

# 綜論全身性紅斑性狼瘡及 2019 年歐洲抗風濕病聯盟暨 美國風濕病醫學會治療指引

黃雅君 翁孟玉

國立成功大學醫學院附設醫院 過敏免疫風濕科

## 摘 要

全身性紅斑性狼瘡乃一好發在育齡期女性的自體免疫疾病，因補體系統的活化及免疫複合體的沉積而導致全身性複雜多變的症狀，包含皮膚黏膜、關節、肋膜肺臟、心血管、胃腸道、腎臟、神經系統及周邊血液等侵犯表現；自體免疫抗體檢查在診斷扮演不可或缺的角色。除了需與其他疾病作詳細鑑別之外，確診仰賴臨床醫師的專業判斷。由於各器官侵犯表現特異，2019 年歐洲抗風濕病聯盟暨美國風濕病醫學會提出更新版紅斑性狼瘡治療指引，同年亦提出對狼瘡腎炎及抗磷脂質症候群的治療指引。本文將紅斑性狼瘡之流行病學、病生理機轉、臨床表現、診斷及 2019 年最新治療建議做一系統性文獻回顧及整理。

**關鍵詞：**全身性紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus)  
皮膚型紅斑性狼瘡 (Cutaneous lupus erythematosus)  
神經精神性狼瘡 (Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus)  
狼瘡腎炎 (Lupus nephritis)  
抗磷脂抗體症候群 (Antiphospholipid syndrome)

## 前 言

全身性紅斑性狼瘡為一好發於育齡期女性之自體免疫疾病，病生理機轉至今尚未完全明瞭。因其臨床病程複雜多變且難以預測，其影響器官之範圍及嚴重度個體間相異甚大，因而有「偉大的模仿者」、「千面女郎」之別稱。自從 2007 年歐洲抗風濕病聯盟提出全身性紅斑性狼瘡治療指引以來，十多年間不斷有新的文獻闡明如何針對紅斑性狼瘡的各項器官表現做到達標治療 (treat to target)。2019 年歐洲抗風濕病聯盟對狼瘡腎炎及全身性紅斑性狼瘡更新其治

療指引<sup>1,2</sup>，並對其常見共病 -- 抗磷脂質症候群提出治療建議<sup>3</sup>，旨為緩解疾病活動度、減少器官機能損傷及避免活性復發。本文將針對紅斑性狼瘡之流行病學、病生理機轉、臨床表現、診斷及最新治療建議做一系統性文獻回顧。

## 盛行率及發生率

台灣的全民健保資料庫研究顯示，全身性紅斑性狼瘡發病率男女比約為 1:7.3，在疾病好發年齡層 (年紀介於 13-50 歲) 之男女比為 1:8.8，而在 50 歲以上之男女比則逐年遞減<sup>4</sup>，此結果與世界各國之研究結果相近。紅斑性狼

瘡之疾病盛行率及發生率則因人種而異，國外研究指出在亞裔及拉丁美洲裔中盛行率較其他人種為高。根據 2010 年全民健保資料庫，紅斑性狼瘡在台灣的盛行率逐年遞增，約為 29.46-79.42/100,000 (每十萬人)，年平均發生率約為 4.22-6.2/100,000 (每十萬人)<sup>5</sup>。

## 病生理機轉

全身性紅斑性狼瘡的病生理機轉尚未完全明瞭。目前已知個體若存在與狼瘡相關的基因變異，再加上特定環境觸發因子(表一)的刺激，會產生一連串反應包含：促使非特異免疫系統產生第一型干擾素 (type I interferon, IFN)、增加自體抗原呈現、以及促進特異免疫系統活化等。第一型干擾素由漿細胞樣樹突細胞 (plasmacytoid dendritic cell) 分泌，其功能之一為影響骨髓樹突細胞 (myeloid dendritic cell) 的抗原呈現能力，促進自體反應性 T 淋巴球 (self-reactive T cell) 活化及 B 淋巴球分化；另外也導致 B 細胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF) 過度表現，進而產生致病性自體免疫抗體<sup>6,7</sup>。自體免疫抗體與可溶性抗原結合後會形成免疫複合體 (immune complex) 沉積在血管周邊，進一步活化補體系統，產生系統性發炎反應及造成組織細胞損傷<sup>8</sup>。

## 各器官侵犯表現及相關實驗室數據

全身性紅斑性狼瘡的臨床表現千變萬化，如何正確診斷乃臨床醫師面臨之一大挑戰。根據世代研究統計顯示，紅斑性狼瘡診斷時最常出現的症狀前三名依序為全身性症狀 (constitutional symptoms) 如發燒、疲倦、體重減輕等、皮膚侵犯如雙頰紅斑、以及關節疼痛或發炎<sup>9-12</sup>。但任何器官侵犯的病癥都可能是紅斑性狼瘡發病的初始表現。以下根據全身性紅斑性狼瘡在各器官的表現及相關實驗室數據予以描述。

