Vrednovanje klasifikacijskih kriterija za sistemski eritemski lupus

Bakula, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:331484

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Bakula

Vrednovanje klasifikacijskih kriterija za sistemski eritemski lupus

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Bakula

Vrednovanje klasifikacijskih kriterija za sistemski eritemski lupus

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nada Čikeš

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Nadi Čikeš na velikom strpljenju, stručnoj pomoći i iznimnoj moralnoj podršci tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije. Hvala prof.dr.sc. Anamariji Jazbec na pruženim stručnim savjetima te na velikoj pomoći tijekom statističke obrade podataka. Hvala mojoj obitelji, posebno Mirku, Jakovu, Juraju i Matiji na podršci i strpljenju, hvala mami i tati koji su uvijek uz mene.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1
1.1. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS.....1
1.2. NEPOTPUNI LUPUS.....3
1.3. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI.....5
1.4. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ZA SLE.....6
1.5. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI SLICC.....12
1.6. METODOLOGIJA KLASIFIKACIJE I VALIDACIJA KRITERIJA.....18

2. HIPOTEZA.....21

3. CILJEVI RADA.....22

4. ISPITANICI I POSTUPCI.....23
4.1. LABORATORIJSKI PARAMETRI.....25
4.1.1. Metode za dokazivanje autoantitjela i ukupnog komplementa iz uzoraka seruma.....25
4.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....26

5. REZULTATI.....27
5.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU.....27
5.1.1. Dob i spol bolesnika uključenih u studiju.....27
5.1.2. Prosječno trajanje bolesti i prosječno trajanje SLE.....29
5.2. USPOREDBA ZASTUPLJENOSTI KRITERIJA SLICC I ACR OVISNO O DULJINI TRAJANJA BOLESTI.....30
5.2.1. Rana faza bolesti: početak bolesti prije 5 godina (prvi simptomi 2012.g. i kasnije).....30
5.2.2. Bolesnici s pojavom bolesti prije 10 godina (prvi simptomi 2006. g. - 2011. g.).....32
5.2.3. Bolesnici s pojavom bolesti prije 15 godina (prvi simptomi 2001.g. - 2005. g.).....34
5.2.4. Bolesnici s pojavom bolesti prije 20 godina (prvi simptomi 1995.g. - 2000.g.).....35
5.2.5. Bolesnici s pojavom bolesti prije 25 godina i ranije (skupine s pojavom prvih simptoma 1990.g. - 1994.g. te 1983.g. - 1989.g.).....36
5.3. UKUPAN BROJ KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR.....39
5.4. ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR.....40

5.5. UKUPAN BROJ KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA SLICC.....44
5.5.1. Klinička i imunološka podskupina kriterija SLICC.....45
5.6. ZASTUPLJENOST KRITERIJA SLICC.....47
5.7. PODKRITERIJI KLASIFIKACIJE ACR I SLICC.....50
5.7.1. Kožno-sluznički kriteriji.....50
5.7.2. Serozitis.....52
5.7.3. Neurološka očitovanja bolesti.....53
5.7.4. Bubrežno oštećenje.....55
5.7.5. Antifosfolipidna protutijela.....56
5.7.6. Hematološki kriteriji.....58
5.7.6.1. Hemolitička anemija.....58
5.7.6.2. Leukopenija i limfopenija.....58
5.7.6.3. Trombocitopenija.....59
5.8. REGRESIJSKA ANALIZA KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA.....60
5.8.1. Kriteriji SLICC i ACR analizirani logističkom regresijom na svim bolesnicima.....60
5.8.2. Regresijska analiza kriterija SLICC.....70
5.8.3. Regresijska analiza kriterija ACR.....70
5.9. REGRESIJSKI MODELI ZA ODABRANE KRITERIJE.....71
5.9.1. Postupak *Stepwise* za kriterije SLICC.....71
5.9.2. Postupak *Stepwise* za kriterije ACR.....73
5.9.3. Odabrani modeli testirani postupkom *Stepwise*.....76
5.9.3.1. Oštećenje bubrega, ANA i ADNA.....76
5.9.3.2. Akutne kožne promjene, sinovitis, ANA, aktivnost komplementa.....80

6. RASPRAVA.....82
6.1.OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU - DOB, SPOL, PROSJEČNO TRAJANJE BOLESTI I PROSJEČNO TRAJANJE SLE.....82
6.1.1. Dob i spol bolesnika.....82
6.1.2. Razdoblje potrebno za postavljanje dijagnoze.....84

6.2. USPOREDBA OSJETLJIVOSTI I SPECIFIČNOSTI KLASIFIKACIJSKIH PRAVILA SLICC I ACR.....85
6.3. UKUPAN BROJ I ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR.....87

6.4. UČESTALOST KRITERIJA ACR U BOLESNIKA SLE I NSLE SKUPINE.....88
6.5. UKUPAN BROJ I ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA SLICC.....91
6.6. PODSKUPINE KRITERIJA– RAZLIKE IZMEĐU KLASIFIKACIJE SLICC I ACR...93
6.6.1. Kožno-sluznički kriteriji.....93
6.6.2. Serozitis.....95
6.6.3. Neurološka očitovanja.....95
6.6.4. Bubrežno oštećenje.....97
6.6.5. Antifosfolipidna protutijela.....98
6.6.6. Hematološki kriteriji.....100
6.6.6.1. Hemolitička anemija.....101
6.6.6.2. Leukopenija i limfopenija.....101
6.6.6.3. Trombocitopenija.....102
6.7. REGRESIJSKA ANALIZA.....102

7. ZAKLJUČAK.....105

8. SAŽETAK.....107

9. SUMMARY.....108

10. POPIS LITERATURE.....109

11. ŽIVOTOPIS.....125

POPIS OZNAKA I KRATICA

SLE – sistemski lupus eritematozus (*eng. systemic lupus erythematosus*)

GN – glomerulonefritis

ANA – anti-nuklearna antitijela

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

anti-dsDNA – protutijela protiv dvostruke uzvojnice (*eng. double-stranded; ds*) DNA

ADNA – anti-dsDNA protutijela

ENA – ekstraktabilni nuklearni antigen

anti-Sm – anti-*Smith* protutijela

BILAG – British Isles Lupus Assessment Group

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLAM – Systemic Lupus Activity Measure

ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measurement

LAI – Lupus Activity Index

SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics

ACR - American College of Rheumatology

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (*eng.disease-modifying antirheumatic drug)*

IVIG – intravenski imunoglobulini

TNFα - faktor tumorske nekroze - α

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration Agency)*

NLE – nepotpuni lupus eritematozus

KATZ indeks – indeks težine bolesti

UCTD – nediferencirana bolest vezivnog tkiva (*eng. undifferentiated connective tissue disease)*

aCL – anti-kardiolipinska protutijela

PPAR-γ - peroksisomski proliferator aktivirajući receptor gamma

ACR-1982 – klasifikacjski kriteriji Američkog reumatološkog društva za SLE iz 1982.g.

APS – antifosfolipidni sindrom

anti-β2GPI - anti-β2-glikoprotein I protutijela

ACR-1997 – klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva za SLE iz 1997.g.

BW – bostonski kalibrirani kriteriji (*eng. Boston weighted criteria)*

CART – klasifikacijska i regresijska stabla *(eng. classification and regression trees)*

C – komplement

DLE - diskoidni lupus eritematozus

ACLE - akutni kožni lupus eritematozus

SCLE – subakutni kožni lupus eritematozus

CCLE - kronični kožni lupus eritematozus

aPL - antifosfolipidna protutijela

LAC - lupus antikoagulant

RPR - *rapid plasma reagin*

JSLE – juvenilni sistemski eritemski lupus

LE – lupus eritematozus

MCTD – miješana bolest vezivnog tkiva

HLA – humani leukocitni antigen

ELISA – *enzyme linked immunosorbent assay*

NSLE – skupina bolesnika bez kliničke dijagnoze sistemskog lupusa

PHD – patohistološka dijagnoza

MPGN – mezangioproliferativni glomerulonefritis

FSGN – fokalni segmentalni glomerulonefritis

DPGN – difuzni proliferativni glomerulonefritis

RPGN – rapidno progresivni glomerulonefritis

ROC – *receiver operating characteristic*

AUC (c) – površina ispod ROC-krivulje *(eng. area under the curve)*

OR – omjer šansi *(eng. odds ratio)*

CI – interval pouzdanosti *(confidence interval)*

1. UVOD

1.1. SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

Sistemski eritemski lupus (SLE – prema engl. Systemic Lupus Erythematosus) je kronična autoimuna bolest koja obuhvaća široki spektar kliničkih očitovanja sa zahvaćanjem mnogih organa i tkiva. Etiologija bolesti je zasad nerazjašnjena, no poznato je da genetski i okolišni čimbenici utječu na njen razvoj. Iako mogu oboljeti žene i muškarci svih dobnih skupina, vrlo važan utjecaj na patogenezu ima spol te je bolest učestalija u populaciji žena fertilne dobi. (1-3) Točan mehanizam nije razjašnjen, no poznat je proupalni učinak estrogena koji aktiviraju zrele B-limfocite i T-limfocite. Činjenica je da se bolest češće javlja u životnim razdobljima s višim koncentracijama estrogena (trudnoća, drugi dio menstrualnog ciklusa, terapija oralnim kontraceptivima), pa tako i u muškaraca s višom razinom ženskih spolnih hormona. (4-6) Također, dokazano je da su određeni polimorfizmi receptora za estrogene povezani s kožnim manifestacijma SLE, kognitivnim poremećajima i sinovitisom. (7) SLE je „klasična“ autoimuna bolest čije je obilježje stvaranje autoantitijela i imunokompleksa te njihovo odlaganje u tkiva. Tijek bolesti je relapsno-remitirajući i kulminira oštećenjima uzrokovanim bolešću, kao što su bubrežna insuficijencija, alopecija, kožni ožiljci, eritem, kognitivna disfunkcija, oštećenja srčanih zalistaka, avaskularna nekroza, rupture tetiva, artropatija i osteoporoza. Rana oštećenja dio su kliničke slike bolesti, a kasnija, primjerice infekcije, ateroskleroza i maligniteti, obično su povezana s komplikacijama dugotrajne bolesti i imunosupresivne terapije. Iznimna klinička i imunološka heterogenost bolesti otežava pravovremeno postavljenje dijagnoze, posebice u ranoj fazi, a s time i učinkovito liječenje te je navela dio stručnjaka da lupus promatraju kao sindrom.

Dijagnoza SLE postavlja se na temelju kliničke slike i specifičnih laboratorijskih nalaza, što, zbog karaktera bolesti, često nije jednostavno. SLE može zahvatiti bilo koji organski sustav te se prikazati nespecifičnim simptomima i šarolikom kliničkom slikom. Obično počinje konstitucijskim simptomima (primjerice gubitkom težine, umorom, adinamijom, noćnim znojenjem, febrilitetom), uz koje se najčešće javljaju artralgije i kožne manifestacije. (1-3) Često ga nazivaju „velikim imitatorom“, stoga diferencijalno-dijagnostički uvijek treba razmotriti druge sistemske bolesti vezivnog tkiva, ali i ostale autoimune bolesti te hematološke i druge neoplazme, kao i infekcije. Zbog zahvaćanja središnjeg i perifernog živčanog sustava, potrebno je isključiti, primjerice, multiplu sklerozu ili Guillan-Barréov

sindrom, a u slučaju zahvaćanja bubrega, post-infektivni glomerulonefritis (GN), vaskulitis, membranoproliferativni GN ili Goodpasture-ov sindrom. Serološki testovi pomažu u postavljanju dijagnoze, s obzirom da su neki visoko specifični za SLE. Protutijela usmjerena protiv stanične jezgre (anti-nuklearna antitijela, ANA) pozitivna su u 95% oboljelih od SLE. Doduše, imaju nisku specifičnost te se mogu naći u mnogim drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva, kao i u autoimunom hepatitisu, neoplazmama, infekcijama, a mogu biti pozitivna i u korisnika nekih lijekova, pa čak i u zdravih osoba. Ipak, nalaz negativnog ANA protutijela prisutan je u manje od 3% bolesnika sa SLE. Protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA (anti-dsDNA; ADNA) pozitivna su u oko 70% bolesnika sa SLE, s 95%-tnom specifičnošću. (3) Protutijela za ekstraktibilne nuklearne antigene (ENA) poput anti-histonskih protutijela i anti-Smith (Sm) protutijela su također karakteristična za SLE, prva su česta u lupusu uzrokovanom lijekovima, dok su druga patognomonična za SLE.

Prognoza bolesti danas je, s napretkom terapijskih mogućnosti, znatno bolja nego ranije. Ipak, bolesnici vrlo rijetko postignu produljenu ili kompletnu remisiju bolesti (više od 5 godina bez klinčkih i laboratorijskih znakova SLE, bez terapije) te i dalje značajan broj oboljelih ne reagira zadovoljavajuće na imunosupresivnu terapiju. U SLE, morbiditet i mortalitet je povezan sa samom bolešću, ali i s dugotrajnom terapijom te su infekcije, ateroskleroza i maligniteti najčešći uzroci smrti u ovih bolesnika. (3,8). Postoji nekoliko validiranih sustava kojima se mjeri aktivnost bolesti (BILAG, SLEDAI, SLAM, ECLAM, LAI), (9) dok se oštećenja uzrokovana lupusom mjere SLICC/ACR indeksom oštećenja (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage inde*x). (10)

Primarni cilj liječenja sistemskog lupusa je inducirati i održavati stabilnu remisiju, a uz to i spriječiti komorbiditete uzrokovane bolešću i imunosupresijom. Zbog nedovoljno jasnih patogenetskih mehanizama bolesti već se desetljećima primjenjuje ista terapija za SLE, tek su terapijski protokoli s vremenom poboljšani i njihov učinak optimiziran. Uz glukokortikoide koji su temeljna terapija u SLE, većina bolesnika liječena je antimalaricima. Ovisno o težini bolesti i zahvaćenosti organskih sustava, u liječenju se primjenjuju lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs, prema *disease-modifying antirheumatic drug*s), kao što su azatioprin, ciklofosfamid, metotreksat, leflunomid, mikofenolat-mofetil ili ciklosporin-A. Također, dokazan je povoljan učinak intravenskih imunoglobulina (IVIG) te blokatora faktora tumorske nekroze-α (TNFα). (11,12) S obzirom na važnu ulogu B-limfocita u patogenezi

bolesti, s većim ili manjim uspjehom pokušava se primijeniti terapija koja blokira ove stanice i njihove signalne puteve (primjerice, rituximab, abetimus, anti-CD40-CD40L). (13-15) Kao što je ranije spomenuto, za sistemski lupus u posljednjih 50 godina nije odobren niti jedan novi lijek, tek je nedavno Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, prema *Food and Drug Administration Agency*) odobrila liječenje belimumabom, monoklonskim protutijelom usmjerenom na faktor aktivacije B-limfocita. (16-18) Prema objavljenim studijama, terapija se uglavnom pokazala učinkovitom, bez ozbiljnijih štetnih učinaka.

I dok se o tijeku bolesti, njezinoj aktivnosti, oštećenjima i morbiditetu mnogo zna, svakako se ističe potreba za daljnjim istraživanjem, kako etioloških i patofizioloških čimbenika, tako i novih terapijskih mogućnosti.

