



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα:

«Χρόνια Νεφρική Νόσος στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο»

Φωτεινή Μητσιούλη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας- Ρευματολογίας,
Επιβλέπουσα
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Λάρισα, Απρίλιος 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»
POSTGRADUATE THESIS

Topic:
“Chronic kidney disease in Systemic Lupus Erythematosus”

Fotini Mitsioui

Examination committee:

- Katsiari Christina, Associate Professor of Pathology-Rheumatology, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology-Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly

Larisa, April 2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT.....	6
Κατάλογος Εικόνων.....	8
Κατάλογος Πινάκων	8
Συντομογραφίες	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	11
1.1 Επιδημιολογία	11
1.2 Παθογένεια	12
1.2.1.Γενετική	13
1.2.2.Τ-και Β-Κύτταρα	13
1.2.3 Ρόλος των Τ κυττάρων.....	14
1.2.4 Ρόλος των Β κυττάρων	15
1.2.5.Περιβαλλοντικοί παράγοντες και η επίδρασή τους	15
1.3 Κλινική εικόνα	18
1.4 Διάγνωση	23
1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	33
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ.....	33
2.1. Παθολογία της νόσου.....	33
2.1.1. Γενετικοί Παράγοντες.....	34
2.1.2. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	35
2.1.3. Απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος	36
2.2. Επιδημιολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ	37
2.3. Παθοφυσιολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ.....	38
2.4. Ιστοπαθολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ	41
2.5. Κλινική εικόνα	41
2.6. Διάγνωση της νόσου	42
2.6.1. Εργαστηριακή διάγνωση.....	42
2.6.2. Απεικονιστικός έλεγχος	43
2.6.3. Βιοψία	43

2.7. Διαφορική Διάγνωση – Επιπλοκές	45
2.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ.....	45
2.8.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην κατηγορία III και IV.....	47
2.8.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην κατηγορία V	48
2.8.3. Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης	48
2.8.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην Εγκυμοσύνη	49
2.8.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.....	49
2.8.6. Νέες Θεραπείες αντιμετώπισης της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ.....	50
2.8.7. Δοκιμές Φάσης 3.....	51
2.9. Πρόγνωση	52
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	53
Ξενόγλωσση.....	54

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μια πολυπαραγοντική, αυτοάνοση νόσο, στην οποία εμπλέκονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί και οικολογικοί παράγοντες. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση τόσο της έμφυτης όσο και της προσαρμοστικής ανοσίας, οδηγώντας σε αυτοαντιδραστική ενεργοποίηση των Β κυττάρων από τα Τ κύτταρα και την επακόλουθη εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς. Αυτή η διαδικασία ευθύνεται για την ανάπτυξη επιπλοκών, όπως η νεφρίτιδα του λύκου (LN), που αποτελεί μια από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις της νόσου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάδειξη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ) και της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), εστιάζοντας στην παθογένεια, τα κλινικά χαρακτηριστικά, τις διαγνωστικές προσεγγίσεις και τις θεραπευτικές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη διαχείριση της νεφρικής ανεπάρκειας στους ασθενείς με ΣΕΛ. Η μελέτη στοχεύει στην κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν σε νεφρική βλάβη σε αυτήν την αυτοάνοση νόσο και στη διερεύνηση των καλύτερων μεθόδων για την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου.

Υλικό/Μέθοδος: Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μέσω εκτεταμένης αναζήτησης σε βάσεις δεδομένων, όπως PubMed/Medline και Google Scholar, χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις-κλειδιά και κριτήρια επιλογής για την ανεύρεση σχετικών μελετών και άρθρων.

Αποτελέσματα: Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκάλυψε τα κύρια πρώιμα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νεφρίτιδας του λύκου (LN) στους ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ), τα οποία περιλαμβάνουν οίδημα, αιματουρία, πρωτεϊνουρία και υπέρταση. Επίσης, καταγράφηκαν οι βασικοί τύποι νεφρίτιδας του λύκου, οι οποίοι διαφοροποιούνται βάσει της βαρύτητας και της έκτασης της νεφρικής βλάβης, περιλαμβάνοντας τη διαταραχή της σπειραματικής διήθησης και την παρουσία εναποθέσεων ανοσοσυμπλεγμάτων στα σπειράματα. Η διάγνωση της LN στηρίζεται στην ανίχνευση αυτών των συμπτωμάτων, καθώς και σε εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η μέτρηση της πρωτεϊνουρίας και η αξιολόγηση της σπειραματικής διήθησης. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω της μέτρησης του GFR (σπειραματική ταχύτητα διήθησης) είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου.

Συμπέρασμα: Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί μια πολυδιάστατη και συχνά δισδιάστατη νόσο, η οποία επηρεάζει ποικίλα όργανα, μεταξύ των οποίων και τα νεφρά, προκαλώντας νεφρίτιδα του λύκου (LN). Η νεφρίτιδα του λύκου συνιστά μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΣΕΛ. Η σωστή και στοχευμένη θεραπεία, που περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και αυστηρή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να βελτιώσει τη συνολική πρόγνωση των ασθενών, μειώνοντας τις επιπλοκές και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους.

Λέξεις-κλειδιά: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, νεφρίτιδα λύκου, παθογένεια, διάγνωση, θεραπεία, χρόνια νεφρική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifactorial, autoimmune disease, in which genetic, environmental and ecological factors are involved. The disease is characterized by the activation of both innate and adaptive immunity, leading to autoreactive activation of B cells by T cells and the subsequent deposition of immune complexes in tissues. This process is responsible for the development of complications, such as lupus nephritis (LN), which is one of the most severe manifestations of the disease.

Aim: The aim of this paper is to highlight the interaction between systemic lupus erythematosus (SLE) and chronic kidney disease (CKD), focusing on the pathogenesis, clinical features, diagnostic approaches and therapeutic strategies used to prevent and manage renal failure in patients with SLE. The study aims to understand the mechanisms leading to renal damage in this autoimmune disease and to investigate the best methods for early diagnosis and effective treatment of lupus nephritis.

Material-Method: The literature review was performed through an extensive search in databases, such as PubMed/Medline and Google Scholar, using appropriate keywords and selection criteria to find relevant studies and articles.

Results: The literature review revealed the main early clinical signs and symptoms of lupus nephritis (LN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), which include edema, hematuria, proteinuria, and hypertension. The main types of lupus nephritis were also recorded, which are differentiated based on the severity and extent of renal damage, including impaired glomerular filtration and the presence of immune deposits in the glomeruli. The diagnosis of LN is based on the detection of these symptoms, as well as on laboratory tests, such as measuring proteinuria and assessing glomerular filtration. Monitoring renal function by measuring GFR (glomerular filtration rate) is essential to assess the progression of the disease.

Conclusion: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifaceted and often bimodal disease, which affects various organs, including the kidneys, causing lupus nephritis (LN). Lupus nephritis is one of the main causes of morbidity and mortality in patients with SLE. Proper and targeted treatment, including immunosuppressive drugs and strict monitoring of renal function, can improve the overall prognosis of patients, reducing complications and improving their quality of life.

Keywords: *systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, pathogenesis, diagnosis, treatment, chronic kidney disease, renal failure.*

Κατάλογος Εικόνων

<i>Εικόνα 1</i>	41
-----------------------	----

Κατάλογος Πινάκων

<i>Πίνακας 1: Σημεία και συμπτώματα που εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο</i>	20
<i>Πίνακας 2: Συνήθεις δερματολογικές εκδηλώσεις συστηματικού ερυθρεματώδους λύκου</i>	22
<i>Πίνακας 3: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) κλινικοί τομείς και κριτήρια για τον συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο</i>	25
<i>Πίνακας 4: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) ανοσολογικοί τομείς και κριτήρια για συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο</i>	26
<i>Πίνακας 5: Αντιμετώπιση σοβαρής πολλαπλασιαστικής νεφρίτιδας λύκου</i>	34
<i>Πίνακας 6: Κατηγορίες νεφρίτιδας λύκου και πρόγνωσή τους</i>	41

Συντομογραφίες

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	ΣΕΛ
Νεφρίτιδα Λύκου	N.Λ. η L.N
Χρόνια Νεφρική Νόσος	XNN
Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας	ACR
Ρυθμός Σπειραματικής διήθησης	GFR
Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού	EULAR

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα πρωτόκολλο τυπικής αυτοάνοσης νόσου που έχει επηρεάσει περισσότερους από 300.000 άνθρωποι στις ΗΠΑ και συνεχίζει να προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο. Ορίζεται ως μια πολυσυστηματική χρόνια αυτοάνοση νόσος με υποτροπές και εξάρσεις της νόσου. Ο επιπολασμός της είναι υψηλότερος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Justiz et al., 2022). Αν και η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν έχει αποδειχθεί, αιτιολογούνται όμως περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες οι οποίοι αλληλεπιδρούν για να πυροδοτήσουν ανοσολογικές αποκρίσεις με αποτέλεσμα την υπερβολική παραγωγή παθογόνων αυτοαντισωμάτων από τα Β κύτταρα και την απορρύθμιση των κυτοκινών που οδηγεί σε βλάβη ιστών και οργάνων. Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων σε πυρηνικά και κυτταροπλασματικά αντιγόνα (Karrar et al., 2018).

Άλλα αυτοαντισώματα που μπορεί να ανιχνευθούν σε ασθενείς με ΣΕΛ, όπως τα αντισώματα anti-Scl-70 (παρόντα στη συστηματική σκλήρυνση), τα αντισώματα anti-La και anti-Ro, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, υποδεικνύουν μια ευρεία συσχέτιση του ΣΕΛ με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες (Rahman & Isenberg, 2008). Αυτή η πάθηση παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που κυμαίνονται από ήπια δερματική συμμετοχή έως σοβαρή οργανική βλάβη, όπως νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια.

Η διάγνωση του ΣΕΛ βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Τα βελτιωμένα κριτήρια ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται από την Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού (EULAR) και το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR) αποτελούν τα πλέον σύγχρονα και ακριβή κριτήρια (Petri et al., 2012). Η αντιμετώπιση του ΣΕΛ είναι απαιτητική και προϋποθέτει διεπιστημονική προσέγγιση. Η θεραπεία βασίζεται στη σοβαρότητα της νόσου και στα όργανα που εμπλέκονται. Αν και η νόσος επηρεάζει πολλαπλά συστήματα, η πορεία της μπορεί να διαφέρει μεταξύ ατόμων ανάλογα με τη σοβαρότητα, τη συχνότητα των υποτροπών και τις περιόδους ύφεσης. Το προσδόκιμο ζωής μπορεί να μειωθεί ανάλογα με τη σοβαρότητα της εμπλοκής ζωτικών οργάνων, όπως οι νεφροί, οι πνεύμονες και η καρδιά. Ωστόσο, με στενή παρακολούθηση, περίπου το 80%-90% των ασθενών με ΣΕΛ μπορεί να έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής (Cervera et al., 2003).

Μια κοινή και σοβαρή εκδήλωση ΣΕΛ είναι η προσβολή των νεφρών, γνωστή και ως νεφρίτιδα λύκου. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι σημαντική, καθώς η έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση της νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα νεφρικά αποτελέσματα. Η νεφρίτιδα του λύκου εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 3 και 5 έτη μετά την έναρξη του ΣΕΛ. Ιστολογικές ενδείξεις νεφρίτιδας λύκου υπάρχουν στους περισσότερους ασθενείς με ΣΕΛ, ακόμη και απουσία κλινικά εμφανούς νεφρικής νόσου (Liou et al., 2019).

Η παρακολούθηση για την ανάπτυξη νεφρίτιδας λύκου πραγματοποιείται μέσω της εξέτασης γενικής ούρων ώστε να υπολογιστεί η αναλογία πρωτεΐνης ούρων προς κρεατίνη και η πλήρης ανάλυση ούρων. Αυτό βοηθά στη μέτρηση της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης ορού από την αρχική τιμή και της παρουσίας πρωτεϊνουρίας που παρατηρείται συνήθως με τη νεφρίτιδα του λύκου. Δεδομένου ότι η νεφρίτιδα του λύκου ενέχει υψηλό κίνδυνο για αυξημένη νοσηρότητα, η θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εξέλιξης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας στη νεφρίτιδα του λύκου είναι η ομαλοποίηση της νεφρικής λειτουργίας ή, τουλάχιστον, η πρόληψη της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την υποκείμενη παθολογική βλάβη (Wang et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

1.1 Επιδημιολογία

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η αναφερόμενη επίπτωση και επικράτηση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) διαφέρει σημαντικά ανά γεωγραφική περιοχή. Η Βόρεια Αμερική παρουσιάζει τη μεγαλύτερη επίπτωση και επικράτηση, η Αφρική τη χαμηλότερη επίπτωση, ενώ η Αυστραλία τη χαμηλότερη επικράτηση. Η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στα κλινικά αποτελέσματα και τη διαχείριση της νόσου. Ο ΣΕΛ είναι πιο συχνός στον γυναικείο πληθυσμό, ωστόσο η πορεία του είναι πιο κρίσιμη και ταχύτερη στους

άνδρες, γεγονός που οδηγεί σε δυσμενή πρόγνωση (Stojan & Petri, 2018). Αυτή η διαφορά αποδίδεται στις περιβαλλοντικές συνθήκες και τις γονιδιακές διαφορές.

Ο τρέχων δείκτης επίπτωσης είναι 6,73 περιπτώσεις ανά 100.000 ετησίως στον Καυκάσιο πληθυσμό και 31,4 περιπτώσεις ανά 100.000 ετησίως στον Αφροαμερικανικό πληθυσμό. Ο δείκτης επικράτησης στον μαύρο πληθυσμό των ΗΠΑ είναι 517 ανά 100.000, ενώ είναι 134 ανά 100.000 στους Καυκάσιους και Ευρωπαίους (Izmirly et al., 2021).

Ο ΣΕΛ παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία, μεταξύ 15-44 ετών (Tsokos et al., 2016), με αναλογία γυναικών προς άνδρες 9:1, καθιστώντας τον ΣΕΛ μία από τις πιο διαφοροποιημένες ως προς το φύλο αυτοάνοσες νόσους (Stojan & Petri, 2018). Η συχνή διάγνωση κατά την αναπαραγωγική ηλικία υποδηλώνει ορμονική επίδραση στην παθογένεση, η οποία δημιουργεί επίσης ιατρικές και ψυχοκοινωνικές προκλήσεις που επηρεάζουν τον οικογενειακό προγραμματισμό και την εγκυμοσύνη. Η φυλετική κατανομή του ΣΕΛ υποδεικνύει ότι η νόσος επηρεάζει κυρίως μη Καυκάσιους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο ΣΕΛ είναι πιο συχνός σε Αφροαμερικανούς, Ισπανόφωνους και Ασιάτες συγκριτικά με τον Καυκάσιο πληθυσμό. Η εμφάνιση της νόσου είναι τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερη στις Αφροαμερικανίδες (Tsokos et al., 2016).

1.2 Παθογένεια

Η παθογένεια του ΣΕΛ περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του εκποσώματος (περιβαλλοντική επιρροή) και του γονιδιώματος για να παραχθεί μια επιγενετική αλλαγή που τροποποιεί την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου. Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ακτινοβολία UVB, οι λοιμώξεις και οι τοξίνες, προκαλεί απώλεια ανοσολογικής ανεκτικότητας σε γενετικά επιρρεπείς άτομα και οδηγεί σε ανώμαλη ενεργοποίηση αυτοανοσίας. Η έκθεση αυτοαντιγόνων στα ανοσοκύτταρα, ενδεχομένως λόγω αυξημένου φορτίου αποπτωτικών κυττάρων, ξεκινά έναν κύκλο τροφοδοσίας μεταξύ της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας (Kartara et al., 2018). Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων, αυτοδραστικών T και B κυττάρων, ενεργοποίηση συμπληρώματος και απελευθέρωση κυτοκινών οδηγούν σε εκτεταμένη βλάβη ιστών, που εκδηλώνεται ως η κλινική εικόνα του ΣΕΛ (Justiz et al., 2022).

1.2.1.Γενετική

Τα τελευταία χρόνια, μια μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) έχει χαρτογραφήσει πάνω από 90 περιοχές που σχετίζονται με την προδιάθεση ή την τάση ενός ατόμου να αναπτύξει τη νόσο του ΣΕΛ, η οποία συνδέεται με γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, με πολλές μονογονιδιακές πολυμορφισμούς να ενεργούν αθροιστικά. Επίσης, έχουν αναφερθεί σπάνιες μονογενετικές μορφές του ΣΕΛ (Deng & Tsao, 2019). Μεταξύ των 730 πολυμορφισμών που σχετίζονται με το ΣΕΛ, 21 οδηγούν σε αλλαγή αμινοξέος, 484 εντοπίζονται σε περιοχές κωδικοποίησης γονιδίων και οι υπόλοιποι είναι διαγονιδιακοί, υποδηλώνοντας σημαντική επίδραση στη ρύθμιση των γονιδίων αντί για την αλληλουχία των πρωτεϊνών (Laurynenka et al., 2021). Οι περισσότερες περιοχές κινδύνου του ΣΕΛ εντοπίζονται εντός ή κοντά σε γονίδια που κωδικοποιούν προϊόντα που συμμετέχουν στην απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων (IC), στη σηματοδότηση των λεμφοκυττάρων και στη σηματοδότηση τύπου I ιντερφερόνης (IFN-I) (Pan et al., 2019).

1.2.2.Τ-και Β-Κύτταρα

Τα γονίδια ευαισθησίας που εμπλέκονται στην διαταραγμένη σηματοδότηση των T/B κυττάρων στον ΣΕΛ κωδικοποιούν μόρια όπως οι κινάσες και κυτοκίνες που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την αλληλεπίδραση των T/B κυττάρων. Για παράδειγμα, η περιοχή αντιγόνου ανθρώπινου λευκοκυττάρου τάξης II (HLA) κωδικοποιεί μόρια που εμπλέκονται στην παρουσίαση αντιγόνου (MAk et al., 2014). Η αυξημένη επιφανειακή έκφραση αυτών των μορίων οδηγεί σε υπερδραστήρια ανοσοαπόκριση. Τα αλληλόμορφα HLA-DR2 και HLA-DR3 σχετίζονται με την ευαισθησία στον ΣΕΛ και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Η πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης μη υποδοχέα τύπου 22 (PTPN22) είναι ένα άλλο γονίδιο που κωδικοποιεί μια φωσφατάση τυροσίνης που μεταβάλλει τη σηματοδότηση του υποδοχέα T-κυττάρων (TCR) και του υποδοχέα B-κυττάρου (BCR) που οδηγεί σε ενισχυμένη αυτοαντιδραστικότητα B-κυττάρων στον ΣΕΛ. Ομοίως, η C-τερματική κινάση Src (CSK) είναι ένα άλλο γονίδιο που κωδικοποιεί πρωτεΐνη που κωδικοποιεί την κινάση τυροσίνης C-Src και το BANK1, το οποίο κωδικοποιεί έναν προσαρμογέα/πρωτεΐνη ικρίωματος που σχετίζεται με τροποποιημένη ενεργοποίηση B-κυττάρων. Οι μεταγραφικοί παράγοντες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια

ευαισθησίας του SLE που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων περιλαμβάνουν τα ETS1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, RAG1, RAG2, FASLG, FAS, SHOC2 και KRAS (Al-Mayouf et al., 2011).

