

Wiktor Schmidt^{1,2}, Katarzyna Pawlak-Buś^{1,2}, Piotr Leszczyński^{1,2}¹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu

Historia diagnostyki i leczenia toczenia rumieniowatego układowego

History of diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

STRESZCZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) ze względu na liczne manifestacje kliniczne i laboratoryjne jest jedną z najbardziej złożonych jednostek chorobowych, z którymi mają do czynienia reumatolodzy w swojej praktyce klinicznej. Równie skomplikowana co sama choroba jest jej historia, której początki sięgają średniowiecza, ale właściwy opis choroby i identyfikacja poszczególnych manifestacji miała miejsce dopiero w dru-

giej połowie XX wieku. Historia SLE jest rozdziałem nadal otwartym — w ostatnich latach opracowano nowe kryteria klasyfikacyjne choroby, a także nowe, skuteczne metody leczenia. Celem pracy było przybliżenie rysu historycznego toczenia rumieniowatego układowego z uwzględnieniem postępów w zakresie jego definicji, diagnostyki i leczenia.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 71–77

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy; przeciwciała przeciwjądrowe; toczniowe zapalenie nerek

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest jedną z najbardziej złożonych jednostek chorobowych ze względu na mnogość manifestacji klinicznych i laboratoryjnych, co do dnia dzisiejszego stawia przed klinicystami wiele wyzwań. Nie mniej zawiła niż samo schorzenie jest historia jego poznawania i leczenia — opisanie podstawowych objawów zajęło badaczom różnych specjalności ponad 150 lat.

Pierwsze wzmianki o toczniu znajdziemy w średniowiecznej biografii św. Marcina, papieża i męczennika, w którym opisano cudowne uzdrowienie biskupa Herakliusza [1]. Jako termin medyczny toczeń został po raz pierwszy przywołany w dziełach Ruggero Frugardo Rogeriusa w 1180 roku, który opisał wrzodzące zmiany skórne na kończynach dolnych. Etymologię — „*lupus*” w łacinie oznacza „wil-

ka” — tłumaczy się podstępny charakter schorzenia, które przypomina ukąszenie drapieżnika, który poczynając od skóry, pożera i niszczy ofiarę [1, 2].

W 1790 roku Robert Willan, angielski dermatolog, opublikował jedną z pierwszych współczesnych klasyfikacji chorób skóry. Termin toczeń odniósł do zmian guzkowo-wrzodziejących w obrębie twarzy w przebiegu gruźlicy (LV, *lupus vulgaris* — toczeń gruźliczy) [1, 3]. Opisy skórnych zmian w przebiegu SLE jako pierwsi sporządzili Laurent Biett oraz jego uczeń Pierre Cazenave. Biett był francuskim dermatologiem, który w 1833 roku opisał zajęcie skóry twarzy. Jego prace doczekały się publikacji w latach 1846–1856 za sprawą Cazenave, który schorzenie nazwał „*lupus erythemateux*”. Dotyczyło ono głównie młodych kobiet, poza tym zdrowych, a występowało

Adres do korespondencji:

Ilek. Wiktor Schmidt
Katedra i Klinika Reumatologii,
Rehabilitacji i Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytet
Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu, ul. Fredry 10
61–701 Poznań
e-mail:
wiktorpawelschmidt@gmail.com

w formie rumieniowo-grudkowych zmian [4]. W 1848 roku wiedeński lekarz, Ferdinand von Hebra, jako pierwszy porównał wyżej wymienione zmiany do charakterystycznego „rumienia w kształcie motyla”, co w praktyce klinicznej używane jest do dziś [5].

