenul histopatologic a relevat modificări specifice LE.

II.5. Concluzii și utilitate ale studiului de histopatologie

Din studiul nostru rezultă că diagnosticul de LE cutanat este posibil prin examenul de microscopie convențională, dacă în interpretarea rezultatelor se țin cont de intensitatea lor și de asocierea mai multor modificări histologice. Cu destul de multă certitudine se poate aprecia și stadiul evolutiv al leziunilor cutanate.

Capitolul III. Studiu imunohistochimic

III.1. Obiectivul studiului de imunohistochimie

Studiul IHC a avut ca scop studierea, cu ajutorul unui grup de imunomarkeri, a rolului IgG, limfocitelor T și B, celulelor Langerhans, macrofagelor, apoptozei și angiogenezei la nivelul pielii lezate, în diferitele forme clinice și în leziuni cutanate cu vechime variabilă aparținând pacienților cu LE internați în Clinica Dermatologică din Iași.

III.2. Material și metodă ale studiului de imunohistochimie

Am ales 40 blocuri cu piese cutanate incluse la parafină dintre cele 76 prelucrate în Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” din Iași, suficiente cantitativ pentru prelucrări ulterioare și care au oferit un rezultat evident pentru LE al frotiului colorat prin metode histopatologice uzuale. Prelucrarea IHC a fost făcută pentru cu imunomarkeri ai IgG, CD45, proteina S-100, CD3, CD34 și proteina p53.

IHC permite identificarea substraturilor proteice în țesuturi pe baza reacției Ag-Ac, care se poate vizualiza microscopic prin încorporarea unei substanțe potrivite. Metoda se aplică în mod curent pe secțiuni preparate pentru examinarea în microscopia optică.

Aceste teste sunt utile mai ales în afecțiunile autoimune cu manifestare cutanată și în tumorile pielii.

Leziunile cutanate autoimune în cazul LE au mai multe particularități IHC. Antigenele de cercetat sunt de obicei situate extracelular și imunoreactivitatea lor este condiționată de mai mulți factori. Imunodermatologia cercetează mai ales Ig, complementul și fibrinogenul.

Depozitele intradermice sunt alcătuite din Ig, complement sau complexe imune; distribuția și compoziția lor sunt relativ specifice și permit diagnosticul, în asociere cu alte date de laborator și caracteristicile clinice. Prin analiza distribuției și compoziției imunocomplexelor, IHC joacă un rol important în diagnostic. Se folosesc mai ales tehnicile cu imunoperoxidază care, spre deosebire de tehnicile prin IF, au avantajul păstrării colorației permanente și utilizarea lor eventuală pentru microscopia electronică. Se mai folosesc: tehnica fosfatazei alcaline și a glicozidazei.

IgG³⁶⁴ este o globulină monomerică, constituită din 2 lanțuri grele γ și 2 lanțuri ușoare. Fiecare moleculă are 2 situsuri de legare. Este cea mai crescută cantitativ imunoglobulină (75% din Ig serice umane), aproximativ egal distribuită în sânge și lichidele tisulare. Depozitele de **IgG** și/ sau IgM și C₃ se evidențiază în LE la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, în bandă continuă, omogenă sau granulară, în lungul membranei bazale. Evidențierea acestor depozite poate fi utilizată ca test pentru identificarea pacienților cu LES. Rezultatele au specificitate pentru LES (99,5%), testul având pozitivitate 97,1% și sensibilitate 66%. În LEC, depozitele sunt liniare, în grămezi sau granulare, în pielea lezională fiind depuse în special

IgM și mai rar IgG. În tegumentul intact depozitele imune sunt absente.^{257, 215, 258, 259}

În infiltratul limfocitar din leziunile dermice din LES majoritatea celulelor sunt limfocite T, în număr mai mare decât în sângele periferic.

În LESa cutanat depozitele imune sunt prezente în pielea lezată la o parte din pacienți și absente în pielea normală.^{215, 37, 49}

În imunologie, antigenul **CD45**³⁶⁴ este o proteină transmembranară de tip I, care inițial a fost denumită LCA (leucocyte common antigen) și care este prezentă, în forme diferite, pe suprafața tuturor celulelor hematopoietice, cu excepția eritrocitelor, cu rol în activarea acestor celule (o formă de costimulare). Izoforme ale CD45 există pe:

- Limfocitele B, denumită proteina B220 (masa moleculară de 220 kDa)
- Limfocitele T naive, unde sunt denumite CD45RA
- Limfocitele T activate sau cu memorie, unde sunt denumite CD45RO

Proteina S-100³⁶⁴ are o greutate moleculară joasă, 100% Solubilă în sulfat de amoniu, la pH neutru, selectată la vertebrate, izolată pentru prima dată în creier și caracterizată prin prezența a 2 locusuri de legare a Ca^{++} pe structura sa helicoidală. Există cel puțin 21 tipuri diferite de proteine S-100.

Proteina S-100 este prezentă normal în celulele derivate din creasta neurală (celulele Schwann, melanocite și celulele gliale), condrocite, adipocite, celule mioepiteliale, macrofage, celule Langerhans, celule dendritice și keratinocite. Mai pot fi prezente în unele celule epiteliale mamare. Unele proteine aparținând familiei S-100 sunt utile ca markeri ai unor tumori sau ai diferențierii epidermice. Pot fi prezente în melanoame, 50% dintre tumorile maligne ale tecilor neuronilor periferici și în sarcoamele cu celule clare.

Proteinele S-100 au fost implicate într-o varietate de funcții intracelulare și extracelulare, interesând reglarea: fosforilării proteinelor, factorilor de transcripție, homeostaziei Ca^{++} , dinamicii constituenților citoscheletici, activități enzimatice, diferențierii și creșterii celulare și răspunsului inflamator.

În imunologie, antigenul **CD3**³⁶⁴ este o proteină complexă, compusă la mamifere din 4 lanțuri distincte (CD3 γ , CD3 δ și 2 lanțuri CD3 ϵ), care reacționează cu molecule cunoscute receptori celulari T (TCR) și lanțul ζ , pentru a genera un semnal de activare pentru limfocitele T. TCR, lanțul ζ și moleculele CD3 formează complexul TCR. Lanțurile CD3 γ , CD3 δ și CD3 ϵ sunt în strânsă relație cu proteinele de suprafață celulară aparținând superfamiliei imunoglobulinelor, cu un singur domeniu imunoglobulinic extracelular. Regiunea transmembranară a lanțurilor CD3 este încărcată negativ, fapt care îi permite să se asocieze cu lanțurile TCR încărcate pozitiv (TCR α și TCR β). Capetele intracelulare ale moleculelor CD3 un singur ITAM, esențial pentru capacitatea de semnalizare a TCR.

Fosforilarea ITAM al CD3 conferă moleculei CD3 capacitatea de a se lega de enzima ZAP70, o kinază importantă în declanșarea cascadei celulelor T. CD3 reacționează cu Ag omonim din citoplasma limfocitelor T, fiind detectate chiar din

faza de timocite tinere. Are o specificitate mare pentru celulele din timus, cât și din organele limfatice periferice.

CD34³⁶⁴ este o moleculă prezentă pe unele celule ale organismului uman, funcționând ca o glicoproteină de suprafață, fiind un factor de adeziune intercelulară. CD34 poate media legarea celulelor stem de matricea extracelulară a măduvei osoase sau direct de celulele stromei. Expresia CD34 (celule CD34+) este normală în cordonul ombilical, măduva osoasă (celule hematopoietice), endoteliul vascular.

Acest Ag este bine prezervat în piesele fixate în formol și foarte bine în cele fixate în alcool. Deși apare ca fiind similar cu factorul VIII, de multe ori rezultatele CD34 sunt mai intense decât ale factorului VIII și în unele cazuri se vizualizează chiar dacă acesta din urmă nu se observă. Coroborând datele obținute se poate spune că CD34 este mai sensibil decât factorul VIII. Un alt avantaj este că epitopul CD34 nu necesită o digestie proteazică prealabilă.

În prezent, aplicațiile clinice ale CD34 includ: izolarea celulelor care exprimă CD34 prin metode imunomagnetice din probele de sânge, pentru a evidenția și cuantifica celulele stem hematopoietice precursorale, metodă utilizată în cercetare și în scopul transplantului de măduvă osoasă. Celulele CD34+ sunt prezente în sarcom (în zona moale, alveolară), leucemie limfatică acută preB (75% pozitive), leucemia mieloidă acută (40% pozitive), leucemia mieloidă acută - M7 (majoritatea), dermatofibrosarcom protuberans, tumori stromale gastrointestinale, fibroblastom cu celule gigante, sarcom granulocitic, sarcom Kaposi, liposarcom, histiocitomul fibros malign, tumori maligne ale tecilor neuronilor periferici, hemangiopericitom meningeal, meningioame, neurofibroame, schwannoame, carcinom papilar tiroidian. Celule CD34- exclud: sarcomul Ewing, miofibrosarcomul mamar, tumorile inflamatorii miofibroblastice gastrice.

Proteina **p53**^{364,365,366} a fost identificată în 1979, de către Arnold Levine, David Lane și Lloyd Old. În 1983 Moshe Oren a clonat pentru prima dată gena *TP53*. În 1989, Bert Vogelstein a demonstrat rolul de genă supresoare tumorală al *TP53*. Între 1991-1992, într-o serie de publicații, Michael Kastan a arătat că *TP53* reprezintă o parte esențială a căii semnalului de transducție, care ajută celulele să răspundă lezării ADN. În 1993, revista *Science* a votat p53 ca molecula anului.

Inițial s-a crezut că p53 este o oncogenă generată de purificarea ARNm al celei tumorale, deoarece mai bine de 50% dintre celulele tumorale testate conțineau mutații ale acestei proteine. p53, cunoscută și sub denumirea proteina tumorală 53 (*TP53*), este un factor de transcripție care reglează ciclul celular, având deci rol supresor tumoral. p53 este descris ca un „gardian al genomului”, „înger păzitor al genelor”, „paznic șef”, referitor la rolul important în supresia tumorală, atât de importantă pentru organismele pluricelulare. Dincolo de aceste comparații, p53 este un antigen util în conservarea stabilității organismului prin prevenirea mutațiilor genice. Numele p53 se referă la greutatea moleculară de 53kDa a acestei proteine.

Oficial, denumirea p53 este: antigenul celular tumoral p53, cu diverse sinonime în literatura medicală (supresorul tumoral p53, fosfoproteina p53, antigenul NY-CO-13). Genele umane care codează proteina p53 sunt denumite tot *TP53* și sunt localizate pe cromozomul 17 (17p13.1). Scrierea italică a *TP53* este utilizată pentru a diferenția gena *TP53* de proteina TP53. Gena *TP53* a fost localizată și pe hărțile genomului la alte animale: șoarece (crz 11), șobolan (crz 10), câine (crz 5), porc (crz 12).

p53 acționează prin numeroase mecanisme antitumorale: poate activa repararea proteinelor ADN, când ADN prezintă o modificare de durată; poate opri ciclul celular în faza G₁/ S, dacă se recunoaște o modificare în structura ADN (dacă p53 menține celula în aceasta fază suficient timp, proteinele reparatoare ale ADN pot restructura ADN, iar apoi p53 permite celulei să-și continue ciclul celular); poate iniția apoptoza (moartea celulară programată, dacă modificarea de structură a ADN este ireparabilă; contribuie la o stabilitate genetică; inhibă angiogeneza.

În celulele normale p53 este de obicei inactivă, legată de proteina HDM2, care previne acțiunile p53, fiind un promotor al degradării p53, acționând ca o ubiquitin-ligază. Activarea p53 este indusă mai apoi de efectele unor factori declanșatori tumorali (radiații UV, oncogene și unele medicamente inductoare de defecte ADN). p53, odată activată, stimulează expresia unor gene, inclusiv cea care codează molecula p21 cu rol în tranziția G₁/ S din ciclul celular.

Multipli factori de stres pot produce activarea p53 prin diverse mecanisme, care includ, dar nu sunt limitate doar la: inițierea alterării ADN (indusă de radiații UV, infraroșii sau agenți chimici), stres oxidativ, șoc osmotic, scăderea ribonucleotidelor și expresia oncogenelor dereglatoare. Activarea p53 este marcată de două evenimente majore: timpul de înjumătățire al proteinei p53 crește drastic (ducând la o acumulare rapidă a p53 în celulele stresate), iar modificările de conformație ale p53 impun un rol reglator al transcripției în aceste celule. Dacă gena *TP53* este lezată, supresia tumorală este redusă sever. Persoanele care moștenesc doar o singură copie a genei *TP53* vor dezvolta cu o prevalență crescută tumori în perioada de adult tânăr, sindrom denumit Li-Fraumeni. Lezarea genei *TP53* poate avea loc și intracelular, ca rezultat al acțiunii unor mutagene (chimice, radiații, virusuri, cum este virusul papilomului uman), crescând posibilitatea ca acea celulă să genereze o multiplicare necontrolată. Mai mult de 50% dintre tumorile umane sunt generate de o mutație sau lipsei genei *TP53*. Creșterea cantității de p53 pare o metodă bună de tratament a tumorilor sau de prevenire a extensiei sau migrării tumorale, chiar dacă ar genera o îmbătrânire prematură, dar nu este posibilă până în prezent.