### 一、皮膚黏膜侵犯

#### (一)特異性表現 (lupus-specific lesion)

約有八到九成的紅斑性狼瘡病患會有皮膚

黏膜侵犯，且其表現極為變化多端。根據病灶的型態可以分為特異性或非特異性，其中特異性症狀又以病程分為急性、亞急性、及慢性。其中急性特異性症狀可分為局部及全身型，急性局部特異性病灶即包含典型雙頰紅斑 (malar rash)，俗稱「蝴蝶斑」，且其特徵為不超過法令紋 (nasolabial fold sparing)；亞急性特異性症狀為環形紅斑 (annular rash) 及丘疹鱗屑性病灶 (papulosquamous rash)；慢性特異性症狀為盤狀紅斑 (discoid rash)、深部狼瘡 (lupus profundus or panniculitis)、腫脹性狼瘡 (lupus tumidus)、以及凍瘡型狼瘡 (chilblain lupus erythromatosus)。

#### (二)非特異性表現

其他可能出現之非特異性症狀包括：白細胞破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis)、網狀青斑 (livedo reticularis)、非癩痕性禿髮 (nonscarring hair loss)、雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)、移行性紅斑 (erythema multiforme)……等<sup>13,14</sup>。

#### (三)光敏感性 (photosensitivity)

陽光中的紫外線是目前已知會誘發紅斑性狼瘡活性的環境因子。約有九成的病患在曝曬陽光後 1-2 週內皮膚會產生特異或非特異性表現，且症狀可能持續幾週到幾個月<sup>15</sup>。有部份狼瘡病患也可能同時出現皮膚以外的其他系統性症狀。

表一：誘發紅斑性狼瘡的環境因子<sup>8</sup>

確定 (Definite)
• 紫外線 B
極有可能 (Probable)
• 雌激素及催乳激素
• Epstein-Barr 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)
• 藥物 (如 Procainamide, Hydralazine, Quinidine)
可能 (Possible)
• 苜蓿芽或其他含刀豆胺酸 (canavanine) 之食物
• 維生素 D 缺乏
• 吸菸
• 烴類化合物 (Hydrocarbon)
• 人類反轉錄病毒及內生性反轉錄因子
• 細菌產生之內毒素 (endotoxin)，亦即脂多醣 (lipopolysaccharide)

#### (四) 口腔黏膜病灶

紅斑性狼瘡的黏膜侵犯以急性發作的口腔病灶作為代表，常分布於硬軟顎處，其外觀為紅斑、出血點、糜爛性外觀或潰瘍，大部分為無痛性。

#### 二、肌肉骨骼侵犯

關節侵犯在全身性紅斑性狼瘡極為常見。典型的侵犯表現呈對稱分布在手部小關節、手腕、及膝蓋，其症狀大多為輕微的關節疼痛或發炎。另外一類表現為關節脫位及韌帶鬆弛，外觀也會有擬似關節破壞變形的表現，但實際影像學上並沒有骨頭侵蝕的證據，稱為 Jaccoud's deformity。

#### 三、肋膜、肺臟侵犯

紅斑性狼瘡的肺部侵犯以肋膜炎 (pleuritis) 最為常見，約有一半的病患會出現此類症狀。肋膜炎的典型症狀為隨著吸氣而加重的肋膜疼痛 (pleuritic pain)，可能伴有少量發炎性的雙側胸水，但在少數情況下也可能出現大量肋膜積液而導致呼吸困難。實驗室數據可看到 C 反應蛋白隨之升高<sup>16,17</sup>。其他肺部症狀包含急性肺泡炎 (acute pneumonitis)、瀰漫性肺泡出血 (diffuse alveolar hemorrhage)、及肺動脈高壓 (pulmonary hypertension)。其中瀰漫性肺泡出血為紅斑性狼瘡急症，死亡率極高，症狀為呼吸急促及可能伴隨咳血等症狀，實驗室數據發現血紅素下降，在胸部 X 光或是電腦斷層可看到肺泡型的浸潤。肺功能檢查可發現一氧化碳肺彌散量 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 增加，然而此時病患因為呼吸較喘，通常無法配合吹氣檢查。支氣管鏡檢查為另一重要的鑑別診斷工具，可取得支氣管沖洗液檢體以排除感染及確診瀰漫性肺泡出血。

#### 四、心血管侵犯

心包膜炎為最常見的相關心血管侵犯診斷，在狼瘡病患終其一生的盛行率約為 50%，典型症狀為隨著身體前傾而緩解的前胸刺痛

感<sup>18</sup>。大部分因心包膜炎而產生的積水量並不多，但也有可能發生因大量發炎性積水導致的心包填塞 (cardiac tamponade)，臨床以低血壓、心搏過速、頸靜脈怒張 (jugular vein engorgement)、呼吸困難等急性症狀表現。心電圖會看到廣泛性 ST 段上升，若積水量較多則有可能看到低電壓 (low voltage) 及交替波 (electrical alternans)。心包膜積水及心包填塞的確診仰賴心臟超音波檢查。其餘狼瘡相關的心血管表現包含心肌炎、利-薩二氏心內膜炎 (Libman-Sacks endocarditis) 以及早發性冠狀動脈疾病。