1.2. NEPOTPUNI LUPUS

Glavna obilježja sistemskog lupusa su njegov heterogeni karakter, tj. mogućnost zahvaćanja gotovo svih organskih sustava, te relapsno-remitirajući tijek, u kojem se oštećenja često ne pojavljuju istovremeno, već se postupno nakupljaju. Upravo zbog činjenice da od pojave bolesti do trajnog oštećenja organa može proći mnogo vremena, bolest je u ranoj fazi teško dijagnosticirati, a posebice klasificirati prema postojećem ACR pravilu. Stoga se u kliničkoj praksi često spominju entiteti „nepotpuni lupus“ (NLE), „predklinički lupus“ ili „latentni lupus“, koji se odnose na bolesnike koji ispunjavaju manje od 4 ACR kriterija, dok klinički i laboratorijski nalazi sugeriraju SLE. (19-21) Strogo gledajući, termin „predklinički lupus“ označava razdoblje poremećaja imunološke regluacije, prije pojave prvog kliničkog simptoma. Također, ovi se nazivi mogu koristiti samo retrospektivno, nakon što je postavljena dijagnoza SLE. Mnogi bolesnici sa simptomima koji sliče lupusu i s karakterističnim serološkim nalazima, na kraju ipak ne razviju bolest, ili se razvije neka druga sistemska bolest. (3,21,22-24) Česta obilježja NLE su pozitivnost antinuklearnih protutijela te drugi imunološki poremećaji, poliartritis i hematološke manifestacije. Bolesnici s NLE, prema rezultatima studija, imaju niže indekse aktivnosti (SLEDAI), težine (KATZ indeks) i oštećenja bolesti (SLICC/ACR indeks) od SLE bolesnika. (23,24) Ipak, tijekom vremena, u bolesnika koji zadovolje kriterije za klasifikaciju u sistemski lupus, obično dođe do trajnih oštećenja organa, npr. plućne hipertenzije, bubrežne bolesti ili neuroloških oštećenja. (23-25) U multicentričnoj studiji bolesnika sa SLE u Španjoloskoj (24) analizirani su i podatci bolesnika s NLE (ukupno 345, s manje od 4 ACR-kriterija i kliničkom dijagnozom SLE).

Najčešće zastupljen kriterij u tih bolesnika bio je ANA (94,7%), imunološki poremećaj (55,1%), artritis (44,2%) te hematološki poremećaj (43,5%). Aktivnost bolesti bila je niža od one u bolesnika sa SLE, no 28% NLE bolesnika hospitalizirano je zbog komplikacija vezanih uz lupus. Također, udjeli smrtnih ishoda uslijed manifestacija sistemske bolesti u obje su skupine bili jednaki, kao i indeksi komorbiditeta (*Charlson Comorbidity Index*). (26) Rezultati sličnih studija na bolesnicima s NLE slažu se s podatcima iz španjolskog registra; ranije navedene manifestacije bolesti najčešće se opisuju u bolesnika s NLE, dok se bubrežna i neurološka oštećenja vrlo rijetko javljaju. (23,27) U literaturi je naveden podatak da se u samo 10-50% slučajeva nepotpunog lupusa razvije potpuna klinička slika SLE. (24,27,28) Ipak, podatci o oštećenju organa i aktivnosti bolesti u ovakvoj skupini nalažu pomno praćenje i liječenje oboljelih, što potvrđuju i dokazi o povoljnom učinku antimalarika. (21,23,24,29) Mnoge studije koje su pratile bolesnike s nedefiniranom bolesti vezivnog tkiva (UCTD, prema *undifferentiated connective tissue disease*) pokazale su da pojedinci s homogenom ANA, ADNA, anti-Sm i anti-kardiolipinskim (aCL) protutijelima imaju veći rizik od razvoja sistemskog lupusa (30-32) te da bubrežne manifestacije, oralne ulceracije i ADNA, svaka zasebno, imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za razvoj SLE. (24,33) U literaturi se opisuje povećana aktivnost Th17 stanica u bolesnika koji razviju sistemsku bolest vezivnog tkiva (34) te promjene na plazmocitoidnim dendritičkim stanicama, (35) analiziraju se koncentracije interferona (21,23) i metabolički mehanizmi koji bi mogli imati utjecaj na etiopatogenezu bolesti (primjerice, istraživanja na PPAR-γ, prema peroksisomski proliferator aktivirajući receptor gamma). (36-38) Sva ova istraživanja provedena su s ciljem razjašnjavanja zajedničkih molekularnih mehanizama u podlozi NLE, tj. SLE, kao potencijalnih ciljeva novih terapijskih mogućnosti.

Konačno, važno je prepoznati bolesnika s NLE, zbog ozbiljnih kliničkih očitovanja koji rezultiraju trajnim oštećenjem organa i potencijalnim razvojem u SLE. S napredovanjem razumijevanja patogenetskih mehanizama i zajedničkih obilježja bolesnika, javila se i potreba za definiranjem i validiranjem odgovarajuće klasifikacijske metode. Tako bi se obuhvatio rizični dio skupine s nedefiniranom dijagnozom, pažljivije pratio klinički tijek bolesti i oboljele pravovremeno uključilo u terapijski protokol.

1.3. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI

Klasifikacijske kriterije za određenu bolest čine standardizirane definicije s primarnim ciljem formiranja dobro definirane i relativno homogene kohorte za kliničko istraživanje. (39) Njihova svrha nije obuhvatiti svaku moguću kliničku varijantu, već većinu oboljelih koje povezuju ključna obilježja neke bolesti. Korištenjem validiranih klasifikacijskih kriterija, izbjegava se uključivanje bolesnika koji s ostatkom skupine dijele samo neka, ali ne i dovoljan broj obilježja. Upravo zbog formiranja takvih homogenih skupina ispitanika, moguća je usporedba i interpretacija rezultata različitih studija.

U kliničkoj praksi, kao i u svrhu edukacije, klasifikacijski kriteriji često služe kao pomoćno sredstvo za postavljenje dijagnoze. Njihova je značajka visoka specifičnost, što znači da će vrlo malo bolesnika koji ne boluju od određene bolesti biti obuhvaćeno kriterijima (tzv. „lažno pozitivni“), dok je osjetljivost obično nešto niža, tj. određeni bolesnici koji zaista imaju bolest biti će proglašeni „zdravima“ (tzv. „lažno negativni“). Upravo zbog niske osjetljivosti, klasifikacijski kriteriji nisu primjeren dijagnostički alat u rutinskoj kliničkoj praksi. Iznimke su dobro definirane bolesti s jasnom etiologijom, poput, primjerice, gihta. Artritis je ovdje uzrokovan taloženjem kristala mokraćne kiseline u zglobnu ovojnicu te je dokaz njihove prisutnosti u sinovijalnoj tekućini zlatni standard za postavljanje dijagnoze. Klasifikacijski kriteriji za giht sadrže ovaj uvjet, a i sama po sebi, klasifikacija iz 2015.g. ima visoku osjetljivost i specifičnost. (40,41)

Dijagnostičkim se kriterijima, naprotiv, pokušavaju obuhvatiti svi bolesnici s različitim obilježjima iste bolesti. Njihova je značajka heterogenost, a riječ je o skupini znakova, simptoma i dijagnostičkih postupaka koji se koriste prilikom otkrivanja određene bolesti. (39) Trenutno su na stranicama Američkog reumatološkog društva jedini validirani dijagnostički kriteriji oni za fibromialgiju. (42)

Izrada klasifikacijskih i dijagnostičkih kriterija otežana je činjenicom da za rijetke reumatološke bolesti postoji zlatni standard, bilo klinički, etiopatogenetski ili dijagnostički. Reumatolozi zato često postavljaju dijagnozu kombiniranjem kliničkih simptoma i znakova, dostupnih dijagnostičkih testova te znanjem o epidemiološkim značajkama populacije koju liječe, sa zadanim okvirima klasifikacijskih kriterija. Pri tome, naravno, ispunjenje uvjeta klasifikacijskih kriterija nije i uvjet za postavljanje određene dijagnoze. Zbog spomenutih

ograničenja je upravo dijagnoza iskusnog kliničara još uvijek zlatni standard za mnoge reumatološke bolesti. (39,43,44)

Važno je spomenuti da se Američko reumatološko društvo (ACR – prema *American College of Rheumatology*), upravo zbog navedene problematike dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija, odlučilo usmjeriti isključivo na razvoj klasifikacijskih kriterija. (39) Dijagnostički kriteriji su, naime, pod mnogo većim okolišnim utjecajem te se značajno razlikuju ovisno o prevalenciji bolesti, morbiditetu i moratlitetu u različitim populacijama. Stoga bi bilo nemoguće usuglasiti ujednačene, univerzalne kriterije koji bi svugdje na jednak način definirali dijagnozu bolesti.

Zaključno, klasifikacijski kriteriji su korisni u definiranju homogenih skupina bolesnika s etabliranom bolesti, neovisno o njihovom porijeklu i ostalim epidemiološkim podatcima, no daleko su od obuhvaćanja svih oboljelih, s istom kliničkom dijagnozom. Napredak u razumijevanju etiopatogeneze bolesti, kao i nove mogućnosti dijagnostike, doveo je do preispitivanja postojećih kriterija i potrebe za njihovim osuvremenjavanjem. Zbog svega navedenog, postoji jasna inicijativa za izradu kriterija koji će se koristiti i u kliničkoj praksi i u svrhu istraživanja. (39,43-49)

1.4. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ZA SLE

Prvi, preliminarni kriteriji za SLE objavljeni su 1971.g. Sadržavali su 14 elemenata i bili visoko osjetljivi, no samo za bolesnike s dugotrajnom bolesti (Tab.1, 50-52). Kriteriji su testirani na 100 zdravih žena te je ustanovljeno da niti jedna ispitanica ne zadovoljava više od 3 kriterija, u 50% njih nije prisutan niti jedan, dok ih je 20% imalo pozitivno antinuklearno protutijelo (ANA), ali bez kliničkih manifestacija bolesti. (53) Poznato je, naime, da ANA može biti pozitivna i u zdravih, češće starijih osoba, s učestalošću od 10 do 35%, no obično u nižim titrovima (<1:40). (3) Zbog nedovoljno visoke specifičnosti preliminarnih kriterija, u kojima su kožne manifestacije bile suviše zastupljene, dok istovremeno u dovoljnoj mjeri nisu bili uključeni ostali organi, ACR je 1982.g. objavio njihovu reviziju (ACR-1982). (54) Isključeni su Raynaudov fenomen i alopecija iz kožnih kriterija, izdvojena je ANA kao poseban kriterij, prag proteinurije snižen je s 3.5g/dan na 0.5 g/dan te je bubrežnom kriteriju pridodana i prisutnost staničnih cilindara u urinu (Tab.1). Također, naznačen je uvjet

neerozivnog artritisa, dokazanog radiogramom. Novi kriteriji su validirani i ustanovljena je viša osjetljivost i specifičnost od verzije iz 1971.g. (55,56) Daljnjim napretkom u dijagnostici i razumijevanju patogeneze bolesti, ustanovljena je povezanost SLE i antifosfolipidnog sindroma (APS) te je 1997.g. predloženo kriterijima dodati i antifosfolipidna protutijela. (57) Ujedno je dogovoreno da se kriterij pozitivnih LE stanica izbaci. Razlog uključivanja APS u kriterije za SLE ostaje tema rasprave. (50,58-60) APS je zaseban sindrom, koji postoji i kao primarna bolest, a poznato je da se javlja i uz druge autoimune bolesti. (61) Također, za razliku od ADNA, anti-Sm ili primjerice anti-Ro protutijela, koja se visoko specifična za SLE, antifosfolipidna protutijela nisu. Ipak, u nedavnom radu Dima i suradnika pronađena je povezanost anti-β2-glikoprotein I protutijela (anti-β2GPI) s razvojem sekundarnog APS u bolesnika sa SLE kao i povezanost drugih antifosfolipidnih protutijela (antifofatidiletanolamin, antifosfatidilserin, antiprotrombin) s pozitivnom ADNA i sniženom C3 komponentom komplementa. (58) Iako kriteriji iz 1997.g. (ACR-1997) nikada nisu validirani, do danas se koriste u svrhu istraživanja, kao i pomagalo u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze SLE. Uvjet za uključivanje bolesnika u studiju je ispunjenje kumulativno 4 kriterija, neovisno o kojim kriterijima se radi. S obzirom da je tijek bolesti obilježen periodičkom afekcijom jednog organskog sustava za drugim, pacijenti mogu bolovati godinama kako bi ispunili klasifikacijske kriterije te je upravo ova činjenica osnovni problem postojeće klasifikacije. Kriteriji, naime, nisu dovoljno osjetljivi za bolesnike u ranoj fazi bolesti. Zato, unatoč njihovoj visokoj osjetljivosti (>85%) i specifičnosti (>95%) u pacijenata s dugotrajnom bolesti, njihova osjetljivost na početku bolesti može biti značajno niža. (44,62,63) Prema ACR - klasifikacijskim kriterijima neki organski sustavi su pre zastupljeni (npr. koža i sluznice s 4 kriterija: fotosenzitivnost i leptirasti osip, koji često imaju preklapajuću kliničku sliku, diskoidne lezije i ulceracije), a svaki kriterij jednako doprinosi postavljanju dijagnoze, neovisno o pojedinačnoj osjetljivosti i specifičnosti kriterija. Objavljene su studije, kao i iskustvo kliničara, pokazale da su neki kriteriji, primjerice bubrežna bolest (značajna proteinurija, aktivni sediment urina ili biopsijom bubrega dokazan lupusni nefritis), diskoidni osip i citopenije, statistički važniji u postavljanju dijagnoze od drugih kriterija. (44,64,65) Od pacijenata koji su zbog sumnje na lupus upućeni u tercijarnu ustanovu, dvije trećine ispunjavaju ACR- kriterije, oko 10% imaju klinički lupus, ali ne zadovoljavaju kriterije, a 25% ima simptome nalik na fibromialgiju s pozitivnim ANA, no nikad ne razviju SLE. (3)

S vremenom su učinjene dodatne statističke obrade u svrhu unaprjeđivanja postojećih kriterija. Kalibrirani kriteriji Klinike u Clevelandu (Cleveland Clinic weighted criteria) te Bostonski kalibrirani kriteriji (*Boston weighted criteria,* BW) dobiveni su korištenjem Bayesovog teorema. (66,67) BW- klasifikacija boduje svaki kriterij posebno (što se odnosi i na protutijela u imunološkom kriteriju), a ukoliko je ANA negativna, oduzima se bod od ukupnog rezultata. Na temelju dobivenog zbroja određena je osjetljivost i specifičnost kriterija te ukupni prag ispod kojeg se diferenciraju SLE- bolesnici od onih koji to nisu. Posljedično, neke su definicije kriterija revidirane; primjerice, objektiviziran je sinovitis u bolesnika s artritisom. Nakon usporedbe, ustanovljeno je da na ovaj način modificirani kriteriji imaju veću osjetljivost, ali manju specifičnost od aktualnih ACR- kriterija. (68) Edworthy i suradnici su koristeći statističku metodu rekurzivno particioniranje, tj. klasifikacijska i regresijska stabla (CART, prema *classification and regression trees*), pokušali ustanoviti važnost pojedinog kriterija u klasifikaciji SLE. (69) Riječ je o statističkom programu koji derivira klasifikacijsko pravilo iz višestrukih prediktornih varijabli. (70,71) Koristeći podatke iz ACR-1982 klasifikacije, autori su uvrstili dvije derivirane varijable; standardiziranu ANA i vrijednosti komplementa (C), dok su imunološki i hematološki kriteriji zastupljeni svaki zasebno (anti-dsDNA, anti-Sm, lažno pozitivni test za sifilis te hemolitička anemija, trombocitopenija i leukopenija). Ovom je metodom postignuta visoka specifičnost i osjetljivost te je većina ispitanika pravilno klasificirana u skupine bolesnih i zdravih.

Somogy i suradnici su 1993.g. validirali ACR- kriterije na populaciji od 100 bolesnika koji boluju od SLE te 100 bolesnika koji boluju od drugih reumatskih bolesti liječenih u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC Zagreb (Zavod). (65) Rezultati su pokazali velike razlike u doprinosu određenog kriterija za SLE; serološki testovi i diskoidni lupus pokazali su se najspecifičnijima, dok su Raynaudov fenomen, oralne i nazalne ulceracije te artritis bili manje specifični. Istaknuta je potreba za kvantitativnom evaluacijom klasifikacijskih kriterija.