III.3. Rezultatele studiului de imunohistochimie

Studiul IHC pentru IgG a evidențiat agregate neregulate de complexe Ag-Ac situate în partea cea mai superficială a dermului, sub lamina densa, dar și în dermul mijlociu și profund, perivascular și perianexial. Reacția este pozitivă în

substanța fundamentală și, ocazional, pe fibrele de colagen și la nivelul macrofagelor dermice. O reacție slabă poate avea loc subepidermic.

IgG a avut expresii diferite, de la negativ, la slab +, moderat ++ și până la intens pozitiv +++ (50%), cu depunere difuză sau în bandă în dermul superficial (papilar) sau nodulară în dermul mijlociu și profund. Se constată depozite mai importante cantitativ în leziunile din LEC, față de cele din LEA și în pielea afectată de mai mult timp, decât în plăcile eritematoase nou apărute.

Investigarea markerului **CD45** în cazurile studiate de noi a demonstrat prezența unei expresii pozitive până la 80% în infiltratul difuz sau nodular la toate piesele de biopsie obținute de la pacienții cu LEA, la toate nivelurile dermului (derm papilar, mijlociu și profund, perivascular și perianexial), chiar și în hipoderm.

În leziunile cutanate vechi (18-19 ani) din LES, aflate într-un nou puseu, infiltratul inflamator limfocitar a fost mai redus cantitativ (40%) comparativ cu leziunile recente, iar dispunerea nodulară a infiltratului este mai frecvent observată.

Pielea lezională la pacienții cu LEC a prezentat expresie pozitivă CD45, cu infiltrat limfocitar CD45++, în special în dermul papilar, perivascular și în dermul mijlociu perianexial, care a variat între 40 și 80%.

În cazurile studiate IHC cu **proteina S-100**, a fost evidențiată prezența celulelor Langerhans atât în epidermul pielii lezionale, cât și la nivelul dermului, în infiltratul nodular, perivascular. Observarea preparatului cu un obiectiv cu putere mare (x40) a facilitat evidențierea prelungirilor dendritice ale celulelor stelate Langerhans, care pătrund printre keratinocite.

S-a remarcat o celularitate intens pozitivă la proteina S-100 în leziunile eritematoase noi, cu caracter clinic inflamator evident, indiferent de forma clinică a LE. Toate cazurile cu LEC profund marcate imunohistochimic pentru proteina S-100 au relevat o celularitate intens pozitivă la nivel epidermic, în contrast cu absența sau reacția slab pozitivă de la nivelul dermului.

Markerul **CD3** a prezentat o reacție intens pozitivă în majoritatea celulelor din infiltratul perivascular din dermul superficial și profund, în toate cele 40 cazuri studiate. Și în cazurile de vasculită lopică reacția a fost pozitivă în foarte numeroase celule din infiltratul perivascular atât superficial cât și profund. În LEC profund, reacția pozitivă CD3 a fost prezentă în infiltratul inflamator din dermul mijlociu și profund, cu respectarea dermului superficial.

Markerul **CD34** a prezentat expresie pozitivă la nivelul endoteliului vascular, evidențiind o bogată vascularizație la nivelul dermului superficial și mijlociu, contururile vasculare fiind foarte bine marcate. Și în dermul profund și hipoderm reacția a fost pozitivă în unele cazuri. În cazurile în care au predominat leziunile de vasculită, markerul CD34 a relevat atât vasele mici cu perete tumefiat, cu discret infiltrat inflamator în jur, cât și vasele de calibru mijlociu înglobate într-un abundent infiltrat inflamator la nivelul dermului superficial a celui profund și al hipodermului. În cazurile cu LEC profund au fost CD34+++ vasele de calibru mijlociu din dermul mijlociu, cu respectarea dermului superficial.

Expresia IHC a proteinei **p53** în cazurile studiate a fost de la negativă, la slab + și până la moderat ++. Nucleii și celulele apoptotice au fost evidențiați, atât la nivelul epidermului, cât și în dermul superficial papilar sau în dermul mijlociu, în special în infiltratul de tip nodular.

III.4. Interpretare și comentarii ale studiului de imunohistochimie

Aplicarea metodelor de IHC ne-a furnizat informații suplimentare privind componenta imună, cele mai pregnante aspecte fiind oferite de investigarea markerului CD45, a proteinei S-100 și a markerului CD3 pentru limfocite T.

IgG apar mai importante cantitativ în leziunile din LEC, față de cele din LEA și în pielea afectată de mai mult timp, decât în leziunile eritematoase recente.

Cele mai evidente expresii IHC le-a oferit CD45, toate frotiurile fiind cel puțin slab pozitive + (20%) perivascular. Infiltratul limfocitar, difuz sau nodular, pozitiv la markerul imunologic CD45 a fost abundent (până la 80%) în toate piesele de biopsie de la pacienții cu LEA, la toate nivelurile dermului (derm papilar, mijlociu și profund, perivascular și perianexial), chiar și în hipoderm. În leziunile cutanate vechi (18-19 ani) din LES, aflate într-un nou puseu, infiltratul limfocitar CD45++ a fost mai redus cantitativ (40%) comparativ cu leziunile recente, iar dispunerea nodulară a infiltratului este mai frecvent observată. Pielea lezională la pacienții cu LEC a prezentat infiltrat limfocitar CD45++, în special în dermul papilar, perivascular și perianexial.

În cazurile studiate, proteina S-100 a relevat prezența celulelor Langerhans în epidermul și dermul superficial al pielii lezionale și în infiltratul nodular, perivascular. S-a remarcat o celularitate intens pozitivă la proteina S-100 în leziunile eritematoase noi, cu caracter clinic inflamator evident, indiferent de forma clinică a LE, sugerând rolul acestor celule dendritice în declanșarea factorilor care duc la instalarea eritemului în această afecțiune.. Toate cazurile de paniculită lupică marcate IHC pentru proteina S-100 au relevat o celularitate intens pozitivă la nivel epidermic, în contrast cu absența sau reacția slab pozitivă de la nivelul dermului.

Markerul CD3 a prezentat o reacție intens pozitivă în majoritatea celulelor din infiltratul inflamator perivascular din dermul superficial și profund, la toate cazurile studiate. Și în cazurile de vasculită lupică reacția a fost pozitivă în foarte numeroase celule din infiltratul perivascular atât superficial cât și profund.

Markerul CD34 a colorat endoteliul vascular și a evidențiat o bogată vascularizație la nivelul dermului superficial și mijlociu, contururile vasculare fiind foarte bine marcate. Și în dermul profund și hipoderm reacția a fost pozitivă în unele cazuri. În cazurile în care au predominat leziunile de vasculită, markerul CD34 a relevat atât vasele mici cu perete tumefiat, cu discret infiltrat inflamator în jur, cât și vasele de calibru mijlociu înglobate într-un abundent infiltrat inflamator la nivelul dermului superficial a celui profund și al hipodermului. În cazurile cu LEC profund au fost CD34 +++ vasele mijlocii din dermul mijlociu, cu respectarea dermului superficial.

Expresia IHC a proteinei p53 în cazurile studiate a fost de la negativă, la slab + și până la moderat ++. Nucleii și celulele apoptotice au fost evidențiați, atât la nivelul epidermului, cât și în dermul superficial papilar sau în dermul mijlociu, în special în infiltratul de tip nodular. Apoptoza este evidentă în straturile epidermice profunde și la nivelul dermului papilar, ceea ce sugerează rolul important al factorilor de mediu (UV, substanțe chimice), dar și al hormonilor cu etape de metabolism cutanate etc

III.5. Concluzii și utilitate ale studiului de imunohistochimie

Markerii imunologici pentru IgG, CD45, proteina S-100 sunt utili mai ales pentru stabilirea vechimii leziunilor cutanate biopsiate, decât pentru a fi criteriu de activitate sau severitate a bolii.

Studiul IHC al proteinei S-100 confirmă implicarea mecanismelor mixte de producere a inflamației în LE și anume a hipersensibilității de tip III și IV.

Markerul CD3 confirmă rolul important al limfocitelor T în producerea leziunilor tisulare din LE, în toate formele clinice ale acestei boli.

Expresia markerului CD34 a fost considerată de noi adjuvantă, deoarece microdensitatea vasculară poate fi apreciată similar și în secțiunile standard din microscopia convențională.

Proteina p53, indicator al procesului de apoptoză, a fost considerată o verigă importantă în lanțul patogenetic al proceselor tumorale fiind descrisă cu un „gardian al genomului”. Din informațiile noastre, a fost investigată expresia acestei proteine la nivel cutanat doar în 35 cazuri cu LE discoid.³⁷⁰ Tentativele noastre de evidențiere a acestei proteine, care s-a înscris în limitele de până la 10% în epiderm și până la 20% în dermul papilar al pacienților investigați, nu ne-au furnizat elemente suficiente pentru a afirma că este sigur o anume implicare patogenetică în LE. Indiferent de forma clinică a LE, leziunile cutanate nou instalate (evoluție de până la 2 luni) în urma expunerii la soare au manifestat o expresie cutanată marcată a p53 și un titru seric crescut al Ac anti-ADN, în comparație cu leziunile mai vechi de 6 luni (în care hiperkeratoza cu ortokeratoză și atrofia epidermică au fost evidente). Acest fapt permite aprecierea că radiațiile UV singure sau în asocieră cu factori locali, care țin de terenul gazdă, induc alterări ale ADN-ului keratinocitelor în LE și o apoptoză excesivă. De asemenea, o apoptoză crescută față de pielea normală când expresia p53 este marcată, sugerează o activare a căii apoptotice mediată de genele *TP53* în LE.

Capitolul IV. Studiu de imunofluorescență

IV.1. Obiectivul studiului de imunofluorescență

Am folosit această metodă pentru a spori acuratețea diagnosticului LE și a obține informații relevante pentru caracterul imun al acestei afecțiuni.

Totuși, datorită dificultăților de tehnică, care necesită folosirea unui material proaspăt, nefixat și presupune existența unui diagnostic clinic țintit de LE, înainte de a avea rezultatele examenului histopatologic, numărul cazurilor a fost limitat.

IV.2. Material și metodă ale studiului de imunofluorescență

Imunofluorescența este cea mai răspândită metodă de diagnosticare imunopatologică și este folosită de peste 40 de ani. Este o metodă calitativă care pune în evidență existența unor molecule imunoreactante în sânge sau în țesuturi. Nefiind o metodă cantitativă, această tehnică nu poate da relații despre cantitatea acestor imunoreactanți; de aceea ar trebui completată cu reacții cantitative (ELISA).

Localizarea moleculelor Ag se realizează prin folosirea de Ac specifici preparați corespunzător. Ac sunt marcați cu substanțe fluorescente – izotiocianatul de fluoresceină fiind, alături de rodamină, una dintre cele mai frecvent folosite – care absorb radiațiile UV și lumina naturală, și care ulterior emit alte radiații de anumite lungimi de undă. Aceste substanțe se numesc fluorocromi și pot fi marcatori, substanțe chimice, antibiotice care, aplicate unor celule sau țesuturi dau fluorescență secundară a structurilor pe care sunt aplicate. În majoritatea cazurilor, pentru a putea fi vizualizate necesită excitare cu lumină albastră.

Un fluorocrom nou și de calitate mai bună este β -ficoeritrina, mai activă.

Pentru observarea zonelor în care apar complexe Ag-Ac marcat se utilizează o lampă cu ultraviolete și un microscop cu filtre. Filtrele sunt de două tipuri: unele care trebuie folosite deoarece preparatele mai pot conține și alte materiale fluorescente în afară de cele care ne interesează, și unele care sunt folosite pentru protecția ochiului. Din prima categorie fac parte filtre de bandă largă – cum sunt UG1 și BG12 – și altele care sunt mai utile, de bandă îngustă. Din a doua categorie fac parte filtrele de tip K470 care blochează toate radiațiile sub limita de 470 nm lungime de undă.

Metoda a ajuns la un înalt grad de perfecționare astfel încât se poate folosi, cu tehnica modificată, dar pornind de la același principiu, în evidențierea unor structuri de dimensiuni subcelulare.

Succesul tehnicii IF depinde de corectitudinea cu care se execută timpii operației cât și de calitatea pieselor recoltate.

Pentru obținerea substratului antigenic de la nivelul diferitelor organe, se recoltează de la pacient, prin biopsie, fragmente de țesut care sunt transportate imediat la laborator pentru a obține rezultate corecte. În ultimii ani s-a reușit însă realizarea unui mediu care să păstreze calitățile țesutului proaspăt cel puțin 48 de

ore în cazul în care este necesar transportul între puncte diferite. Acesta este mediul Michel care păstrează calitățile tegumentului până la 48h la temperatura mediului ambiant. pH-ul acestei soluții este important pentru conservarea Ag în cazul bolilor autoimune, nu trebuie să fie < 7 . Pentru fragmentele care sunt studiate prin metode IHC, acest mediu are certe avantaje deoarece produce potențarea imunoreactivității Ag limfocitare de membrană. Țesutul proaspăt se congelează rapid, după care se secționează la grosimi diferite – 2-6 microni – în funcție de organul care a fost biopsiat.

În principiu, tehnica se poate aplica și unor secțiuni la parafină dar acestea au dezavantajul că prezintă o scădere a expresiei determinantilor antigenici. Ag care se păstrează bine ar fi unii agenți patogeni infecțioși, Ig din citoplasma plasmocitelor, imunoblastele B. Procesarea presupune în acest caz deparafinarea secțiunilor și uneori tripsinizarea acestora.