1.2.3 Ρόλος των T κυττάρων

Τα T-κύτταρα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ). Συμβάλλουν στη φλεγμονή εκκρίνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενώ βοηθούν τα B-κύτταρα να παράγουν αυτοαντισώματα που επιτίθενται στους ιστούς του οργανισμού. Επιπλέον, τα T-κύτταρα διατηρούν τη νόσο μέσω μιας λειτουργίας "μνημονικών" κυττάρων που είναι ευαίσθητα σε αυτοαντιγόνα. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΣΕΛ, ορισμένοι τύποι T-κυττάρων εμφανίζουν ανωμαλίες τόσο στις αναλογίες όσο και στη λειτουργία τους, γεγονός που συμβάλλει στη σοβαρότητα της νόσου (Suárez-Fueyo, A 2016).

Τα T-κυτταρικά θυλάκια (Tfh) είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του βλαστικού κέντρου, τον πολλαπλασιασμό, την αλλαγή ισοτύπου και τη σωματική υπερμετάλλαξη των σωματικών κυττάρων. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα παράγουν κυτοκίνη IL-21, η οποία επάγει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων σε B κύτταρα μνήμης και πλασμαβλάστες που δημιουργούν αντισώματα. Η παθολογική επέκταση των κυττάρων Tfh στον ΣΕΛ κατευθύνεται από την αλληλεπίδραση των κυττάρων Tfh με τον συνδέτη OX40 που εκφράζεται σε κύτταρα που παρουσιάζουν μυελοειδή αντιγόνο (Tsokos et al., 2016). Η έκφραση του συνδέτη OX40 επάγεται από την ενεργοποίηση του TLR7 από κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν RNA. Αυτή η παθολογική επέκταση του υποσυνόλου των κυττάρων TFH συμβάλλει στην ενισχυμένη παραγωγή αντισωμάτων και στην απώλεια ανοχής σε ασθενείς με ΣΕΛ (Tsokos et al., 2016).

Τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg) είναι ένας μοναδικός πληθυσμός υποσυνόλου T κυττάρων που καταστέλλει την ανοσοαπόκριση και διατηρεί την αυτοανοχή, καταστέλλοντας τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα σε υγιή άτομα. Η ανάπτυξη των κυττάρων Treg εξαρτάται από τη δραστηριότητα της IL2. Στον ΣΕΛ, ένα ανισορροπημένο προφίλ κυτοκίνης T-κυττάρων που χαρακτηρίζεται από μειωμένη IL2 οδηγεί σε εξασθενημένη ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων Treg (Giang, & La Cava, 2016). Η μειωμένη έκφραση της IL2 στα T-κύτταρα προκαλείται από χαμηλά επίπεδα μεταγραφικού παράγοντα ενεργοποιητή πρωτεΐνης 1 (AP-1), η οποία τελικά τροφοδοτεί την ανάπτυξη του ΣΕΛ. Η IL2 παίζει επίσης ρόλο στον περιορισμό της

έκφρασης της IL17, η οποία είναι προφλεγμονώδης και τα αυξημένα επίπεδά της στον ΣΕΛ συμβάλλουν στην τοπική βλάβη των ιστών (Giang, & La Cava, 2016).

1.2.4 Ρόλος των Β κυττάρων

Τα Β κύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεση του ΣΕΛ μέσω της απόκρισής τους στα αντιγόνα και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Οι οδοί που εμπλέκονται στην διαταραγμένη ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων περιλαμβάνουν το μονοπάτι του υποδοχέα τύπου toll (TLR), τη διέγερση μέσω του παράγοντα ενεργοποίησης βήτα κυττάρων (BAFF) και την ενεργοποίηση που προκαλείται από τον υποδοχέα Β-κυττάρων (BCR). Η διέγερση των Β κυττάρων μέσω της οδού TLR προάγει την απώλεια της ανοχής (Deng, & Tsao, 2019).

Τα μεταβατικά Β-κύτταρα είναι ευαίσθητα στη διέγερση TLR9 και παράγουν αυτοαντιδραστικά περιφερικά Β-κύτταρα, όπως παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΕΛ. Μια εξασθένηση της ανοχής των Β-κυττάρων μπορεί επίσης να συμβεί μέσω διέγερσης των Β-κυττάρων από κυτοκίνες, ιδιαίτερα από την BAFF. Οι ασθενείς με ΣΕΛ και υψηλά επίπεδα BAFF εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων κατά του dsDNA, της ιστόνης και του αντικαρδιολιπίνης (Tsokos et al., 2016).

Επιπλέον, ο BCR είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της αρνητικής και θετικής επιλογής, και η συνεχής αίσθηση του BCR είναι απαραίτητη για την επιβίωση των Β-κυττάρων στους υγιείς ανθρώπους. Οι ασθενείς με ΣΕΛ που φέρουν πολυμορφισμούς στον γονίδιο της κινάσης τυροσίνης c-Src (Csk) εμφανίζουν υψηλότερο επίπεδο ενεργοποίησης των Β-κυττάρων μέσω του BCR και υψηλότερη συγκέντρωση IgM στο αίμα (Tsokos et al., 2016).

1.2.5.Περιβαλλοντικοί παράγοντες και η επίδρασή τους

Η συσχέτιση της συχνότητας του ΣΕΛ με την έκθεση σε πυρίτιο, καπνό τσιγάρου, από του στόματος αντισυλληπτικά, υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB), ορισμένα φάρμακα και λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) έχει τεκμηριωθεί εκτενώς μέσω επιδημιολογικών μελετών. Οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί για αυτές τις συσχετίσεις περιλαμβάνουν αυξημένο οξειδωτικό στρες (Monteiro, & Pizarro 2022).

Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το κρυσταλλικό πυρίτιο προκαλεί αποπτωτική κυτταρική θνησιμότητα και την απελευθέρωση ενδοκυτταρικών αντιγόνων. Άλλοι μηχανισμοί της νόσου περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, την οξειδωτική πίεση και την εξασθένηση της δραστηριότητας των ρυθμιστικών T κυττάρων. Σε πειράματα με ποντίκια, η έκθεση σε πυρίτιο συνδέεται με υψηλότερα αυτοαντισώματα ορού και ανοσοσυμπλέγματα (Monteiro, & Pizarro 2022).. Η έκθεση σε τοξικά συστατικά από τον καπνό του τσιγάρου (π.χ. νικοτίνη, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, μονοξείδιο του άνθρακα και ελεύθερες ρίζες) μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες και να βλάψει άμεσα τις ενδογενείς πρωτεΐνες και το DNA, οδηγώντας σε γενετικές μεταλλάξεις που δυνητικά προκαλούν αυτοάνοση και αυξάνουν την παραγωγή προ- φλεγμονώδεις κυτοκίνες(Monteiro, & Pizarro 2022). Μια μετα-ανάλυση μελετών για το κάπνισμα και τον κίνδυνο ΣΕΛ αποκάλυψε ότι οι καπνιστές είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ (OR 1,5; 95% CI 1,09, 2,08) σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Monteiro, & Pizarro 2022).

Η έκθεση σε UVB επάγει αντιδραστικά είδη οξυγόνου και αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως IFN- α , IL-1, IL-6 και TNF- α . Οι IFN εμπλέκονται στην ανάπτυξη φλεγμονωδών δερματικών βλαβών που προκαλούνται από την UVB σε ασθενείς με ΣΕΛ. Η UVB επίσης αυξάνει τα μόρια της ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (π.χ. ICAM-1 και LAF-1) και αυξάνει την έκκριση της IL-8 και των συνδετών χημειοκίνης (π.χ. CCL5, CCL20 και CCL22), που προσελκύουν τα ανοσοκύτταρα σε περιοχές φλεγμονής (Achtman & Werth 2015). Ένας άλλος μηχανισμός ανάπτυξης ασθένειας είναι η υπομεθυλίωση του DNA σε CD4+ T κύτταρα που προκαλείται από UVB, προάγοντας την αυτοαντιδραστικότητα και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Επιπλέον, η έκθεση σε UVB οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων (Yu et al., 2013).

Τα ποσοστά οροθετικότητας του EBV είναι σημαντικά υψηλότερα μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ από ό,τι στους μάρτυρες που ταιριάζουν με την ηλικία τους. Οι δυνητικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν γενετικές ανεπάρκειες που έχουν ως αποτέλεσμα ανεπαρκή έλεγχο των λοιμώξεων και συχνότερη επανενεργοποίηση της λανθάνουσας μόλυνσης από EBV. Υψηλά ιικά φορτία, αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων EBV IgA και ελαττωματικά ειδικά για τον EBV T-κύτταρα σε ασθενείς με ΣΕΛ υποδηλώνουν έλλειψη επαρκούς ελέγχου της λοίμωξης (Su et al., 2020). Οι κύριοι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι οι ανεπάρκειες στην οδό του συμπληρώματος, τα συστατικά των οδών της IFN και τα ειδικά αλληλόμορφα μείζονα σύμπλοκα ιστοσυμβατότητας (MHC). Επιπλέον, λόγω της εκτεταμένης λανθάνουσας μόλυνσης και

επανενεργοποίησης, ένας αυξημένος αριθμός κυττάρων μολυσμένων με EBV κατά την απόπτωση θα ξεκινήσει μια έμφυτη και προσαρμοστική ανοσοαπόκριση έναντι απελευθερωμένων κυτταρικών αντιγόνων και αντιγόνων EBV. Ο ανεπαρκής έλεγχος της λοίμωξης από EBV μπορεί επομένως να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη του ΣΕΛ. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο το EBV μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη του ΣΕΛ είναι ο μοριακός μιμητισμός. Τα αντισώματα κατά του πυρηνικού αντιγόνου EBV (EBNA-1) αντιδρούν διασταυρούμενα με αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με τον ΣΕΛ. Σε ευαίσθητα άτομα, η ανοσολογική απόκριση έναντι του EBNA-1 οδηγεί στη δημιουργία αντισωμάτων διασταυρούμενης αντίδρασης, ακολουθούμενη από εξάπλωση του επιτόπου, η οποία τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη ΣΕΛ. Άλλες ικές συσχετίσεις που σχετίζονται με τον ΣΕΛ περιλαμβάνουν το εμβόλιο του κυτταρομεγαλοϊού, του παρβοϊού B19 και του ιού της ηπατίτιδας B (Su et al., 2020).

Φάρμακα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΣΕΛ είναι η υδραλαζίνη, η προκαϊναμίδη, η ισονιαζίδη, η μινουκυκλίνη και οι αναστολείς του TNF-α. Η προκαϊναμίδη και η υδραλαζίνη σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης ΣΕΛ, με 30% και 5% έως 10%, αντίστοιχα. Ορισμένοι προτεινόμενοι μηχανισμοί για το φαρμακευτικό λύκο είναι η γενετική προδιάθεση, η βιομετατροπή των φαρμάκων και οι επιγενετικές αλλαγές στα ανοσοποιητικά κύτταρα. Η προβαιοαμίδη, η υδραλαζίνη και η ισονιαζίδη μεταβολίζονται κυρίως μέσω ακετυλίωσης χρησιμοποιώντας ένζυμα N-ακετυλοτρανσφεράσης. Οι αργοί ακετυλιωτές με γενετική ανεπάρκεια της N-ακετυλοτρανσφεράσης είναι επιρρεπείς στη συσσώρευση αυτοαντισωμάτων μετά από έκθεση σε αυτά τα φάρμακα (Vaglio et al., 2018). Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει μια σύνδεση των αλλήλων HLA-DR2, HLA-DR3, C4A και C4B με το φαρμακευτικό λύκο. Αυτά τα φάρμακα ενδέχεται επίσης να αναστέλλουν το συστατικό του συμπληρώματος C3, εμποδίζοντας την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Η βιομετατροπή, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός του φαρμακευτικού λύκου, επικεντρώνεται στον οξειδωτικό μεταβολισμό των φαρμάκων εντός των ουδετεροφίλων. Υποτίθεται ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της προβαιοαμίδης και της ισονιαζίδης απελευθερώνει αρκετούς τοξικούς μεταβολίτες μαζί με μυελοπεροξειδάση και αντιδραστικά είδη οξυγόνου, προκαλώντας κυτταροτοξικό αποτέλεσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν υποστεί βιομετατροπή και οι μεταβολίτες τους έχουν αναφερθεί ότι τροποποιούν τις επιγενετικές ιδιότητες των ανοσοποιητικών κυττάρων. Η υδραλαζίνη και η προβαιοαμίδη αναστέλλουν τη μεθυλίωση του DNA των T-κυττάρων,

προκαλώντας αύξηση της έκφρασης του αντιγόνου που σχετίζεται με τα λεμφοκύτταρα (LFA-1), το οποίο συνεπάγεται την ενεργοποίηση της αυτοαντίδρασης. Η έμφυτη ανοσολογική αντίδραση έχει επίσης εμπλακεί στην ανάπτυξη του φαρμακευτικού λύκου. Οι εξωκυτταρικές παγίδες των ουδετεροφίλων (NETs) εκκρίνονται από ενεργοποιημένους ουδετεροφίλους και περιέχουν πυρηνικό DNA και κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Η προβιναμίδα και η υδραλαζίνη προάγουν τη δημιουργία NET μέσω της ενεργοποίησης των μουσκαρινικών υποδοχέων των ουδετεροφίλων, προκαλώντας μια αυτοάνοση αντίδραση από την έκθεση σε αυτοαντιγόνα (Vaglio et al., 2018).

Οι σεξουαλικές ορμόνες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και παίζουν ρόλο, είτε ως ενεργοποιητές, είτε ως προστατευτικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του ΣΕΛ. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο ΣΕΛ που σχετίζεται με την έκθεση σε οιστρογόνα, ενώ η προγεστερόνη και η τεστοστερόνη παίζουν προστατευτικό ρόλο εξουδετερώνοντας τις επιδράσεις των οιστρογόνων.

Επιπλέον, η επίδραση των ορμονών του φύλου στη δραστηριότητα της νόσου είναι εμφανής στις παροξύνσεις κατά την εφηβεία, την εγκυμοσύνη και τις περιόδους μετά τον τοκετό. Η δραστηριότητα των οιστρογόνων μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της νόσου αυξάνοντας την παραγωγή ιντερφερόνης τύπου 1 (IFN), αυξάνοντας την επιβίωση των αυτοαντιδραστικών B κυττάρων με την παραγωγή αντισωμάτων anti-dsDNA, απορρύθμιση των κυττάρων T-reg, τροποποίηση των οδών TLR και δενδριτικών ανάπτυξη κυττάρων (Vaglio et al., 2018).

1.3 Κλινική εικόνα

Ο ΣΕΛ εμφανίζει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων που κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα έως σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Οι ενήλικες που διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 50 ετών συνήθως παρουσιάζουν δερματικά συμπτώματα (εξάνθημα παρειάς) και νεφρικές ανωμαλίες (νεφρίτιδα λύκου), παρουσιάζοντας υψηλότερη επιβίωση των 10 ετών και καταγράφοντας μεγαλύτερη χρήση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται μετά την ηλικία των 50 ετών (Merola et al., 2014). Διάφοροι παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή, το φύλο, η γενετική προϋπόθεση και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση επηρεάζουν επίσης το χρονικό πλαίσιο της παρουσίασης και την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ

τούτου, η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει αρκετά και απαιτείται υψηλό επίπεδο υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών των ασθενών (Merola et al., 2014).

Ο προ-κλινικός λύκος (PL) είναι μια φάση ανάπτυξης ΣΕΛ όταν ο ασθενής διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξει ΣΕΛ αλλά βρίσκεται ασυμπτωματικός κατά την εμφάνιση. Ωστόσο, τα αυτοαντισώματα είναι ως επί το πλείστον ανιχνεύσιμα στον ορό αυτών των ασθενών (Gatto et al., 2019). Το αντιπυρηνικό αντίσωμα (ANA), οι αιματολογικές και ανοσολογικές διαταραχές, η αρθρίτιδα και οι δερματικές εκδηλώσεις είναι από τα πιο εμφανιζόμενα συμπτώματα του προκλινικού λύκου PL. Επομένως, ένα σημαντικό ποσοστό του προκλινικού λύκου (περίπου 10% έως 20%) συχνά μεταβαίνει σε ΣΕΛ. Οι περισσότεροι ασθενείς με PL αντιμετωπίζονται με στεροειδή και άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη. Οι πιο διαδεδομένες κλινικές εκδηλώσεις συνοψίζονται παρακάτω πίνακα 1.

Συμμετοχή συστήματος	Κλινική παρουσίαση
Μυοσκελετικό	Αρθροπάθεια Jaccoud, αρθραλγία, αρθρίτιδα, αρθρίτιδα, τενοντίτιδα, μυοσίτιδα
Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα	Κεντρικό νευρικό σύστημα: Νευροψυχιατρικός λύκος, εγκεφαλίτιδα λύκου (επιληπτικές κρίσεις, πονοκέφαλος), άσηπτη μηνιγγίτιδα. Περιφερικό νευρικό σύστημα: Εγκάρσια μυελίτιδα, πολλαπλή μονονευρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια μικρών ινών, αυτόνομη νευροπάθεια. Παραλήρημα και ψύχωση
Γαστρεντερικό	Ασκίτης, περιτονίτιδα, στοματικά έλκη, δυσκινητικότητα οισοφάγου, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης
Αιματολογικό	Αναιμία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία
Πνευμονικό	πλευρίτιδα, πνευμονική αρτηριακή HTN, διάμεση πνευμονοπάθεια, υπεζωκοτική συλλογή
Καρδιαγγειακό	Libman-σάκοι-ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα
Νεφρικό	Πρωτεϊνουρία, αιματουρία και σπειραματονεφρίτιδα

Πίνακας 1. Σημεία και συμπτώματα που εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο

Πηγή : Gatto, M., Saccon, F., Zen, M., Iaccarino, L., & Doria, A. (2019). Preclinical and early systemic lupus erythematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 33, 101422.