Cerovec i suradnici su 2012.g. ispitivali prevalenciju ACR-kriterija u pacijenata oboljelih od lupusa, liječenih u Zavodu. (72) Učinjena je retrospektivna i deskriptivna analiza medicinskih kartona 162 pacijenta koji su ispunjavali najmanje 4 ACR-kriterija. Prebrojani su kriteriji i učestalost svakog kriterija u tri vremenske točke; na početku bolesti, u vrijeme postavljanja dijagnoze i u vrijeme provođenja studije. Najčešći kriterij na početku bolesti bio je artritis, u

vrijeme postavljanja dijagnoze pozitivna antinuklearna protutijela (ANA), a u vrijeme izvođenja studije najčešći su bili pozitivna ANA (95,7%), imunološki poremećaj (89,5%), artritis (71,0%), hematološki poremećaj (70,4%), leptirasti osip (61,7%) te fotosenzitivnost (51,9%). Rezultati studije potvrdili su vrijednost ACR-kriterija u pacijenata s već dobro diferenciranom bolesti.

Tab. 1. Razvoj klasifikacijskih kriterija kroz vrijeme

Klasifikacijs-ki kriteriji	ACR 1971	ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012
Kožna očitovanja	**6 KRITERIJA** Leptirasti osip DLE Fotosenzitivnost Oralne/nazofaringealne ulceracije Alopecija Raynaudov fenomen	**4 KRITERIJA** Leptirasti osip DLE Fotosenzitivnost Oralne/nazofaringealne ulceracije	**4 KRITERIJA** Leptirasti osip DLE Fotosenzitivnost Oralne/nazofaringealne ulceracije	**4 KRITERIJA** ACLE (leptir, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza u sklopu SLE, makulopapulozni lupusni osip, fotosenzitivnost), SCLE CCLE (DLE; lokalizirani-glava, generalizirani, hipertrofični, mukozni, l.profundus, l.tumidus, „chillblain“lupus, lihen planus/DLE preklap.) Oralne/nazofaringealne ulceracije Alopecija bez ožiljaka
Zglobovi	**1 KRITERIJ** Artritis bez deformiteta, min.1 periferni zglob, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina	**1 KRITERIJ** Neerozivni artritis, min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina	**1 KRITERIJ** Neerozivni artritis, min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost ili oteklina	**1 KRITERIJ** Sinovitis min 2 periferna zgloba, prisutna bol, osjetljivost, oteklina ili jutarnja zakočenost >30min
Serozitis	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: pleuritis, pleuralno trenje, dokaz o zadebljanju pleure i pleuralnom izljevu, perikarditis, promjene EKG-a	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: pleuritis, pleuralno trenje, dokaz o zadebljanju pleure i pleuralnom izljevu, perikarditis, promjene EKG-a	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: pleuritis, pleuralno trenje, dokaz o zadebljanju pleure i pleuralnom izljevu, perikarditis, promjene EKG-a	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: pleuritis, pleuralno trenje, dokaz o zadebljanju pleure i pleuralnom izljevu, perikarditis, promjene EKG-a, tipična bol za pleuritis i perikarditis koja traje min. 1 dan
Bubreg	**2 KRITERIJA** Proteinurija >3.5g/dan Stanični cilindri	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: proteinurija> 0.5g/dan, stanični cilindri	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: proteinurija> 0.5 g/dan, stanični cilindri	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: omjer Proteinurija/kreatinin (ili proteinurija) >0.5g/dan, eritrocitni cilindri
Neurološka očitovanja	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od:	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od:	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od:

	Epilepsija (grand-mal) Psihoza	Epilepsija (grand-mal) Psihoza	od: Epilepsija (grand-mal) Psihoza	epilepsija (bez uvjeta grand-mal), psihoza, mononeuritis multiplex, mijelitis, periferna ili kranijska neuropatija, akutno konfuzno stanje
Hematološki kriteriji	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: hemolitička anemija, leukopenija<4000/mm^3 (min. 2x), trombocitopenija <100000/mm^3	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: hemolitička anemija, leukopenija<4000/mm^3 (min. 2x), trombocitopenija <100000/mm^3	**1 KRITERIJ** Prisutnost bilo kojeg od: hemolitička anemija s povišenim retikulocitima, leukopenija<4000/mm^3 , limfopenija <1500/mm^3 (min. 2x), trombocitopenija <100000/mm^3	**3 KRITERIJA** Hemolitička anemija Leukopenija<4000/mm^3 ili limfopenija<1000/mm^3 (barem 1x) Trombocitopenija <100000/mm^3 (barem 1x)
Imunološki kriteriji	**2 KRITERIJA** LE stanice Lažno-pozitivni serološki test za sifilis	**2 KRITERIJA** LE stanice, anti-dsDNA, anti Sm, lažno-pozitivni serološki test za sifilis ANA	**2 KRITERIJA** anti-dsDNA, anti Sm, lažno-pozitivni serološki test za sifilis, aPL protutijela ANA (imunofluoresencija ili ekvivalentni test)	**6 KRITERIJA** ANA anti-dsDNA 1x (ELISA-testom min.2x!) anti-Sm aPL (LAC, lažno poz. RPR, aCL(IgA-G-M), anti-β2GPI (IgA-G-M) snižen C (C3,C4 ili CH50) Direktni Coombs+ (u odsustvu hemolitičke anemije)
DIJAGNOZA	Zadovoljiti min. 4 bilo koja kriterija	Zadovoljiti min. 4 bilo koja kriterija	Zadovoljiti min. 4 bilo koja kriterija	Zadovoljiti min. 4 kriterija (uvjet: barem 1 klinički i barem 1 imunološki kriterij) ili biopsijom dokazan LN, uz prisutnost ANA ili anti-dsDNA

Kratice: DLE- diskoidni lupus eritematozus, ACLE- akutni kožni lupus eritematozus, SCLE –subakutni kožni lupus eritematozus, CCLE- kronični kožni lupus eritematozus, aPL-antifosfolipidna protutijela, LAC-lupus antikoagulant, RPR-„rapid plasma reagin“, aCL – antikardiolipinska protutijela, LN – lupus nefritis

Izvor: Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. J Autoimmun 2014;48-49:10-1, Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64(8):2677-86

1.5. KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI SLICC

Skupina stručnjaka koji se bave kliničkim istraživanjima sistemskog lupusa, a djeluje na međunardnoj razini (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics* - SLICC) izradila je indekse za procjenjivanje stupnja aktivnosti bolesti i oštećenja, kao što je indeks oštećenja SLICC/ACR. (10) Skupina SLICC je 2012.g. objavila rezultate višegodišnje revizije ACR-kriterija. (44) U prvom koraku, s obzirom na poznate nedostatke postojećih klasifikacijskih kriterija, razmotrene su varijable za uspostavljanje pravila klasifikacije te su izdvojena klinička i imunološka obilježja za analizu. (73) Potom su na temelju povijesti bolesti velikog broja bolesnika (ukupno 702) iz više kliničkih centara napisani scenariji koji su analizirani za izdvojena obilježja. Uvršteno je ukupno 293 bolesnika koji boluju od SLE te, u kontrolnoj skupini, bolesnici s drugim sistemskim autoimunim bolestima vezivnog tkiva (reumatoidni artritis, miozitis, kronični kožni lupus, nediferencirana bolest vezivnog tkiva, vaskulitis, primarni APS, skleroderma, fibromialgija, Sjogrenov sindrom, rozacea, psorijaza, sarkoidoza te juvenilini idiopatski artritis). Svaki scenarij bolesnika pregledalo je tridesetak kliničara i ocijenilo slažu li se s navedenom dijagnozom. U studiju su uključeni scenariji s minimalno 80%-tnim konsenzusom. Logističkom regresijom i stablima odlučivanja (tzv. *decision-tree*) 40-ak različitih kombinacija mogućih kriterija izdvojene su klinički značajne varijable za daljnje testiranje CART-metodom. Rezultat statističke analize je skup obilježja koja najbolje izdvajaju SLE slučajeve od onih koji to nisu, na temelju čega je izrađeno preliminarno klasifikacijsko pravilo koje uključuje 17 kriterija; 11 kliničkih te 6 imunoloških (Tab1). Prednost SLICC-klasifikacije pred aktualnom ACR-klasifikacijom je temeljitija definicija kliničkih kriterija. Detaljnije su obuhvaćena kožna očitovanja bolesti, razvrstana u dvije skupine; akutni i kronični kožni lupus. Na taj način su leptirasti osip i fotosenzitivnost, koji se vrlo često preklapaju, u istoj podskupini akutnih oštećenja. U skupinu kroničnih kožnih manifestacija uključena su mnoga oštećenja koja nisu u postojećim ACR-kriterijima (lupus profundus, *chillblain* lupus, lupus tumidus). Ponovno je, kao zaseban kriterij, pridodana alopecija. Iako je nespecifična za SLE, statističkom analizom dokazano je značenje ovog kriterija u klasificiranju bolesti. Definicija artritisa znatno je izmijenjena. Više nije potreban radiološki dokaz za neerozivni artritis, s obzirom na činjenicu da se i u lupusnom artritisu koji put javljaju erozije, (74,75) a u kriterij je uvrštena bol i jutarnja zakočenost zglobova. U studiji se ipak naglašava važnost razlučivanja sinovitisa od, primjerice, alodinije u fibromijalgiji kao i od moguće druge bolesti u podlozi artritisa. Iako zlatni standard za

zahvaćenost bubrega ostaje omjer proteinurije i kreatinina u 24-satnom uzorku urina, prihvaćen je i nalaz iz manjeg uzorka (tzv. „spot“ urina). (76) Dva su razloga za ovu promjenu; prvi je činjenica da je lakše analizirati i nabaviti jednokratni uzorak urina od 24-satnog, a drugi je nepouzdanost test-trakice koja samo kvalitativno određuje proteinuriju. Nadalje, u kriterije su uključena mnoga česta, a u starim kriterijima nespomenuta, neurološka oštećenja. ACR je definirao neuropsihijatrijske poremećaje u SLE, (77) no nisu svi specifični za lupus, stoga klasifikacija sadržava samo karakteristične manifestacije. Hematološki kriterij podijeljen je u tri zasebna, čime hemolitička anemija, trombocitopenija i leukopenija tj. limfopenija (sada objedinjene) svaka zasebno doprinosi klasifikaciji. Novost je također statistički značajan dokaz kako nije presudno je li smanjen broj krvnih stanica nađen samo jednom ili više puta. U skupinu imunoloških kriterija je pridodan utrošak komplementa (C3, C4 ili ukupni komplement; CH50). ADNA, anti-Sm, aCL-protutijela i lažno-pozitivni test za sifilis u ACR-kriterijima zajedno doprinose kao jedan kriterij, dok su u SLICC-klasifikaciji svaki posebno, te je uključeno i protutijelo anti-β2GPI. Također, zasebno je pridodana i pozitivnost direktnog Coombsova testa, ali uz uvjet da nije prisutna hemolitička anemija. Prema SLICC-kriterijima, pacijent je klasificiran u skupinu oboljelih od SLE ako: a) zadovoljava 4 revidirana kriterija, uključujući najmanje jedan klinički i najmanje jedan imunološki kriterij ili: b) ako ima biopsijom dokazan lupusni nefritis s pozitivnom ANA i/ili ADNA. Ističe se važnost potonjeg, novog uvjeta za klasifikaciju bolesnika, kako za kliničku praksu, tako i za klinička istraživanja oboljelih od SLE. Uspoređujući s klasifikacijom ACR, klasifikacija SLICC, u skupini bolesnika na kojoj su derivirana nova pravila, ima veću osjetljivost (94% naspram 86%, $p<0,0001$) i gotovo jednaku specifičnost (92% naspram 93%, $p=0,39$) te rezultira sa značajno manje pogrešno klasificiranih bolesnika.(44)

Novi klasifikacijski kriteriji su odmah validirani na drugoj skupini bolesnika iz različitih kliničkih centara (ukupno 690 bolesnika, pri čemu 337 oboljelih od SLE, a u kontrolnoj skupini oboljeli od ostalih sistemskih bolesti vezivnog tkiva, kao i u prvoj kohorti). Primijenjeni na nove scenarije, SLICC-klasifikacijska pravila imala su bolju osjetljivost od ACR-kriterija (97% naspram 83%, $p<0,0001$), ali manju specifičnost (84% naspram 96%, $p<0,0001$). Iako je klasifikacija SLICC pogrešno klasificirala manje bolesnika od klasifikacije ACR te imala bolji rezultat kappa-testa, nije pronađena statistički značajna razlika između dvije klasifikacije ($p=0,24$). (44)

U literaturi i smjernicama za izradu klasifikacijskih kriterija je naglašena potreba za visokom specifičnošću, dok je visoka osjetljivost važnija za dijagnostičke kriterije. (39,43) Upravo zato autori SLICC-klasifikacije ističu važnost bolje osjetljivosti novih kriterija nad ACR-kriterijima. Uz uvjet da su oboljeli prepoznati u ranijoj fazi bolesti te da je kriterijima obuhvaćeno više klinički definiranih pojedinaca, SLICC-klasifikacija mogla bi uspješnije funkcionirati u kliničkim istraživanjima i u kliničkoj praksi.

Objavljene studije su pokazale da SLICC-klasifikacijski sustav uspješno otkriva bolesnike s ozbiljnom sistemskom bolešću te da su klasifikacije ACR i SLICC komplementarne metode u razlučivanju SLE od NLE bolesnika s blagim kliničkim tijekom. (23,24)

Važan je uvjet SLICC-klasifikacije da u minimalno 4 kriterija, koliko mora biti ispunjeno za dijagnozu SLE, mora biti barem jedan imunološki i barem jedan klinički kriterij. ACR-kasifikacija ne sadržava taj uvjet, pa je svojevrstan paradoks da oboljeli, koji ne zadovoljavaju niti jedan laboratorijski kriterij imunološkog poremećaja, mogu biti klasificirani kao oboljeli od sistemskog lupusa, bolesti koja je posredovana protutijelima. Ta se poteškoća za sad rješava dodavanjem posebnih kriterija uključenja za klinička ispitivanja. Konačno, iako ACR-klasifikacija i dalje prepoznaje oboljele sa zadovoljavajućom osjetljivošću (u usporedbi s kliničkom dijagnozom koja se smatra zlatnim standardom), autori SLICC-klasifikacije naglašavaju da je SLICC-klasifikacija dobra alternativna metoda i još uvijek dovoljno jednostavna, a uključuje nova saznanja o SLE stečena u proteklih 30-ak godina. (44)

Potrebna je daljnja validacija SLICC-kriterija na novim skupinama bolesnika kako bi se provjerila njihova superiornost naspram ACR-kriterija. U dostupnoj medicinskoj literaturi objavljeni su rezultati prvih istraživanja.

Ighe i suradnici objavili su 2015.g. rezultate validacije SLICC-kriterija učinjene na populaciji oboljelih od SLE, upisanih u regionalni švedski registar (ukupno 243 bolesnika) te 55 kontrola s pozitivnim (bilo kojim) protutijelima za SLE. (78) Uspoređena je osjetljivost i specifičnost novih kriterija s osjetljivošću i specifičnošću ACR-1982 kriterija i njihovom revidiranom verzijom iz 1997.g. SLICC-klasifikacija pokazala se osjetljivijom od ACR-1997 klasifikacije (94%, CI 0,96 naspram 90%, CI 0,93), kao i od ACR-1982 klasifikacije, čija je osjetljivost bila 80%. Razočaravajuća je bila specifičnost SLICC-kriterija (samo 74%) te je u svrhu poboljšanja statističkih rezultata uveden uvjet zahvaćenosti najmanje dva organska

sustava, tzv. Fries i Holmanov dijagnostički princip. (79) Pokazalo se da niti taj pristup nije rezultirao značajnijim promjenama; od 55 kontrola SLICC je pogrešno klasificirao 14 bolesnika, Friesov pristup 10, ACR-1997 imao je 4 pogrešne klasifikacije, a niti jedne nije bilo prema ACR-82 klasifikaciji. Stoga autori preporučuju uvođenje kombiniranih skupina kriterija za točnije i djelotvornije klasificiranje oboljelih.

