

## ASPECTE TERAPEUTICE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS

### THERAPEUTIC ASPECTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

IONICA-MARIANA RĂDULESCU \*

#### Rezumat

Lupusul eritematos este o boală multisistemică, cu un spectru larg de manifestări, de la forme relativ benigne, limitate la piele, până la afectări grave, multiviscerale, cu prognostic rezervat.

Lupusul eritematos prezintă și astăzi un interes deosebit pentru clinicieni și imunologi, deși au trecut mai bine de 100 de ani de la prima descriere clară făcută de Bielt sub denumirea de „erytheme centryfuge” (1823), denumirea de lupus eritematos fiind folosită pentru prima dată în 1838 de Cazenave.

În ultimul timp s-au elucidat o serie de probleme și s-au conturat concepte noi privind LE. Totuși, această boală atrage atenția cercetătorilor deoarece etiopatogenia nu este complet elucidată, evoluția este variabilă, cu exacerbări și remisiuni, iar tratamentul reprezintă încă o provocare, deși în ultimii ani descoperirea terapiei biologice, care acționează pe diferite etape ale imunopatogenezei bolilor autoimune, au schimbat tactica în aplicarea terapiei.

Tratamentul pacienților cu lupus eritematos are ca scop inducerea remisiunii bolii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată, dar și prevenirea efectelor secundare ale terapiei.

Prin acest articol doresc să subliniez, prin studiul literaturii recente de specialitate, importanța și complexitatea terapiei în lupusul eritematos.

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos sistemic, lupus eritematos cutanat, tratament, remisiune.

#### Summary

Lupus erythematosus is a multisystem disease with a wide range of manifestations, from relatively benign forms limited to the skin, to severe multivisceral damages with reserved prognosis.

Lupus erythematosus is still of great interest for clinicians and immunologists today, despite a century having passed since Bielt's first description of what he called “erytheme centryfuge” (1823), the term “lupus erythematosus” being used for the first time by Cazenave in 1838.

Lately a lot of issues have been clarified and new concepts came to light regarding LE. However, this disease attracts the attention of researchers as its etiology is still incompletely understood, its evolution is variable, with exacerbations and remissions, and the treatment is still a challenge, even considering the discovery of biological therapy acting at different stages in the immune pathogenesis of the autoimmune diseases, which changed the therapeutic strategy.

Treatment for patients with lupus erythematosus is intended to achieve disease remission and maintenance for as long as possible, also preventing side effects of therapies.

This article intends to underline the importance and complexity of treatment in lupus erythematosus, through research of recent scholarly literature.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, treatment, remission.

Intrat în redacție: 12.05.2021

Acceptat: 10.06.2021

Received: 12.05.2021

Accepted: 10.06.2021

\* Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, Catedra de Dermatologie, București.  
Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Dermatology Department, Bucharest.

## Introducere

Lupusul eritematos este o boală autoimună cu afectare cutanată și/sau multisistemică, caracterizată prin dezvoltarea de autoanticorpi și complexe imune, care determină inflamație, leziuni tisulare și o mare varietate de manifestări clinice.

Termenul de „Lupus” = lup, ulcer (lat.) este un termen foarte vechi, utilizat în medicina greacă și arabă, fără un sens exact până în secolul XIX, denumind toate ulcerațiile terebrante, cu evoluție cronică.

Afecțiunea este răspândită pe tot globul, dar cu variații geografice, se întâlnește mai frecvent la persoanele de sex feminin, raportul femeii : bărbați fiind de 3:1.

Această boală prezintă aspecte clinice, histologice și biologice bine definite în prezent, care variază în funcție de forma clinică.

Conform clasificării de la Dusseldorf (2003) LE cutanat este împărțit în:

1. lupus cronic;
2. lupus subacut;
3. lupus acut;
4. lupus intermediar.

Lupusul eritematos cutanat (LEC) reprezintă cea mai frecventă formă clinică a bolii caracterizată prin prezența unor leziuni (eritem, scuame, atrofie) cu evoluție cronică, rareori însoțite de afectare viscerală.

Tratamentul lupusului eritematos are drept scop echilibrarea balanței dintre prevenirea afectării organelor vitale, menținerea unui grad ridicat al calității vieții și minimalizarea efectelor secundare. În acest sens pacientul cu lupus trebuie atent supravegheat și monitorizat.

Tratamentul preventiv poate reduce riscul exacerbărilor.

Recomandările generale constau în evitarea expunerii la radiațiile ultraviolete, acoperirea zonelor cutanate expuse, folosirea de pălării cu boruri largi, precum și utilizarea consecventă a preparatelor fotoprotectoare. Aceste creme cu ecran solar cu factor de protecție peste 30 vor fi aplicate indiferent de anotimp cu 30-60 de minute anterior expunerii, apoi la fiecare 4-6 ore. De asemenea, se recomandă evitarea altor factori care pot agrava erupția precum frigul, vântul, traumatismele. Măsurile de protecție sunt foarte importante în reușita terapiei. [1, 2]

## Introduction

Lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by auto-antibodies and immune complexes, causing cutaneous and/or multisystem damages which translate to inflammation, tissue injury and a wide range of clinical signs.

The term “Lupus” = wolf, ulcer (lat.) is an ancient one, used in Greek and Arab medicines, and having no defined meaning until the 19th century; it designates all terebrant ulcers with chronic evolution.

The disease is present all over the world but with geographical variations, and is more frequent in females, having a women: men ratio of 3:1.

This disease has clinical, histological and biological aspects that are currently well defined, and are variable depending on the clinical form.

According to Dusseldorf classification (2003), cutaneous LE is divided into:

1. Chronic lupus;
2. Subacute lupus;
3. Acute lupus;
4. Intermittent lupus;

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) is the most frequent clinical form of the disease, characterized by lesions (erythema, squamae, atrophy) with chronic evolution, rarely accompanied by visceral damage.

Treatment of lupus erythematosus aims to obtain a balance between preventing vital organ damage, maintaining a high quality of life and minimizing side effects. In this regard, a lupus patient must be closely observed and monitored.

Preventive treatment may reduce the risk of exacerbations.

General recommendations include avoiding ultraviolet radiation exposure, covering the exposed areas, using wide-brimmed hats, and consistently using sunscreen formulations. These creams with a sun protection factor over 30 will be applied in any season, 30-60 minutes before exposure, then every 4-6 hours. Avoiding other factors that could aggravate eruption, e.g. cold, wind, trauma, is also recommended. Protective measures are crucial for treatment success. [1, 2]

Disease progression is not significantly altered by diet, but a balanced diet adapted to weight, physical activity and disease is

Evoluția bolii nu este modificată semnificativ de dietă, se recomandă o dietă echilibrată adaptată greutății corporale, activității bolii. În perioadele de acutizare a bolii se recomandă un aport caloric ușor crescut.