Moriz Kaposi poszerzył wiedzę na temat zmian skórnych poprzez opracowanie nowej klasyfikacji, wyróżniając toczeń rumieniowaty dyskoidalny (DLE, *discoid lupus erythematosus*) oraz postać o bardziej nasilonym i rozległym charakterze. Jako pierwszy w pracy z 1872 roku zwrócił uwagę na występowanie manifestacji pozaskórnych — gorączki, zapalenia płuc, powiększenia węzłów chłonnych oraz bólów stawów [6, 7]. Koncepcję toczenia jako choroby układowej zainicjował William Osler w pracach z lat 1895–1903. Zwrócił uwagę na zapalenie stawów, objawy brzuszne, zapalenie błon surowiczych oraz nerek [8]. Z biegiem lat okazało się, że większość opisanych przez niego przypadków dotyczyło plamicy Schönleina-Henocha, a tylko dwa SLE, nie można jednak lekceważyć jego udziału w zwróceniu uwagi środowiska medycznego na systemowy charakter toczenia [1].

Na przełomie XIX i XX wieku wśród lekarzy toczyły się także żywe dyskusje na temat etiologii schorzenia. Początkowo dominowały poglądy o gruźliczym pochodzeniu [2]. Jednym ze zwolenników tej koncepcji był Jonathan Hutchinson, który przedstawił diagnostykę różnicową toczenia gruźliczego (LV) i toczenia rumieniowatego (LE) w 1888 roku [9]. Do faktu, że nikt nie wyizolował prątków gruźlicy ze zmian odpowiadających LE odniósł się w sposób, że „jest to kwestia czasu”. Z czasem jednak poglądy te stawały się coraz mniej popularne, między innymi za sprawą publikacji wrocławskiego lekarza Walthera Picka, który pracował w zespole Alberta Neissera. W 1901 roku opublikował pracę, w której podważył dominujący pogląd, jako że tylko 15 z 29 badanych pacjentów z LE miało dodatnią próbę tuberkulinową, a wszyscy z tej podgrupy mieli także gruźlicę płuc [1, 2].

Wiek XX to okres intensywnych badań nad toczeniem. W 1902 roku James Sequeira i Hermann Balean opublikowali serię przypadków pacjentów z toczeniem rumieniowatym i zwrócili uwagę na wiele manifestacji, między innymi na częste zajęcie błon surowiczych (opłucnej i osierdzia) oraz białkomocz [10]. W 1922 roku na podstawie dotychczas opublikowanych prac oraz badań własnych, kanadyjscy badacze Norman Keith i Leonard Rown-

tree stwierdzili, że zajęcie nerek jest częstym powikłaniem choroby [11]. W 1935 roku George Baehr i Paul Klemperer na podstawie badań sekcyjnych opisali charakterystyczny dla nefropatii toczniowej obraz tak zwanej pętli drutu, co było początkiem intensywnego rozwoju badań nad nefropatologią tego schorzenia [12]. Kolejnym przełomem była praca Abnera M. Harveya z 1954 roku, w której stwierdzono, że zmiany w nerkach dotyczą dwóch trzecich pacjentów z toczeniem, a korelacja klinicznego nasilenia choroby ze zmianami patomorfologicznymi w obrębie nerek jest nieprzewidywalna [13]. Przyczyniło się to do rosnącego wykonywania biopsji nerek, a także do rozpowszechnienia nazwy toczeń rumieniowaty układowy, użytej w tej formie po raz pierwszy dwa lata wcześniej przez Johna R. Hasericka [14]. Dalsze badania w tej sferze doprowadziły do opracowania klasyfikacji patomorfologicznej toczenia nerkowego w 1982 roku, która po kilku aktualizacjach stosowana jest do dnia dzisiejszego [15].

Badano także skórne i sercowo-naczyniowe manifestacje. Szkocki dermatopatolog, John M. H. Macleod, w 1908 roku jako pierwszy opisał występowanie objawu Raynauda w SLE [16]. Wiedeński lekarz Erwin Pulay w 1921 roku jako pierwszy opisał nadwrażliwość na światło słoneczne [17]. Emanuel Libman i Benjamin Sacks z Nowego Jorku w 1923 roku opisali charakterystyczne dla SLE zapalenie wsierdzia [18]. W 1963 roku amerykańscy badacze Thomas K. Burnham, Thomas R. Neblett i Gerald Fine opisali „*Lupus band*”, czyli charakterystyczne złogi na granicy skórno-naskórkowej [19]. Dalszą klasyfikację manifestacji skórnych z podziałem na postać ostrą, podostrą i przewlekłą wprowadzili Richard D. Sontheimer i James N. Gilliam [20].