Όσον αφορά την καρδιά και τα τρία στρώματα της καρδιάς, δηλαδή το περικάρδιο, το μυοκάρδιο και το ενδοκάρδιο, και συχνά, η στεφανιαία κυκλοφορία, μπορεί να επηρεαστούν στον ΣΕΛ. Οι συχνά παρατηρούμενες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μυοκαρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθειες, διαφορές ρυθμού και καρδιακή ανεπάρκεια. Η πιο διαδεδομένη καρδιακή εκδήλωση είναι η περικαρδίτιδα δευτεροπαθής σε εξιδρωματικές περικαρδιακές συλλογές (Gu et al., 2019).

Περίπου το 90% των ασθενών αναπτύσσουν δερματικές εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια της πορείας του ΣΕΛ. Έχει διαφορετικούς τύπους με ξεχωριστά χαρακτηριστικά. Περιλαμβάνει τον οξύ δερματικό ερυθματώδη λύκο (ACLE), τον υποξύ ερυθματώδη λύκο (SCLE) και τον χρόνια δερματικό ερυθματώδη λύκο (CCLE) (Πίνακας 2). Τα φαινόμενα Raynaud, η αλωπεκία και η αγγειίτιδα εμπίπτουν στα μη ειδικά για τον λύκο συμπτώματα. Μία από τις πιο κύριες εκδηλώσεις της νόσου είναι η βλεννογονοδερματική προσβολή. Τα ανώδυνα στοματικά έλκη αρχίζουν να αναπτύσσονται ως ερύθημα, ωχρά κηλίδες, πετέχειες και διαβρώσεις και τελικά σχηματίζουν έλκη. Η φωτοευαισθησία είναι ένα πολύ διακριτικό χαρακτηριστικό του ΣΕΛ. Η έκθεση στο υπεριώδες φως και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις θεωρούνται ο κύριος αιτιολογικός λόγος για τη φωτοευαισθησία (Kuhn et al., 2007). Το εξάνθημα της πεταλούδας, επίσης γνωστό ως ένα παθολογικό χαρακτηριστικό του οξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου. Περιλαμβάνει περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο όπως τα μάγουλα και η ρινική γέφυρα. Το δισκοειδές εξάνθημα (στρογγυλό ή σε σχήμα νομίσματος) είναι ένα άλλο κοινό δερματικό εύρημα σε ασθενείς με ΣΕΛ. Το Livedo reticularis είναι ένα δικτυωτό, σαν δαντέλα ή σαν δίχτυ μοτίβο, συχνά πορφυρό, που εμφανίζεται στα άκρα ασθενών με ΣΕΛ (Kuhn et al., 2007).

Τύποι	Κλινική παρουσίαση
Οξύς Δερματικός Ερυθματώδης Λύκος (ACLE)	Χαρακτηριστικό γνώρισμα: Εξάνθημα πεταλούδας, ερυθματώδεις ανυψωμένο κνησμώδεις εξάνθημα, οι ρινοχειλικές πτυχές διατηρούνται.
Υποξύ δερματικός ερυθματώδης λύκος (SCLE)	Φωτοευαίσθητο, ευρέως διαδεδομένο, μη σκληρυμένο εξάνθημα
Χρόνιος δερματικός ερυθματώδης λύκος (CCLE)	Ο δισκοειδής ερυθματώδης λύκος (DLE) είναι ο πιο κοινός τύπος

Ερυθηματώδης Λύκος Chilblain (CHLE)	
Ερυθηματώδης Λύκος Chilblain (CHLE)	

Πίνακας 2. Συνήθεις δερματολογικές εκδηλώσεις συστηματικού ερυθηματώδους λύκου
Πηγή : Kuhn, A., Sticherling, M., & Bonsmann, G. (2007). Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Journal of the German Society of Dermatology, 5(12), 1124–1137.

Από το γαστρεντερικό σύστημα σε περίπτωση ΣΕΛ, έχουμε τα εξής συμπτώματα, μετεωρισμός, διάρροια, κοιλιακές κράμπες, αιματέμεση, γαστρική ατονία, ειλεός δωδεκαδακτύλου και νήστιδας, χρόνια ελκώδης κολίτιδα, στοματικά έλκη, οισοφαγική δυσκινητικότητα και εντεροπάθεια, πρωτεϊνικές παθήσεις εντερίτιδα λύκου. Επιπλέον, η θρόμβωση του μεσεντέριου αγγείου, το σύνδρομο Budd-Chiari και η ηπατική φλεβική αποφρακτική νόσος εμφανίζονται επίσης δευτερογενώς στον ΣΕΛ και στο σύνδρομο αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων (Fawzy et al., 2016).

Περίπου το 18% έως 80% των ασθενών με ΣΕΛ πάσχουν από αναιμία. Η αναιμία χρόνιας νόσου είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος που συναντάται στον ΣΕΛ. Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, θετική αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Coomb, απλασία ερυθρών αιμοσφαιρίων, αναιμία δευτερογενής σε χρόνια νεφρική νόσο και πανκυτταροπενία εμφανίζονται επίσης στον ΣΕΛ. Η αυτοάνοση κυτταροπενία δεν είναι σπάνια στον ΣΕΛ λόγω της παρουσίας αντιγόνων στα αιμοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη παραγωγή αντισωμάτων (Bashal, 2013).

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις όπως αρθραλγία και αρθρίτιδα είναι παρούσες στο 80% έως 90% των ασθενών με ΣΕΛ. Αν και οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί συχνότερα, υπάρχει συμμετρική προσβολή μικρών αρθρώσεων όπως τα χέρια, οι καρποί και τα γόνατα. Η κατάσταση ονομάζεται εύστοχα αρθρίτιδα λύκου (Mahmoud et al., 2017). Είναι επίσης γνωστή ως αρθροπάθεια του Jaccoud. Σπάνια, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις αγγειακής νέκρωσης της άρθρωσης του ισχίου με αμφοτερόπλευρη προσβολή (Mahmoud et al., 2017).

Η προσβολή του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και τα ψυχιατρικά συμπτώματα παρατηρούνται συχνά στον ΣΕΛ. Συχνά ο πονοκέφαλος είναι το πιο συχνά εμφανιζόμενο σύμπτωμα. Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η γνωστική δυσλειτουργία είναι μια άλλη σημαντική ανησυχία στους ασθενείς με ΣΕΛ, καθώς διαφορετικές μελέτες έδειξαν μια γνωστική έκπτωση σε αυτούς τους ασθενείς. Επιληπτικές κρίσεις, άσηπτη μηνιγγίτιδα, απομυελινωτικό σύνδρομο και κινητική διαταραχή είναι άλλες εκδηλώσεις του ΚΝΣ. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν αυτόνομες νευροπάθειες, πολυπλέκτης μονονευρίτιδας και κεντρικές και περιφερικές νευροπάθειες. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβάνουν άγχος, κατάθλιψη και ψύχωση (Schwartz et al., 2019).

Ένα από τα πιο συχνά εμφανιζόμενα πνευμονικά συμπτώματα είναι η πλευρίτιδα, η υπεζωκοτική συλλογή, οξεία αναστρέψιμη υποξαιμία, πνευμονική εμβολή, αποφρακτική πνευμονοπάθεια και νόσο των ανώτερων αεραγωγών. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια άλλη σοβαρή επιπλοκή του ΣΕΛ. Άλλες πνευμονικές καταστάσεις που σχετίζονται με τον ΣΕΛ είναι η πνευμονίτιδα από τον λύκο, η διάμεση πνευμονοπάθεια, η συνήθης διάμεση πνευμονία και η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και η πνευμονική εμβολή (Medlin et al., 2018)

Μία από τις πιο διαδεδομένες και αναγνωρισμένες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ είναι η νεφρίτιδα του λύκου. Είναι μια από τις πιο πρώιμες εκδηλώσεις του ΣΕΛ και εμφανίζεται στο 50% περίπου των ασθενών (Mahajan et al., 2020). Η διάμεση νεφρίτιδα και η θρομβωτική αγγειοπάθεια είναι μεταξύ των άλλων νεφρικών εκδηλώσεων που μπορούν να αποδοθούν σε ένα κύμα φλεγμονωδών προφίλ κυτοκινών, για παράδειγμα, ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18), νεκρωτικός παράγοντας όγκου, Th1 και κυτοκίνες Th2 (Mahajan et al., 2020).

Αρχικά, η πρωτεϊνουρία συνήθως εγείρει την υποψία νεφρικής προσβολής. Ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων (συμπεριλαμβανομένης της ήπιας εκδήλωσης υπονεφρωτικής πρωτεϊνουρίας) μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη προσβολή των νεφρικών δομών, με αποτέλεσμα προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα και νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σημαντικά σημεία και συμπτώματα νεφρικής προσβολής είναι η νεφρίτιδα του λύκου, συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας, της αυξημένης κρεατινίνης, του οιδήματος των κάτω άκρων, της ανασάρκας και της νέας εμφάνισης υπέρτασης (Mahajan et al., 2020).

1.4 Διάγνωση

Ο ΣΕΛ εμφανίζεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και ένα εκτεταμένο προφίλ αυτοαντισωμάτων. Αυτή η κλινική και ορολογική ετερογένεια καθιστά μεγάλη πρόκληση την επίτευξη ακριβούς διάγνωσης. Ως εκ τούτου, η οξυδέρκεια του γιατρού παίζει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση του ΣΕΛ, καθώς διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά, ορολογικά ευρήματα, απεικόνιση και ιστοπαθολογία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ταυτόχρονα. Εδώ έχουμε συζητήσει τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ και τους βιοδείκτες που είναι καθοριστικοί στη διαγνωστική προσέγγιση για τον ΣΕΛ.

Έχουν διαμορφωθεί αρκετά κριτήρια ταξινόμησης για τον ΣΕΛ με πρωταρχικό στόχο την ομαδοποίηση ατόμων για κλινικές μελέτες. Επιπλέον, αυτά μπορούν να παρέχουν τη ραχοκοκαλιά για τη διαγνωστική προσέγγιση σε έναν μεμονωμένο ασθενή (Aringer et al., 2019). Τα τρία πιο αποδεκτά κριτήρια ταξινόμησης υπάρχουν για τον ΣΕΛ ως εξής: 1. το 1997 ACR (Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας), 2. το 2012 SLICC (Συστημικός Λύκος Διεθνή Συνεργαζόμενα Κέντρα) και 3. το 2019 EULAR/ACR (Ευρωπαϊκή Ένωση κατά των Ρευματισμών /American College of Rheumatology) (Aringer et al., 2019).

Κάθε κριτήριο βασίζεται στα προηγούμενα σύνολα με τελειοποίηση, προσθήκη ή νέες πληροφορίες. Ο κύριος περιορισμός του ACR του 1997 ως διαγνωστικών κριτηρίων ήταν η χαμηλή ευαισθησία του 83%. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση, ένας στους έξι ασθενείς με ΣΕΛ δεν θα ταξινομούνταν σωστά, με την ευαισθησία να πέφτει στο 66% στην αρχή της νόσου, επειδή τα στοιχεία κριτηρίων μπορεί να χρειάζονται χρόνο για να συσσωρευτούν κατά τη διάρκεια της νόσου, κάτι που ήταν ένας περαιτέρω περιορισμός στη χρήση του 1997 ACR ως διαγνωστικό κριτήριο. Για να διορθωθεί αυτό, το SLICC του 2012 εισήχθη με βελτιωμένη ευαισθησία 97% και αύξηση της ευαισθησίας στο 84% στην αρχή της νόσου. Ωστόσο, η ειδικότητα μειώθηκε στο 84%, ενώ η ειδικότητα των κριτηρίων ACR ήταν 93% (Abdwanji et al., 2021).

Τα κριτήρια ταξινόμησης EULAR/ACR 2019 επινοήθηκαν για να διατηρηθεί η υψηλή ειδικότητα των κριτηρίων ACR και η υψηλή ευαισθησία των κριτηρίων SLICC. Οι κοόρτες επικύρωσης πρότειναν ότι αυτός ο στόχος επιτεύχθηκε με ειδικότητα 93% και ευαισθησία 96%. Τα κριτήρια ταξινόμησης EULAR/ACR 2019 για τον ΣΕΛ περιλαμβάνουν ένα θετικό τεστ ANA ακολουθούμενο από πρόσθετα σταθμισμένα κριτήρια που ομαδοποιούνται σε επτά κλινικά (συνταγματικά, αιματολογικά, μυοσκελετικά, βλεννογονοδερματικά, ορολογικά, νεφρικά, νευροψυχιατρικά) και τρία ανοσολογικά (ειδικά αντισώματα SLE, αντι -φωσφολιπιδικά

αντισώματα, πρωτεΐνες συμπληρώματος,) τομείς. με στάθμιση από 2 έως 10. Οι ασθενείς που συγκεντρώνουν ≥ 10 βαθμούς ταξινομούνται ως πάσχοντες από ΣΕΛ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η EULAR και η ACR σκόπευαν αυτά τα κριτήρια να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο ταξινόμησης και όχι ως διαγνωστικό κριτήριο. Ωστόσο, παραμένει ένα χρήσιμο εργαλείο για τους κλινικούς ιατρούς που υποψιάζονται τη διάγνωση του ΣΕΛ. Οι λεπτομέρειες των κριτηρίων EULAR/ACR 2019 συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες 3 και 4 (Justiz et al., 2022).

Κλινικοί Τομείς και Κριτήρια	Κριτήρια	Βάρος
Γενικό σύμπτωμα	Πυρετός	2
Αιματολογικό	Λευκοπενία	3
	Θρομβοπενία	4
	Αυτοάνοση αιμόλυση	4
Νευροψυχιατρικό	Παραλήρημα	2
	Ψύχωση	3
	Κατάσχεση	5
Βλεννοδερματικό	Μη ουλώδης αλωπεκία	2
	Στοματικά έλκη	2
	Υποξεία δερματική ή δισκοειδής λύκος	4
	Οξύς δερματικός λύκος	6
Οροειδές	Υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή	5
	Οξεία περικαρδίτιδα	6
Μυοσκελετικό	Κοινή εμπλοκή	6
Νεφρών	Πρωτεϊνουρία $>0,5\text{g}/24\text{h}$	4
	Νεφρική βιοψία κατηγορίας II ή V νεφρίτιδα λύκου	8
	Νεφρική βιοψία κατηγορίας III ή IV νεφρίτιδα λύκου	10

Πίνακας 3. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

(EULAR/ACR) κλινικοί τομείς και κριτήρια για τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) πρέπει να υπάρχουν σε τίτλο $\geq 1:80$ στα κύτταρα HPe-2, διαφορετικά απαιτείται ισοδύναμο θετικό τεστ. Τα προσθετικά κριτήρια ακολουθούν ένα θετικό ANA. απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου και συνολικής βαθμολογίας 10 για την ταξινόμηση ως ΣΕΛ. Σε κάθε τομέα, μόνο το υψηλότερο σταθμισμένο κριτήριο υπολογίζεται στη βαθμολογία.

Πηγή : Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Systemic Lupus Erythematosus.

Ανοσολογικοί Τομείς και Κριτήρια	Κριτήρια	Βάρος
Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα	Αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης Ή Αντισώματα κατά β2GPI Ή αντιπηκτικό λύκου	2
Πρωτεΐνες συμπληρώματος	Χαμηλό C3 Ή χαμηλό C4	3
	Χαμηλό C3 ΚΑΙ χαμηλό C4	4
Ειδικά αντισώματα για τον ΣΕΛ	Anti-DsDNA Anti-smith αντίσωμα	6

Πίνακας 4. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) ανοσολογικοί τομείς και κριτήρια για συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) πρέπει να υπάρχουν σε τίτλο $\geq 1:80$ στα κύτταρα HPe-2, διαφορετικά απαιτείται ισοδύναμο θετικό τεστ. Τα προσθετικά κριτήρια ακολουθούν ένα θετικό ANA. απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός κλινικού κριτηρίου και συνολικής βαθμολογίας 10 για την ταξινόμηση ως συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ). Σε κάθε τομέα, μόνο το υψηλότερο σταθμισμένο κριτήριο υπολογίζεται στη βαθμολογία.

Anti-β2GPI: Αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνη I

Πηγή : Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Systemic Lupus Erythematosus.

Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη διάγνωση του ΣΕΛ, στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, στην ταξινόμηση των επιπλοκών και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης της νόσου στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, η κλινική ετερογένεια και η πολύπλοκη παθογένεια του ΣΕΛ καθιστούν δύσκολο για έναν βιοδείκτη να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την κατάσταση της νόσου. Επιπλέον, κανένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν έχει δείξει την ιδανική ευαισθησία και ειδικότητα για τον ΣΕΛ. Ως εκ τούτου, ένας συνδυασμός βιοδεικτών που αντικατοπτρίζουν διαφορετικές πτυχές των εκδηλώσεων της νόσου μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός στην αξιολόγηση του ΣΕΛ (Liu et al., 2013).

Το ANA εμφανίζεται συνήθως στον ΣΕΛ όπως και άλλες ανοσολογικές ασθένειες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προσυμπτωματικό έλεγχο, διάγνωση και πρόγνωση. Ως βιοδείκτης του ΣΕΛ, το ANA έχει υψηλή ευαισθησία που κυμαίνεται από 95% έως 97% αλλά χαμηλή ειδικότητα 20%. Υψηλά επίπεδα ANA μπορούν να παρατηρηθούν σε πολλές άλλες διαταραχές, καθώς και σε σημαντικό ποσοστό του υγιούς πληθυσμού. Ως εκ τούτου, ένα θετικό ANA δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση του ΣΕΛ, αλλά ένα αρνητικό ANA το καθιστά λιγότερο πιθανό (Pisetsky et al., 2019). Η δοκιμασία ανοσοφθορισμού (IF) είναι η δοκιμασία χρυσού προτύπου για ANA. Παρόλο που οι συνδεδεμένες με ένζυμα ανοσοπροσροφητικές δοκιμασίες (ELISAs) και οι δοκιμασίες πολυπλεξίας είναι ευρέως διαθέσιμες, δεν έχουν ευαισθησία και, ως εκ τούτου, προτιμώνται λιγότερο έναντι του IF (Meroni et al., 2014).