#### 五、胃腸道侵犯

紅斑性狼瘡的病患約有四成左右會有腹痛的主訴，需先排除是否為藥物副作用或感染等造成，同時必須注意可能因類固醇的使用，導致病程不典型而拖延診斷<sup>19</sup>。紅斑性狼瘡可能造成腹膜炎、腸系膜血管炎、小腸假性阻塞、及蛋白質流失腸病變等。其中腸系膜血管炎為罕見急症，腹部電腦斷層為早期診斷最有利的工具，藉由看到過度充血的腸系膜血管所產生的梳子狀徵象 (comb sign) 及腸壁變厚的雙空洞狀徵象 (double-halo sign) 可確診<sup>20</sup>，須小心病程進展為缺血性腸炎及腸穿孔。

#### 六、腎臟侵犯

狼瘡病患終生腎臟侵犯的盛行率約為五成，可能併發器官衰竭甚至死亡<sup>21,22</sup>。依嚴重程度不等，包含無症狀血尿 / 蛋白尿、腎病症候群、急進性腎小球腎炎 (rapid progressive glomerulonephritis, RPGN) 等。常見臨床症狀包含尿中有泡泡及下肢水腫，也可能進展至肺水腫而導致呼吸困難。實驗室數據可發現有意義的蛋白尿 (尿蛋白流失量一天超過 500 毫克)，可能伴隨肌肝酸升高、低白蛋白血症、高血脂、及顯微鏡下血尿。腎臟切片可幫助確診及分型 (表二) 並與預後及治療相關<sup>23</sup>。紅斑性狼瘡的病患應長期規則追蹤是否出現蛋白尿、血尿、高血壓、下肢水腫等現象，可幫助早期偵測腎臟侵犯。



## 七、神經系統侵犯

神經精神性狼瘡的症狀極為多樣，美國風濕病醫學會曾將臨床神經學表現，粗分為中樞神經系統及周邊神經系統兩大類(表三)<sup>24</sup>。目前已知造成紅斑性狼瘡神經侵犯的危險因子包含：狼瘡疾病活性控制不佳、過去曾有狼瘡相關神經系統侵犯的病史、以及抗磷脂抗體的存在<sup>25</sup>。由於沒有任何實驗室數據或腦部影像學檢查具有足夠的敏感性或特異性來確診神經精神性狼瘡，因此需要詳細病史詢問、狼瘡活性評估、必要時安排腦脊髓液穿刺及腦部核磁共振來排除可能的鑑別診斷，包含感染、腦梗塞或

表二：2003年國際腎臟病協會 / 腎臟病理學會狼瘡腎炎分型<sup>23</sup>

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	腎間質細胞腎絲球炎 (mesangial proliferative lupus nephritis)
Class III	增生性腎絲球炎 (Focal lupus nephritis)
Class IV	增生性腎絲球炎 Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis
Class V	膜性狼瘡腎炎 (Membranous lupus nephritis)
Class VI	硬化性狼瘡腎炎 (Advanced sclerosing lupus nephritis)

表三：神經精神性狼瘡症候群分類 (24)

中樞神經系統	周邊神經系統
無菌性腦膜炎	急性多發性神經炎，或稱格林-巴利症候群 (Guillain-Barre syndrome)
腦血管疾病	自律神經疾病
去髓鞘症候群	單一神經病變或多發性單神經病變
頭痛	重症肌無力
動作障礙	臂神經叢或腰神經叢病變
脊髓病變	顛神經病變
癱瘓	多發性神經病變
急性混亂狀態	
焦慮疾患	
認知功能失調	
情緒障礙	
精神症狀	

出血、代謝性腦病變、精神疾病、及其他自體免疫疾病如多發性硬化症或視神經脊髓炎等。

## 八、血液系統侵犯

常見的血液學表現包含白血球低下、正球性貧血、及血小板低下。白血球低下的定義一般為小於 4000/uI，但因為各醫療院所之檢驗正常範圍有所差異，應由臨床醫師判定數值是否符合低下標準。狼瘡病患的正球性貧血可能因慢性發炎或周邊血液中的抗體破壞血球所導致，後者又稱為自體免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)，實驗室數據上暗示溶血存在的證據包括：間接型高膽紅素血症、乳酸脫氫酶上升、及血紅素結合蛋白 (haptoglobin) 低下；若再加上直接庫氏試驗 (direct Coombs' test) 陽性及在周邊血液抹片看到球狀紅血球 (spherocyte) 則可確定為自體免疫性溶血；但若庫氏試驗陰性且血液抹片看到碎裂紅血球 (schistocyte or fragment cell)，則要考慮微血管內溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)，並排除另一狼瘡相關急症：血栓性血小板減少性紫癍 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)。狼瘡病患的血小板低下主要為自體免疫抗體攻擊血小板上的糖蛋白 (glycoprotein IIb/IIIa) 所導致，其病理機轉與特發性血小板低下紫斑症 (idiopathic immune thrombocytopenia, ITP) 類似。