Importanța realizării unor Ac conjugați corespunzători nu este de neglijat. Conjugatele preparate din Ac de calitate inferioară tind să producă rezultate slabe, în care complexele fluorescente se disting cu greu de fundal.

Există mai multe tehnici de IF. Se folosesc curent doar 4 dintre ele (IFD, IFI, tehnica „sandwich”, tehnica incubării complementului), restul fiind întrebuintate doar în domeniul cercetării. Dintre acestea, IFD este metoda efectuată în unele cazuri din lotul studiat.

Tehnica directă: țesutul reacționează direct cu Ac conjugați cu substanța fluorescentă, specifici pentru Ag tisular cercetat (prima și singura etapă). Un exemplu în acest sens este punerea în evidență a plasmocitelor; de asemenea se pot evidenția Ag ale membranei bazale care reacționează cu IgG.

În practică, tehnica directă este folosită pentru examinarea biopsiilor de la pacienți: rinichi, piele, intestin și țesut limfatic. Tehnica indirectă este folosită pentru detectarea diferitelor tipuri de Ac, care pot fi prezenți în serul pacienților, fie ei autoanticorpi sau Ac care reacționează cu o gamă largă de material străin. Tehnica „sandwich” este utilizată mai ales în cercetare; tehnica incubării complementului este uneori folosită pentru determinarea abilității ANA și a altor Ac de a fixa complementul.

În anumite situații s-a folosit, pe lângă tehnica IFD și IFI, dar nu s-a realizat fotografierea frotiurilor cu ser.

Utilitatea testelor de imunofluorescență aplicate tegumentului: este dovedită mai ales în cazul afecțiunilor autoimune cu manifestare tegumentară (LE, atât în formele sistemice cât și în cazurile localizate exclusiv cutanat) și veziculo-buloase (pemfigusuri, pemfigoid bulos, boala cu depozite IgA liniar etc)

IV.3. Rezultatele studiului de imunofluorescență

IFD evidențiază prezența depozitelor imune (Ig și complement) la joncțiunea dermo-epidermică în bandă omogenă sau granulară („bandă lupică”).

IFD a fost pozitivă în pielea lezională într-un caz cu LEA (foto 154), LESa (foto 155), LEC (foto 156) și LEC tumidus (foto 157) și neconcludentă pentru a susține diagnosticul de LE în alte 8 cazuri.

IV.4. Interpretare și comentarii ale studiului de imunofluorescență

Banda lupică vizualizată prin tehnica IFD a fost mai evidentă în unele cazuri (foto 156-157) sau abia schițată în cele 8 cazuri nefotografiate. Această tehnică necesită o deosebită atenție și interpretarea corectă a morfologiei depozitelor pozitive.

Uneori keratinocitele aparținând stratului malpighian (foto 154) sau stratului cornos (foto 157) au prezentat fluorescență. În unele cazuri (foto 155-156), la nivel dermic au fost observate celule mononucleare în infiltratul dermic abundent și material fibrinoid.

Leziunile eritematoase lupice mai vechi de 3-6 luni au fost mai evident pozitive în IFD. Leziunile cutanate mai noi de 1 lună au fost negative la IFD, probabil nefiind suficient timpul necesar depunerii IgG în lungul membranei bazale.

Acuratețea rezultatelor IFD în LE este net superioară examenului histopatologic convențional, dar această metodă este scumpă și este inutilă în studiul leziunilor cutanate mai noi de 1 lună. Totuși, o asociere a celor 2 metode de investigare poate crește pozitivitatea diagnosticului, în situații controversate.

Studiile LE folosind metoda IFD ar putea arăta dacă depozitele IgG din LE aparțin unei anumite clase IgG sau mai multor clase simultan și dacă depozitele conțin și alte tipuri de Ig sau fracțiuni ale complementului.

IV.5. Concluzii și utilitate ale studiului de imunofluorescență

IFD este utilă în diferențierea leziunilor cutanate lupice mai vechi de 3 luni de alte leziuni asemănătoare aparținând altor afecțiuni (psoriazis, lichen plan, morfee, dermatomiozită, erupții medicamentoase, erupții polimorfe la lumină, pseudopeladă) sau a leziunilor buloase din LES bulos de cele din alte boli buloase (pemfigoid bulos).

Considerăm că, în viitor, tehnica de imunofluorescență directă ar trebui să fie inclusă în arsenalul tehnicilor de rutină pentru diagnosticul bolii lupice, fiind utilă în diagnosticul diferențial al acestei afecțiuni cu alte boli cutanate.

Concluzii

1. Lupusul eritematos, afecțiune cu tablou clinico-biologic polimorf, cu evoluție imprevizibilă și prognostic sumbru în cazurile nediagnosticate și netratate la timp, a avut o frecvență considerabilă, între cazurile internate în Clinica Dermatologică din Iași în perioada 1995-2006, de 4,78% pentru LE global, 1,93% pentru LEA, 0,25% pentru LESa și 2,55% pentru LEC.
2. Existența unui caz cu LE sau a unei boli din grupul colagenozelor între membrii familiei unui pacient cu plăci eritematoase pe zonele fotoexpuse, trebuie să ducă la suspiciunea de LE.
3. LES a afectat preponderent femeile (femei:bărbați = 3:1), asemănător datelor din literatură, în timp ce cazurile cu LESa au fost în majoritate masculine (femei:bărbați = 1:6), iar cazurile LEC au afectat în proporție aproape egală cele două sexe.
4. Pacienții cu LE au provenit mai frecvent din mediul urban, probabil prin cumularea efectelor factorilor declanșatori sau agravanți ai bolii.
5. LES și LESa au afectat cel mai frecvent grupul de vârstă 21-30 ani, în timp ce LEC a apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta cuprinsă între 41-50 ani.
6. Frecvența maximă a internărilor cazurilor cu LE a fost constatată în anotimpurile însorite, cu cantitate maximă de radiații solare.
7. Dintre factorii declanșatori ai LE putem confirma: radiațiile UV, modificările statusului hormonal, infecțiile bacteriene și virale, alergii cutanate, stres fizic și/sau psihic intens.
8. Debutul bolii poate fi adesea cu leziuni cutanate tipice, dar însumarea a 2-3 criterii ARA necesită investigații suplimentare pentru diagnosticul de LES și urmărirea pacientului o perioadă de timp, pentru semnalarea noilor semne ale bolii lupice.
9. Tablourile clinic și paraclinic sunt variabile de la un puseu la altul al LE, iar tratamentul trebuie individualizat și ajustat de câte ori este cazul, la acest lucru contribuind în mare măsură un pacient corect informat asupra bolii.
10. Din studiul nostru rezultă că diagnosticul de LE cutanat este posibil prin examenul de microscopie convențională dacă în interpretarea rezultatelor se ține cont de intensitatea lor și de asocierea mai multor modificări histologice.
11. Cu destul de multă certitudine, microscopia optică poate aprecia și stadiul evolutiv al leziunilor cutanate, dar forma clinică a LE o stabilește medicul clinician.
12. Markerii imunologici pentru IgG, CD45, proteina S-100 sunt utili mai ales pentru stabilirea vechimii leziunilor cutanate biopsiate, decât pentru a fi criteriu de activitate sau severitate a bolii.
13. Mecanismele mixte (hipersensibilitatea de tip III și IV) sunt implicate în producerea inflamației în LE, fapt evidențiat de studiul IHC al proteinei S-100.
14. Limfocitele T au un rol important în producerea leziunilor tisulare din LE, în toate formele clinice ale acestei boli.

15. Studiul IHC a dovedit că markerul CD34 nu aduce informații noi, deoarece microdensitatea vasculară poate fi apreciată similar și în secțiunile standard din microscopia convențională.
16. Expresia proteinei p53, marker al apoptozei tisulare, s-a înscris în limitele de până la 10% în epiderm și până la 20% în dermul papilar și nu a furnizat elemente suficiente pentru o implicare patogenică în LE.
17. Tehnica de imunofluorescență directă ar trebui să fie inclusă în arsenalul tehnicilor de rutină pentru diagnosticul bolii lupice, deoarece acuratețea rezultatelor este evidentă, dacă sunt respectate condițiile standard.
18. Evoluția LE este imprevizibilă: unele cazuri de LES au prezentat un singur puseu evolutiv la distanță de câțiva ani de debutul bolii, iar altele au avut numeroase recăderi.
19. Prognosticul LES este sumbru datorită faptului că această boală autoimună evoluează în pusee de exacerbare în care are loc o degradare ireversibilă a diferitelor organe și sisteme afectate anterior, urmate de perioade așa-zise "de remisiune" în care semnele clinice și o parte din cele paraclinice dispar, dar rămân ieziunile histologice. Leziunile microscopice, care se adaugă în timp, cu fiecare perioadă acută a bolii, duc la modificări ale funcției organice care se agravează treptat, fără a putea fi vindecată.
20. Tratamentul aplicat cazurilor de LE nu are rolul de a vindeca boala, ci de a opri manifestările clinice și paraclinice ale acesteia (prin administrarea dozei de atac și a tratamentului intensiv cu doze agresive în puseele de exacerbare ale afecțiunii) și de a încetini evoluția fatală a afecțiunii (prin doza de întreținere a tratamentului corticoterapic, care previne apariția recăderilor și menține controlul afecțiunii).
21. Urmărirea bolnavilor în evoluție nu presupune doar internarea acestora în puseele acute și încercarea reechilibrării cazului, ci cuprinde controale periodice pentru stabilirea gradului de afectare a organelor și sistemelor, pentru eventuale reconsiderări ale dozei de întreținere a corticoterapiei generale și pentru a evalua efectele secundare ale tratamentului de lungă durată cu corticosteroizi (hiperglicemia, HTA, ulcer gastric/ duodenal, tulburări psihotice, glaucom, creșterea catabolismului proteic, acnee cortizonică, tulburări sexuale, deprimarea reacțiilor imunologice și inflamatorii, necroză osoasă aseptică, pancreatită, vasculită, retenție de apă și clorură de sodiu, pierdere de potasiu, hiperkorticism exogen etc), antimalarice (hematologice cu leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză; nervoase: vertij, neuromiopatie, convulsii, fenomene psihotice; oftalmologice: opacități corneene, leziuni retiniene; cutanate: hiperpigmentare, alopecie, fotosensibilizare, erupții cutanate; hepatice; digestive etc), citostatice imunosupresive (supresie medulară, cistită hemoragică, carcinom de vezică, toxicitate hepatică sau renală, HTA etc), sulfone (hematologice, neurologice, renale, hepatice etc). Investigarea corectă și repetată a cazurilor de LEC este

necesară pentru depistarea precoce a elementelor care indică clasarea ulterioară, eventuală, în forma acută a LE.

22. Prevenția primară a LE ar putea fi realizată prin investigarea rudelor de gradul I și II ale pacienților care prezintă deja una dintre formele clinice (acută, subacută sau cronică) ale acestei boli. Depistarea precoce a persoanelor predispuse la dezvoltarea afecțiunii (gemeni monoziagoți, rude gradul I cu același genotip HLA etc) permite luarea măsurilor de prevenire a instalării acesteia (evitarea acțiunii factorilor favorizanți asupra organismului).
23. Prevenția secundară este reprezentată de:
- oprirea alterării funcției și morfologiei organelor și sistemelor afectate de boală prin tratamentul medical general;
 - evitarea apariției puseelor acute ca urmare a întreruperii tratamentului de fond (doza de întreținere);
 - evitarea factorilor care ar putea declanșa un nou puseu evolutiv (lumina solară, stres fizic și psihic intens, infecții virale sau bacteriene, medicamente etc);
 - dietă echilibrată, exerciții fizice moderate și constant efectuate, odihnă suficientă;
 - includerea în sisteme de suport psihic, avizarea de către pacient a familiei și mediului său social asupra confortului psihic necesar;
 - folosirea fotoprotectoarelor pentru radiații ultraviolete A și ultraviolete B;
 - controale periodice, în absența manifestărilor clinice, pentru urmărirea morfofuncțională a organelor și sistemelor interesate în perioadele de acutizare anterioare și pentru depistarea precoce a instalării disfuncției altor organe.