La pacienții cu deficit dovedit de vitamina D se recomandă vitamina D 800 UI/zi și calciu 1.500 mg/zi, eventual asociate cu biofosfați la cei cu consum cronic de corticosteroizi și femeilor postmenopauză.[3, 4, 5]

Se recomandă vaccinarea antigripală și anti-pneumococică a pacienților, deși vaccinurile au fost implicate în reactivarea bolii, datorită imunopresiei.[4, 5]

Pacienții cu lupus trebuie să evite medicamentele care pot induce fotosensibilitate și a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum și a unor alimente care cresc sensibilitatea pielii la radiațiile UV (pătrunjel, țelină).[4]

Un regim de viață adecvat este esențial în tratarea lupusului, reducând frecvența și severitatea puseelor și contribuind astfel la o îmbunătățire a calității vieții.

Aceasta include: exerciții fizice regulate, cunoașterea și înțelegerea bolii, evitarea fumatului, consumului excesiv de alcool, un regim alimentar echilibrat, suport afectiv din partea anturajului. Anturajul bolnavului trebuie să înțeleagă boala acestuia, în ce mod îi afectează viața, limitările și necesitățile pe care le impune un puseu activ și cum pot să-l ajute. În astfel de situații grupările suportive pot fi de ajutor.[6,7,8]

Controlarea stresului este esențială deoarece acesta poate declanșa simptomele lupusului, în acest sens se recomandă simplificarea programului zilnic, delegarea altor persoane pentru efectuarea unor obligații zilnice, plimbări zilnice, folosirea tehnicilor de relaxare (meditația sau yoga, masajul, imaginația stimulată).Terapiile de relaxare pot ajuta pacienții să facă față unei boli cronice și îmbunătățesc calitatea vieții.

Prognosticul bolii s-a îmbunătățit mult în ultimile decenii datorită perfecționării metodelor de diagnostic și a descoperirilor în domeniul terapeutic.

Scopul tratamentului este diagnosticarea precoce a pacienților, monitorizarea regulată, minuțioasă, inițierea tratamentului adecvat cu inducerea remisiunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată, dar și prevenirea efectelor secundare ale terapiilor.[4]

recommended. During exacerbation periods, a slightly higher caloric intake is recommended.

In patients with confirmed vitamin D deficiency, 800 IU vitamin D/day and 1.500 mg calcium/day are recommended, possibly associated with biophosphates in those with chronic use of corticosteroids and in postmenopausal women. [3, 4, 5]

Influenza and pneumococcal vaccination is recommended although vaccines have been involved in reactivation of the disease due to immunosuppression. [4, 5]

Lupus patients should avoid medications that induce photosensitivity or are involved in drug-induced lupus, as well as foods that increase skin sensitivity to UV radiation (parsley, celery).[4]

An adequate lifestyle is essential in treating lupus, as it reduces frequency and severity of outbursts, thus helping improve the quality of life.

It includes: regular physical activity, knowing and understanding the disease, avoidance of smoking and excessive alcohol consumption, a balanced diet, emotional support from friends and family. Friends and family of the patient must understand his/her disease, how it affects his/her life, the limitations and needs brought on by an active outburst, and how they can help him/her. In such cases, support groups can be helpful.[6,7,8]

Stress control is essential, as stress can trigger symptoms of lupus, so it is recommended to simplify the daily schedule, to delegate daily chores to other people, to take daily walks, to use relaxation techniques (meditation or yoga, massage, imagination stimulation). Relaxation therapies could help patients cope with a chronic disease, and increase the quality of life.

The prognosis of the disease improved very much in the last decades, due to improvements in diagnosis methods and discoveries in the therapeutic area.

Treatment goals are early diagnosis, regular and thorough monitoring, initiation of adequate treatment to achieve disease remission and maintenance for as long as possible, also preventing the side effects of therapies.[4]

## 1. Tratamentul lupusului eritematos cronic cutanat

– **Tratamentul local** - constă în:

**Preparate cu dermatocorticoizi** cu potență medie sau mare administrate topic sau intralezional.

Leziunile active trebuie tratate prompt pentru limitarea riscului formării de cicatrici.

Sunt preferați corticoizii topici cu potență mare, ca metilprednison (Advantan), mometazonă (Elocom), fluocinolon (Fluocinolon acetamid). În unele cazuri dermatocorticoizii se pot aplica în pansamente ocluzive sau infiltrații locale cu hidrocortizon de 2 ori/săptămână. Unguentele sunt mai eficiente decât cremele. Pentru scalp se folosesc loțiuni, geluri, soluții. [2, 4, 9, 10]

Corticosteroizii sunt cele mai potente și eficiente medicamente topice antiinflamatorii, având de asemenea și capacitatea de a inhiba diviziunea celulară precum și sinteza de collagen. Eficacitatea corticoizilor topici depinde de potența lor, dar și de puterea lor de penetrare percutanară, activitatea lor fiind dependentă de capacitatea de a se lega de un receptor specific din citosol, precum și de vehiculul în care este încorporat. Astfel s-a stabilit o corelație între acțiunea vasoconstrictoare a unui glucocorticoid topic evidențiată prin testul de vasoconstricție Mac Kenzie și Stoughton și potența antiinflamatorie a variatelor preparate glucocorticoide. Totuși, trebuie ținut cont de efectele secundare ale terapiei cortizonice locale: atrofia cutanată, telangiectazii, hipertricoză, hiper-sensibilitate locală. [1, 2]

În ceea ce privește ritmul aplicării glucocorticoizilor topici, cei din clase inferioare ca intensitate de acțiune se vor aplica mai des, de 2-3 ori/zi, iar cei puternici o singură dată pe zi. Datorită apariției unui fenomen de toleranță atât în domeniul vasoconstrictor cât și anti-mitotic, s-ar putea indica administrarea în ritm discontinuu, folosind o doză dublă, o zi din două. Deși unii autori evidențiază o eficacitate superioară a tratamentului alternativ, apariția unui alt fenomen specific numit „de rezervor” contraindică acest tip de terapie. [1, 2]

**Pimecrolimus crema 1%, tacrolimus unguent 0,1%, 2 aplicații/ zi, minim 6 săptămâni, se**

## 1. Treatment of chronic cutaneous lupus erythematosus

– **Local treatment** includes:

**Dermocorticoid preparations** with medium or high potency, administered topically or intralesionally.

Active lesions must be promptly treated in order to limit the risk of scar formation.