## 血清免疫學表現

### 一、抗核抗體 (antinuclear antibody, ANA)

抗核抗體陽性為 2019 年紅斑性狼瘡分類標準中診斷的必要條件，且價數須至少為 1:80 倍<sup>26</sup>。目前抗核抗體的檢測黃金標準為利用人類鱗狀上皮細胞 (human epithelial cell, Hep-2 cell) 作為受質進行間接免疫法分析 (indirect immunofluorescence analysis, IFA)，診斷紅斑性狼瘡敏感度高達 95%。未患有自體免疫疾病的老年人也可能出現低價數的抗核抗體陽性反應<sup>27</sup>。

### 二、補體低下 (hypocomplementemia)

在紅斑性狼瘡的致病機轉中，免疫複合體

的產生會導致補體消耗進而導致補體低下，也能反映疾病的活性。然而有部分狼瘡病患天生補體較低，因此必須同時檢測 C3、C4 兩種補體蛋白來確定為先天補體不足或是因疾病活性導致的消耗。

### 三、狼瘡相關特異性抗體

紅斑性狼瘡特異性抗體包含抗雙股螺旋 DNA 抗體 (anti-dsDNA Ab)、抗史密斯抗體 (anti-SmithAb)、抗核糖體 P 抗體 (anti-Ribosomal P Ab)，其他相關抗體包含 anti-U1RNP Ab, anti-SSA/SSB Ab，及抗磷脂質抗體 (anti-phospholipid Abs)。自體免疫抗體的出現除了幫助診斷紅斑性狼瘡之外，也與特定器官侵犯相關 (表四)<sup>28,29</sup>。

## 2019 年全身性紅斑性狼瘡診斷分類標準

過去對全身性紅斑性狼瘡的分類除了 1997 Revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus<sup>30</sup> 及 2012 Systemic lupus international collaborating clinic (SLICC) criteria for classification of systemic lupus erythematosus<sup>31</sup>，2019 年歐洲抗風濕病聯盟及美國風濕病醫學會聯合提出新的分類標準<sup>26</sup> (表五)，以抗核抗體效價至少 1:80 倍作為基本門檻，符合特定臨床及免疫學條件採取計分，總分大於等於 10 分即可分類為全身性紅斑性狼瘡。

## 2019 年全身性紅斑性狼瘡治療指引

### 一、治療目標

全身性紅斑性狼瘡的治療目標應致力於達到疾病緩解或低活動度、預防全身器官侵犯

或再復發、及盡可能維持最低劑量的類固醇使用。紅斑性狼瘡復發的治療為根據被侵犯器官的嚴重程度而調高或轉換類固醇或免疫抑制劑的劑量及種類。

### 二、全身性紅斑性狼瘡的治療

#### (一) 羥氯奎寧 (hydroxychloroquine)

羥氯奎寧為免疫調節劑，除了能預防全身性紅斑性狼瘡復發，也可降低不可逆器官損傷、血栓形成、及骨質流失的機率，且懷孕的婦女可安全使用<sup>32</sup>，因此為治療紅斑性狼瘡不可或缺的藥物。羥氯奎寧的主要副作用為視網膜病變，其危險因子包括長期服用、高劑量、慢性腎衰竭、及過去有視網膜疾病史等<sup>33</sup>。因此除對羥氯奎寧過敏或視網膜病變等禁忌症外，建議所有狼瘡病患常規服用，每天使用劑量不超過 5 毫克 / 每公斤體重<sup>34</sup>，且用藥五年之後建議每年接受眼底鏡檢查。

#### (二) 糖皮質類固醇

類固醇可以提供快速的症狀改善或緩解，然而長期使用會造成許多副作用如骨質疏鬆、心血管疾病、代謝症候群、感染等<sup>35-38</sup>，應避免持續使用類固醇或將劑量盡可能降至培尼皮質醇 (prednisolone) 每天 7.5 毫克以下 (或其他同等效力之類固醇)。因此臨床上，疾病進展迅速且威脅器官功能或生命的情形下，在排除感染之後，可靜脈注射脈衝甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone 250 毫克 -1000 毫克 / 天，靜脈注射三天)，以有效控制疾病活性，或許可以更快速的將長期口服類固醇劑量調降甚至停用<sup>39,40</sup>。

表四：紅斑性狼瘡的自體免疫抗體及相關臨床重要性<sup>28, 29</sup>

自體免疫抗體	抗體盛行率	特異性及臨床相關表現
Anti-dsDNA Ab	60%	對紅斑性狼瘡有 95% 的特異性；與疾病活性相關；與狼瘡腎炎的發生相關
Anti-Smith Ab	20%-30%	對紅斑性狼瘡有 99% 的特異性
Anti-U1RNP Ab	30%	與狼瘡腎炎的發生有負相關
Anti-Ribosomal P Ab	14%	對紅斑性狼瘡有 90% 的特異性，與神經精神侵犯的表現相關
Anti-SSA/SSB Ab	20%-30%	與乾燥症、新生兒狼瘡、及先天性房室傳導阻滯相關
Anti-phospholipid Abs	30%	與血管栓塞及懷孕併發症相關