Bibliografie selectivă:

1. Littré É, Gilbert A – Dictionnaire de médecine, de chirurgie, de pharmacie et des sciences qui s'y rapportent – Paris, 1908
2. Cazenave PLA, Schedel – Abrégé pratique des maladies de la peau – pg. 11, Paris, 1938
3. Bos JD – The skin immune system: lupus erythematosus as a paradigm – Archives of Dermatological Research, 287:23-27, 1994.
4. Parkes EA, Thomson AF – A practical treatise on diseases affecting the skin – London 1950
5. *** – Archiv fur Dermatologie und Syph., 1872
6. Besnier E, Fournier A, Tenneson, Hallopeau H, Du Castel, Feulard H, Jaquet ML – Le musée de L'hôpital Saint-Louis – Iconographie des Maladies Cutanées et syphilitiques avec texte explicatif – 1^{er} Fascicule: 1-4, PL.V., Ed. Rueff C^{ie}, Paris, 1894
7. Delage Y – L'année biologique – Paris, 1898, pg. 317
8. Dockrell M – An Atlas of Dermatology, Ed. Longmans, Green and Co., London, New York and Bombay, plate XLIX-L, 1905
9. Keil H – Conception of lupus erythematosus and its morphological variants – Archives of Dermatology, 36: 729-757, 1937
10. Haserick JR – Archives of Dermatology (Chicago), 61: 6: 889-891, 1950
11. Degos R – Dermatologie – Flammarion, Paris, 1953 pg. 217-240
12. Levy RA – Lupus 2004 in New York – 7th International Congress on Lupus and Allied Disorders, 8 June 2004
13. Watson R – Cutaneous Lesions in Systemic Lupus Erythematosus – Medical Clinics of North America, 73:5:1091-1111, September 1989
14. Woodruff E – Systemic lupus erythematosus and Mixed Connective Tissue – Immunology and Allergy Clinics of North America , 13:2:291-311, May 1993
15. Petrescu Z – Contribuții la studiul lupusului eritematos. Relații fiziopatologice între lupusul eritematos cronic și acut – Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1973
16. **Stoleriu G** – Lupusul eritematos cu atingeri sistemice – Lucrare de diplomă, UMF „Gr. T. Popa”, Iași, 1998
17. Pautrier LM – Nouvelle Pratique Dermatologique – vol. III, Ed. Masson et C-ie, Paris, 733-824, 1936
18. Martin G – Contribution a l'étude clinique et thérapeutique des lupo-érythémato-viscerites malignes – Thèse Paris, 1955
19. Duperrat B. – Precis de dermatologie – Ed. Masson et C-ie, Paris, 1959
20. Duperrat B – Sem. Hôp. (Paris), 1:4-5, 1962
21. Siguier F, Bétourné C, Godeau P – Sem. Hôp. (Paris), 1: 1-3, 1962
22. Siguier F, Godeau P, Berthaux P – Revue Pratique, XV:19:2575-2583, 1965
23. Nicolau SG – Dermatologie și venerologie – Ed. Medicală, București, 455-468, 1958
24. Dimitrescu A – Dermatologie, Ed. Național, 173-178, 1997
25. Gilliam JN, Sontheimer RD – Clinically and Immunologically Defined Subsets of Lupus Erythematosus: Progress in Diseases of the Skin – vol. II, Ed. R. Fleschmajer, Grune and Straton, New York, 1984;147-165
26. Sharp GC, Alspaugh – Autoantibodies to Nonhistone Nuclear Antigens. Their immunobiology and Clinical Relevance – Immunology of Rheumatic Diseases, 197-219 1985
27. Suarez E – XVIII-e Congres National de l'Academie Espagnole de Dermatologie – Seville, 1-3 Juin 1989, Nouvelle Dermatologie, 8: 6: 674-676, 1989
28. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL – A Family Survey of Lupus Erythematosus. 1. Heritability - The Journal of Rheumatology 14:5:913-921
29. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, Takeuchi T, Hara T – Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphism with systemic lupus erythematosus in the Japanese population – Rheumatology 2001;40:662-667
30. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N, Straaton KV, Reveille JD – Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture – Arthritis & Rheumatism, 41(7):1173-80, 1998 Jul.
31. Alarcón-Riquelme ME – Family studies in systemic lupus erythematosus – Rheumatology, 2002;41:364-366
32. Alarcón-Segovia D, Drenkard C, Villa AR – Survival of Mexcan patients with systemic lupus erythematosus – Rheumatology, 2001;40:228-229
33. Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, Ortmann WA, Selby SA, Malmgren ML, Rohlf KE, Ockenden TC, Messner RP, King RA, Rich SS, Behrens TW – A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families – Proc Natl Acad Sci USA, 1998;95:14875-14879
34. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S – Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication – Science. 2006 Jun 16;312(5780):1669-72. Epub 2006 May 18

35. Kumar KR, Li L, Yan M, Bhaskarabhatla M, Mobley AB, Nguyen C, Mooney JM, Schatzle JD, Wakeland EK, Mohan C – Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene Ly108 – *Science*. 2006 Jun 16;312(5780):1665-9
36. Harley J, Sheldon P, Neas B, Murphy S, Wallace DJ, Scofield RH, Shaver TS, Moser KL – Systemic Lupus Erythematosus: Cosideration for a Genetic Approach – *The Journal of Investigative Dermatology*, 103: 5: 144-149 (Supplement), 1994
37. Alvarado-de la Barrera C, Alcocer-Varela J, Richaud-Patin Y, Alarcon-Segovia D, Llorente L – Differential oncogene and TNF-alpha mRNA expression in bone marrow cells from systemic lupus erythematosus patients – *Scandinavian Journal of Immunology*, 48(5):551-6, 1998 Nov
38. Ahmad J, Ashok BT, Ali R – Detection of oxidative DNA damage by a monoclonal antibody: role of lysyl residues in antigen binding – *Immunology Letters*. 62(2):87-92, 1998 Jun
39. Gladman DD, Urowitz MB, Cole E, Ritchie S, Chang CH, Churg J – Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus, A Clinical Morphologic Evaluation – *Quarterly Journal of Medicine, New Series* 73, 272: 1125-1133, December 1989
40. Gherasim L – *Medicina internă* – vol. 1, Ed. Medicală, București 1995, pg. 536-556
41. Aubert F, Guittard Ph – *Esențial medical de buzunar*, Ed. Libra, București, 2002, pg. 108-112
42. Rowell NR, Goodfield MJD – *The Connective Tissue Diseases* – Rook/Wilkinson/Ebling: *Textbook of Dermatology*, Vth edition, (edited by R.H. Champion, J.L. Burton and F.J.C. Ebling), Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2163-2225, 1992
43. Alarcón-Segovia D – The Pathogenesis of Immune Dysregulation in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 11:5:588-590, 1984
44. Georgescu I, Georgescu EF – Lupus eritematos sistemic la două surori – *Dermato-venerologie*, 2004;49:3:Supliment1:59
45. Georgescu L, Vakkalanka RK, Elkon KB, Crow MK – Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand – *Journal of Clinical Investigation*, 100(10):2622-33, 1997 Nov 15
46. Bell DA, Rigby R, Stiller CR, Clark WF, Harth M, Ebers G – HLA Antigens in Systemic Lupus Erythematosus: Relationship to Disease Severity, Age at Onset and Sex – *The Journal of Rheumatology*, 11: 4: 475-479, 1984.
47. Gatenby PA – The role of Complement in the Actionpathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – *Autoimmunity*, 11: 61-66, 1991
48. Gawkrödger DJ – Cutaneous Autoimmunity – *Autoimmunity*, 3: 213-233, 1989
49. Johansson-Stephansson E, Koskimies S, Partanen J, Kariniemi A-L – Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus – *Archives of Dermatology*, 125: 791-796, June 1989
50. Ryckewaert A, Kuntz D, Peltier A – Physiopathologie de la maladie lupique – *Cahiers de Médecine*, 14(1), 1-8, 1973
51. Lahita RG – What is Lupus?, lupus@piper.hamline.edu
52. Lahita RG, Kunkel HG, Bradlow HL – Increased Oxidation of Testosterone in Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 26: 12: 1517-1521, 1983
53. Jara LJ, Lavalle C, Espinoza LR – Does Prolactin Have a Role in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus? – *The Journal of Rheumatology* 19: 9: 1333-1336, 1992
54. Kochevar I – Action Spectrum and Mechanism of UV Radiation-Induced Injury in Lupus Erythematosus – *The Journal of Investigative Dermatology*, 85: 1 (Supplement), 140-143, 1985
55. Forsea D, Popescu R, Popescu CM – *Compendiu de Dermatologie și Venerologie* – Ed. Tehnică București, 1998
56. Feier V – *Dermato-venerologie* – Ed. Armacord, Timișoara, 1998
57. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S – Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus – *Lupus*. 7(6):404-8, 1998.
58. Abe M, Ishikawa O, Miyachi Y, Kanai Y – In vitro spontaneous and UVB-induced lymphocyte apoptosis are not specific to SLE – *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 13(5-6):204-7, 1997 Oct-Dec
59. Velthuis PJ, Van Weelden H, Van Wichen D, Baart de la Faille H – Immunohistopathology of Light-induced Skin Lesions in Lupus Erythematosus – *Acta Dermatology Venerology (Stockholm)*, 70:93-98, 1990
60. Zamansky GB – Sunlight-Induced Pathogenesis in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Investigative Dermatology*, 85:3:179-180, 1985
61. Beutner EH, Binder WL, Fang YV, Plunkett RW, Rubin RL – Antinuclear antibodies (ANA) and complement fixing ANA in systemic connective tissue diseases – *Immunological Investigations*. 27(1-2):97-104, 1998 Jan-Feb.
62. Vanholder R, de Keyser F, Kips J, Praet M, Naeyaert J-M – The pathophysiology of Lupus Erythematosus – *European Journal of Dermatology*, 1:8:4-7, 1998
63. Van Weelden H, Velthuis PJ, Baart de la Faille H – Light-induced skin lesions in Lupus Erythematosus – *Acta Dermatology Venerology (Stockholm)*, 281: 470-474, 1989
64. Panem S, Ordóñez NG, Dalton H, Soltani K – Viral Immune Complexes in Systemic Lupus Erythematosus: C-type Viral Complex Deposition in Skin – *The Journal of Investigative of Dermatology*, 71:4:260-262, 1978

65. Goldman M – Cytokines in the Pathophysiology of Systemic Lupus erythematosus – *Autoimmunity*, 8: 173-179, 1990
66. Roblot P, Roblot F, Ramassamy A, Becq-Giraudon B – Lupus syndrome after parvovirus B19 infection – *Revue Du Rhumatisme, English Edition*, 64(12):849-51, 1997 Dec.
67. Tanaka A, Sugawara A, Sawai K, Kuwahara T – Human parvovirus B19 infection resembling systemic lupus erythematosus – *Internal Medicine*. 37(8):708-10, 1998 Aug.
68. Hsu T-C, Tsay GJ – Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus – *Rheumatology*, 2001;40:152-157
69. Bengtsson A, Widell A, Elmstahl S, Sturfelt G – No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19 – *Rheumatology* 2000;59:64-66
70. Tocan LD – Aspecte structurale în patologia imună a pielii, Teză de doctorat, U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași, 2004
71. Incaprera M, Rindi L, Bazzichi A, Garzelli C – Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity – *Clinical & Experimental Rheumatology*. 16(3):289-94, 1998 May-Jun.
72. Edworthy SM, Martin L, Barr S.G, Birdsell D.C, Brant R.F, Fritzler M.J. – A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease – *Journal of Rheumatology*. 25(2):254-60, 1998 Feb.
73. Cush JJ, Goldings EA – Southwestern Internal Medicine Conference; Drug-induced Lupus: Clinical Spectrum and Pathogenesis – *American Journal of the Medical Sciences*, 290:1:36-C3, 1985
74. Durand JP, Montagne A, Simonin J, Deshayes J – Les Syndromes Lupique latrogènes – *Cahiers de Médecine*, 14:1:9-13, 1973
75. Johansson E, Mustakallio KK, Mattila MJ – Polymorphic Acetylator Phenotype and Systemic Lupus Erythematosus – *Acta Med. Scand*, 210: 193-196, 1981
76. Sim E, Gill EW – Drugs that Induce Systemic Lupus Erythematosus Inhibit Complement Component C₄ – *The Lancet*, 422-424, 25 August, 1984
77. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B – Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus – *British Journal of Rheumatology*, 36(10):1089-94, 1997 Oct.
78. Miyagawa S, Okuchi T, Shiomi Y, Sakamoto K – Subacute cutaneous lupus erythematosus lesions precipitated by griseofulvin – *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 21:2:343-346, August 1989
79. Wood AJJ – Adverse reactions to drugs – *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Editors: K.J. Isselbacher, E. Braunwald, J.D. Wilson, J.B. Martin, A.S. Fauci, D.L. Kasper), 13th edition, vol. I, 407, 1994
80. Bleumink GS, Borg EJ, Ramselaar CG, Stricker BH – Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus DA – *Rheumatology*, 2001;40:1317-1319
81. Khosla R, Butman AN, Hammer DF – Simvastatin-induced lupus erythematosus – *Southern Medical Journal*. 91(9):873-4, 1998 Sep.
82. Bentley D, Graves J, Smith D, Heffernan M – Efalizumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus – *JAAD*, 54:5:S242-S243
83. Hahn BH – Systemic lupus erythematosus – *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Editors: KJ Isselbacher, E Braunwald, JD Wilson, JB Martin, AS Fauci, DL Kasper), 13th edition, vol. II, 1643-1648, 1994
84. Andrew's – *Diseases of the Skin, Connective Tissue Diseases*, 172-230
85. Hughes GR – Discoid Lupus Erythematosus; Systemic Lupus Erythematosus – *The Merck Manual*, 16th edition, 1316-1321, 1992
86. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, Hernández-Ortiz J – Deforming Arthropathy of the Hands in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 15:1:65-69, 1988
87. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, Klein R, Weinstein A – Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus – *Journal of Rheumatology*, 24(12):2318-22, 1997 Dec.
88. Astor FC, Eidelman FJ, Hanft KL, Alghraoui F – Laryngeal manifestations of vasculitic disease – *Southern Medical Journal*, 91(6):588-91, 1998 Jun.
89. Esdaile JM, Danoff D, Rosenthal L – Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus – *Annals of the Rheumatic Diseases*, 40: 124-126, 1981
90. Gilliland BC – Relapsing Polychondritis and Miscellaneous Arthritides – *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Editors: K.J. Isselbacher, E. Braunwald, J.D. Wilson, J.B. Martin, A.S. Fauci, D.L. Kasper), 13th edition, vol. II, 1703, 1994
91. Conu A – Patologia țesutului conjunctiv în dermatologie – *Consfătuirea de dermatologie, Brașov*, 22-23 Septembrie 1967, pg. 33-37
92. Longhin S – *Medicină internă*, București, XIX:7:801-808, 1967
93. Wojnarowska F, Black M, Borradori L, Joly P, Jonkman M, colab – *Booklet of Training Course Bullous Disease – EADV Fostering Dermatology*, London, UK, 9-11 October 2005

94. Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, Tanaka T, Hashimoto T, Takigawa M – Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen – Journal of the American Academy of Dermatology. 38(5 Pt 2):844-8, 1998 May.
95. Camisa C – Vesiculobullous systemic lupus erythematosus – Journal of the American Academy of Dermatology, 18:1:1:93-100, January 1988
96. Morel P, Brouet J-C, Anxionnaz S, Mazel C, Civatte J – Lupus érythémateux systémique avec bulles – Ann. Dermatol. Venerol, 109: 791-792, 1982
97. Tani M, Shimizu R, Ban M, Murata Y, Tamaki A. – Systemic Lupus Erythematosus with Veziculobullous Lesions – Archives of Dermatology, 120:1497-1501, November 1984.
98. Barton DD – Bullous systemic lupus erythematosus: an unusual clinical course and detectable circulating autoantibodies to the epidermolysis bullosa acquisita antigen – Journal of the American Academy of Dermatology, 15: 369-373, 1986.
99. Löescher A, Edmondson HD – Lupus erythematosus-a case of facial swelling – British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 26:129-142, 1988
100. Gammon WR, Woodley DT, Dole KC – Evidence that antibasement membrane zone antibodies in bullous eruption of systemic lupus erythematosus recognize epidermolysis bullosa acquisita autoantigen – The Journal of Investigative Dermatology, 84:472-476, 1985
101. Abramson SB, Belmont HM – SLE: mechanisms of vascular injury – Hospital Practice (Office Edition). 33(4):107-110, 113-4, 119-22 passim, 1998 Apr 15
102. Gammon WR, Heise ER, Burke WA – Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity of type VII collagen is HLA class II associated – The Journal of Investigative Dermatology, 91: 228-232, 1988
103. Gheucă Solovăstru L – Dermatologie clinică și venerologie, Ed. Junimea, 2003, pg. 252-261
104. Urowitz MB, Gladman DD, Chalmers A, Ogryzlo MA – Nail Lesions in Systemic Lupus Erythematosus – The Journal of Rheumatology, 5:4:441-447, 1978
105. Sărac F, Benedeck F, Meseșan A, Barb D, Baba I, Frățilă S, Bud C, Brihan I, Bonta M, Puie L – Onicopatia lupică, considerații clinico-patogenetice asupra unui caz – Dermato.ro, 2004;2:36-37
106. Urowitz MB, Gladman DD – How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus – Rheumatology 2000;39:238-244
107. Urowitz MB, Gladman DD, Tozman E, Goldsmith C – The Lupus Activity Criteria Count (LACC) – The Journal of Rheumatology, 11:783-787, 1984
108. Urowitz MB, Gladman DD, Chalmers A, Ogryzlo MA – Nail Lesions in Systemic Lupus Erythematosus – The Journal of Rheumatology, 5:4:441-447, 1978
109. Urowitz MB, Gladman DD, Tozman E, Goldsmith C – The Lupus Activity Criteria Count (LACC) – The Journal of Rheumatology, 11:783-787, 1984
110. Coe FL, Brenner BM: Approach to the patient with diseases of the kidneys and urinary tract, Harrison's Principles of Internal Medicine (Editors: K.J. Isselbacher, E. Braunwald, J.D. Wilson, J.B. Martin, A.S. Fauci, D.L. Kasper), 13th edition, vol. II, 1251-1252, 1994
111. Cockwell P, Savage COS, Owen JJT, Thompson RA, Gordon C, Adu D, Howie AJ, Sheppard MC, Stewart PM, Littler WA, Langman MJS, Holmes J – Clinical review: Grand Rounds – Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham: Systemic lupus erythematosus, BMJ 1997;314:292 (25 January).
112. Hannanian J, Cleaver JE – Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus – Rook/Wilkinson/Ebling : Textbook of Dermatology, Vth edition, (edited by R.H. Champion, J.L. Burton & F.J.C. Ebling), Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, vol. I, 17: 39-45, 1994
113. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JL, Estes D – Long-term Follow-up of Patients with Lupus Nephritis – The American Journal of Medicine, 83: 877-885, November 1987
114. O'Dell JR, Hays RC, Guggenheim SJ, Steigerwald JC – Systemic lupus erythematosus without clinical renal abnormalities: renal biopsy findings and clinical course – Annals of the Rheumatic Diseases, 44:415-419, 1985
115. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzesh S, Dubois EL – Lupus Nephritis – The American Journal of Medicine, 72:209-220, February 1982
116. Adelman DC, Wallace DJ, Klinenberg JR – Thirty-four-year delayed-onset lupus nephritis: a case report – Arthritis and Rheumatism, 30:479-480, 1987
117. Ambrus JL Jr, Sridhar NR – Immunologic aspects of renal disease – JAMA, 278(22):1938-45, 1997 Dec 10.
118. Andreoli SP – Renal manifestations of systemic diseases – Seminars in Nephrology, 18(3):270-9, 1998 May.
119. Andresdottir MB, Assmann KJ, Wetzels JF – Glomerulonephritis caused by acute serum sickness – Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 141(29):1417-20, 1997 Jul 19.
120. Ameer A, Zarzur J, el Khorassani M, Ouzeddoun N, Benyahia B – Arterial thrombosis in the course of nephrotic syndrome. Report of three cases – Journal des Maladies Vasculaires, 23(1):13-6, 1998 Feb.
121. Magil AB, Tyler M – Tubulo-interstitial disease in lupus nephritis. A morphometric study – Histopathology, 8: 81-87, 1984

122. Couser WG, Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Groggel GC – Factors Influencing Glomerular and Tubulointerstitial Patterns of Injury in Systemic Lupus Erythematosus – American Journal of Kidney Diseases, vol. II, 1: supplement 1, July 1982
123. Couser WG – Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis – Nephrology, Dialysis, Transplantation, 13 Suppl 1:10-5, 1998
124. O'Dell JR, Hays RC, Guggenheim SJ, Steigerwald JC – Tubulointerstitial Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus – Archives of Internal Medicine, 145:1996-1999, November 1985
125. Adyel FZ, Makni H, Hachicha J, Jildi R, Trigui N, Ayadi H – Deposition of IgG anti-actin antibodies on kidneys of glomerular nephropathy patients with an enhanced glomerular alpha smooth muscle actin expression – Nephron, 78(4):410-5, 1998
126. Dubois EL, Tuffanelli DL – The Journal of the American Medical Association, 190:2:104-111, 1964
127. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR – Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus – Circulation, 26: 7-11, 1962
128. Hahn BH – Lupus And Vasculitis, lupus@piper.hamline.edu , 2001
129. Bulkley BH, Roberts WC – The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy – The American Journal of Medicine, 58:243-264, 1975
130. Godeau P, Fechner J, Herremans G, Wechsler B, Guillerin L. – Manifestations cardiaques du lupus érythémateux aigu disséminé – La Nouvelle Presse Médicale, 10: 26: 2175-2178, 1981
131. Alves LJ, Hydalgo L, Rolim LF, Campagnone GZ, Aidar MT, Novaes GS, Kalil G – Clinical and laboratory diagnosis of heart disease in systemic lupus erythematosus – Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 68(2):79-83, 1997 Feb.
132. Anguita M, Torres F, Castillo JC, Siles JR, Ramirez A, Valles F – Clinical manifestations of infective endocarditis – Revista Espanola de Cardiologia, 51 Suppl 2:16-21, 1998.
133. Spiera H, Rothenberg RR – Myocardial infarction in four young patients with systemic lupus erythematosus – The Journal of Rheumatology, 10: 464-466, 1983
134. al-Hakeem MS, McMillen MA – Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus – American Journal of Surgery, 176(3):291-4, 1998 Sep
135. Clerck LS, Michielsen PP, Ramael MR, Janssens E, van Maercke YM, van Marck EA, Stevens WJ – Portal and Pulmonary Vessel Thrombosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Anticardiolipin Antibodies – The Journal of Rheumatology, 18:1919-1921, 1991
136. Asherson RA, Oakley CM – Pulmonary Hypertension and Systemic Lupus Erythematosus, The Journal of Rheumatology – 13:1:1-5, 1986
137. Gibson GJ, Edmonds MD, Hughes GRV – Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus – The American Journal of Medicine, 66: 926-932, 1977
138. Iliffe G.D, Pettigrew NM – Hypoventilatory respiratory failure in generalized scleroderma – British Medical Journal, 286: 337-338, 1983
139. Rubin LA, Urowitz MB – Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus-A Clinical Pathologic Study – The Journal of Rheumatology, 10:6:973-976, 1983.
140. Zuber M, Daus H, Koch B, Pfreundschuh M – A fatal case of severe SLE complicated by invasive aspergillosis – Rheumatology International, 17(3):127-30, 1997
141. Glanz BI, Schur PH, Khoshbin S – EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus – Clinical Electroencephalography. 29(3):128-31, 1998 Jul.
142. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A – Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus – Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology, 10(4):232-8, 1997 Oct.
143. Lessell S – Some Ophthalmological and Neurological Aspects of Systemic Lupus Erythematosus – The Journal of Rheumatology, 7: 3: 398-404, 1980.
144. Peppercorn MA, Docken WP, Rosenberg S – Esophageal Motor Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus – American Medical Association, October 26 1979;242:17:1895-1896
145. Ferro JP, Saraux JL, Tubiana B, Cocheton JJ – Atteinte oesophagienne majeure au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé – La Nouvelle Presse Médicale, 9:33:2348-2349, 20 Septembre 1980
146. Garton MJ, Isenberg DA – Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases – British Journal of Rheumatology, 36(10):1067-74, 1997 Oct.
147. Georgescu I, Georgescu EF, Cristovici FI, Pîrgă G, Simionescu C – Lupus eritematos cutanat subacut asociat cu carcinom "in situ" al buzei inferioare – Dermato-venerologie, 2004;49:1:37
148. Petrescu Z, Brănișteanu D, Solovăstru L, Țăranu T, Țuțuianu I, Florea N, **Stoleriu G** – Considerații asupra sindromului Sweet în legătură cu un caz – Rev. Dermato-Venerologie București, vol. 63, nr. 1, 1996, 43-46
149. Huong DLT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufrils H, Lefebvre G, Piette J-C – Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre, Ann Rheum Dis 2001;60:599-604
150. Bernstein PS, Divon MY – Etiologies of fetal growth restriction – Clinical Obstetrics & Gynecology, 40(4):723-9, 1997 Dec.

151. Steven MM, Westedt ML, Eulderink F, Hazevoet HM, Dijkman JH, Cats A – Systemic lupus erythematosus and invasive thymoma: report of, 2 cases – *Annals of the Rheumatic Diseases*, 43:825-828, 1984
152. Sarrazin A – *Revue pratique*, XV, 19: 2555-2573, 1965
153. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Rath H, Hein R, Scholmerich J, Lang B – Autonomic and Sensorimotor Neuropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis – *The Journal of Rheumatology*, 23: 1: 8792, 1996
154. Kleinman D, Katz VL, Kuller JA – Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus – *Journal of Perinatology*. 18(3):178-82, 1998 May-Jun.
155. Johns KR, Morand EF, Littlejohn GO – Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE): a review of 54 cases – *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 28(1):18-22, 1998 Feb.
156. Julkunen H – Renal lupus in pregnancy – *Scandinavian Journal of Rheumatology - Supplement*, 107:80-3, 1998.
157. Johansen AS, Herlin T – Neonatal lupus syndrome. Association with complete congenital atrioventricular block – *Ugeskrift for Laeger*. 160(17):2521-5, 1998 Apr 20
158. Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, Kato EH, Ebina Y, Sakuragi N, Kobashi G, Tsutsumi A, Fujimoto S – Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus – *Am J Reprod Immunol* 1999 Sep;42(3):153-9
159. Austin-Ward E, Castillo S, Cuchacovich M, Espinoza A, Cofre-Beca J, Gonzalez S, Solivelles X, Bloomfield J – Neonatal lupus syndrome: a case with chondrodysplasia punctata and other unusual manifestations – *Journal of Medical Genetics*. 35(8):695-7, 1998 Aug.
160. Costa O, Pinatel K, Monier J-C. – Antibodies to Ribonucleic Acids Detected by ELISA in Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Rheumatology* 12:5: 928-933, 1985
161. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S – Prospective Study of Pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 13: 732-739, 1986
162. Buyon JP – The effects of pregnancy on autoimmune diseases – *Journal of Leukocyte Biology*, 63(3):281-7, 1998 Mar.
163. Parke A, West B – Hydroxychloroquine in Pregnant Patients with Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 23: 1715-1718, 1996
164. Boda D, Diaconeasa A, Cristodulo T, Popescu S, Rus H – Lupusul neonatal, particularități clinice, diagnostice și terapeutice – *Dermato.ro*, 2004;2:18-20
165. Crowley E, Frieden IJ – Neonatal lupus erythematosus: an unusual congenital presentation with cutaneous atrophy, erosions, alopecia, and pancytopenia – *Pediatric Dermatology*. 15(1):38-42, 1998 Jan-Feb.
166. Buyon JP, Clancy RM – Neonatal lupus syndromes, *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep;15(5):535-41
167. Costescu M, Costescu M, Georgescu SR, Popescu M, Benea V – Lupusul eritematos la copil, *Dermato-venerologie*, 2004;49:3:Supliment1:19
168. Yancey CL, Doughty RA, Athneya BH – Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus – *The Journal of the American Medical Association*, 24: 1389-1395, 1981
169. Sontheimer RD – Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective – *Medical Clinics of North America*, 73:1073-1090, 1989
170. Sontheimer RD – A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset – *Archives of Dermatology* 115:1409-1415, 1979)
171. Scheinman PL – Acral subacute cutaneous lupus erythematosus: an unusual variant – *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30: 5: 1: 800-801, 1994
172. Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S – Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications – *Journal of the American Academy of Dermatology*. 38(3):405-12, 1998 Mar.
173. Despain J, Clark DP – Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderma – *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19:2:2:388-392, August 1988
174. Roberts DL – Subacute cutaneous lupus erythematosus and gluten sensitive enteropathy – *British Journal of Dermatology*, 118:731-732, 1988
175. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA – Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review, *Rheumatology* 2000;39:1147-1152
176. Bielsa I, Herrero C, Font J – Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis – *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16: 1265-1267, 1987
177. Chebac I, Michaelidis M, Dionisiou K – Lupusul eritematos cronic – *Dermato.ro*, 2004;2:14-16
178. Tătaru A, Csillik A, Yunga Y – Un caz clinic de paniculită lupică – *Dermato.ro*, 2004;2:34-35
179. Longhin S, Dimitrescu AI, Wolfshaut A – *Dermatologie infantilă*, Ed. Medicală, București, 1979
180. Săbat M, Ribera M, Bielsa I, Mangas C, Fernández-Chico N, Ferrándiz C – Linear lupus erythematosus following the lines of Blaschko – *J EADV* 2006;20(6):1005-1006
181. Voulgarelis M, Kokori SIG, Ioannidis JPA, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM – Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin, *Ann Rheum Dis* 2000;59:217-222
182. Stewart Cameron J – Lupus nephritis, *J Am Soc Nephrol* 10:413-424, 1999