Topical corticoids with high potency are preferred, such as methylprednisolone (Advantan), mometasone (Elocom), fluocinolone (Fluocinolon acetamid). In certain cases, dermocorticoids can be applied as occlusive patches or local hydrocortisone infiltrations 2 times/week. Ointments are more efficient than creams. On the scalp lotions, gels or solutions can be used. [2, 4, 9, 10]

Corticoids are the most potent and efficient topical anti-inflammatory drugs, also having the ability to inhibit cell division as well as collagen synthesis. The efficacy of topical corticoids depends on their potency, as well as their ability of percutaneous penetration, their activity depending on their capacity of binding to a specific receptor in the cytosol, and on the vehicle that incorporates them. Thus, a correlation has been established between the vasoconstrictor action of a topical corticoid, highlighted by the McKenzie and Stoughton vasoconstriction assay, and the anti-inflammatory potency of various glucocorticoid drugs. However, the side effects of local cortisone therapy must be considered: cutaneous atrophy, telangiectases, hypertrichosis, local hypersensitivity. [1, 2]

Concerning the frequency of application of topical glucocorticoids, those with lower intensity of effect are applied more frequently, 2-3 times/day, while the strong ones only once a day. Due to the occurrence of tolerance phenomenon for both vasoconstrictor and antimitotic effects, discontinuous administration might be prescribed, using a double dose every other day. While some authors highlight a superior efficacy of the alternative treatment, the occurrence of another specific phenomenon, the “reservoir effect”, contraindicates this type of therapy. [1, 2]

**Pimecrolimus cream 1%, tacrolimus ointment 0.1%, 2 applications/day, for at least 6**

pot utiliza în LEC discoid care nu răspunde la alte tratamente.[1, 12, 13, 14]

În unele cazuri refractare la tratamentul clasic, cu leziuni care produc prejudiciu estetic, au fost utilizați cu rezultate bune derivați ai vitaminei A: **etretinat, acitretin**. [15, 16, 17]

**Calcipotriolul și imiquimodul** au fost raportate ca fiind eficiente la câțiva pacienți.

În leziunile vechi, fixe, keratozice se poate utiliza crioterapia cu zăpadă carbonică sau azot lichid, 10-15 secunde pentru o aplicație efectuată la 2-3 săptămâni.[1, 9]

**Camuflajul cosmetic** este folosit pentru a ascunde plăcile inestetice.[18]

**Laserul vascular ND-YAG 1067** se poate utiliza pentru reducerea telangiectaziilor.

– **Tratamentul sistemic** – se pot utiliza:

**Antimalarice de sinteză** utilizate pentru efectul antiinflamator, antibacterian prin legarea de ADN, cu stabilizarea moleculei și inhibarea fenomenelor de replicare a ADN-ului și transcripție a ARN-ului; acestea au efecte imunosupresive prin diminuarea sintezei interleukinelor de către monocite și macrofage, inhibă formarea celulelor, a anticorpilor antinucleari și a factorului reumatoid, ca și disocierea complexelor imune circulante; Reduc activitatea colagenazei și hialuronidazei, au efecte fotoprotectoare, proprietăți antiagregante plachetare, precum și de stabilizare a membranelor. [9, 10]

**Hidroxiclorochina** (Plaquenil) reprezintă medicamentul de elecție, cu o bună tolerabilitate, dozele folosite variind între 200-600 mg/zi (nedepășind 6 mg/kg) timp de câteva luni. Răspunsul terapeutic se evaluează la 4-8 săptămâni. [1, 2, 19]

Alte antimalarice de sinteză precum **Clorochin** (Nivaquin 200-400 mg/zi), care este mai puțin tolerat, Damoquina (Amodiaquine) și Atebrina (Mepacrin 100 mg/zi) care au hepatotoxicitate mai mare, sunt astăzi excepțional utilizate în formele care nu răspund la antipaludicele albe. [1, 2]

Dintre efectele secundare sunt de menționat:

Crize de hemoliză, la cei cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, anemie hemolitică, anemie aplastică, trombocitopenie, neuropatii periferice, intoleranță digestivă. [19]

weeks, could be used in discoid LE that does not respond to other treatments.[1, 12, 13, 14]

In some cases refractory to classic treatment, with lesions causing aesthetic complaints, vitamin A derivatives have been used with good results: **etretinate, acitretin**. [15, 16, 17]

**Calcipotriol and imiquimode** had reported efficiency in some patients.

Carbonic ice or liquid nitrogen cryotherapy may be used for old, fixed, keratotic lesions, one 10-15 second application every 2-3 weeks. [1, 9]

**Cosmetic camouflage** is used to conceal inaeesthetic plaques.[18]

ND-YAG 1067 **vascular laser** can be used for telangiectasia reduction.

– **Systemic treatment** can use:

**Synthetic antimalarial drugs**, used for their anti-inflammatory and antibacterial effect through DNA binding, molecule stabilization, and inhibition of DNA replication and RNA transcription; these drugs have immunosuppressive effects through reduction of interleukin synthesis by monocytes and macrophages, they inhibit cell, antinuclear antibody and rheumatoid factor formation, as well as dissociation of circulating immune complexes; they reduce the activity of collagenase and hyaluronidase, have photoprotective effects, antiplatelet and membrane stabilizing properties. [9, 10]

**Hydroxychloroquine** (Plaquenil) is the first-line drug, with good tolerability and doses ranging between 200-600 mg/day (not more than 6 mg/kg) for several months. Therapeutic response is assessed after 4-8 weeks.[1, 2, 19]

Other synthetic antimalarial drugs, such as **Chloroquine** (Nivaquin 200-400 mg/zi) which is less well tolerated, Damoquine (Amodiaquine) and Atabrine (Mepacrine 100 mg/day) which have higher hepatotoxicity, are currently used only in forms that do not respond to other antipaludic drugs.[1, 2]

Notable side effects:

Hemolytic crises in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, hemolytic anemia, aplastic anemia, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, digestive intolerance.[19]

Cloroquine can cause bluish-grey or blackish-purple skin pigmentation, especially on pretibial



La nivel cutanat clorochina poate induce o pigmentație gri-albăstruie sau mov-negricioasă în special pe zonele pretibiale și la extremitatea cefalică, pigmentarea este lent reversibilă după întreruperea tratamentului. De asemenea pot apărea toxidermii polimorfe: urticarie, erupții de tip lichen plan, eritem fix pigmentar, eritem inelar centrifug, eritem polimorf. [1, 9]

Mai pot să apară alopecia și fotosensibilitatea, cefalee ușoară și tranzitorie, oboseală, iritabilitate, psihoze toxice, apatie, confuzie, depresie, surditate nervoasă, vertij. Poate să producă reacții adverse cardiovasculare: hipotensiune, modificări ale EKG, cardio-miopatie. [20]

Terapia cu antimalarice se poate administra și în timpul sarcinii deoarece nu afectează fătul. [21]

Cea mai de temut este toxicitatea oculară, deoarece produce leziuni retiniene ireversibile. De aceea se recomandă consult oftalmologic înaintea începerii tratamentului și apoi periodic la fiecare 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.