Na pierwsze manifestacje neuropsychiatryczne SLE (NPSLE) zwrócił uwagę już William Osler, opisując delirium oraz nawracające objawy ogniskowe [8]. Psychoza jako objaw toczenia została opisana jeszcze w 1896 roku przez bostońskiego dermatologa Johna T. Bowena [21]. Zmiany w obrębie siatkówki oka zostały opisane w 1935 roku przez Pillata [22], natomiast pierwsze opisy encefalopatii i zajęcia rdzenia kręgowego sporządzili odpowiednio w 1945 roku Daly i w 1953 roku Piper [23, 24]. Jedną z najczęstszych manifestacji NPSLE — drgawki, były opisywane przez badaczy w XX wieku, ale ich naturę, powiązanie z chorobą i fakt, że często występują lata przed postawieniem diagnozy opisał w 1951 roku

wraz z zespołem Philip Russel [25]. Podsumowaniem XX-wiecznych badań dotyczących NPSLE było opracowanie w 1999 roku przez *American College of Rheumatology* (ACR) obowiązującej do dziś klasyfikacji toczniowych manifestacji neuropsychiatrycznych [26].

Wiek XX to również okres intensywnego rozwoju diagnostyki laboratoryjnej. Pierwszym opisanym odchyleniem wśród pacjentów z SLE był fałszywie dodatni test Wassermanna w kierunku kiły, którego dokonał w 1909 roku Reinhart [27]. Następnie zwrócono uwagę na hematologiczne manifestacje tocznia rumieniowatego układowego. Pierwszy przypadek leukopenii w 1923 roku opisał Goeckerman [28], anemię — w roku następnym Keefer i Felty [29], a trombocytopenię Lyon w 1933 roku [30]. Jednak dopiero Edward Rose i Donald Pillsbury w swojej pracy z 1939 roku zwrócili uwagę, że wyżej wymienione manifestacje są podstawowymi i często spotykanymi odchyleniami w obrazie krwi wśród pacjentów z SLE [31]. Coburn i Moore w 1943 roku opisali hipergammaglobulinemię oraz związek jej obecności z fałszywie dodatnim testem w kierunku kiły u pacjentów z toczniem [32]. W kolejnych latach badacze wielu ośrodków opisali także zaburzenia w zakresie stężenia składowych dopełniacza C3 i C4 u pacjentów z aktywnym SLE [33, 34].

W 1943 roku Malcolm R. Hargraves, hematolog z Mayo Clinic, opisał w szpiku charakterystyczne komórki zawierające w cytozolu barwiące się metodą Feulgena na kolor zielonkawobłękitny struktury. Początkowo uważał je za artefakty, jednak z czasem okazało się, że pacjenci, w których szpiku znajdowano to zjawisko, mają kliniczne objawy SLE. W dalszych badaniach odkryto, że komórek tych nie można wykryć w świeżych preparatach szpiku — występowały tylko w tych, które były przez jakiś czas przechowywane. Na tej podstawie stwierdzono, że kształtują się one *in vitro* pod wpływem czynnika obecnego w surowicy. Zjawisko to nazwano „komórkami LE” (od *lupus erythematosus*), a odkrycie to uważane jest za narodziny współczesnej immunopatologii [35]. Kolejne lata przyniosły gwałtowny rozwój tej dziedziny. Szwajcarscy badacze Miescher i Fauconnet w 1954 roku odkryli, że izolaty z jąder komórkowych mogą absorbować czynnik powodujący powstawanie komórek LE i na tej podstawie stwierdzono, że jest nim najprawdopodobniej przeciwciało przeciwko składnikom jądra — w ten sposób odkryto przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *antinucle-*

ar antibodies) [36]. W 1961 roku Swanson Beck wyróżnił i opisał pierwsze trzy typy świecenia ANA w immunofluorescencji pośredniej [37]. Kolejne lata przyniosły identyfikację pierwszych autoantygenów: Tan i wsp. w 1966 roku opisali przeciwciała przeciwko DNA [38] oraz przeciwko antygenowi Smith (anty-Sm) [39]. Odkrycia te doprowadziły do zmiany poglądów na temat etiologii choroby, a badacze wysunęli koncepcję chorób autoimmunizacyjnych. Do 2020 roku opisano kilkaset różnych rodzajów przeciwciał przeciwjądrowych, spośród których kilkadziesiąt ma uznaną wartość w diagnostyce chorób reumatycznych [40].