183. Courtney PA, Crockard AD, Williamson KW, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL – Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia, *Ann Rheum Dis* 1999;58:309-314.
184. Steinbach F, Henke F, Krause B, Thiele B, Burmester G-R, Hiepe F – Monocytes from systemic lupus erythematosus patients are severely altered in phenotype and lineage flexibility, *Ann Rheum Dis* 2000;59:283-288
185. Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, Hiepe F, Radbruch A, Dörner T, Bunikowski R – Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2003;52:851-858
186. Caccavo D, Del Porto F, Garzia P, Mitterhofer AP, Galluzzo S, Rigon A, Vadacca M, Navajas MF, Amoroso A, Afeltra A – Raynaud's phenomenon and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: is there an association? – *Ann Rheum Dis* 2003;62:1003-1005
187. Brănișteanu D, Molodoi AD – Sclerodermiile localizate – *Dermatovenerologia* decembrie 2004;2:10-13
188. Smeenk R, van der Lelij G, Swaak T, Groenwold J, Aarden L – Specificity in Systemic Lupus Erythematosus of Antibodies to double-Stranded DNA Measured with the Polyethylene Glicol Precipitation Assay – *Arthritis and Rheumatism*, 25: 6: 631-638, June 1982
189. Al-Hadithy H, Isenberg DA, Addison IE, Goldstone AH, Smith ML – Neutrophil function in Systemic Lupus Erythematosus and other collagen diseases – *Annals of Rheumatic Diseases*, 41:33-38, 1982
190. Barnes JL – Platelets in glomerular disease – *Nephron*, 77(4):378-93, 1997.
191. McHugh NJ – Systemic lupus erythematosus and dysregulated apoptosis – *Rheumatology* 2002;41:242-245
192. McInerney MF, Clough J. D, Senitzer D, Cathcart M. K. – Two Distinct Subsets of Patients with Systemic Lupus Erythematosus, *Clinical Immunology and Immunopathology*, 49:116-132, 1988
193. Covic A, Marian D, Florea L, Mititiu I, Caruntu I, Cotutiu C, Covic M – The relationships of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), crescentic glomerulonephritis and vasculitis: the clinical, histopathological and therapeutic considerations – *Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 100(3-4):63-72, 1996 Jul-Dec.
194. Alecu M, Ursaciuc C, Coman G, Surcel M, Bobre M – Investigarea limfocitelor CD4+CD25+ în dermita atopică și lupusul eritematos – *Dermato-venerologie*, 2004;49:3:Supliment1:43
195. Yamada A, Cohen PL, Winfield JB – Subset Specificity of Antilymphocyte Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 28:3:262-270, March 1985
196. Decker P, Briand JP, de Murcia G, Pero RW, Isenberg DA, Muller S – Zinc is an essential cofactor for recognition of the DNA binding domain of poly(ADP-ribose) polymerase by antibodies in autoimmune rheumatic and bowel diseases – *Arthritis & Rheumatism*. 41(5):918-26, 1998 May.
197. Deegan MJ – Systemic Lupus Erythematosus. Some Contemporary Laboratory Aspects – *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 104, 1980
198. *** – ANA serotypes determine diagnostic range of connective tissue diseases, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:1090-1904
199. Abe K, Miyazaki M, Koji T, Furusu A, Ozono Y, Harada T, Sakai H, Nakane PK, Kohno S – Expression of decay accelerating factor mRNA and complement C3 mRNA in human diseased kidney – *Kidney International*. 54(1):120-30, 1998 Jul
200. Casiano CA, Tan EM – Recent Developements in the Understanding of Antinuclear Autoantibodies – *International Archives of Allergy and Immunology*, 111:308-313, 1996.
201. Haverstock BD, Barth LD, Jacobs AM – Ankle arthrodesis following avascular necrosis of the talus in a patient with lupus – *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 87(10):483-9, 1997 Oct.
202. Deas JE, Liu LG, Thompson JJ, Sander DM, Soble SS, Garry RF, Gallaher WR – Reactivity of sera from systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen – *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology*. 5(2):181-5, 1998 Mar.
203. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri P, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A – The development and initial validation of the systemic lupus erythematosus international collaborating clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus – *Arthritis & Rheumatism*, March 1996;39:3:363-369
204. Hahn BH – Antibodies to DNA, *The New England Journal of Medicine*, vol 338, Number 19, 1359-1368, May 7, 1998
205. Haugbro K, Nosent JC, Winkler T, Figenschau Y, Rekvig OP – Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity, *Ann Rheum Dis* 2004;63:386-394
206. Hay EM, Snaith ML – ABC of Rheumatology: Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-like Syndrome, *BMJ* 1995;310:1257-1261 (13 May)
207. Kulick KB, Provost TT, Reichlin M – Antibodies to single-Stranded DNA in Patients with Discoid Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism* 25: 6: 639-646, June 1982

208. Ballou S. P, Kushner I – Anti-native DNA detection by the Crithidia luciliae Method, *Arthritis and Rheumatism*, 22:4:321-327, April 1979
209. Spencer-Green G, Adams LE, Hurtubise P, Kravatz G, Hess EV – Familial Alterations of Immunoregulation in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 12: 3: 428-503, 1985
210. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isenberg DA – An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study, *Rheumatology* 2001;40:1405-1412
211. Amoura Z, Piette JC, Chabre H, Cacoub P, Papo T, Wechsler B, Bach JF, Koutouzov S – Circulating plasma levels of nucleosomes in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with serum antinucleosome antibody titers and absence of clear association with disease activity – *Arthritis & Rheumatism*. 40(12):2217-25, 1997 Dec.
212. Bootsma H, Spronk PE, Ter Borg EJ, Hummel EJ, de Boer G, Limburg PC, Kallenberg CGM – The predictive value of fluctuations in IgM and IgG class anti-dsDNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus. Aprospective long term observation, *Ann Rheum Dis* Nov 1997;56(11):661-666
213. Arjumand S, Moinuddin Ali A – Binding characteristics of SLE anti-DNA autoantibodies to modified DNA analogues – *Biochemistry & Molecular Biology International*, 43(3):643-53, 1997 Oct.
214. Riemekasten G, Weiss C, Schneider S, Thiel A, Bruns A, Schumann F, Bläss S, Burmester G-R, Hiepe F – T cell reactivity against the SmD1₈₃₋₁₁₉ C terminal peptide in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2002;61:779-785
215. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapiszki E, Gambari PF – Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies, *Ann Rheum Dis*, 2000;59:975-981
216. Katayama I, Hamada Y, Otoyama K, Nishiyama S, Nishioka K – Identification of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus on thin layer chromatography and immunostaining – *Archives of Dermatological Research*, 283: 411-413, 1991
217. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, De Bosschere K, Hulstaert F, Veys EM, De Keyser F – Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-1158
218. Meyer O, Haim T – Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles de type SS-A et SS-B. Signification au cours de la maladie lupique – *La Nouvelle Presse Médicale*, 10:28:2179-2184, 1981
219. Rubin RL, Waga S – Antihistone Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 14 (supplement 13):118-126, 1987
220. Bijl M, Dijkstra-Hoogstraaten HM, Oost WW, Bootsma H, Derksen RHW, Aten J, Limburg PC, Kallenberg CGM – IgG subclass distribution of autoantibodies differs between renal and extra-renal relapses in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2002;41:62-67
221. Mond CB, Peterson MGE, Rothfield NF – Correlation of Anti-Ro Antibody with Photosensitivity Rash in Systemic Lupus Erythematosus Patients – *Arthritis and Rheumatism*, 32:2:202-204, February 1989
222. Provost TT, Levin LS, Watson RM, Mayo M, Ratrie III H – Detection of Anti-Ro (SS-S) Antibodies by Gel Double Diffusion and a "Sandwich" ELISA in Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome – *Journal of Autoimmunity*, 4:87-96, 1991
223. Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A – Counterimmunoelectrophoresis, ELISA and immunoblotting detection of anti-Ro/SSA antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. A comparative study – *British Journal of Dermatology*, 138:114-117, 1998
224. Reichlin M, Harley JB – Antibodies to Ro/SS-A and the Heterogeneity of, Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 14:13:112-117, 1987
225. Wermuth DJ, Georgehegan WD, Jordon RE – Anti-Ro/SSA Antibodies – *Archives of Dermatology*, 121:335-338, March 1985
226. Bannion SD, Ferris C, Lieu T-S, Reimer CB, Lee LA – IgG Subclasses in the Serum and Skin in Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus and Neonatal Lupus Erythematosus – *The Journal of Investigative Dermatology*, 95:6:643-646, December 1990
227. Purcell SM, Lieu TS, Davis BM, Sontheimer RD – Relations between circulating anti-Ro/ SS-A antibody levels and skin disease activity in subacute cutaneous lupus erythematosus – *British Journal of Dermatology*, 117: 277-287, 1987
228. Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F – Diagnostic associations in a large and consecutively identified population positive for anti-SSA and/ or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype – *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:1090-1094
229. Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A – Anti-Ro/ SS-A and anti-La/ SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus, *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:272-274

230. Litvin DA, Cohen PL, Winfield JB – Characterisation of Warm-reactive IgG Anti-lymphocyte Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Relative Specificity for Mytogen-activated T cells and their Soluble Products – *The Journal of Rheumatology*, 130:1:181-186, January 1983
231. Morimoto C, Schlossman SF – Antilymphocyte Antibodies and Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 30:2:225-228, February 1987
232. Yamada A, Shaw M, Winfield JB – Surface Antigen Specificity of Cold-reactive IgM Antilymphocyte Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 28:1:44-51, January 1985
233. Lehman TJA, Hanson V, Zvaifler N, Sharp G, Alspaugh M – Autoantibodies to Nonhistone Nuclear Antigens and Antilymphocyte Antibodies Among Children and Adults with Systemic Lupus Erythematosus and their Relatives – *The Journal of Rheumatology*, 11: 5: 644-647, 1984
234. Alarcón-Segovia D, Cabral AR – The Antiphospholipid/ Cofactor Syndromes – *The Journal of Rheumatology*, 23:8:1319-1322, 1996
235. Winfield LB – Anti-lymphocyte Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus – *Clinics of Rheumatic Diseases*, 11:3: 523-549, December 1985
236. Picillo U, Migliaresi S, Marcialis MR, Longobardo A, La Palombara F, Tirri G – Longitudinal, Survey, of, Anticardiolipin Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus – *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 21: 271-276, 1992
237. Soloninka CA, Laskin CA, Wither J, Wong D, Bombardier C, Raboud J – Clinical Utility and Specificity of Anticardiolipin Antibodies – *The Journal of Rheumatology*, 18: 12: 1849-1855, 1991
238. Alarcón-Segovia D, Cabral AR – The Antiphospholipid/ Cofactor Syndromes – *The Journal of Rheumatology*, 23:8:1319-1322, 1996
239. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA – The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus, PMID: 15077305
240. Radway-Bright EL, Ravirajan CT, Isenberg DA. – The prevalence of antibodies to anionic phospholipids in patients with the primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and their relatives and spouses, *Rheumatology* 2000;39:427-431
241. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Walport MJ, Loizou S – IgG subclass distribution of antibodies against β_2 -GP1 And cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, and their clinical associations, *Rheumatology* 2001;40:1026-1032
242. Cervera R, Khamashata MA, Font J, Ramirez G, D'Cruz D, Montalbán J, López-Soto A, Asherson RA, Igelmo M, Hughes GRV – Antiendothelial Cell Antibodies in Patients with the Antiphospholipid Syndrome – *Autoimmunity*, 1991 ;11:1-6
243. Moser KL, Neas BR, Salmon JE, Yu H, Gray-McGuire C, Asundi N, Bruner GR, Fox J, Kelly J, Henshall S, Bacinio D, Dietz M, Hogue R, Koelsch G, Nightingale L, Shaver T, Abidou NI, Albert DA, Carson C, Petri M, Treadwell EL, James JA, Harley JB – Genome scan of human systemic lupus erythematosus: Evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees – *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998;95:14869-14874
244. Anderson CJ, Neas BR, Pan Z, Taylor-Albert E, Reichlin M, Stafford HA – The presence of masked antiribosomal P autoantibodies in healthy children – *Arthritis & Rheumatism*, 41(1):33-40, 1998 Jan.
245. Perl A, Colombo E, Dai H, Agarwal R, Mark KA, Banki K, Poesz BJ, Phillips PE, Hoch SO, Reveille JD, Arnett FC – Antibody Reactivity to the HRES 1 Endogenous Retroviral Element Identifies a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Overlap Syndromes – *Arthritis and Rheumatism*, 38:11:1660-1671, November, 1995
246. Takeuchi Y, Ishikawa O, Lying Z, Miyachi Y – The prevalence of anti-cytoplasmic antibodies in connective tissue diseases – *European Journal of Dermatology*, 7:161-163, 1997
247. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GRV, Khamashta MA – Anti-C1q antibodies in nephritis: corellation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus, *ARD Online First* (BMJ Publishing Group Ltd &EULAR), July 29, 2004
248. van Nieuwenhuijhe AEM, van Lopik T, Smeenk RJT, Aarden LA – Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2003;62:10-14
249. Cervera R, Viñas O, Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Sisó A, Ramírez F, Machuca Y, Vives J, Ingelmo M, Burlingame RW – Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy – *Ann Rheum Dis* 2003;62:431-434
250. Pyne D, Isenberg DA – Autoimmune thyroid disease in sythemic lupus erythematosus – *Ann Rheum Dis* 2002; 61:70-72
251. Servais G, Guillaume M-P, Dumarey N, Duchateau J – Evidence of autoantibodies to cell membrane associated DNA (cultured lymphocytes): a new specific marker for rapid identification of systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 1998;57:606-613