**Corticoterapia sistemică, Predison** 30-60 mg/zi, se utilizează în cure scurte, în asociere cu antimalaricele după evaluarea atentă a raportului beneficiu/ risc, în forma de LEC diseminată, la pacienții cu altralgii sau cu leziuni cicatriceale ale scalpului, [2, 9] precum și în cazul în care anticorpul antinucleari sunt prezenți.

Administrarea corticosteroidilor este grevată de o serie de reacții adverse care pot să apară precum: acnea, facies cushingoid, piele fragilă cu favorizarea apariției echimozelor, iritabilitate, agitație, depresie, insomnie. În corticoterapia de lungă durată pot să apară reacții adverse ce includ: cataracta, necroza avasculară osoasă, osteoporoză, infecții. Pot agrava boli precum diabetul zaharat, HTA, glaucomul, pot produce ulcer gastric, creșterea valorilor serice ale colesterolului și trigliceridelor. [1, 9]

**Dapsone** în doză de 25-100 mg/zi, 6-16 săptămâni, se utilizează în terapia leziunilor buloase, paniculitei, ulceratiilor bucale, în formele necicatriceale de LE, precum și ca alternativă la pacienții care nu au răspuns la corticoterapie sau antimalarice de sinteză. Mecanismul de acțiune cel mai important al dapsonei este cel antiinflamator.

areas and cephalic extremity, slowly reversible after treatment discontinuation. Polymorphous light eruptions are also possible: rash, lichen planus-type eruptions, fixed pigmented erythema, erythema annulare centrifugum, polymorphous erythema. [1, 9]

Alopecia and photosensitivity, mild transient headache, fatigue, irritability, toxic psychosis, apathy, confusion, depression, neural hearing loss, vertigo may also occur. Cardiovascular adverse effects that may occur: hypotension, ECG changes, cardiomyopathy. [20]

Antimalarial therapy can be also administered during pregnancy, as it does not affect the fetus. [21]

Ocular toxicity is the most problematic, because it causes irreversible retinal damage. Therefore ophthalmological examinations are recommended before starting the treatment, than every 6 months in order to detect premaculopathies.

**Systemic corticotherapy, Prednisone** 30-60 mg/day is used in short-term therapies, associated with antimalarial drugs after careful risk/benefit assessment, in disseminated CLE, in patients with arthralgia or scar tissue of the scalp, [2, 9] and also when antinuclear antibodies are present.

Use of corticosteroids comes with a series of adverse reactions that may occur, such as: acne, Cushingoid appearance, fragile skin fostering the emergence of ecchymoses, irritability, restlessness, depression, insomnia. In long-term corticotherapy adverse reactions may occur, which include: cataract, avascular bone necrosis, osteoporosis, infections. Some diseases may be aggravated, such as diabetes, hypertension, glaucoma, gastric ulcer may occur, as well as increase in cholesterol and triglyceride serum levels.

**Dapsone** in 25-100 mg/day doses for 6-16 weeks is used for treatment of bulous lesions, panniculitis, oral ulcerations, in non-scarring types of LE, and also as alternative treatment in patients that did not respond to corticotherapy or synthetic antimalarial drugs. The antiinflammatory mechanism of action is the most important one for dapsone.

Dapsone use comes with side effects that include methemoglobinemia, hemolysis, agranu-

Utilizarea dapsonei este grevată de efecte secundare cum sunt: methemoglobinemia, hemoliza, agranulocitoza. Pentru prevenirea acestora se recomandă asocierea de fier, vitamină E, vitamină C, cimetidină.[21]

**Retinoizii** (isotretinoin, etretinat, acitretin ) au fost folosiți în LEC cutanat, în special în formele verucoase, cretacee. [1, 9, 22]

Retinoizii au ca mecanisme de acțiune scăderea proliferării și creșterea diferențierii epidermice, reducerea eritemului și a infiltratului celular, inhibarea migrării PMN, etc

Etretinatul se poate folosi în doză de 1mg/kg /zi, dar datorită timpului lung de înjumătățire de 100 de zile, este de evitat în cazul femeilor care folosesc contraceptive orale.

Acitretinul (Soriatane) este un analog de acid retinoic similar cu etretinatul și izotretinul, are timpul de înjumătățire mai scurt, 50 ore, fiind preferat etretinatului. Efectele adverse includ: prurit, xeroză, descuamare, dermatită, uscăciunea mucoaselor, alopecie, paronichie, simptome gastro-intestinale, perturbări ale metabolismului lipidic și fosfocalcic, etc.

**Clofazimina** 50-200 mg/zi are acțiune antimalarică și suprimă leziunile cutanate din LEC în 2/3 din cazuri. [23] Se utilizează în LEC diseminat, iar ca efect secundar se produce colorația roz a pielii.

**Ciclofosfamida** (50-200 mg/zi), este utilizată în cazurile cu leziuni multiple, sindrom biologic prezent și tendința de virare spre lupus sistemic și în cazurile care nu au răspuns la tratamentul cu antimalarice sau corticoizi topici.[2, 9, 10]

**Azathioprina** (Azasan, Imuran) antagonizează metabolismul purinic și inhibă sinteza ADN-ului, ARN-ului și a proteinelor. Poate reduce proliferarea celulelor sistemului imunitar, din care rezultă o activitate autoimună scăzută.

Azathioprina a dat rezultate bune în tratamentul LE cu leziuni palmo-plantare, rezistent la alte terapii. [23]

**Ciclosporin A** în terapia LEC cutanată a avut rezultate variabile. Aceasta determină expresia funcției celulelor T helper și stimulează capacitatea celulelor T de a sintetiza și elibera limfokine. Efectele adverse care pot apărea sunt: hiperplazie gingivală, tremor, nefrototoxicitate, hepatotoxicitate, inhibarea măduvei osoase. [24, 25]

locytosis. To prevent these, it is recommended to associate iron, vitamin E, vitamin C, cimetidine. [21]

Retinoids (isotretinoin, etretinate, acitretin) have been used in cutaneous CLE, especially in verrucous, hypertrophic forms. [1, 9, 22]

The mechanism of action of retinoids consist of decrease in proliferation and increase in epidermal differentiation, decrease in erythema and cellular infiltration, inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration, etc.

Etretinate may be used in doses of 1 mg/kg/day, but should be avoided in women that use oral contraceptives, due to its 100-day long half-life.

Acitretin (Soriatane) is a retinoic acid analogue, similar to etretinate and isotretinoin, but with a shorter half-life - 50 hours - which makes it preferable to etretinate. Adverse effects include: pruritus, xerosis, desquamation, dermatitis, mucosal dryness, alopecia, paronychia, gastro-intestinal symptoms, disruptions in lipid, calcium and phosphate metabolism, etc.

**Clofazimine** 50-200 mg/day has antimalarial effect and suppresses cutaneous lesions in 2/3 cases of CLE.[23] It is used in disseminated CLE, and as a side effect causes pink discoloration of the skin.