表五：2019 歐洲抗風濕病聯盟暨美國風濕病醫學會全身性紅斑性狼瘡分類標準<sup>(26)</sup>

必要門檻：抗核抗體效價以人類鱗狀上皮細胞做免疫分析至少 1:80 倍			
↓			
若未達標，則排除紅斑性狼瘡；若效價符合標準，則進一步計算分數			
↓			
計算分數條件：			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 表列條件若能以紅斑性狼瘡以外的疾病解釋且更為合理，則不列入計分。</li> <li>2. 表列條件若能歸因於紅斑性狼瘡，則曾經出現一次即可列入計分。</li> <li>3. 紅斑性狼瘡分類標準：至少符合一項臨床條件且總分<math>\geq 10</math>分。</li> <li>4. 表列條件不須同時符合。</li> <li>5. 各條件類別只納入該項目中最高分數者計分。</li> </ol>			
臨床條件類別	分數	血清免疫學條件類別	分數
系統性表現		抗磷脂質抗體	
發燒	2	Anti-Cardiolipin 或 Anti- $\beta$ 2GP1 antibodies 或 Lupus anticoagulant	2
血液學表現		補體蛋白	
白血球低下	3	C3 或 C4 低下	3
血小板低下	4	C3 及 C4 皆低下	4
自體免疫性溶血性貧血	4		
神經精神性表現		狼瘡特異性抗體	
譫妄	2	Anti-dsDNA Ab 或 Anti-Smith Ab	6
精神症狀	3		
癲癇	5		
黏膜皮膚表現			
非癩痕性禿髮	2		
口腔潰瘍	2		
亞急性皮膚表現或盤狀紅斑	4		
雙頰紅斑	6		
漿膜性表現			
肋膜積水或心包膜積水	5		
急性心包膜炎	6		
肌肉骨骼表現			
關節症狀	6		
腎臟表現			
尿蛋白大於每天 500 毫克	4		
腎臟切片為第二或第五型狼瘡腎炎	8		
腎臟切片為第三或第四型狼瘡腎炎	10		
若總分 $\geq 10$ 分，則可分類為全身性紅斑性狼瘡。			

### (三) 免疫抑制劑

使用免疫抑制劑的目的為控制疾病活性，並預防狼瘡復發。然而其選用需考量病患臨床表現、年紀、生育能力、藥物安全性及價錢等因素。若病患常規使用奎寧及類固醇仍無法有效降低疾病活性，且無嚴重並迅速進展的器官侵犯，可優先考慮甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 或硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 作為第一線免疫抑制劑。此兩種藥物國內外已累積大量臨床使用經驗且副作用相對較少<sup>41,42</sup>，其中 AZA 可安全使用於懷孕的紅斑性狼瘡病患。黴酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 對狼瘡腎炎及腎臟以外的狼瘡症狀有良好療效，但對神經精神性症狀的治療較無角色<sup>43-45</sup>。2017 年歐洲的隨機對照試驗比較了 240 位紅斑性狼瘡病患使用 MMF 或 AZA 的療效，結論證實 MMF 對降低整體疾病活性及預防復發其效果皆優於 AZA<sup>46</sup>，但使用上仍需考慮其致畸胎性及相對較高的藥費。環磷醯胺 (cyclophosphamide, CYC) 被使用在威脅到重要器官的狼瘡表現，特別是腎、心血管、及神經學侵犯；也可當作其他器官侵犯復發後的救援療法 (rescue therapy)。使用前應將副作用如不孕<sup>47-49</sup>、感染<sup>50</sup>、及癌症<sup>51</sup> 納入評估。

### (四) 生物製劑

奔麗生 (Belimumab) 機轉為抑制 B 細胞活化因子 (B cell activating factor)，用於治療對第一線治療反應不佳的狼瘡腎外表現，或是無法調降口服類固醇劑量的患者。對 Belimumab 有治療反應的族群特徵為疾病活性高、培尼皮質醇每天使用大於 7.5 毫克、補體低下、及高效價抗雙股 DNA 抗體；其中以皮膚及肌肉骨骼侵犯和血清免疫學的改善最為顯著<sup>52-54</sup>。

莫須瘤 (Rituximab, RTX) 與 B 細胞上的抗 CD20 抗原專一性結合，促使 B 細胞凋亡。目前主要用於嚴重狼瘡腎炎或其他器官侵犯復發的適應症外使用，使用時機為先前對至少一種免疫抑制劑或生物製劑治療反應不佳<sup>55-58</sup>。以狼瘡腎炎為例，若病患已接受過第一線治療 (CYC 或 MMF) 反應不佳或再復發，則可考慮使用 Rituximab<sup>57,59</sup>。