Ines i suradnici iste su godine usporedili osjetljivost kriterija SLICC naspram ACR-1997 - kriterija u multicentričnoj internacionalnoj populaciji oboljelih od SLE u Portugalu i Španjolskoj (ukupno 2055 bolesnika iz 17 centara, 91,4% žena, 93,5% bijelaca) te ustanovili da SLICC-kriteriji bolje prepoznaju ranu fazu SLE. (80) Oboljeli su podijeljeni u 5 podskupina na temelju trajanja bolesti. Očekivano, ukupna osjetljivost bila je viša u SLICC-kriterijima (93,2% naspram 85,6%; P<0,0001). Najveća je razlika pronađena u ranoj fazi bolesti (<5g, 89,3% naspram 76%, P<0,0001) te se ona smanjivala s duljinom trajanja bolesti, da bi u skupini oboljelih preko 20g bila statistički neznačajna.

2016.g. objavljen je rad Aberle i suradnika u kojem su uspoređene klasifikacije SLICC i ACR u dvije velike kohorte bolesnika; s ustanovljenom dijagnozom SLE (3575 bolesnika) i s NLE, koji zadovoljavaju manje od 4 ACR kriterija (440 bolesnika). (81) Oba klasifikacijska sustava prepoznala su 92,6% bolesnika iz SLE skupine, a preostali bolesnici bili su u 4,9% slučajeva klasificirani samo SLICC-sustavom (SLICC-SLE) te u 2% slučajeva isključivo ACR-kriterijima (ACR-SLE). SLICC-kriterijima klasificirano je 33,9% bolesnika iz NLE skupine. Kriterij pozitivne komponente komplementa, kao i zasebni doprinos ostalih imunoloških kriterija imali su najveći utjecaj na zadovoljenje SLICC-klasifikacije (oko 50% bolesnika sa sniženim komplementom), dok su ACR-SLE bolesnici klasificirani zahvaljujući odvojenom zastupljenošću leptirastog osipa i fotosenzitivnosti (u otprilike 60% slučajeva). Autori ističu da skupina bolesnika klasificirana isključivo SLICC-kriterijima dijeli klinička obilježja s bolesnicima koji imaju etabliranu bolest te se istovremeno razlikuju od bolesnika s nedefiniranom, nepotpunom bolešću, po mlađoj dobi i većom zahvaćenosti velikih organskih sustava. Težina bolesti prema ovom istraživanju jednaka je u skupini ACR i u SLICC-SLE, a ovisi o broju zahvaćenih organa. Pozitivnu povezanost SLICC-klasifikacije s indeksima aktivnosti i oštećenja bolesti (SLEDAI, SLICC/ACR damage index) dokazana je i u radu F. Anić i suradnika. (82) Zaključno, SLICC-SLE bolesnici, prema ovom istraživanju, ali i drugim, ranije spomenutim studijama o NLE, (23,24) imaju značajnu bolest, a hematološka i imunološka sličnost SLICC-skupine sa skupinom klasificiranom od ACR-klasifikacijskog

sustava opravdava njihovo uključivanje u klinička ispitivanja, kao i liječenje istom terapijom. U sličnom radu, primjenjeni na skupinu bolesnika s UCTD, SLICC-kriteriji pokazali su veću osjetljivost od ACR-kriterija. (83) Retrospektivno su analizirani bolesnici s UCTD praćeni 15 godina te su primjenjeni kriteriji SLICC i ACR prilikom prvog posjeta i potom periodički u nekoliko navrata. Ustanovljeno je da neki bolesnici s UCTD (klasificirani prema kriterijima Mosce i sur (31)) na početku bolesti istovremeno ispunjavaju i SLICC-kriterije za SLE (44/329), a tijekom praćenja bolesnika još 23 ih je klasificirano SLICC-sustavom, dok je njih 14 ispunilo minimalno 4 ACR kriterija. Konačno, u nedavno objavljenom preglednom radu o predkliničkom lupusu (21), autorice razmatraju SLICC-klasifikaciju kao potencijalno sredstvo ranijeg prepoznavanja oboljelih od SLE, s ciljem njihovog uključivanja u terapijske protokole. Opisano je da terapija u bolesnika s nepotpunim lupusom odgađa pojavu novih organskih oštećenja (21,30). S obzirom da su neki lijekovi odobreni samo za skupine bolesnika koji ispunjavaju uvjete zadane u farmaceutskim studijama, (16,84) ističe se potreba za odgovarajućim klasifikacijskim kriterijima koji bi temeljitije obuhvatili interesnu skupinu.

Validacija SLICC-kriterija na skupini oboljelih od juvenilnog SLE (JSLE), također je pokazala veću osjetljivost klasifikacije SLICC od ACR (96.3% naspram 91.3%, nakon godinu dana praćenja bolesnika), dok razlika u specifičnosti klasifikacijskih kriterija nije bila statistički značajna. (85) Iako je osjetljivost SLICC-kriterija prilikom prvog posjeta liječniku iznosila 82,7% i bila znatno viša od osjetljivosti ACR-kriterija (58%), još uvijek svaki peti bolesnik nije prepoznat novom klasifikacijom. Ipak, s obzirom na njezinu sveobuhvatnost, autori ovog i sličnih radova (86,87) preporučuju primjenu sustava SLICC kao najuspješnijeg u klasifikaciji oboljelih od JSLE u svrhu kliničkih istraživanja.

S obzirom na visoku učestalost kožnih manifestacija u SLE, nije na odmet spomenuti nedavno objavljeni rad Tiao i suradnika koji su na bolesnicima s dijagnosticiranim subakutnim kožnim lupusom (SCLE) primijenili kriterije SLICC i ACR. (88) Iz ranije je literature poznato da oko 50% bolesnika zadovoljava ACR-kriterije za SLE, kao i da ova skupina bolesnika boluje od blaže sistemske bolesti, koja rijetko zahvaća veće organe poput bubrega ili neurološkog sustava. Navedena je studija potvrdila da je u SCLE-SLE bolesnika sistemska bolest blaža, karakterizirana pretežito imunološkim i hematološkim poremećajima. Štoviše, dodatno je potvrđena povezanost protutijela anti-Ro s kožnim manifestacijama SLE. Ipak, nije ustanovljena statistički značajna razlika između dva klasifikacijska sustava; SLICC-kriteriji

klasificirali su 40% SCLE bolesnika u SCLE-SLE skupinu, dok su ACR-kriteriji bili uspješni u 35% slučajeva.

1.6. METODE KLASIFIKACIJE I VALIDACIJA KRITERIJA

Uz razvoj klasifikacijskih kriterija, od samog početka javlja se i potreba za metodološkim radovima sa smjernicama za njihovu izradu. Ranije je konsenzus o kriterijima obično uspostavljen na temelju dogovora manjeg broja stručnjaka. Danas je pak moguće u raspravu uključiti veliki broj stručnjaka iz različitih centara u svijetu. Internacionalna suradnja uvelike doprinosi vjerodostojnosti uspostavljenog dogovora te povećava izglede da klasifikacijska pravila budu široko prihvaćena i korištena. (43)

Još 1987.g. Fries je u svome su radu o metodologiji validacije kriterija za SLE istaknuo važnost postupaka kojim će se izbjeći „kruženje podataka“, tj. korištenje onih podataka koji su međusobno povezani i koje nije moguće generalizirati. (89) Naglašena je potreba za zlatnim standardom, kojeg određuju iskusni kliničari, te uključivanje konsekutivno liječenih bolesnika iz većeg broja kliničkih ustanova, kako bi se smanjila selekcijska pristranost. U kontrolnu skupinu nužno je odabrati populaciju sa sličnim bolestima, s ciljem što vjernijeg prikaza dijagnostičkih nedoumica koje se javljaju u svakodnevnoj praksi. Sve korištene varijable neophodno je precizno definirati, jer već i minimalna odstupanja mogu rezultirati velikom razlikom u osjetljivosti i specifičnosti. Istaknuto je kako se predloženi kriteriji moraju validirati na novoj skupini bolesnika jer je poznato da klasifikacijski kriteriji uvijek dobro funkcioniraju u populaciji na kojoj su sastavljeni. (43,44,49) ACR objavljuje upute za klasifikacijske kriterije te je prema posljednjoj verziji iz ožujka 2017.g., osim gore opisanih uvjeta, navedena važnost uključenja bolesnika koji pripadaju različitim spektrima težine bolesti. (90) Prvi korak u razvoju klasifikacijskih kriterija je identifikacija potencijalnih varijabli (uključnih i isključnih) koje se tada testiraju na velikoj skupini bolesnika sa zadanom dijagnozom. O odabiru kontrolne skupine ovisit će karakteristike klasifikacije, stručnjaci naglašavaju razliku između kriterija koji moraju razlučiti određenu bolest od drugih sličnih oboljenja te onih kojima je svrha samo izdvojiti ciljanu skupinu oboljelih. Idealno bi bilo imati više kontrolnih skupina, s po najmanje 100 bolesnika u svakoj, kako bi se na primjeren način ispitalo mogu li novi kriteriji razlučiti bolesne od zdravih, kao i od oboljelih od drugih reumatoloških bolesti. (49,91) Naglašava se važnost primjerene statističke obrade kojom će se analizirati osjetljivost i specifičnost svakog pojedinog kriterija, kao i kombinacije više kriterija. Rezultati statističke analize, zajedno s kliničkim mišljenjem, tada mogu poslužiti za redukciju početnog broja varijabli. U konačnici, poželjne karakteristike novog

klasifikacijskog pravila su pouzdanost (svaki kriterij je reproducibilan), preciznost i provedivost (tj. jednostavnost upotrebe same klasifikacije). Ističe se potreba za sadržajnom valjanošću (tzv. *content validit*y , kriteriji obuhvaćaju sve aspekte onoga što se klasificira), konstruktnom valjanošću (tzv. *construct validity*, tj. povezanosti jednog ili skupine kriterija s drugim mjerama određenima u klasifikaciji) te za izravnom valjanošću (tzv.*face validity*, kriteriji zaista odražavaju značajke bolesti).

Pri validacijskom postupku najvažnije je odrediti osjetljivost i specifičnost, pojedinog kriterija, i cijelog klasifikacijskog pravila. Zbog toga je neophodno u validacijsku kohortu uključiti bolesnike sa sličnim bolestima. Preporučeno je da validaciju kriterija učini skupina stručnjaka koja nije bila uključena u izradu nove klasifikacije. (49) Odbor za klasifikacijske kriterije i kriterije odgovora (tzv. *response* kriterije) Američkog reumatološkog društva odgovoran je za njihov razvoj i validaciju. S obzirom na napredak znanosti i nova saznanja u kliničkim i temeljnim medicinskim istraživanjima, a posebice ubrzani razvoj farmakoterapijskih mogućnosti, Odbor potiče i nadzire izradu sveobuhvatnih i detaljnije osmišljenih klasifikacijskih pravila. Naglašen je uvjet kvantitativne validacije klasifikacijskih kriterija za službeno odobrenje njihovog korištenja. (43) Lista potrebnih koraka u klasifikaciji i validaciji prikazana je u tablici 2 (Tab. 2) .

Tab. 2. Lista potrebnih koraka za razvoj klasifikacijskih kriterija Američkog reumatološkog društva (obnovljeno u ožujku 2017.g.)

	Popis potrebnih koraka za izradu klasifikacijskih kriterija
1	Razmotriti i obuhvatiti sve potencijalne uključne kriterije (postići sadržajnu valjanost)
2	Osigurati preciznost, jednostavnost mjerenja i reproducibilnost svakog kriterija
3	Izbjeći redundanciju potencijalnih kriterija, tj. osigurati nezavisnost svakog pojedinog kriterija
4	Pri izboru reprezentativnih kliničkih slučajeva važno je imati na umu: Odabrati kliničke slučajeve koji pripadaju različitim spektrima težine bolesti Ukoliko će kriteriji služiti za epidemiološke studije, uz slučajeve iz kliničke sredine odabrati i uzorak iz opće populacije
5	Pri odabiru kontrolnih skupina: Ukoliko je moguće, osigurati više od jedne kontrolne skupine Odabrati kontrolne skupine na način da se opravda svrha kriterija – razlučivanje „bolesnih“ od „zdravih“ i razlučivanje „bolesnih“ od onih koji imaju drugu (sličnu) bolest
6	Osigurati minimalno 100 ispitanika i minimalno 100 kontrola
7	Izračunati osjetljivost i specifičnost za svaki kriterij, kao i za kombinacije kriterija u klasifikacijskom pravilu, kako bi se reducirao broj ulaznih varijabli
8	Osigurati najveću moguću sadržajnu i konstruktnu valjanost odabranih kriterija
9	Koristiti primjerene statističke analize za deriviranje klasifikacijskih kriterija i reduciranje varijabli
10	Validirati konačno klasifikacijsko pravilo na različitim uzorcima kliničkih slučajeva i kontrolnih skupina (a ne na istoj populaciji iz koje se pravilo deriviralo)

Izvor: ACR Criteria Development Checklists (updated March 2017). Dostupno na: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Criteria%20Development%20Checklist.pdf

2. HIPOTEZA

Hipoteza disertacije je da će istraživanje uspješno poslužiti validaciji kriterija ACR i SLICC za sistemski eritemski lupus. Primjena oba seta kriterija na bolesnicima sa sumnjom na lupus će se pokazati visoko osjetljivom i specifičnom u prepoznavanju pacijenata zaista oboljelih od SLE. Za razliku od kriterija ACR, očekuje se da će se primjena kriterija SLICC pokazati osjetljivijom metodom u prepoznavanju oboljelih od SLE u ranoj fazi, tj. u prvih pet godina nakon prvih znakova bolesti.

Primjena starih i ponuđenih novih kriterija za SLE, uz stručno mišljenje specijalista reumatologa, na pacijentima koji se pod navedenom dijagnozom liječe u Zavodu, pomoći će i u razjašnjavanju do sada nejasnih slučajeva te u konačnici rezultirati formiranjem dobro definirane skupine pacijenata.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj ove disertacije je validirati kriterije SLICC na našoj skupini bolesnika i utvrditi služe li kao bolji dijagnostički alat za SLE. Osjetljivost i specifičnost u prepoznavanju dijagnoze usporedit će se s kriterijima ACR, a pretpostavka je da će novi, SLICC - kriteriji bolje prepoznati bolesnike oboljele od SLE u ranijim fazama bolesti.

Specifični cilj ove disertacije je formiranje dobro definirane skupine pacijenata oboljelih od lupusa te mogućnost uvođenja novih klasifikacijskih kriterija u svrhu ranijeg postavljanja dijagnoze. Takva skupina pacijenata može biti korisna za daljnja klinička istraživanja.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

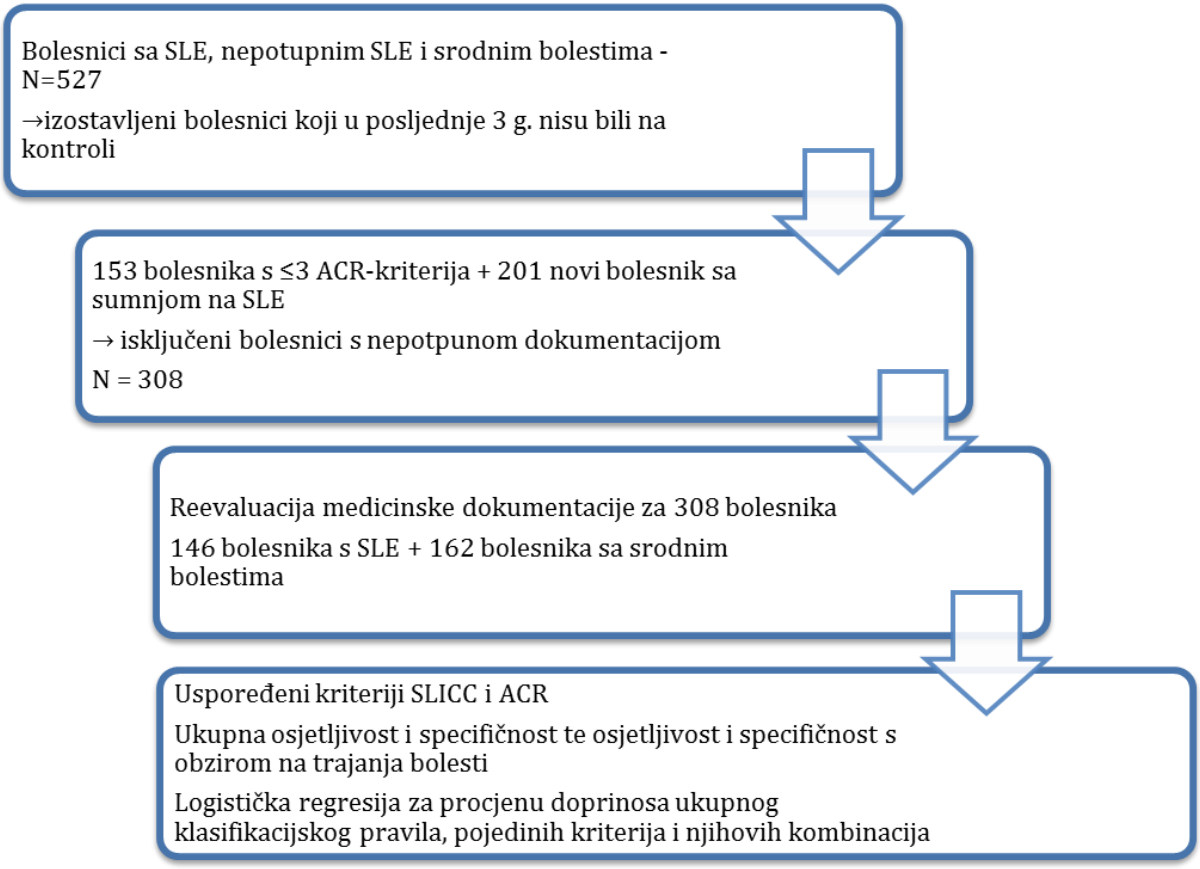
Plan istraživanja slijedio je metode znanstveno-istraživačkog rada: pretraživanje literature, priprema i obrada podataka, retrospektivna i deskriptivna analiza medicinske dokumentacije te obrada rezultata.

U Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb kontrolira se, prema našim pretpostavkama, do 40% bolesnika sa SLE-om koji žive u Republici Hrvatskoj. Prema našim spoznajama, Zavodu gravitiraju bolesnici iz cijele Republike Hrvatske, a dominantno populacija Sjeverozapadne Hrvatske. Tijekom proteklih godina prikupljeni su i sistematizirani povijesti bolesti (kartoni) bolesnika koji se vode pod dijagnozom SLE, lupus eritematozus (LE), diskoidni lupus eritematozus (DLE), SCLE, APS (primarni ili sekundarni), sindrom preklapanja, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD) i nediferencirana bolest vezivnog tkiva (ukupno 1918 bolesnika). Daljnjim detaljnim analizama izdvojene su skupine bolesnika koji imaju nepotpuni, tj. pretklinički SLE (kumulativno zadovoljavaju manje od 4 ACR-kriterija, ukupno 527 bolesnika) te skupina bolesnika koji zadovoljavaju 4 ili više ACR-kriterija, njih ukupno 441. Na taj način su formirane dobro definirane, homogene skupine bolesnika koje mogu poslužiti kao odgovarajuća skupine za nove istraživačke studije.

Za potrebe ove disertacije korišteni su bolesnički kartoni i povijesti bolesti bolesnika koji su obrađivani, liječeni ili opservirani u Zavodu a vode se pod dijagnozom SLE ili suspektni SLE te sindrom preklapanja bolesti u kojemu je jedna od bolesti bila SLE (ispitanici iz prethodno navedene skupine od 527 pacijenata). Sljedeći kriterij za uključivanje bolesnika u analiziranu skupinu bila je redovitost kontrole jednog od liječnika subspecijalista Zavoda. Kao pokazatelj redovitosti kontrole vremenski interval od posljednje kontrole do vremena analiziranja podataka za ovaj rad nije smio biti duži od 3 godine.

Pregledani su poliklinički kartoni bolesnika iz skupine od 527 bolesnika koji kod zadnje provjere nisu zadovoljavali 4 kriterija ACR, kako bi se utvrdilo koji od njih su u međuvremenu (od 2011.g. do 2016.g.) zadovoljili uvjet klasifikacije ACR za postavljanje dijagnoze SLE. Na temelju analize podataka izdvojeno je 153 bolesnika s 3 ili manje kriterija ACR. Potom su pridodani kartoni novih bolesnika koji su u međuvremenu prvi puta pregledani u Zavodu, a kojima je postavljena sumnja na SLE, ukupno 201 bolesnik. Od 354

moguća ispitanika dalje su eliminirani oni za koje nije bilo dovoljno medicinske dokumentacije za detaljnu analizu, te je preostalo 308 bolesnika. Sve izdvojene bolesničke kartone analizirali su specijalisti reumatolozi u svrhu potvrde kliničke dijagnoze. Grupirani su kartoni bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu SLE, neovisno o broju kriterija koje zadovoljavaju, te kartoni bolesnika s dijagnozom koja diferencijalno-dijagnostički može odgovarati lupusu (Collagenosis, APS, Sy Sjögren, MCTD, UCTD, LE, DLE, Sy Raynaud, Glomerulonpehritis, Sy overlap, Oligoarthritis HLA A1/B8/DR3 positiva, Lymphopenia). Broj ispitanika u svakoj skupini iznosi: 162 bolesnika u skupini bez kliničke dijagnoze lupusa (u daljnjem tekstu NSLE skupina) te 146 bolesnika u skupini s kliničkom dijagnozom SLE (u daljnjem tekstu skupina SLE) (Sl. 1). Uspoređeno je slaže li se klinička dijagnoza s dijagnozom generiranom iz klasifikacijskog postupka, a potom i osjetljivost i specifičnost obje skupine kriterija na odabranim bolesnicima. Bolesnici kod kojih je uslijed bolesti došlo do oštećenja bubrega te je lupus nefritis dokazan biopsijom, prije samog zahvata potpisali su informirani pristanak za biopsiju bubrega, što je uobičajen postupak u Klinici.



Sl. 1. Hodogram – postupak prikupljanja podataka i formiranja ispitivane skupine bolesnika

4.1. LABORATORIJSKI PARAMETRI

4.1.1. Metode za dokazivanje autoantitjela i ukupnog komplementa iz uzoraka seruma

Pretraživanje uzoraka seruma na prisutnost antinuklearnih antitijela rađeno je metodom indirektne imunofluorescencije na preparatima Hep-2-stanica (Euroimmun, Lübeck, Njemačka).

Za dokazivanje specifičnih autoantitijela protiv ADNA, histona, SSA, SSB, Sm, U1-RNP, Scl-70 i Jo-1 korišten je imunotest s mikrokuglicama obilježenim fluorescentnim bojama; Luminex (AtheNA-ANA multiplex assay, Zeus Scientific Inc., SAD).

Autoantitijela protiv različitih fosfolipidnih antigenskih determinanti kao što su antikardiolipinska protutijela IgG i IgM razreda i anti-β2 glikoproteinska autoantitijela (IgG)

određena su enzimskim imunotestom ELISA (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz i Euroimmun, Lübeck, Njemačka).

Hemolitička aktivnost klasičnog aktivacijskog puta kvantizirana je određivanjem razrjeđenja seruma koje uzrokuje lizu 50% ovčjih eritrocita obloženih s antiovčjim protutijelima IgM (CH50, *in house* metoda).

4.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Rad je dizajniran kao retrospektivna opservacijska studija. Prikupljene varijable (obilježja) obrađene su metodama deskriptivne statistike. Statistička obrada i analiza provedena je računalnim programom Excel 2007- Microsoft te statističkim programom SAS, u kojem je primijenjena univarijatna, odnosno multivarijatna logistička regresija te procedura Stepwise s ciljem pronalaska što boljih modela. (92) Nivo značajnosti (greška tipa I) od 5% smatran je statistički značajnim. Usporedba proporcija između ispitanika ispitana je testom proporcija. Svi dobiveni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

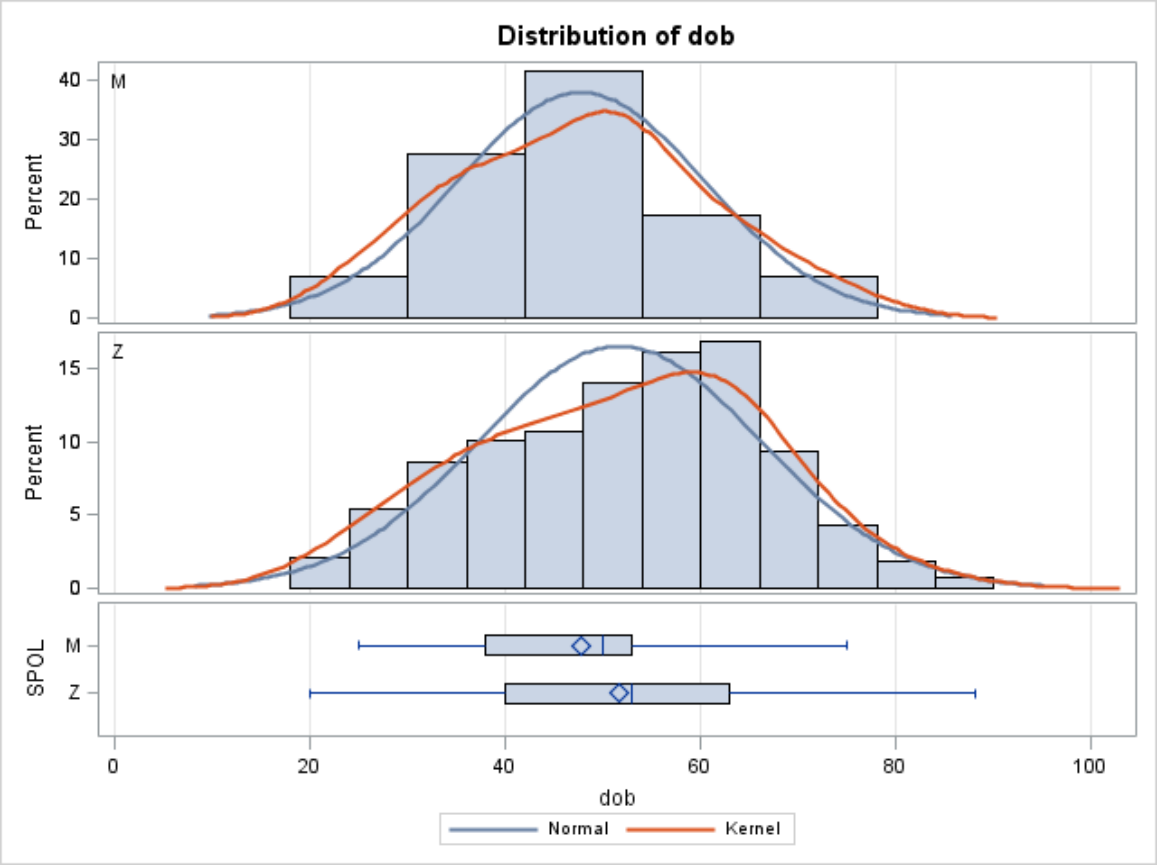
5.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU

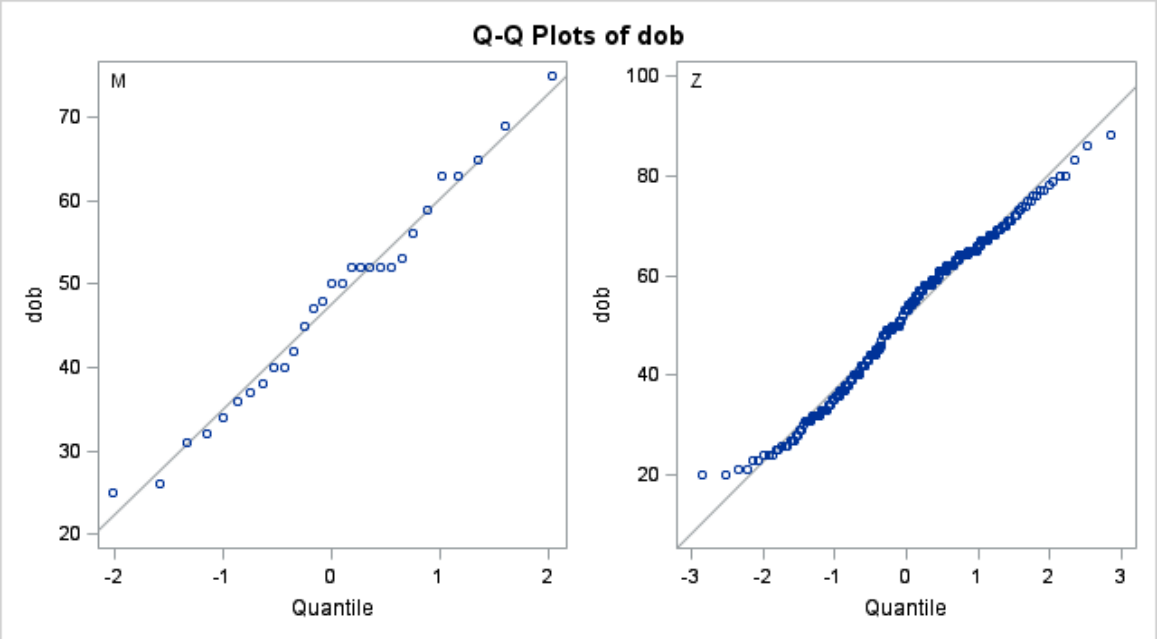
5.1.1. Dob i spol bolesnika uključenih u studiju

Od 308 bolesnika uključenih u studiju, koji su liječeni i obrađivani u polikliničkoj službi Zavoda, zabilježeno je 279 žena (90,6%) i 29 muškaraca (9,4%). Raspon godina starosti ispitanika je između 20 i 88 godina, a prosječna dob 51,3 (+/- 14,3) g, pri čemu je u muškaraca zabilježena nešto niža dob nego u žena; 47,7(+/-12,7) g naspram 51,7(+/-14,5)g). (Tab 3. i Sl. 2.) Prosječna dob bolesnika pri prvom pregledu iznosila je 41,4g (+/-13,7), a pri postavljanju dijagnoze iznosila je 40,5g (+/-13,9).

Tab.3. Broj bolesnika, dob bolesnika i trajanje bolesti (uz standardne devijacije)

Značajka	**Ukupno (N = 308)**	**Žene (N = 279; 90,6%)**	**Muškarci (N = 29; 9,4%)**
Dob	51 ± 14	51,3 ± 14,3	47,7 ± 12,7
Raspon dobi	20 - 88	20 - 88	25 - 75
Dob pri prvom pregledu	41 ± 14	41,7 ± 13,8	37,9 ± 14
Dob pri dijagnozi	40 ± 13,9	40,6 ± 13,9	39,1 ± 13,1
Trajanje bolesti	10,9 ± 7,3	11,16 ± 7,3	9,1 ± 6,2
Trajanje SLE	9,9 ± 7	10,2 ± 7,1	7,6 ± 4,7



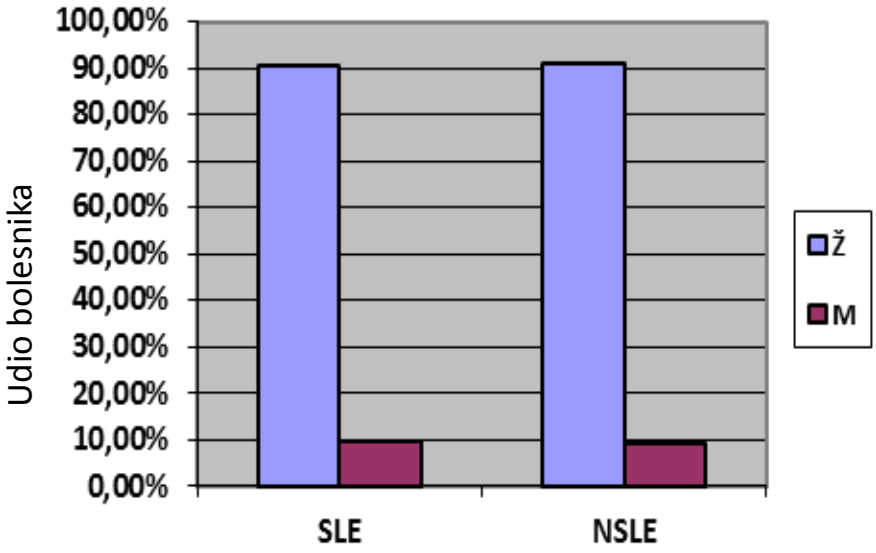


Sl.2. Grafički prikazi (histogram, Box-Whiskers i Q-Q) distribucije dobi po spolu svih ispitanika.