**Cyclophosphamide** (50-200 mg/day) is used in cases with multiple lesions, biological syndrome and a tendency towards systemic lupus, and in cases that did not respond to antimalarial drugs or topical corticoids.[2, 9, 10]

**Azathioprine** (Azasan, Imuran) is a purine antagonist which inhibits DNA, RNA and protein synthesis. It can reduce proliferation of immune cells, which results in a decreased autoimmune activity.

Azathioprine showed good results in LE with palmoplantar lesions, resistant to other treatments.[23]

**Cyclosporin A** had uneven results in cutaneous CLE. It induces expression of helper T cells, and stimulates the ability of T cells for lymphokine synthesis and release. The adverse effects that can occur are: gingival hyperplasia, tremor, nephrotoxicity, hepatotoxicity, bone marrow suppression. [24, 25]

Imunomodulatoarele:

**Talidomida** (Thalidomid) – inițial se administrează 200 mg/zi timp de câteva săptămâni, apoi se scade treptat la o doză de întreținere de 25-50 mg/ zi, durata tratamentului nu trebuie să depășească 3-5 luni. [2]

Thalidomida poate suprima producerea excesivă a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), și poate reglementa adeziunea moleculelor de suprafață implicate în migrarea leucocitelor.

Efectele secundare tratamentului cu thalidomidă pot fi: somnolență, halucinații, cefalee, grețuri, vărsături, constipație, dureri abdominale, impotență sexuală, hipotensiune, uscăciune bucală și oculară, prurit, erupție eritematoasă sau papuloasă, edem al feței și membrelor, sângerare genitală, dar poate produce și efecte severe precum: neuropatia, predominant distală senzitivă și teratogenitate. [26, 27] Din aceste motive Thalidomida în prezent nu se mai folosește.

**Mycophenolat mofetil** (CellCept) se administrează 1-3 g/zi, timp de 6 luni. Acesta inhibă inozin monofosfat dehidrogenaza și suprimă sinteza de novo a purinelor de către limfocite, inhibând astfel proliferarea lor. Medicamentul inhibă producerea de anticorpi.

**Methotrexat** - inhibă reversibil dihidrofolat-reductaza, limitează disponibilitatea fragmentelor de carbon-1 necesare pentru sinteza purinelor și conversia deoxiuridilat la timidilat în sinteza ADN-ului și diviziunea celulară.[28]

Compușii de aur -pot regla funcția celulelor imunitare, se utilizează rar în formele de LEC cu leziuni fixe de tip keratozic. [1, 2]

**Auranofin** (Ridaura) - aurul este preluat de macrofage, care la rândul lor inhibă fagocitoza și stabilizarea membranei lizozomale. Acesta modifică imunoglobulinele, scăzând sinteza de prostaglandine și activitatea enzimei lizozomale.

**Interferonul alfa2** -Pentru controlul funcției imune a fost folosit în doză medie de 35 mil U/săptămână, timp de 4-8 săptămâni, cu rezultate bune, dar cu apariția rapidă a recidivelor după întreruperea tratamentului. [29, 30]

**Imunoglobulinele IV** se pot administra la pacienții cu formele severe de LEC cutanat.

Immunomodulators:

**Thalidomide** - initially administered in doses of 200 mg/day for several weeks, then progressively reduced to a maintenance dose of 25-50 mg/day, the treatment being no longer than 3-5 months.[2]

Thalidomide might suppress excessive production of tumoral necrosis factor alpha (TNF-alpha), and can regulate the adhesion of surface molecules involved in leukocyte migration.

Side effects of thalidomide include: drowsiness, hallucinations, headache, nausea, vomiting, constipation, abdominal pain, impotence, hypotension, oral and ocular dryness, pruritus, erythematous or papular rash, oedema of the face and limbs, genital bleeding, as well as severe effects such as: distal sensory polyneuropathy and teratogenicity.[26, 27] For these reasons, Thalidomide is no longer used.

**Mycophenolate mofetil** (CellCept) is administered for 6 months, 1-3 g/day. It inhibits inosine monophosphate dehydrogenase and suppresses de novo purine synthesis by the lymphocytes, thus inhibiting their proliferation. The drug inhibits antibody production.

**Methotrexate** – reversibly inhibits dihydrofolate reductase, limits the availability of one-carbon fragments needed for purine synthesis and conversion of deoxyuridine monophosphate to thymidine monophosphate during DNA synthesis and cell division.[28]

Gold compounds can regulate immune cell function and are used rarely, in CLE forms with fixed keratotic lesions. [1, 2]

**Auranofin** (Ridaura) - gold is taken up by macrophages, which in turn inhibit phagocytosis and stabilization of lysosomal membrane. It modifies immunoglobulins by decreasing prostaglandin synthesis and the activity of lysosomal enzyme.

**Interferon alpha-2** - used on average in doses of 35 mil U/week for 4-8 weeks, with good results in controlling the immune function, but with rapid relapse after treatment discontinuation. [29, 30]

**IV immunoglobulins** can be administered to patients with severe forms of cutaneous CLE.



## 2. Tratamentul lupusului sistemic

**Antimalaricele de sinteză și/sau gluco-corticoizii** se recomandă în tratamentul LES fără manifestări organice majore.

**AINS** pot fi folosite la pacienții cu risc redus de complicații.

**Azathioprina, mycophenolate mofetil și methotrexatul** se recomandă la pacienții non-responsivi sau la cei la care doza de cortizon nu poate fi redusă la un nivel acceptabil pentru uzul cronic. Aceste medicamente trebuie utilizate judicios, ținând cont de efectele secundare.

În puseele acute sunt administrați corticoizii în doze mari, prednison 60-80 mg/zi, cu scăderea treptată a dozei imediat ce situația pare a fi sub control, până la doze de 5-10 mg/zi.

În cazurile rapid progresive cu afectare renală, a SNC, pneumonie și în unele cazuri de trombocitopenie refractară la tratament s-a încercat corticoterapia în bolus, cu doze mari de peste 100 mg metilprednisolon/zi, administrate în perfuzie iv timp de 4 ore, cu 500 ml soluție de clorură de sodiu izotonă. Această doză se repetă 3 zile consecutiv.[31, 32]

Asocierea dozelor mari de corticosteroizi cu ciclofosfamida a reprezentat standardul de aur în terapia nefritei lupice proliferative mulți ani, deși eficace acest tratament este limitat de o toxicitate semnificativă.

Terapia pulsatilă lunară cu **ciclofosfamidă** poate fi utilă în afectarea renală, se administrează 1 g/m<sup>2</sup> suprafață corporală/lună, timp de 6 luni, urmată de o pauză de 3 luni, după care se reia tratamentul, durata fiind de 2 ani timp în care se urmăresc inflamația activă prin biopsie renală și nivelul creatininei serice. [21]

În 2002 s-a publicat așa-numitul proces Euro-lupus care susține utilizarea ciclofosfamidei în „doze mici”(pulsuri de 500 mg o dată la 2 săptămâni), cu reducerea riscului de infertilitate, fără impact negativ asupra bolii renale. [33]

În LES cu afectare renală se utilizează cortizon și imunosupresoare. Ciclofosfamida ameliorează prognosticul pe termen lung, cu riscul unor efecte secundare importante în formele proliferative de nefrită lupică.