### 三、紅斑性狼瘡各器官侵犯治療：

#### (一) 皮膚侵犯

對於紅斑性狼瘡的皮膚侵犯，強烈建議做好紫外線防護及戒菸<sup>60-62</sup>。第一線治療為局部塗抹類固醇及鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitors, CNI) 藥膏及口服經氯奎寧，若皮膚症狀較嚴重則加上口服或靜脈注射類固醇<sup>63,64</sup>；有視網膜病變的病患，則以奎納克林 (quinacrine) 替代經氯奎寧。臨床上約有四成的病患對於上述治療反應不如預期，二線治療選擇包括 methotrexate<sup>41,65</sup>、二胺苯磺 (dapsone)、或視黃醇 (retinoids)；若出現副作用或無效則考慮後線治療如 mycophenolate mofetil<sup>66,67</sup>、Belimumab 或 Rituximab。沙利竇邁 (thalidomide) 對狼瘡各種皮膚表現皆有療效<sup>68,69</sup>，但考量其致畸胎性、產生多發性神經病變、及停藥後易復發皮膚侵犯的風險，目前僅定位於用過多種免疫抑制劑仍治療失敗的救援療法。

#### (二) 神經精神性侵犯

神經精神性侵犯的治療取決於背後成因：自體免疫導致的發炎或血栓形成引起的梗塞<sup>25,70</sup>。前者應以類固醇或免疫抑制劑治療，後者則與抗磷脂抗體的存在相關，建議使用抗凝血劑或溶血栓藥物<sup>71-75</sup>。臨床上可輔以腦部影像檢查及腦脊髓液分析來協助診斷，難以鑑別時，治療可考慮雙管齊下，同時抑制發炎及對抗血栓形成。在發生腦血管疾病的狼瘡病患，急性期治療應比照一般病患處理；若病患體內並無抗磷脂質抗體及其他心血管危險因子，或是臨床上反覆發作神經侵犯，則除了控制整體狼瘡疾病活性之外，應考慮使用免疫抑制劑<sup>76</sup>。另外也應根據病患症狀給予對應藥物，例如抗精神病用藥、抗焦慮用藥……等。

#### (三) 血液學侵犯

狼瘡引起的嚴重血小板低下 (定義為小於 30000/每立方毫米)，第一線治療為中高劑量類固醇或靜脈注射脈衝 methylprednisolone 三天，合併免疫抑制劑使用 (azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide)；須注意可能產



生骨髓抑制的副作用)。若病患對高劑量類固醇反應不佳或同時合併感染，則應評估是否靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)。當血小板低下持續無法獲得改善 (定義為小於 50000/每立方毫米)，則考慮後線免疫抑制劑如 cyclophosphamide 或 Rituximab。脾臟切除術或血小板生成素受體致效劑 (thrombopoietin receptor agonists) 的使用建議保留為最後線治療<sup>77,78</sup>。自體免疫性溶血性貧血較為少見，治療選擇如同血小板低下。白血球低下相當常見，但甚少需要治療，且須排除其他可能因素如藥物副作用。

#### (四)腎臟侵犯

根據 2019 年歐洲抗風濕病聯盟暨歐洲腎臟協會 – 歐洲透析和移植協會共同提出的狼瘡腎炎治療指引，建議每天尿蛋白流失大於 500 毫克或不明原因腎功能變差的狼瘡病人接受腎臟切片<sup>2</sup>。病理判讀依據 2003 年國際腎臟病協會 / 腎臟病理學會提出的狼瘡腎炎分類<sup>23</sup>，目前建議第三、四型狼瘡腎炎 (不論有無合併第五型狼瘡腎炎) 接受免疫抑制劑治療。治療策略包括誘導療法 (induction therapy) 及後續的維持療法 (maintenance therapy)：誘導療法的免疫抑制劑選擇包含 cyclophosphamide 或 mycophenolate mofetil，同時合併脈衝類固醇；在白種人使用低劑量 cyclophosphamide (CYC 500 毫克每次間隔兩週施打，共打六劑) 不但可以達到跟使用高劑量 (CYC 500 毫克到 750 毫克 / 體表面積每平方公尺每個月施打，共打六劑) 同等的療效，且性腺毒性的副作用較低<sup>49,79,80</sup>；但在亞洲人的效果如何未明。MMF 建議劑量為每天 2 克至 3 克。高劑量 CYC 誘導療法則被建議使用在腎衰竭高風險的狼瘡病患，包含腎絲球過濾率下降、腎臟病理切片發現腎絲球有新月病灶形成 (crescents)、小動脈管壁纖維蛋白樣壞死 (fibrinoid necrosis)、或嚴重的腎間質發炎 (severe interstitial inflammation) 等<sup>81,82</sup>。針對純粹第五型狼瘡腎炎患者，建議在已使用血管張力素 I 型轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 及血管緊張素受體阻滯劑 (angio-

tensin receptor blockers, ARB) 三個月，但仍表現重度蛋白尿的病患，可使用脈衝類固醇合併 MMF (每天 2 克至 3 克)。對於第三、四、五型的狼瘡腎炎患者，誘導療法的替代選擇可合併使用較低劑量的 MMF 及口服 calcineurin inhibitors<sup>83-85</sup>。後續維持療法可考慮 MMF (每天 1 克至 2 克) 或 AZA (2mg/Kg/day)，使用前者的腎炎復發率較低<sup>86,87</sup>。狼瘡腎炎的共同治療目標首要為維持或改善腎功能，及降低尿蛋白流失 (治療第三個月減少 25% 的尿蛋白，第六個月減少 50% 的尿蛋白，第十二個月尿蛋白降至每天 500 毫克至 700 毫克)。若治療反應不佳或腎炎復發，後線治療可考慮 Rituximab。