Nie sposób opisać historii badań nad SLE, nie wspominając o zespole antyfosfolipidowym, który często w tej jednostce chorobowej występuje. W 1941 roku amerykańska badaczka Mary C. Pangborn odkryła, że substancją wyekstrahowaną z serca wołu, używaną w kiłowych testach wiązania dopełniacza jest fosfolipid, który nazwano kardiolipiną [41]. W 1948 roku Conley i Hartman z kolei wykazali krążący antykoagulant (wydłużający czas krwawienia *in vitro*) pochodzenia wewnętrznego u pacjentów z SLE, który nazwano antykoagulantem tocznia (LA, *lupus anticoagulant*) [42]. Siedem lat później Lee i Sanders opisali częste występowanie LA u pacjentów z SLE i fakt, że zwykle jego obecności nie towarzyszą krwawienia [43], a w roku 1963 Bowie i wsp. wykazali, że wręcz przeciwnie — *in vivo* LA sprzyja epizodom zakrzepowo-zatorowym [44]. Kilka dekad później, dzięki postępowi w zakresie medycyny laboratoryjnej, odkryto kolejne przeciwciała antyfosfolipidowe: w 1983 roku przeciwko kardiolipinie [45], a w 1990 przeciwko α_2 -glikoproteinie I [44–46]. W 1985 roku powiązano manifestacje kliniczne (epizody zakrzepowo-zatorowe oraz nawracające utraty ciąży) oraz laboratoryjne (przeciwciała antyfosfolipidowe) i opisano zespół antykardiolipinowy, którego nazwę w 1987 roku na kongresie w Atenach zmieniono na zespół antyfosfolipidowy i rozpoczęto prace nad opracowaniem kryteriów diagnostycznych (49).

Wszystkie wyżej wymienione odkrycia doprowadziły do opracowania przez ACR w 1971 roku pierwszych kryteriów klasyfikacyjnych SLE. Pod uwagę brano aż 74 manifestacje, z których w ostatecznej wersji wybrano 14 [50]. Kryteria doczekały się aktualizacji w latach 1982 i 1997 [52, 53]. Kryteria te cechowały się stosunkowo wysoką swoistością, ale umiarkowaną czułością. Z tego względu w 2012 roku opracowano nowe kryteria klasy-

fikacyjne SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) [53]. Te z kolei wykazywały się wyższą czułością kosztem niższej swoistości. Z tego względu grupy badaczy zrzeszonych w *European League Against Rheumatism* (EULAR) oraz ACR w 2019 roku opracowały i opublikowały nowe, przełomowe kryteria klasyfikacyjne, cechujące się zarówno wysoką czułością, jak i swoistością, co z pewnością usprawni proces diagnostyczny u pacjentów z SLE [54].