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι ένα κρίσιμο συστατικό της παθογένεσης του ΣΕΛ και η μέτρηση των επιπέδων των C3 και C4 ήταν ένα τυπικό συστατικό της εργαστηριακής αξιολόγησης για να βοηθήσει στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με ΣΕΛ. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα C3 ή C4, σε συνδυασμό με θετικό τεστ ANA, έχουν 94,3% ειδικότητα για διάγνωση ΣΕΛ. Συγκριτικά, οι ασθενείς με ταυτόχρονα χαμηλά επίπεδα C3 και C4 και θετικό τεστ ANA έχουν 97,6% ειδικότητα για διάγνωση ΣΕΛ (Weinstein et al., 2021). Ωστόσο, λόγω της χαμηλής ειδικότητας των C3 και C4 όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα, η αξιοπιστία τους ως βιοδείκτες για SLE μπορεί να είναι περιορισμένη. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα αυξημένα επίπεδα των προϊόντων διαχωρισμού του συμπληρώματος πλάσματος και των προϊόντων ενεργοποίησης που συνδέονται με τα κύτταρα είναι πιο χρήσιμοι διαγνωστικοί δείκτες και συσχετίζονται στενά με τη δραστηριότητα της νόσου του ΣΕΛ (Weinstein et al., 2021).

Ως ένας από τους πιο διακριτούς τύπους ANA, τα αντισώματα anti-dsDNA έχουν υψηλή ειδικότητα (96%) για τον ΣΕΛ και αποτελούν το υψηλότερο σταθμισμένο κριτήριο στον ανοσολογικό τομέα της ταξινόμησης EULAR/ACR 2019. Η παρουσία αντισωμάτων anti-dsDNA έχει συσχετιστεί με τη νεφρική προσβολή, όπως αποδεικνύεται από την απόθεσή τους σε σπειράματα, στη βασική μεμβράνη και στο μεσάγγιο σε ασθενείς με ΣΕΛ με ενεργή νεφρίτιδα, αποδεικνύοντας έτσι ότι είναι ένας πολύτιμος δείκτης για την πρόβλεψη της ανάπτυξης του LN. Τα αντισώματα anti-dsDNA συσχετίζονται στενά με τη δραστηριότητα της νόσου και τα επίπεδά τους μπορεί να κυμαίνονται με την πάροδο του χρόνου. Επομένως, τα επίπεδα μπορεί να μην ανιχνευθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να αυξηθούν κατά τη διάρκεια μιας έξαρσης,

ειδικά στην ενεργό νεφρίτιδα. Λόγω αυτής της παροδικής εμφάνισης των αντισωμάτων anti-dsDNA, η διαγνωστική τους ευαισθησία είναι χαμηλή (52% έως 70%) (Fu et al., 2015).

Η παρουσία αντισωμάτων anti-Smith (anti-Sm), όπως τα αντισώματα anti-dsDNA, είναι το υψηλότερο σταθμισμένο κριτήριο στον ανοσολογικό τομέα στην ταξινόμηση EULAR/ACR 2019 για τον ΣΕΛ. Τα αντισώματα Anti-Sm είναι εξαιρετικά ειδικά για τον ΣΕΛ, με ειδικότητα 99% (Fleching et al., 2017). Τα αντισώματα anti-Sm συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου του SLE και παρουσιάζουν μια σχετικά στατική έκφραση στο περιφερικό αίμα, σε αντίθεση με τα αντισώματα anti-dsDNA, τα οποία παρουσιάζουν διακυμάνσεις στη δραστηριότητα της νόσου. Τα αντισώματα Anti-Sm ανταποκρίνονται πιο αργά σε αλλαγές στη δραστηριότητα της νόσου στον ΣΕΛ, υπονοώντας τη χρήση τους ως βιοδείκτη για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου σε νεοεμφανιζόμενο ΣΕΛ. Επιπλέον, τα αντισώματα anti-Sm σχετίζονται με τη νεφρίτιδα του λύκου και έχουν αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας του σιωπηλού LN και της υψηλής δραστηριότητας της νόσου, που αντιπροσωπεύεται από λεμφοπενία και υποσυμπληρωμαμία (Fleching et al., 2017).

Αντισώματα Anti-Ro εμφανίζονται σε έως και 50% των περιπτώσεων ΣΕΛ και αντισώματα anti-La σε έως και 20%. Αυτά τα αντισώματα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με το σύνδρομο Sjögren με ειδικότητα 90% και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ωστόσο, σχετίζονται επίσης με υποξύ δερματικό λύκο, φωτοευαισθησία και νεογνικό λύκο (Franceschini & Cavazzana 2005).

Η πρωτεΐνη ούρων είκοσι τεσσάρων ωρών και η αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης είναι συμβατικοί βιοδείκτες ούρων για το LN. Διάφοροι βιοδείκτες πρωτεϊνών ούρων, συμπεριλαμβανομένων χημειοκινών (μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1, επαγωγίμη από ιντερφερόνη γ πρωτεΐνη 10 και ιντερλευκίνη-8), κυτοκίνες (ασθενής επαγωγέας απόπτωσης που μοιάζει με παράγοντα νέκρωσης όγκου ούρων, ιντερλευκίνη 17, ιντερλευκίνη-6, μετασχηματιστική ανάπτυξη παράγοντα-βήτα, αδιπονεκτίνη και οστεοπρωτεγερίνη), προσκόλληση μόρια και αυξητικοί παράγοντες έχουν αξιολογηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες SLE, ιδιαίτερα για LN. Ωστόσο, κανένα δεν έχει έγκριση για εμπορική χρήση στην κλινική πράξη. Μόνο μερικά έχουν επικυρωθεί ανεξάρτητα (Aragon et al., 2020).

Παρά την απόδοση των κριτηρίων EULAR/ACR, ορισμένοι ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να υποβληθούν σε λάθος διάγνωση. Αυτό το κενό μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη αξιόπιστων βιοδεικτών με ιδανική ευαισθησία και ειδικότητα για τον ΣΕΛ, στο υψηλό επίπεδο δεξιοτήτων

και εμπειρίας του γιατρού που απαιτείται για την επίτευξη ακριβούς διάγνωσης και στο γεγονός ότι λίγοι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια. της νόσου (Aragon et al., 2020).

1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι μια ασθένεια ετερογενούς εκδήλωσης που περιλαμβάνει πολλαπλά όργανα. Ως εκ τούτου, η σοβαρότητα της νόσου και η εμπλοκή οργάνων διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, θέτοντας έτσι μια σημαντική πρόκληση στη διαχείριση της νόσου και απαιτώντας μια διεπιστημονική προσέγγιση. Η θεραπεία στοχεύει στην πρόληψη των εξάρσεων της νόσου, στην προώθηση της ύφεσης και της διατήρησης και στην πρόληψη της υποτροπής με ένα ελάχιστο κόστος των παρενεργειών των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται (Fanourakis et al., 2019).

Η επιλογή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου. Από τότε που δημοσιεύθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές της EULAR για τη διαχείριση του ΣΕΛ το 2008, έχουν σημειωθεί εξαιρετικές εξελίξεις στη διαχείριση της νόσου. Χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, μεταξύ των οποίων τα ευρέως αποδεκτά είναι ο Δείκτης Δραστηριότητας της Νόσου του Συστημικού Ερυθματώδους Λύκου-2000 (SLEDAI-2K), το Ερωτηματολόγιο Συστημικής Δραστηριότητας Λύκου (SLAQ), η Παγκόσμια Αξιολόγηση Ιατρού (PGA), η Βρετανική Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004 index) και Lupus Foundation of America Rapid Αξιολόγηση Δραστηριότητας στον Λύκο (LFA-REAL) (Gladman et al., 2002). Επιπλέον, δεδομένου ότι η βλάβη που προκαλείται λόγω φλεγμονής στον ΣΕΛ σε διάφορα όργανα είναι μη αναστρέψιμη, χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες για την αξιολόγηση της βλάβης, π.χ., Συστημικός Λύκος International Collaborating Clinics (SLICC), American College of Rheumatology Damage Index και ο Σύντομος Δείκτης του Βλάβη Λύκου (Arora et al., 2020). Αυτά τα συστήματα βαθμολόγησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της επιλογής των φαρμάκων και της αποτελεσματικότητάς τους στη διαχείριση της νόσου καθώς η βαθμολογία SLEDAI μηδέν υποδηλώνει πλήρη ύφεση ή απουσία ενεργού φλεγμονής, βαθμολογία SLEDAI 1-5 υποδεικνύει ήπια δραστηριότητα της νόσου και βαθμολογία SLEDAI από 6-10

υποδηλώνει μέτρια δραστηριότητα της νόσου, αύξηση της βαθμολογίας SLEDAI 3 ή περισσότερο από 3 υποδηλώνει έξαρση της νόσου και μείωση βαθμολογίας 3 ή περισσότερα υποδηλώνουν ανταπόκριση στη θεραπεία και βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου (Arora et al., 2020).

Ο στόχος της θεραπείας είναι ο βέλτιστος έλεγχος των συμπτωμάτων και η ύφεση της νόσου, η βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων για τον ασθενή, η πρόληψη της τελικής βλάβης οργάνων και η καλύτερη ποιότητα ζωής για τον ασθενή. Ο ορισμός μιας αποδεκτής κατάστασης ύφεσης στον ΣΕΛ περιλαμβάνει βαθμολογία SLEDAI 3 ή μικρότερη από τρία ανθελonoσιακά, PGA 1 ή μικρότερη από 1 με μικρότερη ή ίση με 7,5 mg πρεδνιζόνης. Επομένως, η πρώτη σειρά φαρμάκων για τη φάση συντήρησης του ΣΕΛ είναι η ανθελonoσιακή, η πιο κοινή από τις οποίες είναι η υδροξυχλωροκίνη. Σε οξείες φάσεις, χρησιμοποιείται ενδοφλέβια πρεδνιζολόνη, η οποία μπορεί αργότερα να μειωθεί σταδιακά και να αντικατασταθεί από ένα ανοσοκατασταλτικό ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (Doria et al., 2014).

Η υδροξυχλωροκίνη είναι η πρώτη γραμμή φαρμάκου που χρησιμοποιείται στους περισσότερους ασθενείς. Η ανταπόκριση στην υδροξυχλωροκίνη είναι πολλά υποσχόμενη. Ωστόσο, ο κίνδυνος τοξικότητας του αμφιβληστροειδούς που σχετίζεται με τη μακροχρόνια θεραπεία απαιτεί παρακολούθηση του ασθενούς. Ο κίνδυνος αυξάνεται όταν η διάρκεια της θεραπείας υπερβεί τα πέντε χρόνια ή η δόση υπερβεί τα 100 mg ημερησίως. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε προϋπάρχουσα νόσο του αμφιβληστροειδούς, της ωχράς κηλίδας ή της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σημαντικά στοιχεία από μελέτες υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εάν η ημερήσια δόση είναι μικρότερη από 5 mg ανά kg σωματικού βάρους (Ponticelli & Moroni, 2017).

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται συνήθως στην έξαρση της νόσου και ο στόχος είναι να επιτευχθεί ύφεση με ταυτόχρονη μείωση της δόσης και αντικατάστασή της με υδροξυχλωροκίνη ή ανοσοκατασταλτικό. Η ελάχιστη ανεκτή δόση είναι ίση ή μικρότερη από 7,5 mg ημερησίως για να έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης 250-1000 mg/ημέρα για τρεις ημέρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε οξεία βλάβη των τελικών οργάνων. Οι εξάρσεις της νόσου και η επακόλουθη χρήση γλυκοκορτικοειδών για έλεγχο μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με την πρώιμη εισαγωγή ανοσοκατασταλτικών, λαμβάνοντας υπόψη τον ανεπαρκή έλεγχο της νόσου μόνο με την ανθελonoσία (Porta et al., 2020).

Τα ανοσοκατασταλτικά είναι η επιλογή φαρμάκων όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνή υποτροπή παρά την υδροξυχλωροκίνη ή αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην υδροξυχλωροκίνη

και τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται. Το ανοσοκατασταλτικό έχει σημαντικό ρόλο στις εξάρσεις της νόσου όταν είναι επιθυμητή η ταχεία μείωση των γλυκοκορτικοειδών. Ωστόσο, η επιλογή του ανοσοκατασταλτικού εξαρτάται από τα συμπτώματα, την ηλικία και τον οικογενειακό προγραμματισμό. Ορισμένα φάρμακα δεν είναι ασφαλή κατά τη διάρκεια ή πριν από την εγκυμοσύνη και ακόμη και πρέπει να διακοπούν πριν από τον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης, απαιτώντας έτσι ισχυρή αντισυλληπτική προστασία (Pego-Reigosa et al., 2013).

Η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν ένας ασθενής αποτυγχάνει να ανταποκριθεί στη μέγιστη ασφαλή δόση γλυκοκορτικοειδών και υδροξυχλωροκίνης. Άλλα που περιλαμβάνονται είναι η μυκοφαινόλη μοφετίλ και η κυκλοφωσφαμίδη, που συνήθως χρησιμοποιούνται σε θεραπεία που απειλούν τα όργανα και τη θεραπεία διάσωσης σε ανθεκτικές περιπτώσεις (Xiong & Lahita, 2014).

Το Belimumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει τη δέσμευση του BlymS (διεγέρτης B λεμφοκυττάρων) με υποδοχείς των B κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα, μειώνοντας επομένως το αποτέλεσμα της αυτοαντιδραστικότητας. Το άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται σε αυτή την κατηγορία είναι το rituximab, ένα γενετικά δομημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά των κυττάρων CD20 B. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων και έτσι εμποδίζει τη διαφοροποίησή του σε πλασματοκύτταρα (Blair & Duggan, 2018). Τα μονοκλωνικά αντισώματα θεωρούνται επίσης μια σημαντική θεραπευτική επιλογή όταν υπάρχει εκδήλωση εξωνεφρικής νόσου με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής, συμπεριλαμβανομένου ενός συνδυασμού υδροξυχλωροκίνης και πρεδνιζόνης με ή χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία και αποτυχία ύφεσης λόγω μείωσης του γλυκοκορτικοειδούς σε δόση ίση ή μικρότερη από 7,5 mg την ημέρα. Κατάλληλοι υποψήφιοι για μονοκλωνικά αντισώματα είναι εκείνα με πολύ υψηλή δραστηριότητα της νόσου, όπως βαθμολογία SLEDAI μεγαλύτερη από 10, δόση πρεδνιζόνης μεγαλύτερη από 7,5 mg/ημέρα, ορολογικά ευρήματα χαμηλών C3/C4 και υψηλών τίτλων anti-dsDNA και επιπλέον νεφρικές εκδηλώσεις (Blair & Duggan, 2018).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα θεωρούνται γενικά μετά την αποτυχία να ανταποκριθούν στις μέγιστες ανεκτές δόσεις ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (van Vollenhoven et al., 2012). Σε μελέτη των Furie et al., (2022), ένα αντίσωμα κατά του BDCA2 με το όνομα litifilimab έδειξε σημαντικό ρόλο στη μείωση των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων στον ΣΕΛ σε δοκιμές φάσης 2 για 24 εβδομάδες. Ωστόσο, απαιτούνται πιο εκτεταμένες μελέτες (όπως τυχαιοποιημένες

ελεγχόμενες δοκιμές φάσης 3) για την καλύτερη κατανόηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτής της παρέμβασης (Furie et al., 2022).

Δεδομένου ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετικά και αναλγητικά, αναστέλλουν τα ένζυμα COX, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση των προσταγλανδινών που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία. Έτσι, τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με οροσίτιδα και μυοσκελετικά συμπτώματα. Εκτός από τα ΜΣΑΦ, η χαμηλή δόση ασπιρίνης χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που φέρουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Su et al., 2012).

Οι μη φαρμακολογικές θεραπείες για τη θεραπεία του ΣΕΛ περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και την πλασμαφαίρεση. Το IVIG πιστεύεται ότι αναστέλλει τη διαφοροποίηση που προκαλείται από IFN τύπου 1, καταστέλλει την ενεργοποίηση των Β κυττάρων και εξουδετερώνει τα αντισώματα που παράγονται από τα Β κύτταρα. Τα IVIG χρησιμοποιούνται σε σοβαρές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ και συνοδό λοίμωξη. Το IVIG έχει αντιμετωπίσει αποτελεσματικά τον δερματικό και νευροψυχιατρικό συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (Muangchan et al., 2015).

Η πλασμαφαίρεση είναι μια τεχνική καθαρισμού στην οποία ο εξωσωματικός διαχωρισμός των συστατικών του αίματος οδηγεί σε φιλτραρισμένα προϊόντα πλάσματος που χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό αυτοαντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων, μειώνοντας έτσι τη βλάβη στα όργανα-στόχους. Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις ΣΕΛ, όπως νευροψυχιατρικές εξάρσεις. Οι επιπλοκές και οι παρενέργειες της πλασμαφαίρεσης είναι καλά κατανοητές αφού η διαδικασία έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και δεκαετίες για πολλές άλλες ασθένειες. Ωστόσο, το κλινικό όφελος και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης είναι ακόμη ένα ερώτημα σε σύγκριση με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων, καθώς η διαθέσιμη βιβλιογραφία βασίζεται σε παρατήρηση και αναφορές περιπτώσεων (Jones, 1982).

Αρχική και Φάση Συντήρησης Μη νεφρικού ΣΕΛ.

Στόχος θα πρέπει να είναι ο έλεγχος της ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Η επιλογή των φαρμάκων εξαρτάται από την ένταση της νόσου και τη συμμετοχή του οργάνου. Σε περίπτωση ήπιας δερματικής προσβολής, αποφυγής της ηλιακής ακτινοβολίας και χρήσης αντηλιακού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικό γλυκοκορτικοειδές ή τοπική τακρόλιμους. Η μέτρια προσβολή

των αρθρώσεων και της υπεζωκοτικής μεμβράνης μπορεί να αντιμετωπιστεί με συνδυασμό ΜΣΑΦ και γλυκοκορτικοειδών κατά τη φάση έναρξης και αργότερα να μειωθεί, αντικαθιστώντας σταδιακά με ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Δεδομένου ότι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία χρειάζεται πολύ χρόνο για να ξεκινήσει η δράση της, επομένως, θα πρέπει να εισαχθεί το συντομότερο δυνατό κατά τη φάση της μείωσης των στεροειδών. Σε σοβαρές περιπτώσεις, τα ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχική θεραπεία και αργότερα να αντικατασταθούν με ανοσοκατασταλτικούς ή βιολογικούς παράγοντες (Fanouriakis et al., 2019).

Ανθεκτικό Μη νεφρικό ΣΕΛ.