#### 四、相關共病

##### (一)抗磷脂抗體症候群

根據 2019 年歐洲抗風濕病聯盟對抗磷脂抗體症候群的建議<sup>3</sup>，對於有抗磷脂質抗體陽性表現，但沒有臨床症狀如血管栓塞或懷孕併發症的狼瘡病患，可評估給予奎寧及<sup>88</sup>低劑量阿斯匹靈 (low dose Aspirin, LDA) 作為初級預防，減少第一次血栓事件發生的風險<sup>89</sup>。合併抗磷脂抗體症候群的狼瘡病患，則應長期處方抗凝血劑華法林 (Warfarin) 作為次級預防：針對靜脈血栓的病患，凝血功能標準訂在 INR 區間 2-3，將區間拉高至 3-4 並無好處<sup>90-94</sup>；動脈血栓的病患，則應綜合評估其栓塞及出血的風險後決定 INR 目標為 2-3 或 3-4。先前隨機試驗發現拜瑞妥 (Rivaroxaban) 在抗磷脂抗體症候群的病患作為次級預防，與 Warfarin 相比之下有較高的血栓發生事件<sup>95</sup>；因此對紅斑性狼瘡合併抗磷脂抗體症候群的病患不建議第一線使用新型口服抗凝血藥物作為次級預防。

##### (二)感染症

紅斑性狼瘡病患的感染症與免疫治療及本身疾病活性相關：前者包含使用高劑量類固醇、CYC、MMF、RTX 等；後者則來自白血球數量減少及腎病症候群導致的免疫球蛋白低下<sup>96-98</sup>。為了預防感染發生，狼瘡病患應在疾病活性控制良好的狀況下，接受季節性流感及肺



炎鏈球菌疫苗注射<sup>99,100</sup>。早期迅速的診斷及治療感染症極為重要，臨床上可使用順序器官衰竭評估分數 (quick SOFA, qSOFA) 來協助評估，包含：收縮壓小於 100 毫米汞柱、呼吸速率大於 22 下 / 每分鐘、及意識改變。此分數可幫助臨床醫師及早辨認出嚴重感染、死亡率較高的病患。

### (三) 心血管疾病

全身性紅斑性狼瘡為發生心血管疾病的獨立因子，可能原因包含疾病導致的慢性發炎、狼瘡腎臟侵犯、合併抗磷脂抗體表現、使用類固醇等<sup>101-103</sup>。對紅斑性狼瘡患者使用低劑量阿斯匹靈作初級預防可以減少心血管疾病的發生率<sup>104,105</sup>；而降血脂藥物作為初級預防並沒有顯著的臨床效益，因此不建議常規使用在無血脂異常的狼瘡病患<sup>106,107</sup>。對臨床醫師而言，應就病患之年紀、症狀、狼瘡侵犯器官種類、自體免疫抗體表現、及是否合併其他慢性疾病及用藥來作整體的評估及追蹤。

## 結語

診斷及治療全身性紅斑性狼瘡為臨床醫師一大挑戰。本文就全身性紅斑性狼瘡之流行病學、致病機轉、臨床表現、診斷、及 2019 年最新的國際治療指引作一系統性回顧及整理，希望能幫助臨床醫師對此多變的疾病診斷及其治療原則有基本的認識。

## 參考文獻

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-23.
3. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-304.
4. 陳宣羽、徐均宏。探討我國全身性紅斑性狼瘡患者性別比及好發年齡層分析。 *健康管理學刊*. 2020;18.
5. Chuang TH, Lin KC, Gau ML. Validation of the braden self-help model in women with systemic lupus erythematosus. *J Nurs Res* 2010;18(3):206-14.
6. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:34-9.
7. Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med* 2017; 376(17):1615-26.
8. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology 2017;44(6):1329-31.
9. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21(1):55-64.
10. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA* 1964;190(2):104-11.
11. Hochberg MC BR, Ahearn JM. Systemic lupus erythematosus: a review of the clinico-laboratory features and immunopathogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985;64:10.
12. Vitali C WB, D A Isenberg, J S Smolen, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):541-7.
13. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4(4):471-5.
14. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6(2):84-95.
15. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel-Koomen CA. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003;149(1):131-7.
16. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus* 2005;14(10):822-6.
17. ter Borg EJ HG, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990.
18. Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *The American Journal of Cardiology* 1990;65(16): 1145-8.
19. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1980;9(4):237-47.
20. Ko SF, Lee TY, Cheng TT, et al. CT findings at lupus mesenteric vasculitis. *Acta Radiologica* 2016;38(1):115-20.
21. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is