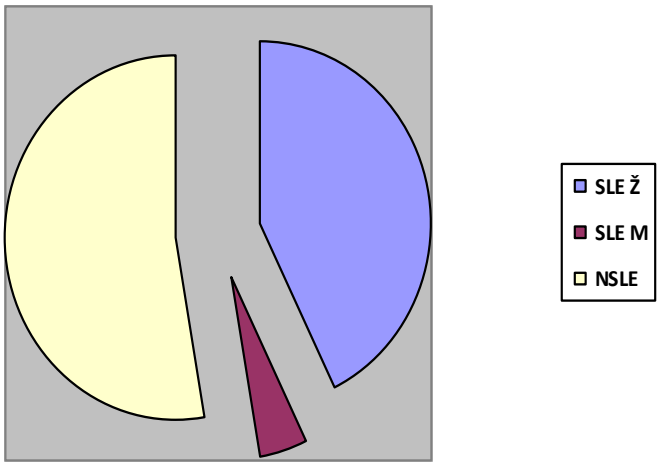
5.1.2. Prosječno trajanje bolesti i prosječno trajanje SLE

Prosječno razdoblje trajanja bolesti iznosilo je 10,9 g (+/-7,3), dok je prosječno razdoblje trajanja SLE bilo 9,9g (+/-7). Zabilježena je razlika među spolovima te je kod žena potrebno u prosjeku 1g za postavljanje dijagnoze SLE (prosječno trajanje bolesti 11,2+/-7,3g, prosječno trajanje SLE 10,2+/-7,1g), a kod muškaraca je to razdoblje dulje i iznosi 1,5g (prosječno trajanje bolesti 9,1+/-6,2g, prosječno trajanje SLE 7,6+/-4,7g).

Zabilježena je jednaka raspodjela ispitanika prema spolu u skupini s kliničkom dijagnozom SLE te u skupini s drugim kliničkim dijagnozama; 132 (90,41%) žene i 14 (9,59%) muškaraca u SLE skupini i 147 (90,74%) žena i 15 (9,26%) muškaraca u NSLE skupini. Analizirajući dalje bolesnike oboljele od SLE, ustanovljeno je da 47,3% žena ima kliničku dijagnozu SLE, kao i 48,2% muškaraca (relativni udjeli, Sl.3). Od svih 308 bolesnika uključenih u studiju, žene čine 42,8% bolesnika sa SLE, a muškarci 4,5% bolesnika (Sl.4).



Sl. 3. Udio ženskih i muških bolesnika u ispitivanoj skupini



Sl. 4. Raspodjela bolesnika sa SLE prema spolu

5.2. USPOREDBA ZASTUPLJENOSTI KRITERIJA SLICC I ACR OVISNO O DULJINI TRAJANJA BOLESTI

Ispitanici su podijeljeni u skupine, ovisno o trajanju bolesti te je na taj način formirano šest podskupina; skupina rane faze bolesti (prvi pregled prije najviše 3 godine, tj. 2012.g. ili kasnije) te ostale skupine po petogodišnjim razdobljima razlike trajanja bolesti (<10g, <15g, <20g, <25g i >30g). Za tri bolesnika nije bilo moguće pronaći potpunu medicinsku dokumentaciju kako bi se ustanovilo vrijeme pojave prvih simptoma bolesti, a klasifikacijski su pripali jedan u SLICC-skupinu, jedan u SLICC-ACR-skupinu, dok jedan bolesnik nije ispunio niti jedan klasifikacijski uvjet. Uspoređene su karakteristike ovih bolesnika po skupinama, s obzirom na broj kriterija koje ispunjavaju.

5.2.1. Rana faza bolesti – početak bolesti prije 5 godina (prvi simptomi 2012.g. i kasnije)

Bolesnici kojima se bolest javila unazad pet godina izdvojeni su u posebnu skupinu, tzv. skupinu rane faze bolesti. Njih je ukupno 107 (35,1%), od čega 88,8% žena (n=95) i 11,4% muškaraca (n=12).

Dijagnozu SLE, postavljenu prema stručnom mišljenju specijalista reumatologa Zavoda, ima 54 (50,5%) ispitanika. Gledajući prema spolu, udio žena s kliničkom dijagnozom SLE u

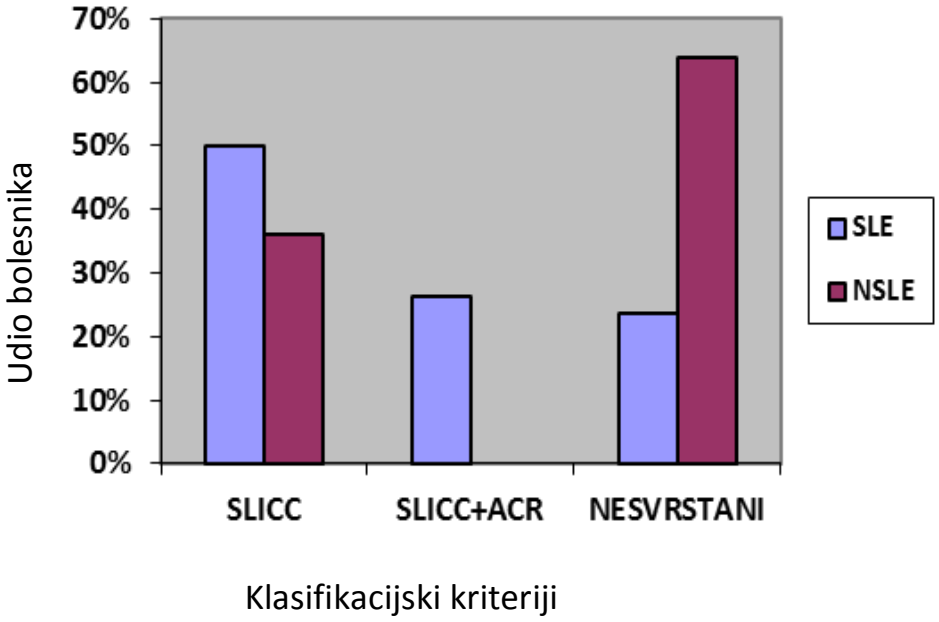
skupini bolesnica u ranoj fazi bolesti je 48,4% (ukupno 46 ispitanica), dok je udio muškaraca u skupini bolesnika nešto veći; 66,6% (ukupno 8 ispitanika), no nije statistički značajan (p=0,235). Primjena oba klasifikacijska pravila na ovu skupinu bolesnika (klinička dijagnoza SLE) rezultirala je slijedećim zaključcima: ACR-kriteriji prepoznali su tek 12 od 54 (22,2%) bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE u ranoj fazi bolesti, dok su se SLICC-kriteriji pokazali značajno (p<0,0001) osjetljivijima, prepoznavši 40 (74%) bolesnika iz iste skupine. Ukupno je bilo 28 (51,9%) bolesnika koji su zadovoljavali uvjet za klasifikaciju isključivo kriterijima SLICC, dok je neklasificiranih ispitanika bilo 14 (25,9%)

Ukupno 53 bolesnika imali su kliničku dijagnozu koja nije SLE (UCTD, MCTD, Collagenosis susp, Oligoarthritis HLAA1B8DR3 positiva, Sy Sjögren, Sy antiphospholipidicum). Od toga je 22 (41,5%) bolesnika zadovoljilo uvjet SLICC-klasifikacijskog pravila za SLE, među kojima je samo jedan bolesnik prepoznat klasifikacijom ACR, dok ostalih 31 (58,5%) nije moglo biti klasificirano niti SLICC niti ACR- kriterijima.

Analizirajući podatke svih bolesnika u ranoj fazi bolesti, bilo da imaju kliničku dijagnozu SLE, bilo da je od strane kliničara postavljena samo sumnja na postojanje SLE, SLICC-klasifikacija prepoznala je značajno više oboljelih, ukupno 57,9%, dok je ACR-klasifikacijom uvršteno samo 12,1% bolesnika u kategoriju SLE (p<0,0001) (Sl.5).

Osjetljivost kriterija SLICC u ovoj skupini bolesnika je 74%, a specifičnost 58,5%.

Osjetljivost kriterija ACR u skupini je 22,2%, a specifičnost 98,1%.



Sl. 5. Udio bolesnika podskupina SLE i NSLE u ranoj fazi bolesti s obzirom na klasifikacijske kriterije

5.2.2. Bolesnici s pojavom bolesti prije 10 godina (prvi simptomi 2006. g. - 2011. g.)

U skupini u kojoj se bolest javila unazad 10 g bilo je 75 (24,6%) bolesnika, od čega 66 (88%) žena i 9 (12%) muškaraca.

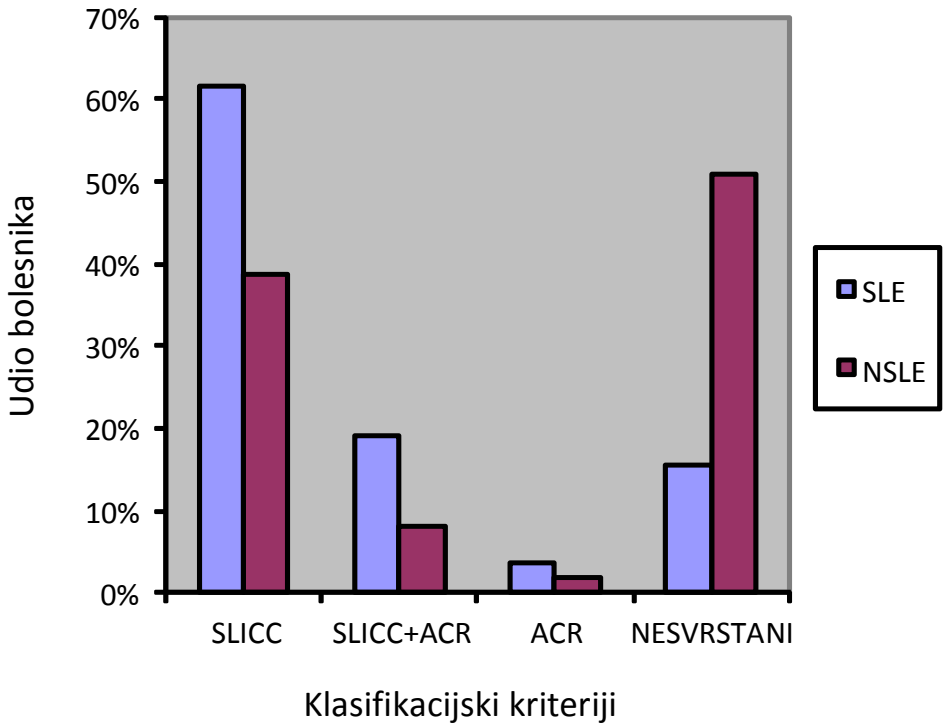
Kliničku dijagnozu SLE imalo je 26 (34,6%) bolesnika. Klasifikacijski kriteriji SLICC prepoznali su 21 (80,7%) bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE. Ukupno 16 (61,5%) bolesnika klasificirano je isključivo kriterijima SLICC, a preostalih 5 (19,2%) bolesnika kriterijima SLICC i ACR. Dijagnoza SLE postavljena na temelju samo klasifikacijskog pravila ACR uočena je u 1 (3,8%) bolesnika. Četiri (15,4%) bolesnika nisu mogla biti klasificirana niti jednom metodom, iako su imali kliničku dijagnozu SLE. Uspoređujući SLICC i ACR-kriterije, SLICC su se pokazali osjetljivijima, prepoznajući 80,7% bolesnika, dok su ACR-kriteriji klasificirali 23% bolesnika.

U skupini ispitanika s kliničkom dijagnozom koja ne uključuje SLE (n=49), SLICC-kriteriji prepoznali su 23 (46,9%) bolesnika, a ACR 5 (10,2%) bolesnika; od čega je samo kriterijima SLICC klasificirano 19 (38,8%) bolesnika, SLICC i ACR su istovremeno prepoznali 4 (8,2%) bolesnika, a isključivo kriterijima ACR klasificiran je tek 1 (2%) bolesnik. Ukupno 25 (51%) bolesnika ostalo je neklasificirano obima klasifikacijskim pravilima.

Primijenjeni na cijelu skupinu, kriterijima SLICC klasificirano je ukupno 44 (58,7%) bolesnika, a kriterijima ACR 11 (14,7%) njih (Sl. 6).

Osjetljivost SLICC kriterija u ovoj skupini je 80,7%, a specifičnost 53%.

Osjetljivost ACR kriterija u skupini iznosi 23%, a specifičnost 89,8%.



Sl. 6. Udio bolesnika podskupina SLE i NSLE dijagnosticiranih prije 10g s obzirom na klasifikacijske kriterije

5.2.3. Bolesnici s pojavom bolesti prije 15 godina (prvi simptomi 2001.g. - 2005. g.)

U skupini ispitanika koji su prvi put pregledani prije 15g (n=70; 22,9%) ukupno je 66 (94,3%) bolesnica i 4 (5,7%) bolesnika.

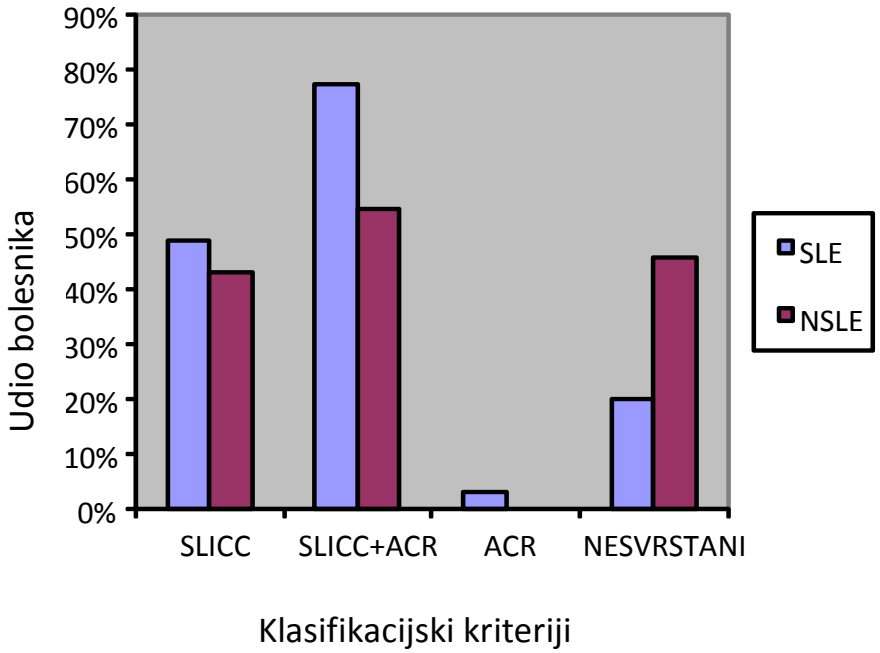
Kliničku dijagnozu SLE imalo je 35 (50%) bolesnika. Od toga je SLICC-pravilom klasificirano 27 (77,1%) bolesnika; 17 (48,6%) isključivo SLICC-klasifikacijskim kriterijima, a ACR-kriterijima 11 (31,4%) njih, od kojih samo 1 (2,8%) bolesnik isključivo ACR-klasifikacijom. Ukupno 7 bolesnika (20%) nije klasificirano niti jednim sustavom.

U ovoj je skupini bilo također 35 (50%) bolesnika s drugim dijagnozama koje diferencijalno-dijagnostički odgovaraju lupusu. Od toga je njih 19 (54,3%) klasificirano kriterijima SLICC, pri čemu čak 15 (42,9%) isključivo SLICC-klasifikacijom, dok je klasifikacijom ACR prepoznato 4 (11,4%) bolesnika. Ukupno 16 (45,7%) bolesnika je ostalo neklasificirano.