Leczenie pacjentów z SLE od wieków po czasy współczesne sprawiało klinicytom wiele problemów. W XIX wieku stosowano przede wszystkim metaloterapię, wiążąc toczą z gruźlicą — stosowano między innymi sole rtęci, złota czy bizmutu. Na przełomie wieków sięgano także po kauteryzację, radioterapię promieniami rentgenowskimi czy solami radu oraz fototerapię promieniami ultrafioletowymi [1]. Leki przeciwmalaryczne, będące do dziś podstawą farmakoterapii SLE, zastosowano po raz pierwszy w 1894 roku (chinina) [55]. Nowsze preparaty — mepakrynę czy hydroksychlorochinę — do leczenia SLE wprowadzono w latach 50. XX wieku [57, 58]. Odkrycie i wprowadzenie do lecznictwa glikokortykosteroidów (GKS) przez Hencha (1949 r.) zrewolucjonizowało leczenie wielu jednostek chorobowych, w tym SLE [58]. Początkowo z uwagi na słabą dostępność GKS prowadzono próby z hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), ale od początku lat 60. XX wieku do czasów współczesnych GKS stosowane są w SLE na szeroką skalę — pierwsze badanie w toczniowym zapaleniu nerek opublikował Pollack w roku 1964 [59]. Z uwagi na rosnącą świadomość powikłań długotrwałej steroidoterapii poszukiwano leków hamujących stan zapalny o innym mechanizmie działania. Cyklofosfamid — pochodna gazu musztardowego używana początkowo w onkologii, po raz pierwszy z sukcesem został zastosowany przez Duboisa w 1954 roku [60]. Na szerszą skalę w SLE zaczął być używany jednak dopiero po przełomowych wynikach badań Howarda Austina w 1986 roku, który udowodnił, że jego stosowanie w skojarzeniu z GKS w porównaniu z GKS w monoterapii zmniejsza ryzyko rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek [61]. W latach 60. do leczenia SLE wprowadzono antymetabolity — azatioprynę oraz metotreksat [62, 63], z kolei inhibitor kalcy-

neuryny — cyklosporynę — w latach 80. [1]. Wiek XXI przyniósł nowe opcje terapeutyczne — początki terapii biologicznej z użyciem przeciwciał monoklonalnych w SLE sięgają 2001 roku, kiedy to opublikowano pierwsze prace na temat zastosowania rytuksymabu — anty-CD20 [64]. Niestety nie wykazano jego skuteczności w badaniach klinicznych, co utrudniło rejestrację leku, pomimo że do dziś jest stosowany w praktyce klinicznej. W ostatnich latach do arsenału leków stosowanych w SLE wprowadzono także leki immunosupresyjne stosowane wcześniej w transplantologii. Mykofenolan mofetylu stosowany jest od 2000 roku [65], natomiast drugi obok cyklosporyny lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny — takrolimus — od 2011 roku [66]. W tym samym roku zarejestrowano pierwszy lek biologiczny w SLE — belimumab — przeciwciało monoklonalne przeciwko BlyS (stymulatorowi limfocytów B) — cytokinie, która u chorych z SLE występuje w podwyższonych stężeniach i podtrzymuje nieprawidłową funkcję limfocytów B [67].

Podsumowując, historia badań i leczenia tocznia rumieniowatego układowego to stosunkowo niedawno rozpoczęty rozdział w obszernych annałach historii medycyny. Jest to jedna z najtrudniejszych do diagnozowania i leczenia chorób, pomimo szerokiego armamentarium stosowanych leków. Wskazuje na to pochodząca ze średniowiecza nazwa choroby — wróg jest wyjątkowo drapieżny i podstępny. Przed klinicystami stoi nadal wiele wyzwań i nierozwiązanych problemów, takich jak redukcja toksyczności stosowanych leków czy postacie odporne na dotychczasowe leczenie. W ostatnich latach dokonał się zdecydowany postęp w dziedzinie diagnostyki tego schorzenia, między innymi dzięki opracowaniu nowych kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR 2019. Po dwóch dekadach wielu badań klinicznych, z których miazdząca większość nie tylko z uwagi na badane cząsteczki, ale także na utrudnione projektowanie procesu wprowadzania nowych leków w tak skomplikowanym schorzeniu jak SLE, ostatnie doniesienia z wyników badań II i III fazy trzech nowych cząsteczek (anifrolumab, woklosporyna oraz obinutuzumab) oraz badania III fazy belimumabu w toczniu nerkowym przynoszą nadzieję na lepszą przyszłość zarówno dla pacjentów, jak i klinicystów [68].