Mycophenolatul ameliorează prognosticul pe termen scurt și mediu, dar cu reacții adverse mai reduse.

## 2. Treatment of systemic lupus

**Synthetic antimalarial drugs and/or gluco-corticoids** are recommended for treatment of SLE without major organ manifestations.

**NSAIDs** can be used in patients having low risk of complications.

**Azathioprine, mycophenolate mofetil and methotrexate** are recommended to non-responsive patients or to those for whom the cortisol dose cannot be lowered to a level deemed acceptable for chronic use. These drugs must be used soundly, taking into account their side effects.

During aggravation stages corticoids in high doses are administered, 60-80 mg prednisone/day, the dose being progressively lowered to 5-10 mg/day as soon as the situation seems under control.

In rapid progressive cases with kidney and CNS damage, pneumonia, and in some cases of refractory thrombocytopenia, bolus corticotherapy has been tempted, using high doses of over 100 mg methylprednisolone/day, administered in iv perfusion over a period of 4 hours, with 500 ml isotonic saline solution. This dose is repeated for 3 consecutive days. [31, 32]

High doses of corticosteroids associated with cyclophosphamide has been the golden standard in treatment of proliferative lupus nephritis for many years; while effective, this treatment is limited by significant toxicity.

Monthly pulse **cyclophosphamide** therapy can be useful in renal damage; 1 g/m<sup>2</sup> body surface area/month is administered for 6 months, followed by a 3-month pause, then the treatment is resumed, up to a 2-year duration while monitoring the active inflammation through renal biopsy, and the level of serum creatinine.

In 2002 the so called Euro-Lupus regimen was published, which argues the use of “low dose” cyclophosphamide (500 mg pulses once every 2 weeks), leading to the reduction of infertility risk, with no negative impact on renal disease.[33]

In SLE with renal damage cortisol and immunosuppressants are used. Cyclophosphamide improves long-term prognosis, but with the risk of important side effects in proliferative forms of lupus nephritis.

Ciclofosfamida asociată cu corticoterapia încetinește progresia leziunilor renale mai mult decât corticoterapia izolată, dar nu influențează mortalitatea.

**Plasmafereza** este folosită doar în cazuri excepționale în care nici un alt tratament nu s-a dovedit eficient (alveolite hemoragice, purpură trombocitopenică, sindroame de hipervâscozitate, crioglobulinemie). Trebuie obligatoriu asociată cu imunosupresie cu Ciclofosamidă.[34]

**Imunoglobulinele IV** – sunt folosite în doză de 400 mg/kg/zi 5 zile consecutiv în trombocitopenie, anemie hemolitică refractară la corticoterapie și imunosupresie, afectare neurologică refractară la tratamente convenționale, afectare cutanată severă refractară la tratamentele convenționale.

Terapii hormonale – **Danazolul** este folosit în cazul trombocitopeniilor refractare la celelalte metode terapeutice.

**Tratamentul anticoagulant** – este folosit pentru tratamentul trombozelor din cadrul sindromului

**Tratamentul cu DHEA** – este un supliment nutritiv androgenetic extras din iğamul sălbatic, utilizarea lui se pare că reduce simptomatologia lupusului, dar rezultatele cercetărilor sunt neconcordante. Efectele adverse sunt acnea și hirsutismul la femeie și alopecia la bărbați, fiind recomandată evaluarea nivelurilor sanguine de DHEA la fiecare 6 luni.

**Tratamentul chirurgical** se recomandă pacienților cu funcția renală grav afectată, nefrită lupică în stadiu final. La acești pacienți transplantul renal sau dializa renală sunt preferate în locul administrării unui tratament medicamentos de lungă durată cu doze mari și efecte secundare redutabile. De asemenea, la pacienți non-responsivi la tratamentul cu doze mari de corticosteroizi sau medicație imunosupresivă, transplantul renal sau dializa reprezintă opțiunea cea mai bună.

Din motive necunoscute, evoluția lupusului pe perioada dializei sau după transplantul renal este mai puțin severă, este posibil să nu apară nefrita lupică recurentă în alogrefă.

Metodele terapeutice aflate în prezent în studiu includ transplantul de celule stem și terapiile biologice.

Mycophenolate improves short- and medium-term prognosis, with less significant adverse reactions.

Cyclophosphamide associated with corticotherapy slows down the progression of renal damage more than individual corticotherapy, but does not impact mortality.

**Plasmapheresis** is used only in exceptional cases, when no other treatment proved efficient (alveolar hemorrhage, thrombocytopenic purpura, hyperviscosity syndromes, cryoglobulinemia). It must be associated with Cyclophosphamide immunosuppression. [34]

**IV immunoglobulins** - used in 400 mg/kg/day doses for 5 consecutive days, in thrombocytopenia, hemolytic anemia refractory to corticotherapy and immunosuppression, neurological impairment refractory to conventional treatments, severe cutaneous damage refractory to conventional treatments.

Hormone therapy – **Danazol** is used in thrombocytopenia refractory to other types of treatment.

**Anticoagulant treatment** - used for treating thromboses within the syndrome.

**DHEA treatment** - it is an androgenetic food supplement extracted from wild yam; its use seems to reduce symptoms of lupus, but research results are inconsistent. Adverse effects are acne and hirsutism in women, and alopecia in men, so it is recommended to monitor DHEA blood levels every 6 months.

**Surgical treatment** is recommended for patients with severe impairment of kidney function, final stage lupus nephritis. Kidney transplant or dialysis are preferred for these patients, instead of administering long-term treatment with high doses and important side effects. Kidney transplant or dialysis are also the best option for patients who do not respond to high-dose corticosteroid treatment or immunosuppressive medication.

For unknown reasons, lupus progression during dialysis or following kidney transplant is less severe, and it is possible that recurring lupus nephritis does not occur in allograft.

Therapeutic methods currently under research include stem cell transplant and biological therapies.

**Transplantul de celule stem** constă în înlocuirea celulelor măduvei osoase afectate de boală, cu celule noi, sănătoase - celulele stem.

Celulele stem derivate de sânge din cordonul ombilical (uMSCs) au fost utilizate pentru tratarea nefritei lupice, fiind transplantate la modele de șoareci cu LES; rezultatele benefice fiind raportate într-un studiu realizat de cercetători din Taiwan.[35]

### 3. Tratamentul cu agenți biologici

Aceste terapii includ noi agenți de imunosupresie, medicație biologică, agenți de toleranță, imunoablație și medicație hormonală. Câteva dintre aceste terapii sunt în momentul de față aplicate în studiile de specialitate iar altele așteaptă să intre în studiile clinice.