Για τον μη νεφρικό ΣΕΛ, ο οποίος είναι ανθεκτικός στη συμβατική θεραπεία, η επιλογή του φαρμάκου είναι το belimumab, το οποίο είναι πολύ αποτελεσματικό στην περίπτωση του ανθεκτικού ΣΕΛ αλλά χρειάζεται μεγαλύτερη διάρκεια για τη δράση του. Το φάρμακο απαιτεί συνεχή παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου μέσω ευρέως αποδεκτών συστημάτων βαθμολόγησης, επεισοδίων εξάρσεων και της απαίτησης στεροειδών για τον έλεγχο της ενεργού νόσου. Το Belimumab έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπεία ανθεκτικών περιπτώσεων. Ωστόσο, εξακολουθεί να απαιτεί έγκριση για τη χρήση του σε διάφορες χώρες (Blair & Duggan, 2018).

Αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του λύκου.

Ο ΣΕΛ επηρεάζει τα νεφρά σχεδόν στο 50% των ασθενών, γνωστή ως νεφρίτιδα λύκου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού σταδίου, με αποτέλεσμα τελικά τον θάνατο. Το κύριο πρόβλημα με τη νεφρίτιδα του λύκου είναι ότι από τη στιγμή που το πρόβλημα γίνεται κλινικά εμφανές, έχει ήδη εμπλακεί σε μεγάλο βαθμό τα νεφρά. Έτσι, οι ασθενείς θεραπεύονται με ένα αντιφλεγμονώδες αμέσως ακολουθούμενο από έναν ισχυρό ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η φάση εισαγωγής της θεραπείας είναι συνήθως τρεις έως έξι μήνες, ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης που διαρκεί τρία χρόνια. Λεπτομερής αντιμετώπιση της σοβαρής πολλαπλασιαστικής νεφρίτιδας λύκου δίνεται στον παρακάτω πίνακα 5 (Housiau, 2004).

**Σοβαρή
πολλαπλασιαστική
νεφρίτιδα λύκου**

Φάση Επαγωγής

Φάση Συντήρησης

ΝΑΙ	Ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 0,25-1g/ημέρα για 1-3 ημέρες ακολουθούμενη από από του στόματος πρεδνιζολόνη 1mg/kg σωματικού βάρους σε μέγιστο 80mg/ημέρα, μειώνεται σε διάστημα εβδομάδων, ΣΥΝ Ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη 0,5-1g/m2 μηνιαίως για 6 μήνες	Πρεδνιζόνη 5-10 mg/ημέρα PLUS Mycophenolate mofetil 1-2g/ημέρα ή αζαθειοπρίνη 1-2,5mg/kg/ημέρα ή κυκλοσπορίνη 2,5mg/kg/ημέρα εάν το MMF/AZA δεν είναι ανεκτό
ΟΧΙ	Πρεδνιζολόνη από του στόματος 1 mg/kg/ημέρα έως το μέγιστο 30 mg/ημέρα, τάπερ για εβδομάδες ΣΥΝ Χαμηλή δόση ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης 500 mg κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες Ή Από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη 1-1,5 mg/kg/ημέρα έως μέγιστο 150 mg/ημέρα για -4 μήνες Ή Από του στόματος mycophenolate mofetil 2-3g/ημέρα για 6 μήνες	Η φάση συντήρησης είναι η ίδια με την παραπάνω

Πίνακας 5. Αντιμετώπιση σοβαρής πολλαπλασιαστικής νεφρίτιδας λύκου

Πηγή : Houssiau, F. A. (2004). Management of lupus nephritis: An update. Journal of the American Society of Nephrology, 15(10), 2694–2704.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ

2.1. Παθολογία της νόσου

Η παθογένεση της νεφρίτιδας του λύκου προκύπτει από έναν συνδυασμό γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και παραγόντων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η νεφρίτιδα του λύκου προκαλείται κυρίως από μια αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 3 με αποτέλεσμα το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Αντισώματα κατά δίκλωνου δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (anti-

dsDNA) συνδέονται με το DNA, το οποίο σχηματίζει ένα ανοσοσύμπλεγμα αντι-dsDNA. Αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα εναποτίθενται στους χώρους του μεσαγγείου, υποενδοθηλίου ή υποεπιθηλίου κοντά στη σπειραματική βασική μεμβράνη, οδηγώντας σε μια φλεγμονώδη απόκριση με την έναρξη της νεφρίτιδας του λύκου, στην οποία η οδός του συμπληρώματος ενεργοποιείται με επακόλουθη εισροή ουδετερόφιλων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων (Wilson et al., 2019).

2.1.1. Γενετικοί Παράγοντες

Όπως συμβαίνει με πολλές άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΣΕΛ και νεφρίτιδας λύκου. Αυτή η απώλεια αυτοανοχής θεωρείται πολυγονιδιακό φαινόμενο που δεν είναι πλήρως κατανοητό. Πάνω από 50 γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη νεφρίτιδας λύκου. Αυτοί οι πολυμορφισμοί περιλαμβάνουν υποδοχέα άλφα αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια, απολιποπρωτεΐνη L1 και συνθάση υαλουρονάνης 2. Τα αλληλόμορφα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) σχετίζονται επίσης με τη νεφρίτιδα του λύκου. Τα HLA-DR3 και HLA-DR15 ενέχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρίτιδας λύκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς ευρωπαϊκής καταγωγής. Τα HLA-DR4 και HLA-DR11 φαίνονται προστατευτικά (Parikh et al., 2020).

Ο ΣΕΛ παρατηρείται πιο συχνά σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΕΛ. ο αναφερόμενος οικογενειακός επιπολασμός είναι 10% έως 12%. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν υψηλότερα ποσοστά συμφωνίας (25%-57%) από τα διζυγωτικά δίδυμα (2%-9%). Αυτή η συμφωνία υποστηρίζει την ιδέα της σημαντικής γενετικής εμπλοκής στην ανάπτυξη του ΣΕΛ. Ωστόσο, το γεγονός ότι το ποσοστό συμφωνίας δεν είναι 100% στα μονοζυγωτικά δίδυμα υποδηλώνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κλινικής νόσου (Su et al., 2024). Μερικές παραλλαγές γονιδίων που παίζουν ρόλο στη νεφρίτιδα του λύκου είναι οι ακόλουθες (Pan et al., 2021):

- Το IFIH1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 5 που σχετίζεται με τη διαφοροποίηση του μελανώματος του αισθητήρα διπλής έλικας ριβονουκλεϊκού οξέος (dsRNA), επιτρέποντας αυξημένη δέσμευση RNA και πιο ισχυρές αποκρίσεις ιντερφερόνης τύπου I (IFN) που προκαλούνται από τη βασική γραμμή και τον συνδέτη. Οι ασθενείς με ΣΕΛ που φέρουν παραλλαγές κινδύνου IFIH1 έχουν αυξημένες αποκρίσεις στην ιντερφερόνη

τύπου I και είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αντισώματα anti-dsDNA, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στη νεφρίτιδα του λύκου.

- Το ITGAM κωδικοποιεί την CD11b-ιντεγκρίνη (άλφα M), η οποία είναι μια υπομονάδα που συνθέτει την ιντεγκρίνη άλφα M βήτα-2 (ονομάζεται επίσης υποδοχέας συμπληρώματος 3 ή Mac-1) και βρίσκεται σε δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγους και κοκκιοκύτταρα.
- Το FCGR κωδικοποιεί τους υποδοχείς γάμμα Fc, ο ρόλος των οποίων είναι η αφαίρεση ανοσοσυμπλεγμάτων.
- Το APOL1 και το FcγRIIa σχετίζονται με τη νεφρίτιδα του λύκου σε μαύρα άτομα.

2.1.2. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Έως και το 80% των ασθενών με ΣΕΛ είναι ευαίσθητοι στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) και η έκθεση του δέρματος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα και εξάρσεις λύκου. Το υπεριώδες φως προκαλεί ουδετερόφιλη διήθηση του δέρματος (Pan et al., 2021). Τα ουδετερόφιλα είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής των τοπικών και συστηματικών συμπτωμάτων του λύκου. Μια ομάδα ερευνητών (Skopelja et al., 2021), διαπίστωσε ότι τα ουδετερόφιλα μετανάστευσαν στον νεφρικό σωληναριστήρα κατά την έκθεση στο φως και αύξησαν τη φλεγμονώδη απόκριση. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ δέρματος και νεφρών έχει προκαλέσει ορισμένους ερευνητές να προτείνουν μια σχέση μεταξύ της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του ΣΕΛ (Bai et al., 2021).

Η απορρύθμιση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί επίσης να παίζει ρόλο, καθώς η διαπερατότητα της εντερικής μεμβράνης μπορεί να επιτρέψει τη βακτηριακή μετατόπιση στη συστηματική κυκλοφορία. Ένας πιθανός δείκτης για αυτό είναι η αναλογία Bacteroides / Firmicutes (Lopez et al., 2016). Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν επίσης συνδεθεί με εξάρσεις ΣΕΛ και νεφρίτιδα λύκου, ιδιαίτερα με τον ιό Epstein-Barr, τον παρβοϊό B19 και τους ανθρώπινους ενδογενείς ρετροϊούς. Ο SARS-CoV-2 έχει συνδεθεί πιο πρόσφατα με de novo διαγνώσεις ΣΕΛ. Οι μηχανισμοί πίσω από αυτό πιστεύεται επίσης ότι σχετίζονται με τον μοριακό μιμητισμό (Roveta et al., 2024).

2.1.3. Απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στον ΣΕΛ έχει τεκμηριωθεί εδώ και πολλές δεκαετίες. Η νεφρίτιδα του λύκου είναι μια αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 3 που εμφανίζεται όταν σχηματίζονται ανοσοσυμπλέγματα. Η αυτοανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νεφρίτιδας του λύκου, οδηγώντας στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων που στρέφονται κατά των πυρηνικών στοιχείων (Yung et al., 2008).

Αυτά τα αυτοαντισώματα δημιουργούν ανοσοσυμπλέγματα μέσα στα αγγεία που εναποτίθενται στα σπειράματα. Επιπλέον, τα αυτοαντισώματα μπορεί να σχηματίσουν ανοσοσύμπλοκα *in situ* δεσμεύοντας στα αντιγόνα της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Τα ανοσοσυμπλέγματα προκαλούν μια φλεγμονώδη απόκριση ενεργοποιώντας το σύστημα του συμπληρώματος και στρατολογώντας φλεγμονώδη κύτταρα. Η σπειραματική θρόμβωση είναι ένα άλλο παθογενετικό φαινόμενο στη νεφρίτιδα του λύκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η σπειραματική θρόμβωση μπορεί να προκύψει από μια αλληλεπίδραση μεταξύ αντισωμάτων και αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών φωσφολιπιδίων (Strizzi et al., 2024).

Με την διάχυση της φλεγμονής, η νεφρίτιδα του λύκου μπορεί να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου καθώς τα αυτοαντισώματα δημιουργούν μεγαλύτερες φλεγμονές. Πρόκειται για ενδομοριακή και διαμοριακή εξάπλωση της φλεγμονής. Οι εναποθέσεις ξεκινούν πρώτα στο μεσάγγιο (κατηγορία I/II) και καθώς συμβαίνει εξάπλωση της φλεγμονής, παράγονται επιπλέον αντισώματα, τα οποία μπορούν να εναποτίθενται στο υποενδοθηλιακό και το υποεπιθηλιακό τμήμα των νεφρών (κατηγορία III/IV) (Strizzi et al., 2024).

Τα αντισώματα κατά του dsDNA είναι χαρακτηριστικό ΣΕΛ. Τα αποπτωτικά κύτταρα παρέχουν το εξωκυτταρικό DNA ενάντια στο οποίο σχηματίζονται αυτά τα αντισώματα. Τα αυτοαντισώματα σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με νουκλεοσώματα που εναποτίθενται στα σπειράματα και τον διάμεσο χώρο. Τα αντισώματα κατά του dsDNA ενεργοποιούν επίσης το σύστημα του συμπληρώματος και τα ανοσοκύτταρα, ιδιαίτερα τα Β λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Ωστόσο, τα αντισώματα κατά της ενολάσης 1 και της ιστόνης 2 πιθανότατα συσχετίζονται περισσότερο με τη νεφρίτιδα του λύκου από τα αντισώματα κατά του dsDNA (Strizzi et al., 2024). Τα αντισώματα αντι-C1q, αντι-νουκλεοσώματος, αντι-α ακτινίνης και αντικαρδιολιπίνης αποτελούν επίσης μέρος της παθογένεσης του ΣΕΛ. Αυτά τα αντισώματα αντιδρούν διασταυρούμενα. Η αντι-α ακτινίνη αντιδρά με το anti-dsDNA για να δημιουργήσει ένα υποσύνολο αντι-dsDNA υψηλότερης συγγένειας. Τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης

πιστεύεται ότι προκαλούν απόπτωση των μεσαγγειακών κυττάρων, ενώ τα αντισώματα κατά του dsDNA πιστεύεται ότι ενεργοποιούν τις εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) (Bruschi et al., 2024).

Τόσο ο μυελός όσο και η εξωμυελική παραγωγή ουδετερόφιλων και NETs έχουν αποδειχθεί στον ΣΕΛ. Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι τα μακροφάγα αλλάζουν από φαγοκυτταρικά κύτταρα σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, μειώνοντας την κάθαρση των αποπτωτικών κυτταρικών υπολειμμάτων. Τα δενδριτικά κύτταρα είναι επίσης ενεργά στην έκκριση κυτοκινών, ιδιαίτερα της ιντερφερόνης-1, που παίζουν βασικό ρόλο στην ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και στην έναρξη της ίνωσης (Bruschi et al., 2024). Τα βοηθητικά κύτταρα T θυλακίων (Tfh) επεκτείνονται και η αναλογία των κυττάρων Tfh/T αυξάνεται στον ενεργό ΣΕΛ, ειδικά στις κατηγορίες III και IV. Αυτά τα κυκλοφορούντα ανοσοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα των νεφρών, συμπεριλαμβανομένων των σπειραματικών επιθηλιακών, μεσαγγειακών, ποδοκυττάρων και σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, για την έναρξη της αυτοανοσίας (Zervonoulou et al., 2024).

Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση συμπληρώματος συμβάλλει επίσης στην παθογένεση του ΣΕΛ και εμπλέκονται και τα 3 μονοπάτια του συμπληρώματος. Το χαμηλό C3 συσχετίζεται περισσότερο με τη νεφρίτιδα του λύκου από το χαμηλό C4, υποδηλώνοντας τη σημασία της εναλλακτικής οδού σε αυτή τη διαδικασία. Η βιταμίνη D έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και η χαμηλή περιεκτικότητα σε 25-υδροξυβιταμίνη D 3 (25-D3) σχετίζεται με τη νεφρίτιδα του λύκου. Έχει βρεθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ 25-D3 και δραστηριότητας ΣΕΛ. Προκύπτει δυσκολία κατά την οριοθέτηση της αιτίας και του αποτελέσματος, καθώς οι ασθενείς με ΣΕΛ συμβουλεύονται να μένουν μακριά από τον ήλιο (Luo et al., 2022).

2.2. Επιδημιολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Ο ΣΕΛ μπορεί να επηρεάσει οποιαδήποτε εθνικότητα, φύλο και ηλικία, αλλά είναι πιο συχνός σε γυναίκες ηλικίας 30 και 40 ετών που κατοικούν σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Η νεφρίτιδα του λύκου επηρεάζει περίπου το 40% των ασθενών με ΣΕΛ και είναι η πιο συχνή δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα. Περίπου το 10% έως 30% των ασθενών με νεφρίτιδα λύκου θα εξελιχθεί σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου εντός 10 ετών (Roveta et al., 2024).

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΕΛ αναπτύσσουν νεφρίτιδα λύκου νωρίτερα στην πορεία της νόσου. Η νεφρίτιδα του λύκου εμφανίζεται ουσιαστικά σε γυναίκες μεταξύ 20 και 40 ετών. Τα παιδιά με ΣΕΛ φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρική προσβολή από τους ενήλικες (Kaneko & Jackson, 20230).

Ο επιπολασμός του ΣΕΛ είναι υψηλότερος στις γυναίκες. η αναλογία γυναικών προς άντρες είναι 9:1. Ομοίως, η νεφρίτιδα του λύκου είναι επίσης πιο συχνή στις γυναίκες. κλινικά εμφανής νεφρική νόσος με χειρότερη πρόγνωση είναι πιο συχνή στους άνδρες με ΣΕΛ (Rodriguez-Ramirez et al., 2024).

Ο ΣΕΛ είναι πιο διαδεδομένος στους ισπανόφωνους, μαύρους και ασιατικούς πληθυσμούς παρά στους λευκούς πληθυσμούς. ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στους πληθυσμούς της Καραϊβικής. Αν και η νεφρίτιδα του λύκου είναι πιο συχνή σε Ασιάτες με ΣΕΛ παρά σε λευκά άτομα με ΣΕΛ, η 10ετής έκβαση και το ποσοστό επιβίωσης παρατηρείται ότι είναι καλύτερα στους Ασιάτες (Rodriguez-Ramirez et al., 2024). Οι ασθενείς που είναι μαύροι ή ισπανόφωνοι έχουν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και περισσότερη πρωτεϊνουρία από τους λευκούς ασθενείς τη στιγμή της διάγνωσης (Rodriguez-Ramirez et al., 2024).

2.3. Παθοφυσιολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Η νεφρίτιδα του λύκου προκύπτει από σπειραματικές, σωληναριακές και αγγειακές βλάβες. Όπως προαναφέρθηκε, η νεφρίτιδα του λύκου εμφανίζεται συνήθως στο 40% των ασθενών με ΣΕΛ, συνήθως εντός 5 ετών από τη διάγνωση. Περίπου το 10% έως 30% των ασθενών με νεφρίτιδα λύκου θα εξελιχθεί σε ESRD εντός 10 ετών. Η νεφρίτιδα του λύκου μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εμφανίζεται με ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος. Με την πάροδο του χρόνου, τα κλινικά συμπτώματα τείνουν να μειώνονται σε σοβαρότητα (Gasparotto et al., 2020).