U ovoj skupini klasifikacijski sustav SLICC je prepoznao 46 (65,7%) bolesnika, a klasifikacijski sustav ACR njih 15 (21,4%) (Sl. 7).

Osjetljivost SLICC-kriterija u ovoj skupini bolesnika iznosila je 77,1%, a specifičnost 45,7%.

Osjetljivost ACR-kriterija u ovoj skupini bolesnika je 31,4%, a specifičnost 88,5%.



Sl. 7. Udio bolesnika podskupina SLE i NSLE dijagnosticiranih prije 15g s obzirom na klasifikacijske kriterije

5.2.4. Bolesnici s pojavom bolesti prije 20 godina (prvi simptomi 1995.g. - 2000.g.)

U skupini ispitanika koji su prvi put pregledani prije 20 g (n=39; 12,8%) ukupno je 36 (92,3%) bolesnica i 3 (7,7%) bolesnika.

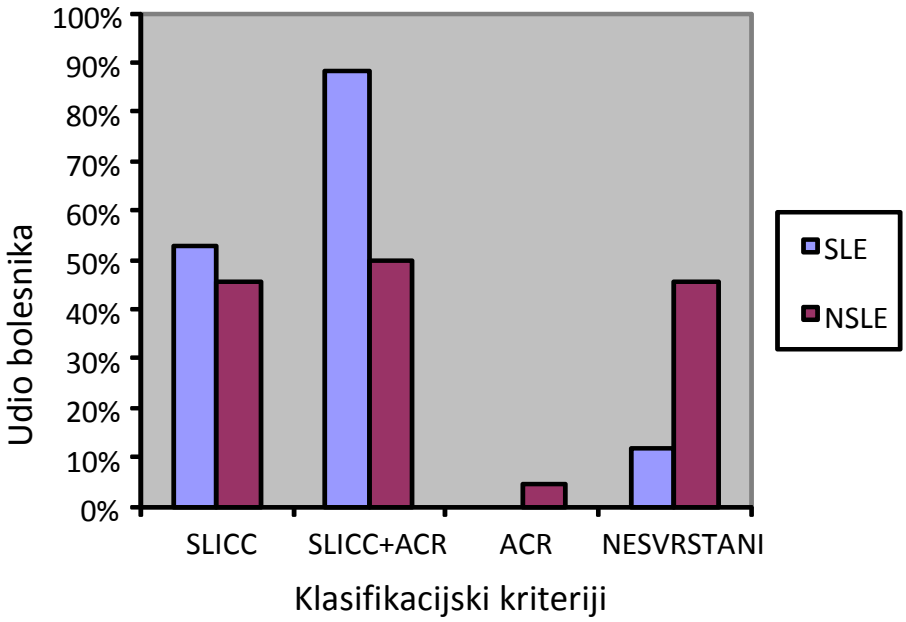
Kliničku dijagnozu SLE imalo je 17 (43,6%) bolesnika. Od toga je pravilom SLICC klasificirano 15 (88,2%) bolesnika, pri čemu je isključivo klasifikacijskim kriterijima SLICC prepoznato 9 (52,9%) bolesnika. Kriterijima ACR klasificirano je 6 (36,3%) bolesnika. Niti jedan bolesnik nije klasificiran isključivo ACR-klasifikacijskim pravilom. Samo 2 (11,7%) bolesnika nisu klasificirana niti jednim sustavom.

U ovoj je skupini bilo 22 (56,4%) bolesnika s drugim dijagnozama koje diferencijalno-dijagnostički mogu uključivati lupus. Od toga je njih 11 (50%) klasificirano kriterijima SLICC, pri čemu čak 10 (45,5%) isključivo SLICC-klasifikacijom. Klasifikacijom ACR prepoznata su 2 (9%) bolesnika, 1 (4,5%) od ova 2 bolesnika klasificiran je isključivo klasifikacijskim pravilom ACR. Ukupno 10 (45,5%) bolesnika je ostalo neklasificirano.

U ovoj skupini klasifikacijski sustav SLICC je prepoznao 26 (66,7%) bolesnika, a klasifikacijski sustav ACR njih 8 (20,5%) (Sl.8).

Osjetljivost SLICC-kriterija u ovoj skupini bolesnika iznosila je 88,2%, a specifičnost 45,5%.

Osjetljivost ACR-kriterija u ovoj skupini bolesnika je 35,3%, a specifičnost 90,9%.



Sl. 8. Udio bolesnika podskupina SLE i NSLE dijagnosticiranih prije 20g s obzirom na klasifikacijske kriterije

5.2.5. Bolesnici s pojavom bolesti prije 25 godina i ranije (skupine s pojavom prvih simptoma 1990.g. - 1994.g. te 1983.g. - 1989.g.)

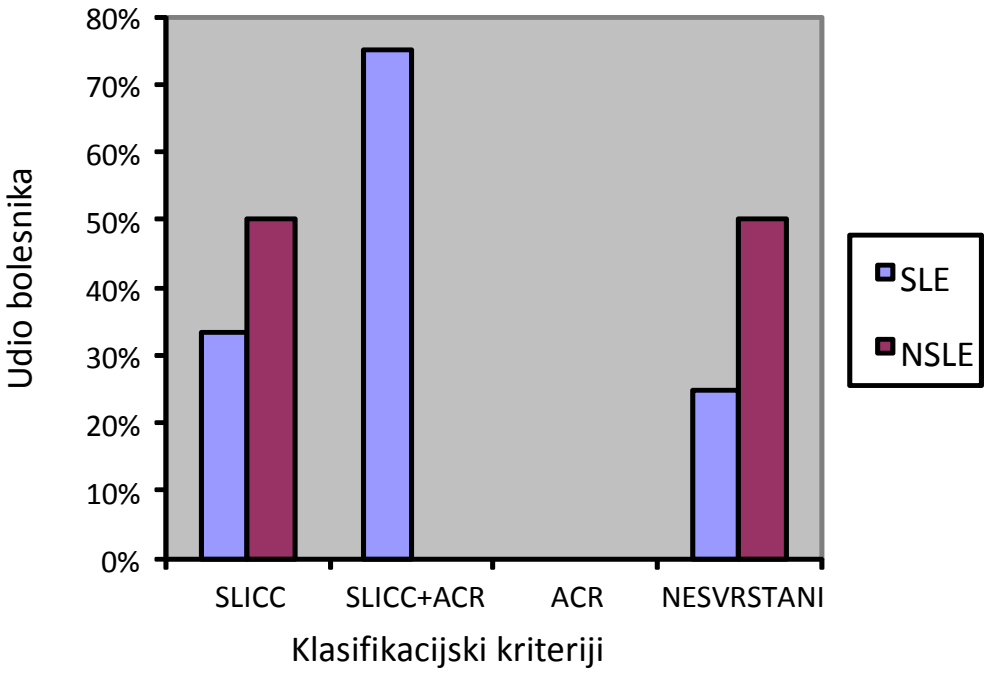
Ove su skupine analizirane zajedno, jer u svakoj posebno ima suviše mali broj bolesnika za statistički značajnu analizu. Tako je u skupni kojoj je dijagnoza postavljena između 1990. g. i siječnja 1995. g. 10 bolesnika, dok je u skupini koja se u Zavodu liječi od 1983. g. ukupno 4 bolesnika.

Za razliku od gore navedenih skupina, u skupinama u kojima su ispitanici s bolešću koja se javila prije 20g i više, prevladavaju bolesnici s kliničkom dijagnozom sistemskog lupusa; od njih 14, 12 (85,7%) imaju kliničku dijagnozu SLE. U toj podskupini je 9 (75%) bolesnika klasificirano SLICC-kriterijima, a 5 (41,7%) bolesnika ACR-kriterijima. Svi bolesnici iz ove podskupine koji su klasificirani pravilima ACR-a, prema kriterijima SLICC također imaju dijagnozu SLE, odnosno nema bolesnika klasificiranih isključivo sustavom ACR. Ukupno 3 (25%) bolesnika nije klasificirano niti jednim sustavom.

U podskupini bolesnika s kliničkom dijagnozom koja ne uključuje SLE, svega je 2 (14,3%) bolesnika. Od toga je jedan bolesnik klasificiran isključivo klasifikacijskim kriterijima SLICC, a drugi je ostao neklasificiran.

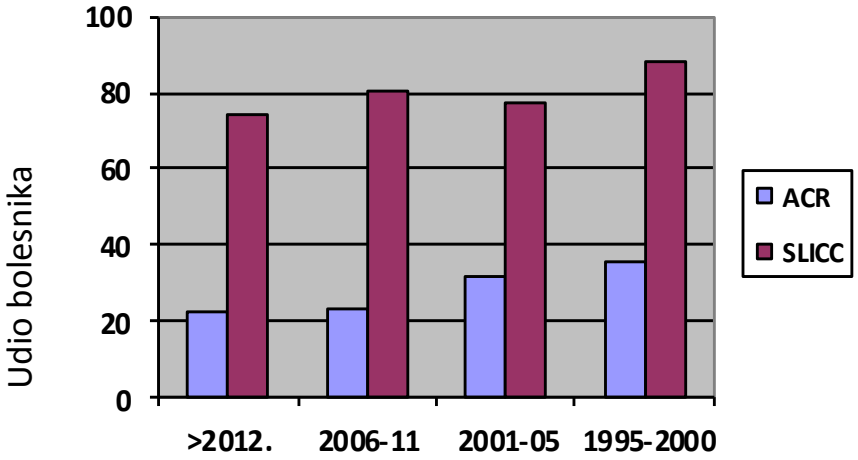
Gledajući sveukupno, u skupini bolesnika kojima je dijagnoza postavljena prije više od 20 g, klasifikacijsko pravilo SLICC ponovno se pokazalo osjetljivijim prepoznavši 10 (71,4%) bolesnika, dok je klasifikacijskim kriterijima ACR prepoznato 5 (35,7%) bolesnika (Sl. 9).

U toj je skupini osjetljivost SLICC-kriterija iznosila 75%, a specifičnost 50%, dok je osjetljivost ACR-kriterija iznosila 41,7%, a specifičnost 100%.

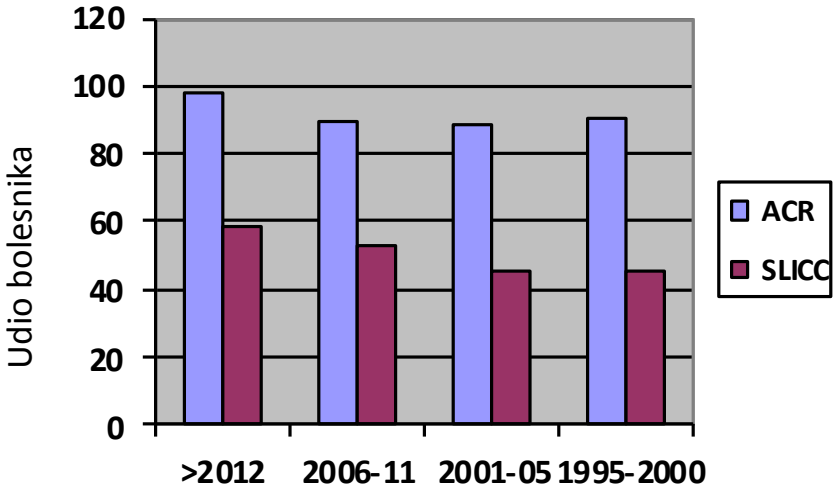


Sl. 9. Udio bolesnika podskupina SLE i NSLE s dijegnozom postavljenom prije više od 25g s obzirom na klasifikacijske kriterije

Osjetljivost i specifičnost kriterija SLICC i ACR po petogodišnjim razdobljima trajanja bolesti prikazane su na slikama 10a i 10b.



Sl. 10a. Osjetljivost SLICC i ACR kriterija po petogodišnjim razdobljima u našoj skupini bolesnika



Sl. 10b. Specifičnost SLICC i ACR kriterija po petogodišnjim razdobljima u našoj skupini bolesnika

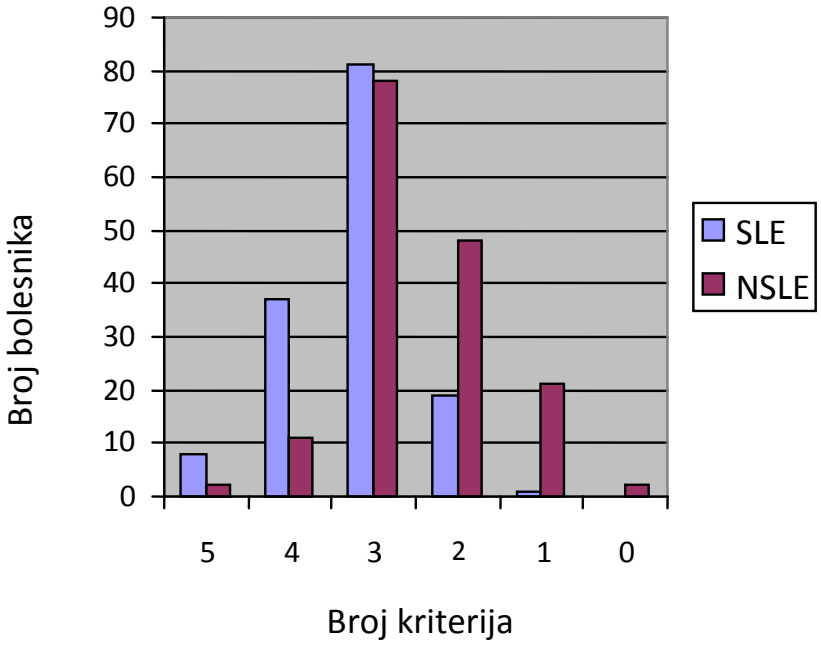
5.3. UKUPAN BROJ KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR

Od 308 bolesnika uključenih u studiju, analizom njihove novije medicinske dokumentacije, ustanovljeno je da ih 58 (18,8%) ispunjava ACR-kriterije za postavljenje dijagnoze SLE. Maksimalan broj ACR-kriterija koje su zadovoljili ispitanici u ovom istraživanju je 5. Ovaj podatak objašnjava činjenica da su za istraživanje izabrani bolesnici koji do unazad nekoliko godina nisu ispunjavali kriterije za sistemski eritemski lupus, a ponovnom analizom medicinske dokumentacije ustanovljeno je da su u međuvremenu ispunili klasifikacijski uvjet prema kriterijima ACR iz 1997.g. S obzirom da je riječ o bolesti čija je karakteristika nakupljanje organskih oštećenja kroz dugi niz godina, očekuje se dulji vremenski period potreban za njihovu akumulaciju.

Prosječan broj ACR-kriterija u studiji je 2,8. Dva bolesnika (0,7%) ne zadovoljava niti jedan kriterij, 22 bolesnika (7,1%) ispunjava jedan kriterij, njih 67 (21,8%) ima 2 ACR- kriterija, 159 (51,6%) bolesnika ispunjava 3 ACR-kriterija, 48 bolesnika (15,6%) 4 ACR kriterija, dok ih 10 ispunjava 5 ACR kriterija (3,2%).

Primijenjeni na skupinu bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE te na skupinu koja od specijalista reumatologa nema postavljenu dijagnozu SLE, ACR-kriteriji pokazali su razliku u zastupljenosti. Tako u skupini SLE nema bolesnika bez ijednog ACR-kriterija, a s jednim ACR-kriterijem zabilježen je samo 1 bolesnik *(pozitivna protutijela aCL, uz kliničku sliku koja upućuje na SLE, a nije obuhvaćena kriterijima ACR)*. Dva ACR-kriterija ispunjava 19 (13%) bolesnika, dok ih je najviše s 3 kriterija: 81 (55,5%) bolesnika. S 4 kriterija zabilježeno je 37 (25,3%) bolesnika, a s 5 ACR-kriterija 8 (5,5%) bolesnika. Analizirajući ovu skupinu bolesnika, ustanovljeno je da većina bolesnika, iako s kliničkom dijagnozom SLE, ne ispunjava klasifikacijski uvjet prisutnosti minimalno 4 od 11 ACR-kriterija. Ukupno 101 (69,2%) ispitanika nije moguće klasificirati kao oboljele od sistemskog lupusa, prema ACR kriterijima.