- the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(5):542-5.
22. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2154-60.
  23. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):241-50.
  24. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12): 2074-82.
  25. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2074-82.
  26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400-12.
  27. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1601-11.
  28. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med* 2013;11:98.
  29. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2000;124(1):71-81.
  30. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
  31. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.
  32. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):20-8.
  33. Kim JW, Kim YY, Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY. Risk of retinal toxicity in longterm users of hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 2017;44(11):1674-9.
  34. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453-60.
  35. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1706-13.
  36. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study. *J Rheumatol* 2018;45(1):83-9.
  37. Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(5):836-43.
  38. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(11): 1627-35.
  39. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care & Research* 2018;70(4):582-91.
  40. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmunity Reviews* 2017;16(8):826-32.
  41. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23(3):225-35.
  42. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, et al. Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care & Research* 2013; 65(11):1775-85.
  43. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36(5):329-37.
  44. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38(1):69-78.
  45. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 2016;43(3):552-8.
  46. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1575-82.
  47. Knight JH, Howards PP, Spencer JB, Tsagaris KC, Lim SS. Characteristics related to early secondary amenorrhoea and pregnancy among women diagnosed with systemic lupus erythematosus: an analysis using the GOAL study. *Lupus Science & Medicine* 2016;3(1).
  48. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(1):206-10.
  49. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, Debiève F, Lauwerys

- BR, Houssiau FA. Brief report: The Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-müllerian hormone. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(6):1267-71.
50. Hsu C-Y, Lin M-S, Su Y-J, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology* 2016.
  51. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73(1):138-42.
  52. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of Autoimmunity* 2018;86:1-8.
  53. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71(11):1833-8.
  54. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71(8):1343-9.
  55. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22(14):1489-503.
  56. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015;33(4):449-56.
  57. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Reviews* 2012;11(5):357-64.
  58. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18(9):767-76.
  59. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfrikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24(7):2157-60.
  60. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42(6):983-7.
  61. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(3):389-404.
  62. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):37-48.
  63. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):407-10.
  64. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):54-64, e1-2.
  65. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, Bieber T, Tuting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005;153(1):157-62.
  66. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):717-21 e2.
  67. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1321-7.
  68. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Frances C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):342-50 e4.
  69. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol* 2012;166(3):616-23.
  70. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(6):358-67.
  71. Bortoluzzi A, Padovan M, Farina I, Galuppi E, De Leonardi F, Govoni M. Therapeutic strategies in severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: experience from a tertiary referral centre. *Reumatismo* 2012;64(6):350-9.
  72. Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al. Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study. *Lupus* 2016;25(6):627-36.
  73. Gupta N, Ganpati A, Mandal S, et al. Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: a decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. *Clin Rheumatol* 2017;36(10):2273-9.
  74. Reiner P, Galanaud D, Leroux G, et al. Long-term outcome of 32 patients with chorea and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid antibodies. *Mov Disord* 2011;26(13):2422-7.
  75. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):364-72.
  76. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, et al. EULAR recom-



- mendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1270-8.
77. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 2018; 131(11):1172-82.
  78. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004;240(2):286-92.
  79. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46(8): 2121-31.
  80. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):61-4.
  81. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(5):734-43.
  82. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aस्प्रेवा Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(5):710-5.
  83. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus* 2013;22(11):1135-41.
  84. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):200-7.
  85. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Modern Rheumatology* 2013;24(4): 618-25.
  86. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365(20):1886-95.
  87. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69(12):2083-9.
  88. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus* 2018;27(3):399-406.
  89. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):281-91.
  90. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117(4):303-8.
  91. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(15):993-7.
  92. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.
  93. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):848-53.
  94. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; 93(4):694-9.
  95. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-71.
  96. Chen D, Xie J, Chen H, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. *J Rheumatol* 2016;43(9):1650-6.
  97. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(1):38-45.
  98. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):137.
  99. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
  100. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22.
  101. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(11):1435-41.
  102. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176(8):708-19.
  103. Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016; 15(1):22-37.
  104. Fasano S, Pierro L, Pantano I, Iudici M, Valentini G. Longterm hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin

- may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2017;44(7):1032-8.
105. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9): 1623-30.
106. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):760-5.
107. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis Rheum* 2012;64(1):285-96.

# Systemic Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Classification, and 2019 Updated Recommendation of Managements for Systemic Lupus Erythematosus

Ya-Chun Huang, and Meng-Yu Weng

*Department of Internal Medicine, Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology,  
National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine,  
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that mostly affects women in reproductive age. The complexity of the signs and symptoms of SLE may attribute to the activation of complement system and subsequent immunocomplex deposition in a susceptible subject. Therefore, associated differential diagnosis with other diseases is essential. The clinical classification of SLE remains the challenge for rheumatologists. In 2019, EULAR and ACR published the updated recommendations for management of SLE; the recommendations for the managements of lupus nephritis and antiphospholipid syndrome (APS) were also published last year. In this article, we aim to provide a comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, classification, and updated recommendations published in 2019 of SLE. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 108-120)