Η νεφρική βιοψία είναι θεμελιώδης για την ακριβή διάγνωση της νεφρίτιδας του λύκου. Η βιοψία πραγματοποιείται συνήθως στις ακόλουθες περιπτώσεις: πρωτεΐνη ούρων σε κρεατινίνη μεγαλύτερη από 500 mg/24 ώρες, συνεχιζόμενη νεφρική δυσλειτουργία ή ενεργό ίζημα ούρων. Το τρέχον τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης για τη νεφρίτιδα του λύκου προέρχεται από τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της International Society of Nephrology/Renal Pathology Society. Το σύστημα βασίζεται σε σπειραματικές μορφολογικές

αλλαγές που παρατηρούνται στη μικροσκόπηση, σε εναποθέσεις ανοσοποιητικού που παρατηρούνται στον ανοσοφθορισμό και στην ηλεκτρονική μικροσκοπία (Mahajan et al., 2020). Τα διαφορετικά στάδια των νεφρικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ και η πρόγνωσή τους είναι (πίνακας 6), (Mahajan et al., 2020):

- *Κατηγορία I, Ελάχιστη Μεσαγγειακή Νεφρίτιδα Λύκου*. Τα σπειράματα εμφανίζονται φυσιολογικά σε μικροσκόπιο φωτός. Ο ανοσοφθορισμός δείχνει εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στον μεσαγγειακό χώρο.
- *Κατηγορία II, Μεσαγγειακή Υπερπλαστική Ν.Λ.*: Ο μεσαγγειακός πολλαπλασιασμός παρατηρείται σε μικροσκόπιο φωτός, σε αντίθεση με την κατηγορία I. Παρόμοια με την κατηγορία I, ο ανοσοφθορισμός δείχνει επίσης εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων στον μεσαγγειακό χώρο.
- *Κατηγορία III, Εστιακή Σπειραματονεφρίτιδα Λύκου* που περιλαμβάνει <50% σπειράματα νεφρίτιδα λύκου: Οι εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να απεικονιστούν στο μεσαγγειακό, υποενδοθηλιακό ή υποεπιθηλιακό χώρο στην απεικόνιση ανοσοφθορισμού.
- *Κατηγορία IV, Διάχυτη Μεσαγγειακή Νεφρίτιδα* ($\geq 50\%$ εμπλεκόμενα σπειράματα) νεφρίτιδα λύκου: Οι εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να εμφανιστούν στο μεσαγγειακό, υποενδοθηλιακό ή υποεπιθηλιακό χώρο. Οι βλάβες μπορεί να είναι τμηματικές, που αφορούν λιγότερο από το 50% των σπειραμάτων ή ολικές, οι οποίες αντίθετα αφορούν περισσότερο από το 50%.
- *Κατηγορία V, Μεμβρανώδης Νεφρίτιδα Λύκου*. Οι εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων βρίσκονται στο μεσαγγειακό και υποεπιθηλιακό χώρο. Οι τριχοειδείς βρόγχοι παχύνονται λόγω εναποθέσεων υποεπιθηλιακού ανοσοσυμπλεγμάτων. Σε αυτή την κατηγορία, εμφανίζεται πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους. Η κατηγορία V μπορεί επίσης να περιλαμβάνει παθολογία κατηγορίας III και IV.
- *Κατηγορία VI, Προχωρημένη Νεφροσκλήρυνση* ($\geq 90\%$): Τα περισσότερα σπειράματα είναι σκληρυμένα. Ωστόσο, οι εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων δεν απεικονίζονται στον ανοσοφθορισμό αφού περισσότερο από το 90% των σπειραμάτων είναι ουλές.

Στάδια νεφρίτιδας λύκου	Πρόγνωση
Κατηγορία I: Ελάχιστη Μεσαγγειακή Νεφρίτιδα Λύκου	Άριστη πρόγνωση

Τάξη II: Μεσαγγειακή Υπερπλαστική Νεφρίτιδα Λύκου	Άριστη πρόγνωση
Κατηγορία III: Εστιακή Σπειραματονεφρίτιδα Λύκου	Κακή έκβαση
Κατηγορία IV: Διάχυτη Μεσαγγειακή Νεφρίτιδα	Κακή έκβαση
Κατηγορία V: Μεμβρανώδης Νεφρίτιδα Λύκου	Η πρόγνωση είναι ευνοϊκή αλλά με ορισμένες επιπλοκές: Θρομβοεμβολή
Τάξη VI: Προχωρημένη Νεφροσκλήρυνση	Κακή έκβαση καθώς τα περισσότερα συμπτώματα είναι μη αναστρέψιμου τραυματισμού

Πίνακας 6. Κατηγορίες νεφρίτιδας λύκου και πρόγνωσή τους

Πηγή : Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., Bass, D. (2020). Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*, 29(8), 1011–1020.

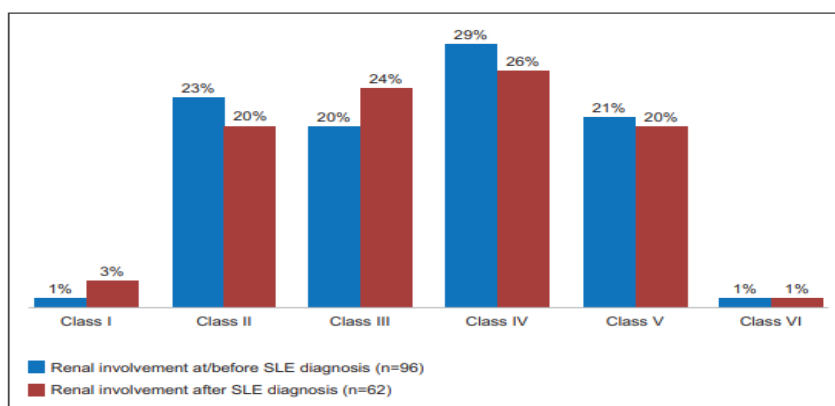


Figure 3. Onset of renal involvement within each WHO classification (%). WHO: World Health Organization.

Εικόνα 1. Πηγή : Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., Bass, D. (2020). Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*, 29(8), 1011–1020.

Αποτελέσματα από μελέτες πολλαπλής νεφρίτιδας λύκου έχουν δείξει ότι η κατηγορία IV είναι η πιο συχνή και φέρει τη χειρότερη πρόγνωση (Hashmi et al., 2020). Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι σε ασθενείς με νόσο κατηγορίας IV, το 15% έως 30% δεν πέτυχε ύφεση και το 15% έως 30% που έφτασε σε ύφεση εμφάνισε υποτροπή (Wang et al., 2018). Οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι η υψηλότερη αιτία θνησιμότητας για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΣΕΛ για περισσότερα από

5 χρόνια. Ο αυξημένος κίνδυνος ΣΝ συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη νεφρίτιδα του λύκου. Οι μηχανισμοί της ΣΝ περιλαμβάνουν την αθηροσκλήρωση, την αγγειίτιδα, τη θρόμβωση, τον εμβολισμό και τον αγγειόσπασμο. Το θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρεται ότι είναι 3 φορές μεγαλύτερο από αυτό των μαρτύρων που ταιριάζουν με την ηλικία (Sinicato et al., 2013).

2.4. Ιστοπαθολογία Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Ο ιστολογικός τύπος της νεφρίτιδας του λύκου που αναπτύσσεται σε ασθενείς με ΣΕΛ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, τις ιδιότητες των αυτοαντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εξειδίκευσης του αντιγόνου, και του τύπου της φλεγμονώδους απόκρισης που καθορίζεται από άλλους παράγοντες ξενιστή. Σε πιο σοβαρές μορφές νεφρίτιδας λύκου, ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών, μεσαγγειακών και επιθηλιακών κυττάρων και η παραγωγή πρωτεϊνών μήτρας οδηγεί σε ίνωση. Η νεφρίτιδα του λύκου μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά τμήματα των νεφρών, συμπεριλαμβανομένων των σπειραμάτων, του διάμεσου ιστού, των σωληναρίων και των τριχοειδών βρόχων. Εκτός από τις εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων anti-dsDNA, οι ανοσοσφαιρίνες G (IgG), A (IgA) και M (IgM) και το συμπλήρωμα (C1, C3 και προπερδίνη) βρίσκονται συνήθως ως μεσαγγειακές, υποενδοθηλιακές και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις (Wang et al., 2018).

2.5. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου έχουν ήδη ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις ΣΕΛ. Αυτά τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ελαιώδη ή δισκοειδή εξάνθημα, κόπωση, πυρετό, φωτοευαισθησία, οροσίτιδα, στοματικά έλκη, μη διαβρωτική αρθρίτιδα, επιληπτικές κρίσεις, ψύχωση ή αιματολογικές διαταραχές. Τυπικά, οι ασθενείς με πρώιμη νεφρίτιδα λύκου είναι ασυμπτωματικοί. Μερικοί ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου μπορεί να αναπτύξουν πολουρία, νυκτουρία, αφρώδη ούρα, υπέρταση και οίδημα. Τα πρώιμα σημάδια της πρωτεϊνουρίας, που υποδεικνύουν σωληναριακή ή σπειραματική δυσλειτουργία, είναι η παρουσία αφρωδών ούρων ή νυκτουρίας. Εάν ο βαθμός πρωτεϊνουρίας πληροί τα κριτήρια του νεφρωσικού συνδρόμου άνω των 3,5

g/ημέρα απέκκρισης πρωτεΐνης, αναπτύσσεται περιφερικό οίδημα λόγω υπολευκωματιναιμίας. Μπορεί επίσης να υπάρχει μικροσκοπική αιματουρία (Li et al., 2022).

Μερικοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί κατά την εμφάνιση, αλλά με τακτική παρακολούθηση, εργαστηριακές ανωμαλίες όπως αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού, υπολευκωματιναιμία, πρωτεϊνουρία ή ενεργό ίζημα ούρων μπορεί να υποδηλώνουν ενεργό νεφρίτιδα λύκου. Αυτό παρατηρείται συχνά σε νεφρίτιδα μεσαγγείου ή μεμβρανώδους λύκου. Άλλα συμπτώματα που συνδέονται άμεσα με την υπέρταση εμφανίζονται συνήθως στη διάχυτη νεφρίτιδα του λύκου και περιλαμβάνουν ζάλη, πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης και σημεία καρδιακού συμβιβασμού (Li et al., 2022).

Η κλινική εξέταση σε νεφρίτιδα λύκου με μεσολάβηση εστιακού και διάχυτου ανοσοσυμπλέγματος (τύποι III και IV) μπορεί να αποκαλύψει ενδείξεις γενικευμένου ΣΕΛ με παρουσία στοματικών ή ρινικών ελκών, εξανθήματος, αρθρίτιδας ή οροειδίτιδας. Τα σημεία ενεργού νεφρίτιδας είναι επίσης κοινά, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος που προκαλείται από υπέρταση ή υπολευκωματιναιμία. Σημαντικό περιφερικό οίδημα παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διάχυτη ή μεμβρανώδη νεφρίτιδα λύκου επειδή αυτές οι νεφρικές βλάβες συχνά συνδέονται με βαριά πρωτεϊνουρία (Li et al., 2022).

Σημάδια μεμονωμένου νεφρωσικού συνδρόμου παρατηρούνται συνήθως στη νεφρίτιδα του μεμβρανώδους λύκου και στην απομονωμένη ποδοκυτταροπάθεια (η οποία είναι πιο συχνή στα παιδιά), όπως περιφερικό οίδημα, ασκίτης και περικαρδιακές και υπεζωκοτικές συλλογές χωρίς υπέρταση. Η καταρρέουσα σπειραματοπάθεια και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μπορεί να εμφανιστούν με σοβαρή υπέρταση και ταχεία απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, αλλά αυτές οι βλάβες είναι σχετικά σπάνιες και η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για να διαφοροποιηθούν αυτές οι παθολογίες από τους πιο κοινούς τύπους που προκαλούνται από ανοσοσύμπλεγμα (Li et al., 2022).

2.6. Διάγνωση της νόσου

2.6.1. Εργαστηριακή διάγνωση

Με ενεργό ΣΕΛ, τα επίπεδα C3 και C4 στον ορό είναι συνήθως χαμηλά και τα αυτοαντισώματα anti-dsDNA είναι θετικά. Η κρεατινίνη (Cr) μπορεί να είναι αυξημένη ή φυσιολογική με

πρωτεΐνουρία. Η ανάλυση ούρων καταδεικνύει πρωτεΐνουρία ή/και μικροσκοπική αιματουρία. Η πρωτεΐνουρία υποδηλώνει σπειραματική βλάβη. Η πρωτεΐνουρία που υπερβαίνει τα 3,5 g/ημέρα είναι στο νεφρωσικό εύρος. Εάν υπάρχει σημαντική πρωτεΐνουρία, ένα πλήρες μεταβολικό πάνελ θα αποκαλύψει υπολευκωματιναιμία μετά από μια σημαντική περίοδο ενεργού νόσου. Συνιστάται έλεγχος για πρωτεΐνουρία και αιματουρία κάθε 3 μήνες σε ενεργό ΣΕΛ (Renaudineau et al., 2024). Η πρωτεΐνουρία και η κρεατινίνη είναι οι 2 δείκτες που μελετήθηκαν καλύτερα για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νεφρίτιδας του λύκου. Ωστόσο, αυτοί οι δείκτες είναι σχετικά μη ευαίσθητοι και μπορεί να υποδεικνύουν μακροχρόνια ασθένεια όταν είναι μη φυσιολογικοί. Ουροδιαλυτό σύμπλεγμα διαφοροποίησης (CD)163 έχει μελετηθεί ως νέος δείκτης για πρόωμη βλάβη στη νεφρίτιδα του λύκου. Το CD163 είναι προϊόν διάσπασης ενός υποδοχέα μακροφάγου και έχει δείξει συσχέτιση με ενεργό νόσο. Μια μείωση κάτω από ένα ορισμένο όριο προηγείται της βελτίωσης της πρωτεΐνουρίας και της κρεατινίνης. Το διαλυτό στα ούρα CD163 έχει επίσης αποδειχθεί πιο ευαίσθητο και ειδικό για εξάρσεις λύκου από τις παραδοσιακές μετρήσεις αντισωμάτων και συμπληρώματος. Αυτός είναι ένας πολλά υποσχόμενος νέος προγνωστικός δείκτης για πολλές φλεγμονώδεις νεφρικές παθήσεις (Renaudineau et al., 2024).

2.6.2. Απεικονιστικός έλεγχος

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί διμερής υπερηχογράφημα νεφρού για να αποκλειστεί η υδρονέφρωση ή η απόφραξη (Renaudineau et al., 2024).

2.6.3. Βιοψία

Τα ευρήματα της νεφρικής βιοψίας αποτελούν συνήθως τη βάση της διάγνωσης της νεφρίτιδας του λύκου. Η νεφρική βιοψία μπορεί να καθορίσει την ιστολογική μορφή και το στάδιο της νόσου (δραστηριότητα και χρονιότητα), η οποία βοηθά στον καθορισμό της πρόγνωσης και της θεραπείας. Ωστόσο, η βιοψία νεφρού δεν εκτελείται πάντα. Η διάγνωση της νεφρίτιδας του λύκου μπορεί επίσης να γίνει κλινικά και είναι πιθανές επιπλοκές από τη βιοψία. Σε ασθενείς με θρομβοπενία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης ή μικρούς νεφρούς, η εμπειρική θεραπεία για τη νεφρίτιδα του λύκου ξεκινά συχνά χωρίς βιοψία. Τα αποτελέσματα από πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα κλινικά συμπτώματα δεν ακολουθούν προβλέψιμα τα ευρήματα της βιοψίας,

καθιστώντας την πρόβλεψη της κλινικής πορείας πιο δύσκολη. Η χρήση βιοψίας νεφρού για τη διάγνωση της νεφρίτιδας του λύκου είναι συχνά εξαρτώμενη από το ιατρικό πρωτόκολλο (Renaudineau et al., 2024).

Ένας καλός κανόνας είναι η διεξαγωγή βιοψίας νεφρού, εάν το αποτέλεσμα ενδέχεται να αλλάξει τη διαχείριση του ασθενούς. Ας υποθέσουμε ότι ένας ασθενής έχει άλλες εκδηλώσεις ΣΕΛ (όπως σοβαρή προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή αιματολογική συμμετοχή) και θα λάβει θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Η βιοψία μπορεί να μην είναι απαραίτητη, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Σε αυτή την περίπτωση, μια βιοψία μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της νεφρικής έκβασης. Λάθη δειγματοληψίας μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια μιας νεφρικής βιοψίας. Επομένως, τα αποτελέσματα της βιοψίας θα πρέπει πάντα να αξιολογούνται σε συνάφεια με την κλινική εικόνα του ασθενούς και τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Η εμπειρία των παθολόγων στην ερμηνεία των δειγμάτων βιοψίας νεφρίτιδας λύκου διαφέρει πολύ. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποκάλυψαν ότι οι πιο συνεπείς αναφορές προέρχονται από μεγαλύτερα ιατρικά κέντρα που φροντίζουν σημαντικό αριθμό ασθενών με ΣΕΛ (Renaudineau et al., 2024).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα από πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει επίσης ασυμφωνία μεταξύ κλινικών και ιστολογικών αποκρίσεων. Χρησιμοποιώντας έναν δείκτη δραστηριότητας 0 στους 6 έως 8 μήνες θεραπείας, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να έχουν ιστολογικά ενεργή νεφρική νόσο όταν βρίσκονται σε κλινική ύφεση. Η κλινική ύφεση ορίζεται συχνά ως επιστρεφόμενη κρεατινίνη κοντά στην αρχική τιμή και πρωτεϊνουρία μικρότερη από 500 mg/ημέρα ή μειωμένη κατά το ήμισυ. Ορισμένα αποτελέσματα μελέτης έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ της συνεχιζόμενης ιστολογικής δραστηριότητας, των εξάρσεων της νεφρίτιδας του λύκου και της κακής νεφρικής έκβασης (Das et al., 2021). Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην επιτύχουν ποτέ κλινική ύφεση λόγω χρόνιας βλάβης και σε αυτούς τους ασθενείς, μια επαναλαμβανόμενη βιοψία μπορεί να είναι χρήσιμη. εάν ο δείκτης δραστηριότητας είναι κοντά στο 0, η ανοσοκαταστολή μπορεί να σταματήσει. Η πλήρης ιστολογική ύφεση μπορεί να διαρκέσει μήνες έως και 10 χρόνια σε ορισμένες περιπτώσεις (Malvar et al., 2023).

Μία έρευνα στην Αργεντινή παρακολούθησε προοπτικά ασθενείς με πολλαπλασιαστική νεφρίτιδα λύκου και απέσυρε την ανοσοκαταστολή μόνο εάν ο δείκτης δραστηριότητας ήταν 0 στην επαναλαμβανόμενη βιοψία. Η κοόρτη παρακολούθηθηκε για διάμεσο διάστημα 8 ετών και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 9,2% ανέπτυξε επακόλουθες εξάρσεις λύκου, σημαντικά μικρότερες

από τον μέσο όρο σε άλλες παρόμοιες κοόρτες των οποίων οι μέσες εξάρσεις ήταν μεταξύ 1,7 και 68 φορές πιο συχνές, ανάλογα με τη μελέτη (Malvar et al., 2020).