Genetica și heterogenitatea fenotipică, caracteristică în LES precum și activitatea ondulantă a bolii au făcut dificilă obținerea unui răspuns terapeutic benefic al acestor terapii, mai ales că multe efecte erau aceleași cu cele ale terapiilor imunosupresoare.

Primul agent biologic împotriva celulelor B, folosit în terapia LES, a fost rituximab, un anticorp monoclonal himeric murin/uman împotriva CD20. CD20 este exprimat încă din primele etape ale dezvoltării limfocitelor B. Administrarea de rituximab a dus la depleția rapidă a limfocitelor B CD20 pozitive. După administrarea de rituximab, o parte dintre pacienți au reconstituit celule B native și au intrat în remisiune.[9, 22, 30]

**Rituximabul** a fost folosit în studii deschise și s-a observat o îmbunătățire în ceea ce privește evoluția bolii. În plus s-a observat că este sigur de folosit și bine tolerat. Două studii mari, multicentrice placebo-controlate în care s-a folosit rituximab la pacienți cu forme moderate și severe de LE (EXPLORER) și la pacienți cu nefrită lupică proliferativă (LUNAR) nu au putut demonstra efectul benefic al medicamentului comparat cu placebo. Efectele adverse ale rituximabului sunt în general ușoare: accidente de perfuzare (30-35%), neutropenie (8%), și anticorpi umani antihimenici (9%). Au fost raportate însă două cazuri fatale de leucoencefalopatie multifocală progresivă la pacienții tratați cu rituximab. Rituximabul a avut rezultate neconcludente în nefrita lupică.

**Stem cell transplant** consists of replacing bone marrow cells affected by disease with new, healthy ones - stem cells.

Umbilical cord blood-derived stem cells (uMSCs) have been used for treating lupus nephritis in SLE mouse models, beneficial results being reported in a study by Taiwanese researchers.[35]

### 3. Biological treatments

These therapies include new immunosuppressive agents, biological medication, tolerance agents, immunoablation and hormone medicines. Some of these therapies are currently involved in research studies, and others are ready to begin clinical testing.

Genetics and phenotypic heterogeneity characteristic to SLE, as well as the fluctuant activity of the disease made it difficult to get a beneficial response from these therapies, especially considering that many effects were the same as the ones of immunosuppressive therapies.

The first biological agent used against B-cells for treating SLE was rituximab, a mouse/human chimeric monoclonal antibody targeted against CD20. CD20 is expressed ever since the early phases of lymphocyte B development. Use of rituximab led to fast depletion of CD20-positive B lymphocytes. After administering rituximab, some patients restored native B cells and went into remission. [9, 22, 30]

**Rituximab** was used in open studies and an improvement in disease progression was reported. Additionally, it proved safe to use and well tolerated. Two large, multicenter, placebo-controlled trials that used rituximab in patients with moderate and severe forms of LE (EXPLORER) and in patients with proliferative lupus nephritis (LUNAR) were not able to demonstrate a positive effect of the drug as compared to placebo. Adverse effects of rituximab are generally mild: perfusion accidents (30-35%), neutropenia (8%), and human anti-heme antibodies (9%). However, two fatal cases of progressive multifocal leukoencephalopathy were reported in patients treated with rituximab. Rituximab had inconclusive results in lupus nephritis.

**Belimumab** este un anticorp monoclonal în întregime uman care se leagă de BlyS și îi inhibă activitatea.

S-a efectuat un studiu multicentric cu două faze în care au fost studiate eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța belimumabului în terapia LES și după 52 de săptămâni de analiză s-a remarcat scăderea activității bolii și scăderea recurențelor. [36]

**Atacicept** reprezintă o alternativă în blocarea Blys, fiind un receptor transmembranar activator solubil, calciu dependent și un ligand interactiv al ciclofilinei care leagă BLYS de APRIL cu efecte antagoniste. A fost utilizat la pacienți cu LES generalizat cu scopul de a reduce semnele de apariție a bolii și la cei cu nefrita lupică, cu scopul de a îmbunătăți răspunsul renal la tratament.

**Ocrelizumab** un anticorp monoclonal anti CD20 recombinat, umanizat a fost studiat în faza III a unor studii pe LES extrarenal și pe nefrita lupică. Dozarea ocrelizumabului a fost oprită mai întâi în studiul BEGIN datorită rezultatului negativ obținut într-un studiu similar cu anticorpul anti CD20 rituximab și mai recent s-a oprit și în studiul BELONG datorită apariției unor infecții oportuniste la pacienții tratați cu ocrelizumab și terapie standard comparativ cu cei tratați numai cu terapie standard.

Anticorpi monoclonali anti CD20 noi au fost descoperiți unii complet umanizați – ofatumumab și GA-101-RO5072759 sau 90% umanizați – veltumumab. Aceștia au fost administrați doar în limfoame și artrită reumatoidă, neexistând date cu privire la administrarea acestora în LES.[19,22]

Deși există numeroase medicamente biologice, cu țintă specifică pe diverși receptori ai limfocitelor, doar câteva și-au dovedit utilitatea.

## Concluzii

Tratamentul lupusului eritematos are ca scop inducerea remisiunii bolii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată, dar și prevenirea efectelor secundare ale terapiilor.

S-a constatat că antimalaricele reduc la jumătate episoadele de exacerbări în LES, metotrexatul are o complianță bună pe componenta articulară, cutanată și pe activitatea bolii, în timp ce azatioprina s-a dovedit benefică în LES fără afectări renale și neurologice.

**Belimumab** is a human monoclonal antibody that binds BlyS and inhibits its activity.

A multicenter, two-phase trial was done to study efficacy, tolerability, and safety of belimumab in SLE therapy, which reported a decrease in disease activity and recurrence after 52 weeks of analysis.[36]

**Atacicept** is another BlyS blocker; it is a soluble transmembrane activating receptor, dependent on calcium, also an interactive ligand for cyclophilin that binds BLYS and APRIL with antagonistic effects. It was used in patients with generalized SLE to diminish signs of disease, and in patients with lupus nephritis in order to improve kidney response to treatment.

**Ocrelizumab**, a recombinant humanized anti-CD20 monoclonal antibody, has been studied in phase 3 trials for extrarenal SLE and lupus nephritis. Use of ocrelizumab was firstly discontinued in the BEGIN trial due to negative results obtained in a similar trial with rituximab anti-CD20 antibody, and more recently in the BELONG trial due to occurrence of opportunistic infections in patients treated with ocrelizumab and standard therapy, as compared to those receiving only standard therapy.