ABSTRACT

Due to its numerous clinical and laboratory manifestations, systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most complex disease entities rheumatologists have to deal with in their clinical practice. As complicated as the disease itself is its history, the origins of which date back to the Middle Ages, but the proper description of the disease and identification of individual manifestations did not take place

until the second half of the 20th century. The history of SLE is still an open chapter — in recent years new classification criteria of the disease have been developed, as well as new, effective methods of treatment. The following paper aims to give a historical overview of systemic lupus erythematosus including advances in its definition, diagnosis and treatment.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 71–77

Key words: systemic lupus erythematosus; antinuclear antibodies; lupus nephritis

1. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, et al. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jaad.2020.04.150](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.150), indexed in Pubmed: [32380218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380218/).
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988; 14(1): 1–14, indexed in Pubmed: [3041483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3041483/).
3. Bateman TA. Practical Synopsis of Cutaneous Diseases According to the Arrangement of Dr. Willan: Exhibiting a Concise View of the Diagnostic Symptoms and the Method of Treatment. Crissy. 1824.
4. Cazenave P-LA, Schedel HÉ. Manual of Diseases of the Skin. Langley. 1846.
5. von He, Canstatt B, Eisenmann G. Jahresbericht über die fortschritte der gesammten medicin in allen ländern. F Enke. 1845.
6. Kohn M. Zum Wesen und zur Therapie des Lupus erythematosus. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1869; 1(1): 18–41, doi: [10.1007/bf01953590](https://doi.org/10.1007/bf01953590).
7. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1872; 4(1): 36–78, doi: [10.1007/bf01921090](https://doi.org/10.1007/bf01921090).
8. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci.* 1895; 110: 629–646.
9. Hutchinson J, Hutchinson J, Hutchinson J. Harveian Lectures on Lupus. *Br Med J.* 1888; 1(1410): 6–10, doi: [10.1136/bmj.1.1410.6](https://doi.org/10.1136/bmj.1.1410.6), indexed in Pubmed: [20752138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20752138/).
10. Sequeira JH, Balean H. Lupus Erythematosus: A Clinical Study of Seventy-One Cases. *Br J Dermatol.* 1902; 14(10): 367–379, doi: [10.1111/j.1365-2133.1902.tb16412.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1902.tb16412.x).
11. Keith N, Rowntree LA. study of renal complications of disseminated lupus erythematosus: report of four cases. *Trans Assoc Am Physicians.* 1922; 37: 487–502.
12. Baehr G, Klemperer P, Schiffrin AA. diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Trans Assoc Am Physicians.* 1935; 50: 139–155.
13. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore).* 1954; 33(4): 291–437, indexed in Pubmed: [13223169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13223169/).
14. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med.* 1952; 37(3): 559–565, doi: [10.7326/0003-4819-37-3-559](https://doi.org/10.7326/0003-4819-37-3-559), indexed in Pubmed: [12976953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12976953/).
15. Churg J, Sobin LH. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. Igaku-Shoin. 1982.
16. Macleod J, Aberd MD, Lond M. A lecture on systemic lupus erythematosus: its nature and treatment. *The Lancet.* 1908; 172(4444): 1271–1275, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)62986-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)62986-6).
17. Pulay E. Stoffwechselfathologie und hautkrankheiten. *Dermatol Wochenschr.* 1921; 73: 1217–1234.
18. Libman E, Sacks B. hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Archives of Internal Medicine.* 1924; 33(6): 701–737, doi: [10.1001/archinte.1924.00110300044002](https://doi.org/10.1001/archinte.1924.00110300044002).
19. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1963; 41: 451–456, doi: [10.1038/jid.1963.140](https://doi.org/10.1038/jid.1963.140), indexed in Pubmed: [14085466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14085466/).
20. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979; 115(12): 1409–1415, indexed in Pubmed: [533284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/533284/).
21. Bowen JT. Twentieth Century Practice of Medicine. N Y William Wood Co. 1896; 5: 691–708.
22. Pillat A. Über das Vorkommen von Chorioiditis bei Lupus erythematoses. *Albrecht von Græfes Archiv für Ophthalmologie.* 1935; 133(4): 566–577, doi: [10.1007/bf01853790](https://doi.org/10.1007/bf01853790).
23. Daly D. Central nervous system in acute disseminate lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis.* 1945; 102: 461–465, doi: [10.1097/00005053-194511000-00005](https://doi.org/10.1097/00005053-194511000-00005), indexed in Pubmed: [21004281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21004281/).
24. Piper PG. Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. *J Am Med Assoc.* 1953; 153(3): 215–217, doi: [10.1001/jama.1953.02940200037008b](https://doi.org/10.1001/jama.1953.02940200037008b), indexed in Pubmed: [13069296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13069296/).
25. Russell PW, Haserick JR, Zucker EM. Epilepsy in systemic lupus erythematosus; effect of cortisone and ACTH. *AMA Arch Intern Med.* 1951; 88(1): 78–92, doi: [10.1001/archinte.1951.03810070088010](https://doi.org/10.1001/archinte.1951.03810070088010), indexed in Pubmed: [14837547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14837547/).
26. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(4): 599–608, doi: [10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F), indexed in Pubmed: [10211873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10211873/).
27. Reinhart A. Erfahrungen mit der Wassermann-Neisser-Bruckschen syphilis reaktion. *Munch Med Wochenschr.* 1909; 41: 1092–1097.