2.7. Διαφορική Διάγνωση – Επιπλοκές

Οι διαφορικές διαγνώσεις της νεφρίτιδας του λύκου περιλαμβάνουν άλλες αιτίες νεφρωσικού συνδρόμου, νεφροπάθεια παλινδρόμησης, υδρονέφρωση, οξεία νεφρική βλάβη λόγω φαρμακευτικής αγωγής και οξεία σωληναριασική διάμεση νεφρίτιδα. Επιπλέον, άλλες αυτοάνοσες διαταραχές που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν (Liu et al., 2019) :

- *Νεφροπάθεια IgA*
- *Αγγειίτιδα IgA*
- *Αγγειίτιδα σχετιζόμενη με αντιουδετεροφιλικό κυτταροπλασματικό αντίσωμα*
- *Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα*
- *Οζώδης πολυαρτηρίτιδα*
- *σύνδρομο Sjögren*

Οι επιπλοκές της νεφρίτιδας του λύκου είναι (Liu et al., 2019) :

- *Υπέρταση (μερικές φορές ανθεκτική)*
- *Υπερβολικό οίδημα*
- *Χρόνια νεφρική νόσο*
- *Νεφρική νόσο τελικού σταδίου*
- *Αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος για ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο*

2.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Η θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου υπαγορεύεται σε μεγάλο βαθμό από την ιστοπαθολογική κατηγορία. Όλοι οι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη κατά την έναρξη, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη. Απαιτούνται οφθαλμολογικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της τοξικότητας του αμφιβληστροειδούς. Τα αποτελέσματα από μια πρόσφατη δοκιμή αποκάλυψαν ότι τα άτομα που λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη έχουν λιγότερες εξάρσεις από εκείνα που δεν έλαβαν θεραπεία (Rua et al., 2024).

Γενικά, οι κατηγορίες I και II μπορεί να παρακολουθούνται και δεν χρειάζονται θεραπεία, ειδικά εάν η πρωτεϊνουρία είναι μικρότερη από 500 mg/ημέρα. Απαιτείται ανοσοκατασταλτική και στεροειδής θεραπεία με τις κατηγορίες III και IV. Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης θεωρείται στην κατηγορία VI, όπου τα περισσότερα σπειράματα είναι σκληρωτικά. Η ενεργή νόσος στη νεφρίτιδα του λύκου συνήθως προβλέπει καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία από τη χρόνια νόσο (Rua et al., 2024).

Η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου που μπορεί να προκαλέσουν εξέλιξη σε XNN ή ESRD είναι επίσης σημαντική για ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου. Η έναρξη μιας φαρμακευτικής αγωγής με στατίνες για τη μείωση των λιπιδίων είναι απαραίτητη καθώς τόσο η νεφρίτιδα του λύκου όσο και η XNN αυξάνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ενδείκνυται η αντιυπερτασική θεραπεία είτε με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης είτε με αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία ή υπέρταση. Η συμπλήρωση με βιταμίνη D ή E και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχει βελτιώσει τους δείκτες φλεγμονής, τη λειτουργία του ενδοθηλίου στον ΣΕΛ και τα επίπεδα ενέργειας. Η κουρκουμίνη φαίνεται να ασκεί ενδιαφέροντα αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτικά και αντι-πρωτεϊνουρικά αποτελέσματα και στη νεφρίτιδα του λύκου (Carrion – Barbera et al., 2018).

Η θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου περιλαμβάνει φάσεις επαγωγής και συντήρησης χρησιμοποιώντας ανοσοκατασταλτικές και μη ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Η φάση επαγωγής χρησιμοποιείται κυρίως για την πρόκληση νεφρικής απόκρισης μέσω ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Μετά τη λήψη νεφρικής ανταπόκρισης, η θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιείται για παρατεταμένη περίοδο με ανοσοκατασταλτικούς και μη ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αποτρέπει την υποτροπή αλλά απαιτεί τακτική παρακολούθηση (Rua et al., 2024).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας Συλλόγων για τη Ρευματολογία (EULAR)/Ευρωπαϊκή Νεφρική Εταιρεία και Νεφρική Νόσος: Βελτίωση παγκόσμιων αποτελεσμάτων (KDIGO) προτείνουν θεραπεία συντήρησης με χαμηλή δόση μυκοφαινόλης μοφετίλ (MMF) ή αζαθειοπρίνη με ή χωρίς γλυκοκορτικοειδή λιγότερο από 7,5 mg για τουλάχιστον 3 χρόνια μετά από σταθερή κλινική ύφεση (ανά KDIGO, ύφεση για 12 μήνες). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαγωγής, θα πρέπει να χορηγείται προφύλαξη έναντι της πνευμονίας από πνευμονοκύστη. Ένα πρόβλημα με τη χρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών είναι η απώλεια οστικής πυκνότητας. Η λήψη κατάλληλων μέτρων για την πρόληψη της απώλειας οστικής

πυκνότητας με τα κατάλληλα συμπληρώματα και η λήψη μιας βασικής τομογραφίας απορρόφησης ακτίνων X διπλής ενέργειας είναι σημαντική (Tsai et al., 2019).

2.8.1. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην κατηγορία III και IV

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR 2019 συνιστούν την έναρξη θεραπείας με MMF (2-3 g/ημέρα ή ισοδύναμο μυκοφαινολικό οξύ) ή κυκλοφωσφαμίδη 500 mg για 6 δόσεις κάθε δύο φορές την εβδομάδα με 3 ημέρες ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδούς ακολουθούμενης από πρεδνιζόνη μειωμένη στη χαμηλότερη δόση. Η χρήση στεροειδών σφυγμού με κάθε δόση κυκλοφωσφαμίδης σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα και χαμηλότερη χρήση γλυκοκορτικοειδών από το στόμα για ασθενείς με τύπους III, IV και V ΣΕΛ. Το MMF με αναστολέα καλσινευρίνης ή υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης είναι εναλλακτικές λύσεις για ασθενείς με πρωτεΐνη νεφρωσικού εύρους ή κακούς προγνωστικούς παράγοντες. Ο διάμεσος χρόνος έως την φλεγμονή είναι 4,3 μήνες (εύρος 2-6 μήνες) για πλήρη ύφεση στους ανταποκρινόμενους (Jiang et al., 2022).

Η κυκλοφωσφαμίδη προτιμάται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ, όπως η πνευμονική συμμετοχή ή με ταχέως εξελισσόμενη νεφρίτιδα του λύκου. Το MMF φαίνεται ανώτερο από την κυκλοφωσφαμίδη για επαγωγή στην πολλαπλασιαστική νεφρίτιδα του λύκου σε μαύρους, ισπανόφωνους και κινεζικούς πληθυσμούς. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι το MMF στοχεύει ιδιαίτερα τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία μπορεί να ευθύνονται για την αποτελεσματικότητά του (Jiang et al., 2022).

Το σιρόλιμους (στόχος του αναστολέα της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά), η τακρόλιμους, η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν άλλα φάρμακα. Η κινεζική ομάδα θεραπείας και έρευνας για τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο βρήκε το sirolimus ανώτερο από το tacrolimus στη μείωση της χρήσης γλυκοκορτικοειδών και του ορολογικού προφίλ (Jiang et al., 2022). Εάν υπάρξει βελτίωση μετά από 6 μήνες, μια χαμηλότερη δόση MMF ή αζαθειοπρίνης μπορεί να συνεχιστεί ως θεραπεία συντήρησης. Μια τυχαioποιημένη δοκιμή ελέγχου έδειξε την υπεροχή του MMF έναντι της αζαθειοπρίνης για θεραπεία συντήρησης (Ordi-Ros et al., 2017).

Εάν δεν υπάρχει βελτίωση ή επαρκής νεφρική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες, η θεραπεία συχνά αλλάζει στον παράγοντα που δεν χρησιμοποιήθηκε ή χορηγείται rituximab. Αν και το rituximab

χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου (πιθανώς σχετίζεται με την αντίληψη λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών), η δοκιμή LUNAR δεν έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όταν προστέθηκε στην τυπική θεραπεία MMF σε ασθενείς με ενεργό πολλαπλασιαστικό νεφρίτιδα λύκου. παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική βελτίωση (Rovin et al., 2012)

2.8.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην κατηγορία V

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανοσοκαταστολής επιπλέον της υδροξυχλωροκίνης για πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 1 g/ημέρα (Parikh et al., 2020). Η MMF με πρεδνιζόνη ξεκινά για 6 μήνες. Εάν υπάρχει καλή κλινική ανταπόκριση, τότε η θεραπεία συντήρησης επαναλαμβάνεται είτε με MMF σε χαμηλότερη δόση είτε με αζαθειοπρίνη. Εάν δεν σημειωθεί βελτίωση, η κυκλοφωσφαμίδη με γλυκοκορτικοειδή παλμικής δόσης συνεχίζεται για επιπλέον 6 μήνες. Όταν η κατηγορία V συνυπάρχει με χαρακτηριστικά κατηγορίας III/IV, η ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως κατηγορία III ή IV. Η κυκλοφωσφαμίδη, οι αναστολείς καλσινευρίνης ή η αζαθειοπρίνη με στεροειδή μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψη (Parikh et al., 2020).

2.8.3. Θεραπεία Νεφρικής Υποκατάστασης

Οι ασθενείς με ESRD λόγω νεφρίτιδας λύκου που ξεκινούν αιμοκάθαρση έχουν παρόμοια αποτελέσματα με ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χωρίς νεφρίτιδα λύκου. Οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα μεταμόσχευσης νεφρού όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 20 mL/min, παρόμοια με άλλους ασθενείς. Η πιθανότητα υποτροπιάζουσας παθολογίας του λύκου στο αλλομόσχευμα είναι 2% έως 11% σε διάμεσο διάστημα 4 ετών. Η τεχνική της αιμοκάθαρσης χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν, γιατί πίστευαν, ότι οι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου θα έπρεπε να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για λίγο για να διασφαλιστεί η ηρεμία της νόσου, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προληπτικές μεταμοσχεύσεις νεφρού είχαν καλύτερη λειτουργία αλλομοσχεύματος και δεν είχαν αυξημένα ποσοστά υποτροπιάζουσας νεφρίτιδας λύκου. Οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου έχουν παρόμοια

αποτελέσματα αλλομοσχεύματος με ασθενείς με μεταμόσχευση με άλλες αιτιολογίες ESRD (Jorge et al., 2019).

2.8.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση στην Εγκυμοσύνη

Ο ΣΕΛ και η νεφρίτιδα του λύκου επηρεάζουν κυρίως γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, επομένως η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η διατήρηση της γονιμότητας είναι σημαντικά ζητήματα. Το Ritxumab χρησιμοποιείται συχνά αντί της κυκλοφωσφαμίδης σε γυναίκες για τις οποίες η διατήρηση της γονιμότητας είναι πρωταρχικής σημασίας. Οι γυναίκες με ΣΕΛ θα πρέπει να ελέγχονται τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπίνη και β-2 γλυκοπρωτεΐνη) πριν από την εγκυμοσύνη. Το Anti-Ro (SSA) και το anti-La (SSB) θα πρέπει επίσης να ελέγχονται καθώς αυτά τα αντισώματα σχετίζονται με πλήρη εμβρυϊκό καρδιακό αποκλεισμό (Sammaritano et al., 2020). Η θεραπεία των κατηγοριών III, IV και V στην εγκυμοσύνη διαφέρει επίσης από την τυπική θεραπεία. Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται είτε σε πρεδνιζόνη, δεξαμεθαζόνη ή βηταμεθαζόνη στην ενεργό νεφρίτιδα του λύκου. Η αζαθειοπρίνη μπορεί να συμπεριληφθεί για τη μείωση των δόσεων γλυκοκορτικοειδών (Sammaritano et al., 2020).

Εάν μια έγκυος ασθενής έχει ήπια νεφρίτιδα λύκου, η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται ως κύρια θεραπεία. Αν, αντί αυτού, η έγκυος ασθενής έχει κλινικά ενεργή νεφρίτιδα λύκου, η πρεδνιζόνη είναι η προτιμώμενη θεραπεία. Η αζαθειοπρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη και το belimumab είναι ασφαλές μέχρι το δεύτερο τρίμηνο (Roveta et al., 2024). Στην ιδανική περίπτωση, οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε ύφεση για τουλάχιστον 6 μήνες πριν επιχειρήσουν να μείνουν έγκυες. Οι έγκυες θα πρέπει επίσης να αρχίσουν να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης γύρω στις 12 εβδομάδες κύησης για να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης (Roveta et al., 2024).

2.8.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Οι ασθενείς με ΣΕΛ που είναι θετικοί για σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν θρομβωτικά επεισόδια. Η υδροξυχλωροκίνη συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς λόγω των θρομβοπροστατευτικών

ιδιοτήτων της. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χαμηλής δόσης ασπιρίνης. Το αντιπηκτικό του λύκου αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες αρτηριακής θρόμβωσης. Οι ασθενείς με ΣΕΛ και θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα θα πρέπει να αποθαρρύνονται από τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών, επιθεμάτων ή δακτυλίων λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης. Οι ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου και σύνδρομο αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων έχουν επίσης αυξημένη απώλεια νεφρικών αλλομοσχευμάτων εάν λάβουν νεφρικό μόσχευμα, και αυτό πρέπει να αξιολογηθεί ως μέρος της μεταμόσχευσης (Athanassiou & Athanassiou, 2023).

2.8.6. Νέες Θεραπείες αντιμετώπισης της Νεφρίτιδας του ΣΕΛ

Τα τελευταία χρόνια, αρκετοί νέοι παράγοντες έχουν μελετηθεί ή εγκριθεί για χρήση σε ΣΕΛ και νεφρίτιδα λύκου, οδηγώντας στη δυνατότητα μιας προσέγγισης πολλαπλών στόχων που συνδυάζει τυπικές και νέες θεραπείες για διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Πιθανότατα εισερχόμαστε σε μια εποχή όπου η στοχευμένη θεραπεία θα επιτρέψει βελτιωμένη εξατομίκευση με βάση τις εργαστηριακές, δημογραφικές ιδιαιτερότητες και βιοψίες. Δύο φάρμακα που έχουν εγκριθεί για χρήση στη νεφρίτιδα του λύκου (επιπλέον της τυπικής θεραπείας) είναι το belimumab και η voclosporin (Furie et al., 2020).

Το Belimumab είναι ένα διαλυτό αντίσωμα του παράγοντα ενεργοποίησης των κυττάρων Β (BAFF) που εγκρίθηκε για τη θεραπεία του ενεργού ΣΕΛ το 2011 και, το 2020, εγκρίθηκε για επαγωγή στη νεφρίτιδα του λύκου επιπλέον των τυπικών πρωτοκόλλων MMF/κυκλοφωσφαμίδης/στεροειδών. Το Belimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1λ που εξουδετερώνει το BAFF και έχει επιδείξει βελτιωμένα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται με τυπικά πρωτόκολλα. Η δοκιμή BLISS-LN έδειξε την αποτελεσματικότητά της στη νεφρίτιδα του λύκου, οδηγώντας στην έγκρισή της για χρήση (Furie et al., 2020). Μια θεωρία είναι ότι παρόλο που το rituximab εξαντλεί τα Β λεμφοκύτταρα, τα υψηλά επίπεδα BAFF μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε εξάρσεις λύκου. Εξαιτίας αυτού, η δοκιμή BEAT LUPUS μελέτησε το belimumab έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από θεραπεία με rituximab σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο και διαπίστωσε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντισωμάτων anti-

dsDNA και μειωμένες εξάρσεις νεφρίτιδας λύκου (Shipa et al., 2021) Το Belimumab μπορεί επίσης να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για υψηλή δραστηριότητα της νόσου και δερματικές, μυοσκελετικές ή ορολογικές εκδηλώσεις νόσου (Athanassiou & Athanassiou, 2023).

Η βοκλοσπορίνη είναι ένας αναστολέας της καλσινευρίνης που αναστέλλει την ιντερλευκίνη 2, μειώνοντας την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Αυτό το φάρμακο είναι πιο ισχυρό από την τακρόλιμους ή την κυκλοσπορίνη και είναι πιο σταθερό μόριο, επομένως η παρακολούθηση των επιπέδων δεν είναι απαραίτητη (Saxena et al., 2024). Το Belimumab εμφανίζεται λιγότερο νεφροτοξικό από τη βοκλοσπορίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Από την άλλη πλευρά, η βοκλοσπορίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 3,0 g/ημέρα (Malvar et al., 2023). Τόσο η βοκλοσπορίνη όσο και η μπελιμουμάμπη έχουν συσχετιστεί με πιο γρήγορη μείωση των γλυκοκορτικοειδών (Roveta et al., 2024).

2.8.7. Δοκιμές Φάσης 3

Αρκετά φάρμακα δοκιμάζονται σε δοκιμές φάσης 3 με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Το anifrolumab είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων ιντερφερόνης που παρουσιάζει βελτιωμένες παραμέτρους όταν χρησιμοποιείται με τα τυπικά πρωτόκολλα θεραπείας. Αυτό το φάρμακο αναστέλλει την κατάντη ενεργοποίηση των B και T λεμφοκυττάρων, των δένδριτικών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων και εγκρίθηκε για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού ΣΕΛ το 2021 (Su et al., 2024).

Το Atacicept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης που συνδυάζει τον διαμεμβρανικό ενεργοποιητή ρυθμιστή ασβεστίου και τον υποδοχέα αλληλεπιδραστή συνδέτη κυκλοφιλίνης, έναν υποδοχέα BAFF, με την περιοχή Fc του IgG. Αυτό το μόριο μπορεί να δεσμεύσει και να εξουδετερώσει τόσο το BAFF όσο και το APRIL, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να προσφέρει αυξημένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με θεραπείες που στοχεύουν μόνο το BAFF. Το Telitacicept έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης (Su et al., 2024).

Το obinutuzumab, το ocrelizumab και το epratuzumab είναι αντισώματα που στοχεύουν επιφανειακούς υποδοχείς στα CD20 και CD22 B κύτταρα (Su et al., 2024). Το Ianalumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα διπλής δράσης που επιτίθεται στα B λεμφοκύτταρα που εκφράζουν BAFF. έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στο σύνδρομο Sjögren (Su et al., 2024). Το

Deucravacitinib είναι ένας αναστολέας της κινάσης Janus που ρυθμίζει επίσης την έκφραση γονιδίου που σχετίζεται με την ιντερφερόνη τύπου I και θεωρείται ότι είναι πιο συγκεκριμένος και στοχευμένος στις δράσεις του (Su et al., 2024). Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και της θνησιμότητας σε μια ποικιλία νεφρικών παθήσεων. Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης διαπίστωσε ότι η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης νεφρίτιδας λύκου στους ασθενείς με ΣΕΛ (Su et al., 2024). Το Ravetacicept είναι ένας διπλός ανταγωνιστής BAFF που δοκιμάστηκε πρόσφατα σε ανθρώπους και είναι καλά ανεκτός. μελετάται σε αυτοάνοσες ασθένειες που σχετίζονται με αντισώματα, συμπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας του λύκου και της νεφροπάθειας IgA. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν μείωση ορισμένων τύπων αντισωμάτων (Davies et al., 2024).