New monoclonal anti-CD20 antibodies were discovered, either completely humanized - ofatumumab and GA-101-RO5072759, or 90% humanized - veltuzumab. They were only used in lymphomas and rheumatoid arthritis, and there are no data regarding their use in SLE. [19,22]

While there are a large number of biological medications that target specific lymphocyte receptors, only few of them proved useful.

## Conclusions

Treatment for patients with lupus erythematosus is intended to achieve disease remission and maintenance for as long as possible, at the same time preventing the side effects of therapies.

It was found that antimalarial drugs halve the exacerbation episodes in SLE, methotrexate shows good compliance on articular and cutaneous components and on disease activity, while azathioprine proved beneficial in SLE without kidney and neurological damage.

Agentii biologici reprezintă alternative terapeutice promițătoare, pentru că evită imunosupresia nespecifică, care antrenează o creștere a riscului de infecții și neoplazii. Utilizarea acestora se bazează pe înțelegerea mecanismelor patologice ale bolii, astfel de substanțe încercând să interfereze procesele imune reprezentate de activarea celulei T și colaborarea cu limfocitul B, producerea de autoanticorpi, depozitarea complexelor imune, activarea complementului și activarea citokinelor. Însă rezultatele multor studii au fost neconcludente.

Sunt numeroase încercări de tratament în care se asociază medicația clasică (corticoizi și citostatic) cu doze prin tatonare de terapii biologice.

Actualmente nu există o medicație pe deplin satisfăcătoare pentru a induce o remisiune stabilă și de lungă durată a lupusului eritematos.

Biological agents are promising therapeutic alternatives, as they avoid unspecified immunosuppression which translates to high risk of infections and neoplasia. Their use is based on the understanding of the pathogenic mechanisms of the disease, these substances trying to interfere with the immune processes, such as T-cell activation and collaboration with B cell, production of autoantibodies, immune complex deposition, complement and cytokine activation. However, the results of many studies have been inconclusive.

There are many treatment attempts where classic drugs (corticoids and cytostatic) are associated with titrated doses of biological therapies.

There is no fully adequate medication at the moment to induce durable and long-term remission of lupus erythematosus.

## Bibliografie/Bibliography

1. Bologna J, Jorizzo J, Rapini RP : Dermatology, 2nded, Ed.Mosby Elsevier, 2008.
2. Goldsmith LA et al : Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed., Ed.McGrawHill Professional, 2012
3. Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, et al. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients*. 2020;12(2):291. Published 2020 Jan 22. doi:10.3390/nu1202029136.
4. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, et al. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Mod Rheumatol*. 2018;28(4):642-648.
5. Kuo C, Chou I, Rees F, et.al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):840-848.
6. Albert DA - Health service research and systemic lupus erythematosus : a reciprocal relationship - Perspectives in Biology & Medicine, 4(3):327-340, 1998.
7. 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*, 42(9):1785-1796, 1999.
8. 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*, 57(8):451-455, 1998.
9. Crispin JC, Tsokos C - IL-17 in Systemic Lupus Erythematosus, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 4 pg, 2010
10. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial. *RMD Open*. 2020;6(1):e001141. doi:10.1136/rmdopen-2019-00114145.
11. Gordon C, Kilby MD - Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome - *Lupus*,7(7):429-433, 1998.
12. Yazdany J, Dall'Era M. Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 9th edition. Los Angeles, California, Elsevier; 2018. pp. 15-22.
13. Elera-Fitzcarrald C, Fuentes A, González L, et al. Factors affecting quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: important considerations and potential interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(11): 915-931.
14. 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* 43(11):1383-1385, 2004.



15. Ruzicka T, Meurer M, Brown-Faleo O - Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus with Etreinat, *Acta Derm Venerol (Stockh)*, 65,324-329,1985.
16. Ruzicka T, Meurer M, Bierber T - Efficiency of Acitretin in Cutaneous Lupus Erythematosus, *Arch Dermatol (Stockh)*, 124, 897-902, 1988.
17. Ruzicka T, Sommerburg C, Goery G, King P, mensing H - Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus with Acitretin and Hydroxychloroquine, *Brit. J Dermatol*, 127, 513-518, 1992.
18. <http://emedicine.medscape.com/article/1065657-medication#1>, 2012.
19. Greenstein L, Makan K, Tikly M. Burden of comorbidities in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2077-2082.
20. Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB - Antimalarials for children: Indication, toxicities and guidelines - *The Journal of American Academy of Dermatology*, 28:5:1:764-770, 1993.
21. Coburn PR, Shuster S - Dapsone and discoid lupus erythematosus, *Brit J Dermatol*, 106:105-106, 1982.
22. Strand V- New therapies for systemic lupus eritematosus, *Rheum Dis Clin N Amer* 2000, 26: 389-406.
23. Kulick KB, Provost TT, Reichlin M - Antibodies to single-Stranded DNA in Patients with Discoid Lupus Erythematosus - *Arthritis and Rheumatism* 25:6:639-646, 1982.
24. 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):866-872, 1995.
25. Aranow C, Weinstein A - Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (Nsaid), [lupus@piper.hamline.edu](mailto:lupus@piper.hamline.edu), 2001.
26. Cuadrado MJ, Smith E, Gordon PA, Karin MY, Khamashta MA, Hughes GRV - Thalidomide: efficacy and safety in 30 patients with lupus and skin involvement.
27. Nocivin D - Tratamentul lupusului eritematos cu thalidomidă - *Dermato.ro* 2:58-59,2004.
28. Walz LeBlanc BAE, Dagemais P, Urowitz MB, Gladman DD - Methotrexate in Systemic Lupus Erythematosus - *The Journal of Rheumatology*, 21:5:836-838, 1994.
29. Johansson E, Mustakallio KK, Mattila MJ - Polymorphic Acetylator Phenotype and Systemic Lupus Erythematosus - *Acta Med. Scand*, 210:193-196, 1981.
30. 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.
31. Alscher DM, Dunst R, Kuhlmann U - Cervical actinomycosis in systemic luous erythematosus, nephrocalcinosis and distal renal tubular acidosis (type I-RTA) - *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 123(38):1097-1102, 1998.
32. Badsha H, Edwards CJ - Intravenous pulse of methylprednisolone for systemic lupud erythematosus, *Semin Arthritis Rheum.*, 32(6):370-377, 2003.
33. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):188.
34. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB - Severe Infection in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus - *Arthritis & Rheumatism*, 41(3):414-420, 1998.
35. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/222092.php>.
36. Mak A. Physical exercise and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):921-922. doi:10.1093/rheumatology/kez534 Wallace DJ, Stohl W, FurieRA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Ionica-Mariana Rădulescu  
str Turda, nr 125, sector 1, București, România  
E-mail: yoana\_costache@yahoo.com

Correspondance address: Ionica-Mariana Rădulescu  
125 Turda street, District 1, Bucharest, Romania  
E-mail: yoana\_costache@yahoo.com