252. Valentijn RM, van Overhagen H, Hazevoet HM, Hermans J, Cats A, Daha MR, van Es LA – The Value of Complement and Immune Complex Determinations in Monitoring Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 28:8:904-913, August 1985
253. Pickering MC, Walport MJ – Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2000;39:133-141
254. Andrews BS, Ascher MS, Barada FA, Davis IV JS – The Raji Cell Radioimmunoassay in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Significance and Relationship to Other Serologic Variables Assessed by Discriminant Analysis – *The Journal of Rheumatology*, 12:4:718-723, 1985
255. Mollnes TE, Haga H-J, Brun JG, Nielsen EW, Sjöholm A, Sturfeldt G, Mårtensson U, Bergh K, Rekvig OP – Complement activation in patients with systemic lupus erythematosus without nephritis, *Rheumatology* 1999;38:933-940
256. Iwatsuki K, Hasegawa T, Oyama N, Akiba H, Han G, Nishimaki T, Kasukawa R, Sakamoto T, Kaneko F – In vivo, LE cell-like phagocytes in bullous systemic lupus erythematosus – *European Journal of Dermatology*, 7:23-26, 1997
257. Crickx B – Les techniques d'immunofluorescence cutanée, *La Presse Médicale*, 14:41:2097-2101, 30 Novembre 1985
258. Hymes SR, Jordon RE – Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus – *Medical Clinics of North America*, 73: 5: 1055-1071, September 1989
259. Nieboer C – The reliability of immunofluorescence and histopathology in the diagnosis of discoid lupus erythematosus and lichen planus – *British Journal of Dermatology*, 116:189-198, 1987
260. Kita Y, Kuroda K, Mimori T, Hashimoto T, Yamamoto K, Saito Y, Iwamoto I, Sumida T – T Cell Receptor Clonotypes in Skin Lesions from Patients with Systemic Lupus Erythematosus, *The Journal of Investigative Dermatology*, 110:1:41-46, January 1998
261. Mooney E – The Immunology of Cutaneous Lupus Erythematosus – *Acta. Dermatol. Venerol.(Stockh)*, 69:151:93-95, 1989
262. Bakke AC, Kirkland PA, Kitridon RC, Quismorio FP, Rea T, Ehresmann GR, Horwitz DA – T lymphocyte subsets in Systemic Lupus Erythematosus – *Arthrology and Rheumatology*, 26:6:745-750, June 1983
263. Frampton G, Moriya S, Pearson JD, Isenberg DA, Ward FJ, Smith TA, Panayiotou A, Staines NA, Murphy JJ – Identification of candidate endothelial cell autoantigens in systemic lupus erythematosus using a molecular cloning strategy: a role for ribosomal P protein P0 as an endothelial cell autoantigen, *Rheumatology* 2000;39:1114-1120
264. van der Linden MW, van Lopik T, Aarden LA, Westendorp RGJ, Huizinga TWJ – Soluble CD95 concentrations are increased in patients with severe systemic lupus erythematosus, but not in their first degree relatives, *Ann Rheum Dis* 2001;60:237-241
265. Wong CK, Li EK, Ho CY, Lam CWK – Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2000;39:1078-1081
266. Rönneld J, Tejde A, Mathsson L, Nilsson-Ekahl K, Nilsson – Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an FcγRII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE, *Ann Rheum Dis* 2003;62:37-42
267. Rood MJ, Keijsers V, van der Linden MW, Tong TQT, Borggreve SE, Verweij CL, Breedveld FC, Huizinga TW – Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is associated with imbalance in interleukin 10 promoter haplotypes, *Ann Rheum Dis* 1999;58:85-89
268. Aringer M, Stummvoll GH, Steiner G, Köller M, Steiner CW, Höfler E, Hiesberger H, Smolen JS, Graninger WB – Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2001;40:876-881
269. Steinberg AD, Smith HR, Laskin CA, Steinberg BJ, Smolen JS – Studies of Immune Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus – *American Journal of Kidney Diseases*, 2:1:1, July 1982
270. Wangel AG, Johansson E, Ranki A – Polyclonal B-cell activation and increased lymphocyte helper-suppressor ratios in discoid lupus erythematosus – *British Journal of Dermatology*, 110:665-669, 1984
271. Jacobs R, Pawlak CR, Mikeska E, Meyer-Olson D, Martin M, Heijnen CJ, Schedlowski M, Schmidt RE – Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure, *Rheumatology* 2001;40:868-875
272. Harisdangkul V, Barnes TY, Songcharoen S, Pennebaker JB – Clinical Significance of Low Molecular Weight Ig M in Patients with Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 11: 5: 638-643, 1984
273. Bryl E, Mysliwska J, Debska-Slizien A, Rachon D, Bullo B, Lizakowski S, Mysliwski A, Rutkowski B – The influence of recombinant human erythropoietin on tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 production by whole blood cell cultures in hemodialysis patients – *Artificial Organs*, 22(3):177-81, 1998 Mar.
274. Cheung BMY, Lau C-S, Leung RYH, Tong KK, Kumana – Plasma adrenomedullin level in systemic lupus erythematosus – *Rheumatology* 2000;39:804-813
275. Härle P, Pangratz G, Weidler C, Büttner R, Schölmerich J, Straub RH – Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2004;63:809-816

276. Jacobi AM, Rohde W, Volk H-D, Dörner T, Burmester G-R, Hiepe F – Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls, *Ann Rheum Dis* 2001;60:242-247
277. Inokuma S, Setoguchi K, Ohta T, Matsuzaki Y, Yoshida A – Serum leucine aminopeptidase as an activity indicator in systemic lupus erythematosus: a study of 46 consecutive cases, *Rheumatology* 1999;38:705-708
278. Brown MS, Goldstein JL – The Hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism – Harrison's Principles of Internal Medicine (Editors: K. J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci, D. L. Kasper), 13th edition, vol. II, 2063, 1994
279. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Masi AT, Norkus EP, Malamet RL, Gershwin ME – Serum concentrations of α tocoferol, β carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 1999;56:323-325
280. Dimitriu CG – Boilele collagenului, Ed. Medicală, București, 1968
281. Tam LS, Li EK, Benzie IFF, Lam CWK, Arumanayagam M, Chung WY, Tomlinson – Metabolic abnormalities associated with microalbuminuria in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2001;40:1193-1194
282. Axford JS, Hows FA, Heron C, Griffiths JR – Sensitivity of quantitative ^1H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus – *Ann Rheum Dis* 2001;60:106-111
283. Pool AJ, Whipp BJ, Skasick AJ, Alavi A, Bland JM, Axford JS – Serum cortisol reduction and abnormal prolactin and CD4+/CD8+ T-cell response as a result of controlled exercise in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus despite unaltered muscle energetics, *Rheumatology* 2004;43:43-48
284. Howse M, Main J – Simple urine testing could avoid delay in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis – *Postgraduate Medical Journal*, 73(866):808-9, 1997 Dec.
285. Svenungsson E, Andersson M, Brundin L, van Vollenhoven, Khademi M, Tarkowski A, Greitz D, Dahlström M, Lundberg I, Klareskog L, Olsson T – Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2001;60:372-379
286. Wanchu A, Khullar M, Deodhar SD, Bamberg P, Sud A – Nitric oxide synthesis is increased in patients with systemic lupus erythematosus – *Rheumatology International*, 18(2):41-3, 1998
287. Synkowski DR, Provost TT – Characterization of the Inflammatory Infiltrate in Lupus Erythematosus. Lesions Using Monoclonal Antibodies – *The Journal of Rheumatology* 10:6:920-924, 1983
288. Antonovych TT – Pathology of Systemic Lupus Erythematosus, Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, DC
289. Păis V – Ultrastructura pielii umane – Ed. Medicală, București, 1983, pg. 94-95
290. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH – The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials – *Journal of Rheumatology*. 25(2):277-84, 1998 Feb
291. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ – The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 1982;11:25:1271-1277
292. Symmons DPM, Coppok JS; Bacon PA – Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus – *QJ Med* 1988;69:927-937
293. Bombardier Q, Gladman DD, Urowitz MB – Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients – *Arthritis and Rheum* 1992;35:630-640
294. Liang M, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM – Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research – *Arthritis and Rheum* 1988;31:817-825
295. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA – Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity score – *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:541-547
296. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB – Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 – *JRheumatol* 2002Feb;29(2):288-291
297. Uribe AG, Vila LM, McGwin Jr G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS – The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and Modified SLEDAI-2k Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus – *JRheum* 2004;31(10):1934-1940
298. Bootsma H, Derksen RH, Jagers SM – Usefulness of the SLICC/ACR damage index in patients with systemic lupus erythematosus – *Arthritis Rheum* 1997;40:S160
299. Hochberg MC – Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus – *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
300. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, Orfanos CE – Markers in Cutaneous Lupus Erythematosus Indicating Systemic Involvement – *Acta Derm Venerol* (Stockh.), 77:305-308, 1997

301. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ – Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study – *Ann Rheum Dis* 1998;57(8):451-455
302. Yen JC, Neville C, Fortin PR – Discordance between patients and their physicians in the assessment of lupus disease activity: relevance for clinical trials – *Lupus* 1999;8(8):660-670
303. Friman C, Nordström D, Eronen I – Plasma Glycosaminoglycans in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 14: 6: 1132-1134, 1987.
304. Albert DA – Health services research and systemic lupus erythematosus: a reciprocal relationship – *Perspectives in Biology & Medicine*. 41(3):327-40, 1998 Spring.
305. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines – Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults – *Arthritis Rheum* 1999 Sep;42(9):1785-96.
306. Arlet J: La corticothérapie en "bolus" en rhumatologie, *La Presse Médicale*, 13:20:1269-1271, 12 May 1984
307. Alscher DM, Dunst R, Kuhlmann U – Cervical actinomycosis in systemic lupus erythematosus, nephrocalcinosis and distal renal tubular acidosis (type I-RTA) – *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 123(38):1097-102, 1998 Sep 18
308. Balch TS – Living well with Lupus – lupus@piper.hamline.edu , 2001
309. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA 3rd – New prospects for treatment of lupus nephritis – *Semin Nephrol* 2000 Jan;20(1):32-9.
310. Pollak VE, Dosekun AK – Evaluation of Treatment in Lupus Nephritis: Effects of Prednisone – *American Journal of Kidney Diseases*, 11: 1: supplement 1: 170-177, July 1982.
311. Diaconu J-DC, Coman OA, Benea V – *Tratat de terapie cutană dermatovenerologică* – Ed. Viața Medicală Românească, București, 2002
312. Wollina U, Schreiber G – Prednisolone Pulse Therapy for Childhood Systemic Lupus Erythematosus with Prominent Dermatomyositis – *Dermatologica*, 171:45-48, 1985
313. Rothfield N – Efficacy of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus – *The American Journal of Medicine*, 85: supplement 4A:53-56, October 14, 1988
314. Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB – Antimalarials for children: Indications, toxicities and guidelines – *The Journal of American Academy of Dermatology*, 28: 5: 1: 764-770, 1993.
315. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA – Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome – *British Journal of Rheumatology*. 34(9):866-72, 1995 Sep.
316. Aranow C, Weinstein A – Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nsaids), lupus@piper.hamline.edu , 2001
317. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB – Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus – *Arthritis & Rheumatism*. 41(3):414-20, 1998 Mar.
318. Walz LeBlanc BAE, Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD – Methotrexate in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 21: 5: 836-838, 1994
319. Wilke WS – Methotrexate use in miscellaneous inflammatory diseases – *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 23(4):855-82, 1997 Nov.
320. Kater L, Derksen RHHW, Hené RJ – Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: which options do we have for therapy regimens? – *Rheumatology International*, 11: 137-140, 1991
321. Balow JE, Austin III HA, Boumpas DT – Treatment and Prognosis of Lupus Nephritis – *The Journal of Rheumatology*, 21:11:1985-1986, 1984.
322. Klippel JH – Systemic Lupus Erythematosus Treatment-Related Complications Superimposed on Chronic Disease – *The Journal of American Medical Association*, 263:13:1812-1815, April 4, 1990
323. Badsha H, Edwards CJ – Intravenous pulse of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Jun;32(6):370-7
324. Gourley MF, Austin III HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD – Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis, *Ann Inter Med* 1 October 1996, Volume 125(7):549-557
325. Backhaus M, Hiepe F – Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus – *Zeitschrift für Rheumatologie*, 56(4):178-89, 1997 Jul-Aug.
326. Heule F, Van Joost T, Breukers R – Cyclosporine in the Treatment of Lupus Erythematosus – *Archives of Dermatology* 122: 974, September 1986
327. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Gross WL – Progression of lupus nephritis during treatment with mycophenolate mofetil, *Ann Rheum Dis* 2004;63:1179-1180
328. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr – Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease – *American Journal of Kidney Diseases*. 31(2):213-7, 1998 Feb.
329. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AKM, Tong MKL, Chan KWC, Lai KN – Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis, *NEJM* Volume 343:1156-1162; October 19, 2000, Number 16

330. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W – Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial – *Lupus* 1999;8(9):731-6
331. Glicklich D, Acharya A – Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide – *American Journal of Kidney Diseases*, 32(2):318-22, 1998 Aug.
332. Brănișteanu D, Petrescu Z, **Petrescu G**, Cherciu M – Ghid de îngrijire al dermatomiozitei(DM), polimiozitei(PM) – *Rev. Dermato-Venerologie București*, 2001, vol. 4
333. Abraham MA, Korula A, Arun KN, Jayakrishnan K, John GT, Thomas PP, Jacob CK – Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: an Indian experience – *National Medical Journal of India*, 10(6):273-5, 1997 Nov-Dec
334. Jayne D – Non-transplant uses of mycophenolate mofetil – *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999 Sep;8(5):563-7
335. Karim MY, Alba P, Cuadrado M-J, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV – Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to the immunosuppressive agents – *Rheumatology* 2002;41:876-882
336. Acer J – CellCept® - Statement from Sandra Raymond, President and CEO, Lupus Foundation of America, Inc. – *Lupus News*, 26 Nov 2005, http://vhosts/medicalnewstoday.com/httpdocs/couter_3.php
337. Jose J, Paulose BK, Vasuki Y, Danda D – Mycophenolate mofetil in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus – *Indian Journal of Medical Sciences*, 59:8:353-356, Aug 2005
338. ZymoGenetics, Inc. – ZymoGenetics Releases Preliminary Findings From Atacicept (TACI-Ig) Phase 1b Studies In Patients With Lupus – *Lupus News* 26 Jul 2006 <http://www.zymogenetics.com/>
339. Karsh J, Kimberly RP, Stahl NI, Plotz PH, Decker JL – Comparative Effects of Aspirin and Ibuprofen in the Management of Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis and Rheumatism*, 23: 12: 1401-4, December 1980
340. Amosova EN, Iaremenko OB, Snezhkova EA, Drannik GV – Efficacy of immunosorption in patients with systemic lupus erythematosus: double blind controlled trial – *Terapevticheski Arkhiv*. 69(12):18-22, 1997.
341. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Sanchez-Andrade A, Gonzalez-Gay MA – Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases – *British Journal of Rheumatology*, 36(10):1095-9, 1997 Oct.
342. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, Hoyt A, Lima J, Goodman D, Lieberman M, Enzenauer RJ – Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization – *Arthritis & Rheumatism*, 41(10):1828-34, 1998 Oct.
343. Alcocer-Varela J, Llorente L, Alarcón-Segovia D – Immunoregulatory Circuits and Potential Treatment of Connective Tissue Diseases – *International Archives of Allergy and Immunology*, 111:348-354, 1996
344. Nicolas J-F, Thivolet J, Kanitakis J, Lyonnet S. – Response of Discoid and Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus to Recombinant Interferon Alpha 2A, *The Journal of Investigative Dermatology*, 95:6 (supplement):142S-145S, 1990
345. Thivolet J, Nicolas J-F, Kanitakis J, Lyonnet S, Chouvet B – Recombinant interferon α is effective in the treatment of discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus – *British Journal of Dermatology*, 122: 405-409, 1990.
346. Konstantinov K, Galabov A, Mastikova M – Interferon response to dipyrindamole in lupus erythematosus patients – *British Journal of Dermatology*, 121: 59-63, 1989
347. Molina JF, McGrath H – Longterm Ultraviolet-A1 Irradiation Therapy in Systemic Lupus Erythematosus – *The Journal of Rheumatology*, 24:6:1072-1074, 1997
348. Gordon C, Kilby MD – Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome – *Lupus*, 7(7):429-33, 1998
349. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gómez F, Hernández-Torres M, Salazar-Páramo M – Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus – *Rheumatology* 2005 44(12):1564-1568
350. Costescu M, Costescu M, Georgescu S, Popescu M, Diaconu JD, Moțoiescu D – Terapia imunosupresivă cu ciclofosfamidă în lupusul eritematos sistemic, *Dermato-venerologie*, 2000:XLV:3 Supliment:80
351. Costescu M, Costescu M, Benea V – Pimecrolimus în tratamentul lupusului eritematos sistemic, *Dermato-venerologie*, 2004;49:3:Supliment:30
352. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GRV, D'Cruz DP – Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative – *Rheumatology* 2004 43(11):1383-1385
353. Coburn PR, Shuster S – Dapsone and discoid lupus erythematosus, *Brit J dermatol*, 1982, 106:105-106
354. Costescu M, Costescu M, Georgescu S, Popescu M, Diaconu JD, Bica Ș – Eficiența retinoizilor asupra leziunilor cutanate din boala lăpădă, *Dermato-venerologie*, 2000:XLV:3 Supliment:80
355. Cuadrado MJ, Smith E, Gordon PA, Karin MY, Khamashta MA, Hughes GRV – Thalidomide: efficacy and safety in 30 patients with lupus and skin involvement
356. Nocivin D – Tratatamentul lupusului eritematos cronic cu thalidomidă – *Dermato.ro* 2004;2:58-59
357. Ruzicka T, Meurer M, Brown-Faleo O – Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus with Etretnate, *Acta Derm Venerol (Stockh)*, 1985, 65, 324-329
358. Ruzicka T, Meurer M, Bierber T – Efficiency of Acitretin in Cutaneous Lupus Erythematosus, *Arch Dermatol (Stockh)*, 1988, 124, 897-902

359. Ruzicka T, Sommerburg C, Goery G, Kind P, Mensing H – Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus with Acitretin and Hydroxychloroquine, Brit. J. Dermatol, 1992, 127, 513-518
360. <http://www.nasa.gov/centers/goddard/news/topstory/2003/0903rhessi.html>
361. http://en.wikipedia.org/wiki/Solar_flare
362. Bio-Optica – Histopathology Kits, methods and applications
363. Berden JH – Immunology in medical practice. III. Disseminated lupus erythematosus: disturbed apoptosis? – Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 141(39):1848-54, 1997 Sep 27.
364. http://en.wikipedia.org/wiki/IgG_S-100_p53_CD45_CD3_CD34
365. Hoke F – Findings suggest need for new view of p53 cancer protein's interaction with DNA – Oncology News 15 Jul 2004, <http://www.wistar.upenn.edu>
366. Miret C, Font J, Molina R, Filella X, Vivanco J, Munoz-Rodriguez FJ, Cervera R, Ballesta AM, Ingelmo M – Lack of correlation between tumor markers (CA 125 and SCC) and systemic lupus erythematosus activity – Anticancer Research. 18(2B):1341-4, 1998 Mar-Apr.
367. Papo T, Parizot C, Ortova M, Piette JC, Frances C, Debre P, Godeau P, Gorochov G – Apoptosis and expression of soluble Fas mRNA in systemic lupus erythematosus – Lupus, 7(7):455-61, 1998
368. Salmon M, Gordon C – The role of apoptosis in systemic lupus erythematosus – Rheumatology 1999;38:1177-1183
369. Shoshan Y, Shapira I, Toubi E, Frolkis I, Yaron M, Mevorach D – Accelerated Fas-Mediated Apoptosis of Monocytes and Maturing Macrophages from Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Relevance to In Vitro Impairment of Interaction with iC3b-Opsonized Apoptotic Cells, The Journal of Immunology, 2001;167:5963-5969
370. Zamolo G, Coklo M, Santini Dusevic D, Kastelan M, Batinac T, Materljan E, Brimini G – Expression of the p53 and apoptosis in discoid lupus erythematosus – Croat Med J, 2005 Aug;46(4):678-684
371. Chițu V, Giurcăneanu D, Giurcăneanu F – Lupus eritematos importanța investigațiilor paraclinice în confirmarea diagnosticului – Dermato.ro, 2004;2:48-50
372. Clătici VG, Giurcăneanu C, Clătici O – Diagnostic diferențial - artrita lupică – Dermato.ro 2004;2:52-54
373. Cojocaru M – Noi aspecte imunologice în luposul eritematos sistemic, Infomedica 8 (114)/2003
374. Cojocaru M, Cojocaru IM – Heterogenicitatea anticorpilor antifosfolipidici – www.emcb.ro, 30 martie 2004
375. Colțoiu A, Mateescu D, Popescu S – Dermato-venerologie – Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983
376. Coman G, Alecu M, Nicolae I, Morar A, Ghenea C, Diaconu JD – Anticorpii anticardiolipinici în luposul eritematos și sindromul antifosfolipidic, Dermato-venerologie, 2000;XLV:3 Supliment:87
377. Dima ID – Valoarea investigației imuno-serologice în stabilirea diagnosticului, prognosticului și urmărirea tratamentului în luposul eritematos sistemic asociat cu anemia hemolitică autoimună – Teză de doctorat, UMF "Carol Davila", București, 1998
378. Gladman DD, Urowitz MB – The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field – Lupus 1999;8(8):632-7
379. Gusti S, Stoicescu I, Gusti A – Studiul irigației cerebrale și a extremităților la un lot de bolnavi cu conectivite – www.emcb.ro, 11 ianuarie 2003
380. Nedelcu I, Mărgăritescu I, Chiriță D – Diagnosticul modern al colagenozelor – Dermato.ro 2004;2:44-47
381. Nedelcu I, Mărgăritescu I, Chiriță D, Marinescu V – Diagnosticul modern al afecțiunilor buloase autoimune – Dermato.ro 2005;4:44-47
382. Olteanu M – Abordări terapeutice noi în leziunile cutanate refractare de lupus eritematos subacut, Dermato-venerologie, 2004;49:3:Supliment1:40
383. **Petrescu G**, Petrescu Z, Rădulescu D – Involvement of lips and oral mucosa in lupus erythematosus – JEADV, 2000;14(1):223
384. Petrescu Z, Munteanu M, Florea N, Costăchescu G, Țăranu T, Țuțuianu I, Solovăstru L, Brănișteanu D, Dobre C, Petrescu BC, **Stoleriu G** – Zona bazală dermo-epidermică în lichenul plan și luposul eritematos, Clinica, supliment al Revistei Medico-Chirurgicale, Iași, vol. III, nr. 3, mai-iunie, 1998
385. Petrescu Z, Petrescu BC, **Stoleriu G**, Dobre C – Aspecte imunologice în principalele manifestări cutanate autoimune – Consfătuirea Regională de Dermatologie, Zilele "Gh. Năstase", 1997
386. Petrescu Z, **Petrescu G**, Brănișteanu D, Petrescu BC, Stătescu C, Ivaniciuc M, Mihăilescu C – Topical non-fluorinated corticosteroids in the complex treatment of lupus erythematosus – JEADV 2002, P6-39
387. Petrescu Z, **Petrescu G**, Brănișteanu D, Stătescu L, Stătescu C – Dermatology and Sexually Transmitted Diseases – Ed. Junimea, Iași, 2003
388. Predețeanu D – Studiu asupra comportamentului macrofagului/ monocitului în evoluția bolii lupice – Teză de doctorat, UMF "Carol Davila", București, 1996
389. Provost TT – Skin Disease in Lupus, lupus@piper.hamline.edu
390. Simici P – Dicționar medical – Ed. Medicală, București, 1969
391. Sipciu D – Valoarea ecografiei cardiace în diagnosticul și evaluarea prognostică a luposului eritematos sistemic și a sclerozei sistemice – Teză de doctorat, U.M.F. „Carol Davila”, București, 1997
392. Solovan C – Discuții pe tema locului imunoglobulinei D în patogenia colagenozelor – Dermato.ro, 2004;2:21-22
393. Țolea I – Dermato-venerologie clinică – Ed. Medicală Universitară Craiova, 2002

394. Țolea I, Voiculescu C – *Noțiuni de imunodermatologie*, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1997