2.9. Πρόγνωση

Αν και η νεφρίτιδα του λύκου έχει συσχετιστεί με νοσηρότητα και θνησιμότητα, η πρόγνωση βασίζεται στην κατηγορία ιστοπαθολογίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η κατηγορία I (ελάχιστη) και η II (πολλαπλασιαστική μεσαγγειακή) έχουν καλές μακροπρόθεσμες προγνώσεις. Καθώς η νεφρίτιδα του λύκου εξελίσσεται και εξελίσσεται σε διαφορετικές κατηγορίες, η πρόγνωση επιδεινώνεται. Η κατηγορία III έχει κακή πρόγνωση. Η κατηγορία IV έχει τη χειρότερη πρόγνωση. Η πρόγνωση εξαρτάται επίσης από το πόσο έγκαιρα ξεκινά η θεραπεία - όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπεία στην πορεία της νόσου, τόσο καλύτερη είναι η έκβαση της νόσου (Wang et al., 2018). Τις τελευταίες δεκαετίες, οι αλλαγές στη θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου έχουν βελτιώσει σημαντικά τη νεφρική δυσλειτουργία και τη συνολική επιβίωση. Κατά τη δεκαετία του 1950, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με νεφρίτιδα λύκου ήταν κοντά στο 0%. Η επακόλουθη προσθήκη ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως το MMF και η κυκλοφωσφαμίδη, οδήγησε στα πρόσφατα ποσοστά επιβίωσης στα 5, 10 και 20 χρόνια για ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που έχει αποδειχθεί με βιοψία να είναι 94%, 86% και 71% αντίστοιχα (Wang et al., 2018).

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη νεφρίτιδα του λύκου σε ασθενείς με ESRD έχει μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Το ποσοστό θνησιμότητας ανά 100 ασθενείς-έτη μειώθηκε

από 11,1 από το 1995 έως το 1999 σε 6,7 από το 2010 έως το 2014. Δύο κοινές αιτίες θνησιμότητας είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι λοιμώξεις. Οι θάνατοι που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα μειώθηκαν κατά 44% και οι θάνατοι λόγω μόλυνσης μειώθηκαν κατά 63% κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Jorge et al., 2019)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την παραπάνω εργασία, ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αυτοαντισωμάτων και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με ενεργοποίηση συμπληρώματος, με αποτέλεσμα φλεγμονή και βλάβη στον προσβεβλημένο ιστό. Ο ΣΕΛ μπορεί να διαγνωστεί με βάση μια πληθώρα κλινικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των εκδηλώσεων της νόσου στο δέρμα, τις αρθρώσεις, τα νεφρά και το κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και ορολογικά ευρήματα, όπως το ANA. Η εμπλοκή του συστήματος οργάνων και οι κλινικές και ορολογικές παρουσιάσεις ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, τόσο μεταξύ ασθενών όσο και εντός του ίδιου ασθενούς με την πάροδο του χρόνου, καθιστώντας τον ΣΕΛ μια απρόβλεπτη και πολύπλοκη ασθένεια προς διαχείριση.

Η βλεννογονοδερματική προσβολή, η μυοσκελετική προσβολή και η προσβολή των νεφρικών οργάνων είναι συχνές σε ασθενείς με ΣΕΛ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν κάποιο βαθμό νεφρικής προσβολής κατά την πορεία της νόσου και μεταξύ 40% και 70% των ασθενών αναπτύσσουν κλινικά διαγνωσμένη νεφρική προσβολή, που ονομάζεται νεφρίτιδα λύκου (LN). Το LN χαρακτηρίζεται από πειραματική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και επακόλουθη νεφρική φλεγμονή, και ταξινομείται με βιοψία νεφρού. Ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου παρουσιάζουν αυτοαντισώματα για το συμπλήρωμα C1q (anti-C1q) και C3b (anti-C3b IgG). τα επίπεδα αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα νεφρικές εξάρσεις. Ένας ασθενής με νεφρίτιδα του λύκου, μπορεί να ταξινομηθεί σε οποιαδήποτε από τις έξι ιστολογικές κατηγορίες που καθιερώθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και ενημερώθηκαν αργότερα από τη Διεθνή Εταιρεία Νεφρολογίας/Νεφρικής Παθολογικής Εταιρείας (ISN/RPS), από τις οποίες οι κατηγορίες III-VI σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο μακροπρόθεσμης βλάβης. Η τάξη VI είναι το πιο προχωρημένο στάδιο νεφρίτιδας του λύκου, όπου οι ασθενείς συχνά χρειάζονται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρίτιδα του λύκου, έως και το 90% θα αναπτύξουν την νόσο εντός 5 ετών από τη διάγνωση του ΣΕΛ, υποδεικνύοντας ότι ο κίνδυνος για νεφρίτιδα του λύκου είναι υψηλότερος τα πρώτα χρόνια που ακολουθούν την διάγνωση ΣΕΛ. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρίτιδας του λύκου είναι η χαμηλότερη ηλικία και διάγνωση ΣΕΛ, το φύλο και η φυλή (ισπανική, ασιατική ή μαύρη φυλή). Έως και το 1/20 των ασθενών με ΣΕΛ και έως το ένα τέταρτο των ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου αναπτύσσουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από το στάδιο της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση

Abdwani, R., Al Masroori, E., Abdullah, E., Al Arawi, S., & Al-Zakwani, I. (2021). Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19, 141.

Achtman, J. C., & Werth, V. P. (2015). Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 17(182).

Al-Mayouf, S. M., Sunker, A., Abdwani, R., et al. (2011). Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 43(12), 1186–1188.

Aragón, C. C., Tafúr, R. A., Suárez-Avellaneda, A., Martínez, M. T., Salas, A. L., & Tobón, G. J. (2020). Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Journal of Translational Autoimmunity*, 3, 100042.

Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., et al. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9), 1400–1412.

Arora, S., Isenberg, D. A., & Castrejon, I. (2020). Measures of adult systemic lupus erythematosus: Disease activity and damage. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 72(Suppl 10), 27–46.

Athanassiou P, Athanassiou L. (2023). Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life (Basel)*, 01;13(7)

Bai H, Jiang L, Li T, Liu C et al. (2021). Acute effects of air pollution on lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter panel study in China. *Environ Res.*, 195:1108-75.

Bashal, F. (2013). Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatology Journal*, 7, 87–95.

Blair, H. A., & Duggan, S. T. (2018). Belimumab: A review in systemic lupus erythematosus. *Drugs*, 78(3), 355–366.

Bruschi M, Angeletti A, Prunotto M, Meroni PL, Ghiggeri GM, Zeus consortium. Moroni G, Sinico RA, Franceschini F, et al. (2024). *Autoimmun Rev.*, ;23(5):1035-35.

Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Castell S, Castro F, Ojeda F, Carbonell J. (2018). Prevalence and factors associated with fatigue in female patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*, 09;151(9):353-358.

Das U, Patel R, Guditi S, Taduri G. (2021). Correlation between the clinical remission and histological remission in repeat biopsy findings of quiescent proliferative lupus nephritis. *Lupus.*, 30(6):876-883.

Davies R, Peng SL, Lickliter J, McLendon K, Enstrom A, Chunyk AG, Blanchfield L, Wang N, Blair T, Thomas HM, Smith A, Dillon SR. (2024). A first-in-human, randomized study of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of povetacicept, an enhanced dual BAFF/APRIL antagonist, in healthy adults. *Clin Transl Sci.*, 17(11): e70055.

Doria, A., Gatto, M., Zen, M., Iaccarino, L., Punzi, L. (2014). Optimizing outcome in SLE: Treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmunity Reviews*, 13(7), 770–777.

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., et al. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), 736–745.

Fawzy, M., Edrees, A., Okasha, H., El Ashmaui, A., & Ragab, G. (2016). Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(13), 1456–1462.

Flechsigt, A., Rose, T., Barkhudarova, F., et al. (2017). What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-ds DNA antibodies and C3. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35(4), 598–606.

Franceschini, F., & Cavazzana, I. (2005). Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*, 38(1), 55–63.

Fu, S. M., Dai, C., Zhao, Z., & Gaskin, F. (2015). Anti-ds DNA antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *F1000Research*, 4, 939.

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burris SW, Barnett C, Roth DA. (2020). Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.*, 17;383(12):1117-1128.

Furie, R. A., van Vollenhoven, R. F., Kalunian, K., et al. (2022). Trial of Anti-BDCA2 antibody lifilimab for systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 387(12), 894–904.

Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. (2020). Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology Oxford*, 05;59(Suppl5): v39-v51.

Gatto, M., Saccon, F., Zen, M., Iaccarino, L., & Doria, A. (2019). Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33, 101422.

Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291.

Gu, M. M., Wang, X. P., Cheng, Q. Y., Zhao, Y. L., Zhang, T. P., Li, B. Z., & Ye, D. Q. (2019). A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. *Immunologic Investigations*, 48(5), 505–520.

Hashmi AA, Ali J, Rahman M, Taseer AR, Kumar J, Irfan M. (2020). Spectrum of Morphologic Features of Lupus Nephritis According to Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) Classification. *Cureus*,18;12(9): e10520.

Hong S, Healy H, Kassianos AJ. (2020). The Emerging Role of Renal Tubular Epithelial Cells in the Immunological Pathophysiology of Lupus Nephritis. *Front Immunol.*,11:578952.

Houssiau, F. A. (2004). Management of lupus nephritis: An update. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(10), 2694–2704.

Jiang N, Li M, Zhang H, Duan X, Li X, Fang Y, Li H, Yang P, Luo H, Wang Y, Peng L, Zhao J, Wu C, Wang Q, Tian X, Zhao Y, Zeng X. (2022). Sirolimus versus tacrolimus for systemic lupus erythematosus treatment: results from a real-world CSTAR cohort study. *Lupus Sci Med*, 9(1)

Jones, J. V. (1982). Plasmapheresis in SLE. *Clinical Rheumatology and Diseases*, 8, 243–260.

Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis From 1995 to 2014. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Mar;71(3):403-410.

Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Systemic Lupus Erythematosus.

Kaneko M, Jackson SW. (2023). Recent advances in immunotherapy for lupus nephritis. *Pediatric Nephrol.*, 38(4):1001-1012.

Kuhn, A., Sticherling, M., & Bonsmann, G. (2007). Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the German Society of Dermatology*, 5(12), 1124–1137.

Li GM, Li YF, Zeng QQ, Zhang XM, Liu HM, Feng JY, Shi Y, Wu BB, Xu H, Sun L. (2022). Lupus podocytopathy and antiphospholipid syndrome in a child with SLE: A case report and literature review. *Front Pediatric.*, 10:9505-76.

Liu G, Wang H, Le J, Lan L, Xu Y, Yang Y, Chen J, Han F. (2019). Early-stage predictors for treatment responses in patients with active lupus nephritis. *Lupus.*, 28(3):283-289.

Liu, C. C., Kao, A. H., Manzi, S., & Ahearn, J. M. (2013). Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 5(5), 210–233.

López P, Sánchez B, Margolles A, Suárez A. (2016). Intestinal dysbiosis in systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol.*, 28(5):515-22

Luo M, Liu J, Yuan Y, Chen Y, Yuan G. (2022). The role of vitamin D-synthesizing enzyme CYP27B1 in systemic lupus erythematosus. *Turk J Med Sci.*, 52(4):984-989.

Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., Bass, D. (2020). Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*, 29(8), 1011–1020.

Mahmoud, K., Zayat, A., & Vital, E. M. (2017). Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(5), 486–492.

Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, Rovin BH (2020). Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int.*, 97(1):156-162.

Malvar A, Alberton V, Recalde C, Heguilen R. (2023). Repeat kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in clinical remission treated with Mycophenolate associated with Belimumab or Mycophenolate plus standard of care therapy. A "post-hoc" analysis of participants in the BLISS-LN and open label extension study belonging to a single center. *Lupus.*, 32(12):1394-1401.

Medlin, J. L., Hansen, K. E., McCoy, S. S., & Bartels, C. M. (2018). Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(2), 198–204.

Merola, J. F., Bermas, B., Lu, B., Karlson, E. W., Massarotti, E., Schur, P. H., & Costenbader, K. H. (2014). Clinical manifestations and survival among adults with systemic lupus erythematosus (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus*, 23(8), 778–784.

Meroni, P. L., Bizzaro, N., Cavazzana, I., Borghi, M. O., & Tincani, A. (2014). Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strengths and limitations. *BMC Medicine*, 12, 38.

Monteiro, B. G., & Pizarro, C. B. (2022). Environmental and occupational exposures in the development of systemic lupus erythematosus in adults: A narrative review. *Rheumatology*, 61.

Muangchan, C., van Vollenhoven, R. F., Bernatsky, S. R., et al. (2015). Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 67(9), 1237–1245.

Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A, Cuquet Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri Plana M, Cortés-Hernández J. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1575-1582.

Pan Q, Guo F, Huang Y, Li A, Chen S, Chen J, Liu HF, Pan Q. (2021). Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. *Front Immunol.*,12:799788.

Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. (2020). Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.*,76(2):265-281.

Pego-Reigosa, J. M., Cobo-Ibáñez, T., Calvo-Alén, J., Loza-Santamaría, E., Rahman, A., Muñoz-Fernández, S., & Rúa-Figueroa, Í. (2013). Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 65(11), 1775–1785.

Pisetsky, D. S., Bossuyt, X., & Meroni, P. L. (2019). ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmunity Reviews*, 18(11), 102400.

Petri et al. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. <https://doi.org/10.1002/art.34473>Citations: 3,879

Ponticelli, C., & Moroni, G. (2017). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(4), 411–419. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>

Porta, S., Danza, A., Arias Saavedra, M., Carlomagno, A., Goizueta, M. C., Vivero, F., & Ruiz-Irastorza, G. (2020). Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2709.

Renaudineau Y, Chauveau D, Faguer S, Huart A, Ribes D, et al. (2024). Urinary soluble CD163 is useful as "liquid biopsy" marker in lupus nephritis at both diagnosis and follow-up to predict impending flares. *J Transl Autoimmun.*, 9:100-244.

Rodriguez-Ramirez S, Wiegley N, Mejia-Vilet JM. Kidney Biopsy in Management of Lupus Nephritis: A Case-Based Narrative Review. *Kidney Med.* 2024 Feb;6(2):100772.

Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, Tunesi F, Zanetti V, Merlotti G, Francese A, Maconi AG, Quaglia M. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 18;25(16)

Rúa-Figueroa Í, Salman-Monte TC, Pego Reigosa JM, Galindo Izquierdo M, Díez Álvarez E, Fernández-Nebro A, Román Ivorra JA, Calvo Penades I, Artaraz Beobide J, Calvo Alén J. (2024). Multidisciplinary consensus on the use of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin (Engl Ed).*, 20(6):312-319.

Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, et al. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 72(4):529-556.

Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, Navarra S, Atsumi T, Yasuda S, Chavez-Perez NN, Arriens C, Parikh SV, Caster DJ, Birardi V, Randhawa S, Lisk L, Huizinga RB, Teng YKO. (2024). Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.*, 76(1):59-67.

Schwartz, N., Stock, A. D., & Putterman, C. (2019). Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(3), 137–152.

Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, Isenberg DA, Doré CJ, Gordon C, Ehrenstein MR, (2021). Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.*, 174(12):1647-1657.

Skopelja-Gardner S, Tai J, Sun X, Tanaka L, Kuchenbecker JA, Snyder JM, Kubes P, Mustelin T, Elkon KB. (2021). Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*,19;118(3)

Strizzi CT, Ambrogio M, Zanoni F, Bonerba B, Bracaccia ME, Grandaliano G, Pesce F. (2024). Epitope Spreading in Immune-Mediated Glomerulonephritis: The Expanding Target. *Int J Mol Sci.*, 16;25(20)

Su X, Yu H, Lei Q, Chen X, Tong Y, Zhang Z, Yang W, Guo Y, Lin L. (2024). Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and targeted therapy. *Mol Biomed.*, 30;5(1):54.

Su, D. L., Lu, Z. M., Shen, M. N., Li, X., & Sun, L. Y. (2012). Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 347141.

Su, R., Li, Z., Wang, Y., et al. (2020). Imbalance between Th17 and regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus combined EBV/CMV viraemia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38, 864–873.

Tsai WT, Chang HC, Wang CT, Chiang BL, Lin YT. (2019). Long-term outcomes in lupus patients receiving different renal replacement therapy. *J Microbiol Immunol Infect.*, 52(4):648-653.

Tsokos, G. C., Lo, M. S., Costa Reis, P., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(11), 716–730.

Vaglio, A., Grayson, P. C., Fenaroli, P., Gianfreda, D., Boccaletti, V., Ghiggeri, G. M., & Moroni, G. (2018). Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmunity Reviews*, 17(9), 912–918.

Vollenhoven, R. F., Petri, M. A., Cervera, R., et al. (2012). Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(8), 1343–1349.

Wang H, Ren YL, Chang J, Gu L, Sun LY. (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol.*, 33(1):17-25.

Wang ZR, Ren LM, Li R, Guan X, Han QM, Liu ML, Shao M, Zhang X, Chen S, Li ZG. (2019). Analysis of 20-year survival rate and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 15;99(3):178-182.

Weinstein, A., Alexander, R. V., & Zack, D. J. (2021). A review of complement activation in SLE. *Current Rheumatology Reports*, 23(1), 16.

Wilson HR, Medjeral-Thomas NR, Gilmore AC, Trivedi P, Seyb K, Farzaneh-Far R, Gunnarsson I, Zickert A, Cairns TD, Lightstone L, Cook HT, Pickering MC. (2019). Glomerular membrane attack complex is not a reliable marker of ongoing C5 activation in lupus nephritis. *Kidney Int.*, 95(3):655-665.

Xiong, W., & Lahita, R. G. (2014). Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(2), 97–107.

Yu, C., Chang, C., & Zhang, J. (2013). Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 41, 34–45.

Yung S, Chan TM. (2008). Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis--the emerging mechanisms. *Autoimmun Rev.*,7(4):317-21.

Zervopoulou E, Grigoriou M, Doumas SA, Yiannakou D, Pavlidis P, Gasparoni G, Walter J, Filia A, Gakiopoulou H, Banos A, Mitroulis I, Boumpas DT. (2024). Enhanced medullary and extramedullary granulopoiesis sustain the inflammatory response in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.*,11;11(1)