28. Goeckerman WH. Lupus erythematosus as a systemic disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1923; 80(8): 542, doi: [10.1001/jama.1923.02640350024011](https://doi.org/10.1001/jama.1923.02640350024011).
29. Keefer E, Felty A. Acute disseminated lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1924; 35: 294–304.
30. Lyon JM. Acute lupus erythematosus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1933; 45(3): 572, doi: [10.1001/archpedi.1933.01950160114012](https://doi.org/10.1001/archpedi.1933.01950160114012).
31. Rose E, Pillsbury DM. Acute disseminated lupus erythematosus — a systemic disease. *Annals of Internal Medicine*. 1939; 12(7): 951, doi: [10.7326/0003-4819-12-7-951](https://doi.org/10.7326/0003-4819-12-7-951).
32. Coburn A, Moore D. The plasma proteins in disseminated lupus erythematosus. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1943; 73: 196–221.
33. Townes AS, Stewart CR, Osler AG. Immunologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Variations of nucleoprotein-reactive gamma globulin and hemolytic serum complement levels with disease activity. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1963; 112: 202–219, indexed in Pubmed: [13993885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13993885/).
34. Vaughan JH, Bayles TB, Favour CB. The response of serum gamma globulin level and complement titer to adrenocorticotrophic hormone therapy in lupus erythematosus disseminatus. *J Lab Clin Med*. 1951; 37(5): 698–702, indexed in Pubmed: [14841412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14841412/).
35. Hargraves M. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc*. 1969; 9: 579–599.
36. Miescher P, Fauconnet M. Absorption of L. E. factor by isolated cell nuclei. *Experientia*. 1954; 10: 252–253.
37. Beck JS. Variations in the morphological patterns of „autoimmune“ nuclear fluorescence. *Lancet*. 1961; 1(7188): 1203–1205, doi: [10.1016/s0140-6736\(61\)91944-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(61)91944-4), indexed in Pubmed: [13688397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13688397/).
38. Tan EM, Schur PH, Carr RI, et al. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1966; 45(11): 1732–1740, doi: [10.1172/JCI105479](https://doi.org/10.1172/JCI105479), indexed in Pubmed: [4959277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4959277/).
39. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1966; 96: 464–471.
40. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(10): 565–579, doi: [10.1038/s41584-020-0480-7](https://doi.org/10.1038/s41584-020-0480-7), indexed in Pubmed: [32884126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884126/).
41. Pangborn MC. A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Experimental Biology and Medicine*. 1941; 48(2): 484–486, doi: [10.3181/00379727-48-13365p](https://doi.org/10.3181/00379727-48-13365p).
42. Conley CL, Hartman RCA. hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952; 31: 621–622.
43. Lee SL, Sanders MA. disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1955; 34: 1814–1822.
44. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med*. 1963; 62: 416–430, indexed in Pubmed: [14061973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14061973/).
45. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983; 2(8361): 1211–1214, doi: [10.1016/s0140-6736\(83\)91267-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91267-9), indexed in Pubmed: [6139567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6139567/).
46. Galli M, Barbui T, Comfurius P, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *The Lancet*. 1990; 335(8705): 1544–1547, doi: [10.1016/0140-6736\(90\)91374-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91374-j).
47. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*. 1990; 336(8708): 177–178, doi: [10.1016/0140-6736\(90\)91697-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91697-9), indexed in Pubmed: [1973491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973491/).
48. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87(11): 4120–4124, doi: [10.1073/pnas.87.11.4120](https://doi.org/10.1073/pnas.87.11.4120), indexed in Pubmed: [2349221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2349221/).
49. Jayakody Arachchilage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2014; 165(5): 609–617, doi: [10.1111/bjh.12848](https://doi.org/10.1111/bjh.12848), indexed in Pubmed: [24684307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684307/).
50. Cohen A, Reynolds W, Franklin E, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1971; 21: 643.
51. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25(11): 1271–1277, doi: [10.1002/art.1780251101](https://doi.org/10.1002/art.1780251101), indexed in Pubmed: [7138600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7138600/).
52. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1725, doi: [10.1002/art.1780400928](https://doi.org/10.1002/art.1780400928), indexed in Pubmed: [9324032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9324032/).
53. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677–2686, doi: [10.1002/art.34473](https://doi.org/10.1002/art.34473), indexed in Pubmed: [22553077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553077/).
54. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9): 1151–1159, doi: [10.1136/annrheumdis-2018-214819](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819), indexed in Pubmed: [31383717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383717/).
55. Payne JA. postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J*. 1894; 4: 223–239.
56. Bettley FR, Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*. 1951; 2(6687): 755–758, doi: [10.1016/s0140-6736\(51\)91643-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)91643-1), indexed in Pubmed: [14874500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14874500/).
57. Lewis HM, Frumess GM. Plaquenil in the treatment of discoid lupus erythematosus; a preliminary report. *AMA Arch Derm*. 1956; 73(6): 576–581, doi: [10.1001/archderm.1956.01550060046009](https://doi.org/10.1001/archderm.1956.01550060046009), indexed in Pubmed: [13312658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13312658/).
58. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949; 8(2): 97–104, doi: [10.1136/ard.8.2.97](https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97), indexed in Pubmed: [18623812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623812/).
59. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD, et al. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med*. 1964; 63(6): 537–550, indexed in Pubmed: [14155443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14155443/).
60. Dubois EL. Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med*. 1954; 93(5):

- 667–672, doi: [10.1001/archinte.1954.00240290025003](https://doi.org/10.1001/archinte.1954.00240290025003), indexed in Pubmed: [13147587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13147587/).
61. Austin H, Klippel J, Balow J, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314(10): 614–619, doi: [10.1056/nejm198603063141004](https://doi.org/10.1056/nejm198603063141004).
62. Miescher PA, Riethmueller D. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Semin Hematol*. 1965; 2: 1–28, indexed in Pubmed: [14268735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14268735/).
63. Cruchaud A, Pometta D, Rouso C, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with antimetabolites. Relations between the clinical course and immunological reactions. *Helv Med Acta*. 1967; 34(1): Suppl:141–Suppl:142, indexed in Pubmed: [5301522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5301522/).
64. Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräff A, et al. Catastrophic systemic lupus erythematosus with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126(37): 998–1001, doi: [10.1055/s-2001-17109](https://doi.org/10.1055/s-2001-17109), indexed in Pubmed: [11555773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11555773/).
65. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(16): 1156–1162, doi: [10.1056/NEJM200010193431604](https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431604), indexed in Pubmed: [11036121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11036121/).
66. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57(2): 235–244, doi: [10.1053/j.ajkd.2010.08.036](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.036), indexed in Pubmed: [21177013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177013/).
67. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9767): 721–731, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2), indexed in Pubmed: [21296403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296403/).
68. String of successful trials in SLE: have we cracked the code? *Lupus Science & Medicine* [Internet]. <https://lupus.bmj.com/content/7/1/e000380> (26.11.2020).