U skupini NSLE, 2 (1,2%) su bolesnika bez ijednog ACR-kriterija, 21 (13,0%) ih ima 1 kriterij, a 48 (29,6%) ima 2 ACR-kriterija. U ovoj je skupini također najviše bolesnika s 3 kriterija - 78 (48,2%) bolesnika. S 4 ACR-kriterija zabilježeno je 11 (6,8%) bolesnika, dok je s 5 kriterija 2 (1,2%) bolesnika. Klasifikacijsko pravilo ACR-a primijenjeno ovdje, očekivano, prepoznaje mali dio - 13 (8,0%) bolesnika kao oboljele od SLE. (Sl. 11)



Sl. 11. Raspodjela bolesnika sa SLE i NSLE prema broju kriterija ACR

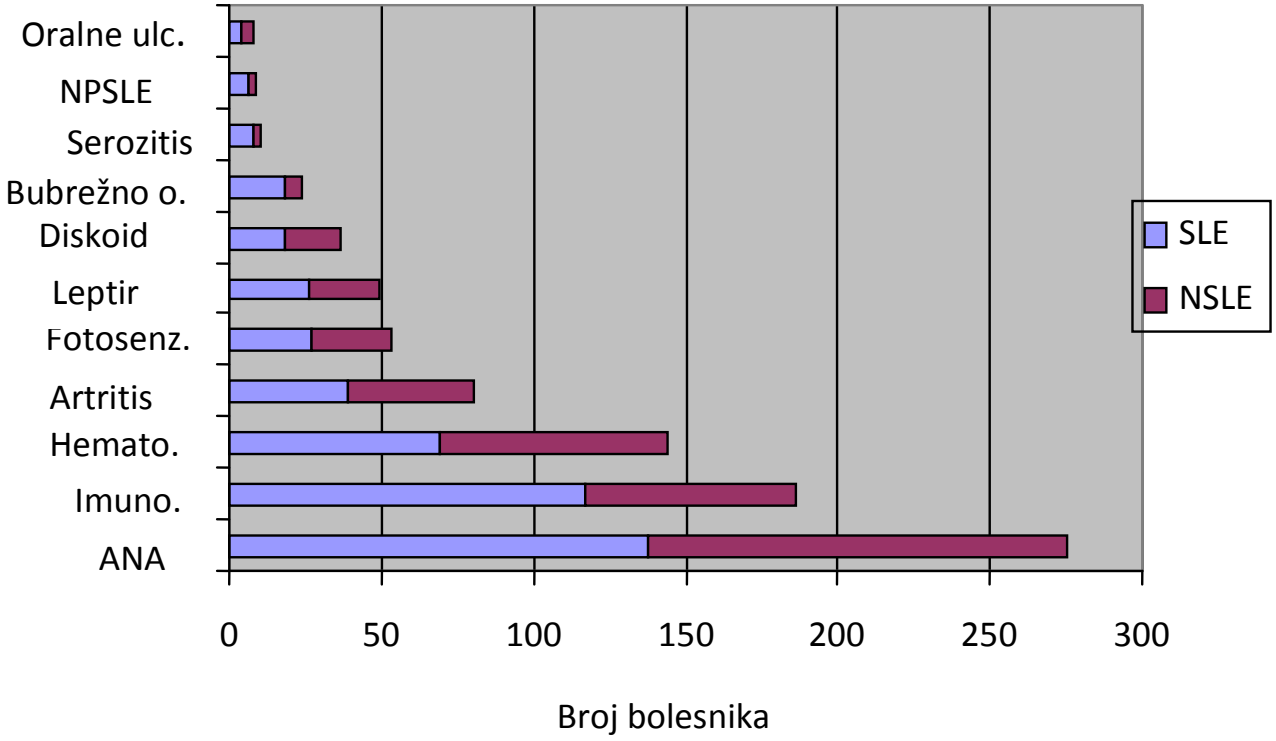
5.4. ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR

U vrijeme provođenja analize najzastupljeniji kriterij ACR bio je pozitivan nalaz antinuklearnog faktora; ovaj je nalaz bio prisutan u 275 (89,3%) bolesnika. Potom je po učestalosti slijedio imunološki poremećaj, zabilježen u 186 (60,4%) bolesnika. Treći po učestalosti bio je hematološki poremećaj, 144 (46,7%) bolesnika imalo je zadovoljen ovaj kriterij. Dalje su po učestalosti slijedili kriteriji: neerozivni artritis – 80 (26%) bolesnika, fotosenzitivnost – 53 (17,2%) bolesnika, leptirasti osip – 49 (15,9%) bolesnika, diskoidni osip – 37 (12%) bolesnika, bubrežne promjene – 24 (7,8%) bolesnika, serozitis – 10 (3,2%) bolesnika, neuropsihijatrijski poremećaj – 9 (2,92%) bolesnika te oralne ulceracije – 8 (2,6%) bolesnika. S obzirom da se u ovom ispitivanju analiziraju bolesnici ovisno o kliničkoj dijagnozi SLE, izračunata je učestalost svakog pojedinog kriterija ACR u obje podskupine. U skupini bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE, prvi po učestalosti bio je kriterij pozitivnog antinuklearnog protutijela s 94,5%-tnom zastupljenošću (138 bolesnika od 146). Drugi po

redu je bio imunološki poremećaj kojeg je zadovoljilo 117 bolesnika (80,1%), a treći hematološki poremećaj, koji je bio prisutan u 69 bolesnika (47,3%). Nakon njih su uslijedili redom: neerozivni artritis – 39 (26,7%) bolesnika, fotosenzitivnost – 27 (18,5%), leptirasti osip - 26 (17,8%) bolesnika, diskoidni osip i bubrežne promjene, svaki kriterij u 18 (12,3%) bolesnika, serozitis – 8 (5,5%) bolesnika, neuropsihijatrijski poremećaj – 6 (4,1%) bolesnika te oralne ulceracije u 4 (2,7%) bolesnika.

U skupini bolesnika NSLE klasifikacijski kriteriji ACR su zastupljeni u manjem postotku. Iznimka su nespecifična antinuklearna protutijela, koja su i u ovoj skupini na prvom mjestu po učestalosti, prisutna u 137 od 162 (84,6%) bolesnika, hematološki kriterij koji ima gotovo jednaku učestalost kao i u SLE skupini, u 75 (46,3%) bolesnika te neerozivni artritis, također s neznatnom razlikom u učestalosti, prisutnim kod 41 (25,3%) bolesnika. Ostali ACR-kriteriji su značajno slabije zastupljeni. Tako je imunološki poremećaj, iako na trećem mjestu po učestalosti, prisutan u tek 69 (42,3%) bolesnika. Nakon neerozivnog artritisa, na petom mjestu po učestalosti je fotosenzitivnost – 26 (16%) bolesnika, zatim leptirasti osip – 23 (14,2%) bolesnika, potom slijede diskoidni osip – 19 (11,7%) bolesnika, bubrežne promjene – 6 (3,7%) bolesnika, oralne ulceracije – 4 (2,5%) bolesnika, neuropsihijatrijski poremećaj – 3 (1,8%) bolesnika te serozitis u 2 (1,2%) bolesnika.

Uspoređujući skupinu SLE i skupinu NSLE, statistički značajna razlika u zastupljenosti kriterija ACR zabilježena je za prisutnost protutijela ANA ($p=0,005$), za imunološki poremećaj ($p<0,0001$), za bubrežno oštećenje ($p=0,005$) te za serozitis ($p=0,033$). (Sl. 12, Tab. 4)



Kratice: Oralne ulc. – oralne ulceracije, NPSLE – neuropsihijatrijski lupus eritematozus, Bubrežno o. – bubrežno oštećenje, Fotosenz. – fotosenzitivnost, Hemato. – hematološki poremećaj, Imuno. –imunološki poremećaj, ANA – antinuklearna antitijela

Sl. 12. Udjeli bolesnika sa SLE i NSLE ovisno o klasifikacijskom kriteriju ACR

Tab 4. Zastupljenost kriterija ACR u skupini SLE i skupini NSLE

Kriterij ACR	Ukupno (N=308) (%)	SLE (N=146) (%)	NSLE (N=162) (%)	p (SLE vs NSLE)
Fotosenzitivnost	53 (17,2)	27 (18,5)	26 (16)	0,562
Leptrasti osip	49 (15,9)	26 (17,8)	23 (14,2)	0,389
Diskoidni osip	37 (12)	18 (12,3)	19 (11,7)	0,871
Oralne ulceracije	8 (2,6)	4 (2,7)	4 (2,5)	0,912
Artritis	80 (26)	39 (26,7)	41 (25,3)	0,780
Serozitis	10 (3,2)	8 (5,5)	2 (1,2)	**0,033**
Bubrežno oštećenje	24 (7,8)	18 (12,3)	6 (3,7)	**0,005**
Neuropsihijatrijska očitovanja	9 (2,9)	6 (4,1)	3 (1,8)	0,229
Hematološki poremećaj	144 (46,7)	69 (47,3)	75 (46,3)	0,860
Imunološki poremećaj	186 (60,4)	117 (80,1)	69 (42,3)	**<0,0001**
ANA	275 (89,3)	138 (94,5)	137 (84,6)	**0,005**

Osjteljivost ACR-kriterija u našoj skupini bolesnika je 30,8%, a specifičnost 92%.

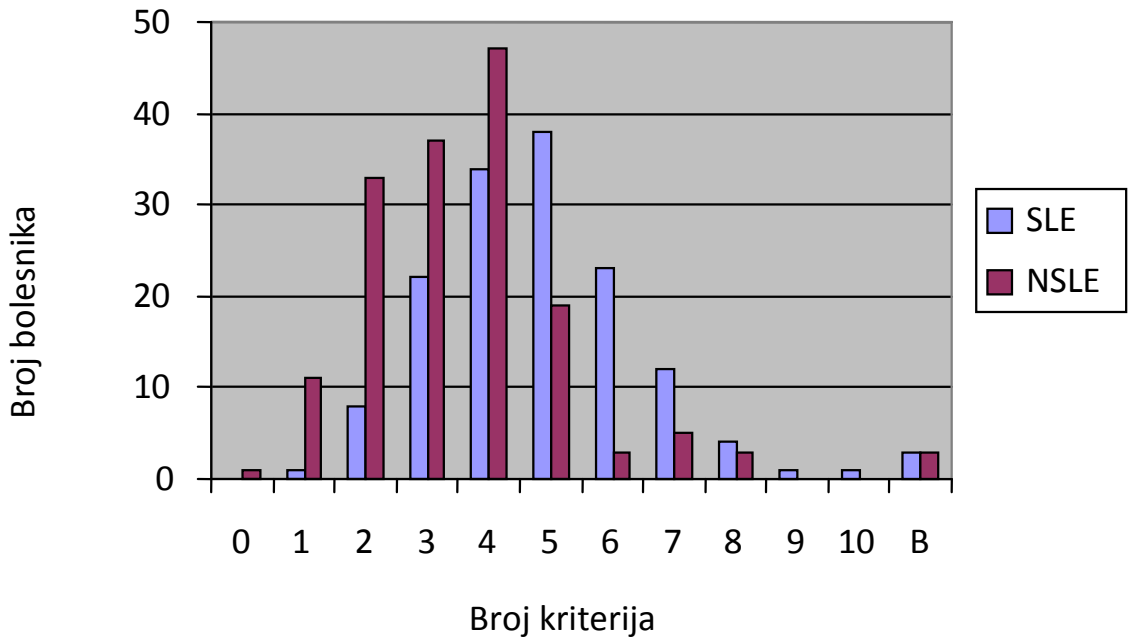
5.5. UKUPAN BROJ KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA SLICC

U vrijeme provođenja ispitivanja, od 308 bolesnika uključenih u studiju, njih 190 (61,7%) ispunjavalo je klasifikacijski uvjet prema novim kriterijima SLICC iz 2012.g. Prosječan broj SLICC-kriterija u naših ispitanika je 4,05, a najviše bolesnika, ukupno 81 (26,3%) ispunilo je 4 SLICC-kriterija. Uz ovaj podatak treba napomenuti da 5 od spomenutih 81 bolesnika, iako imaju 4-SLICC kriterija, ne zadovoljavaju klasifikacijski uvjet prema kojem barem jedan kriterij mora biti klinički i barem jedan imunološki. Tako 4 bolesnika imaju 4 imunološka kriterija, bez ijednog kliničkog, a 1 bolesnik ima 4 klinička kriterija bez imunoloških kriterija. Dalje, prema učestalosti slijede bolesnici s 3 SLICCkriterija – 59 (19,2%) ispitanika, potom bolesnici s 5 kriterija; njih 57 (18,5%). Dva SLICC-kriterija zadovoljio je 41 (13,3%) bolesnik, 6 kriterija je ispunilo 26 (8,4%) bolesnika, 7 kriterija 17 (5,5%) bolesnika, 1 kriterij 12 (3,9%) bolesnika, 8 kriterija 7 (2,3%) bolesnika, a 9 i 10 kriterija po 1 (0,3%) bolesnik. Također, jedan bolesnik u studiji nije ispunjavao niti jedan SLICC-kriterij. Šest bolesnika zadovoljilo je poseban klasifikacijski uvjet u kojem nije potrebno imati najmanje 4 kriterija, ako se biopsijom potvrdi lupusni nefritis, uz prisutnost antinuklearnog protutijela ili ADNA-protutijela.

Analizirana je učestalost SLICC-kriterija u skupinama SLE i NSLE. Tako je u skupini bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE najviše onih koji ispunjavaju 5 SLICC-kriterija, ukupno 38 (26%). Potom slijede ispitanici s 4 kriterija – 34 (23,3%) bolesnika. 23 (15,8%) bolesnika ispunilo je 6 kriterija, 22 (15%) bolesnika 3 kriterija, 12 (8,2%) bolesnika 7 kriterija, 8 (5,5%) bolesnika 2 kriterija, 4 (2,7%) bolesnika 8 kriterija, te po 1 (0,7%) bolesnik 1, 9 i 10 kriterija. Ukupno 3 bolesnika iz ove skupine imali su ispunjen uvjet biopsijom dokazanog lupusnog nefritisa, uz pozitivna antinuklearna protutijela. U ovoj skupini, stoga, kriteriji SLICC su prepoznali 113 (77,4%) bolesnika; 115 bolesnika ima 4 ili više kriterija SLICC, no dva od njih imaju samo imunološke kriterije, bez ijednog kliničkog.

U NSLE skupini, tek malo više od polovice bolesnika ispunjava manje od 4 kriterija – 82 (50,6%). Među njima 1 (0,6%) bolesnik nema niti jedan SLICC-kriterij, 1 kriterij ispunjava 11 (6,8%) bolesnika, 2 kriterija 33 (20,4%) bolesnika, dok 3 kriterija ispunjava 37 (22,8%) bolesnika. Najviše bolesnika u ovoj skupini zadovoljilo je 4 SLICC-kriterija, njih 47 (29%), 5

kriterija ispunilo je 19 (11,7%) bolesnika, a 7 kriterija 5 (3,0%) bolesnika. Ukupno 3 (1,9%) bolesnika ispunilo je 6 kriterija. Najveći broj ispunjenih kriterija je 8, koliko ih je također zadovoljilo 3 (1,9%) bolesnika, a 3 bolesnika ispunjava i uvjet biopsijom dokazanog lupus nefritisa i pozitivnog antinuklearnog protutijela. Gledajući sveukupno, u skupini ispitanika koji nemaju kliničku dijagnozu SLE, 77 (47,5%) bolesnika ispunjava SLICC-klasifikacijske uvjete za sistemski lupus (80 ih ima 4 i više kriterija, no troje ne zadovoljava uvjet o minimalno jednom imunološkom i minimalno jednom kliničkom kriteriju) (Sl. 13).



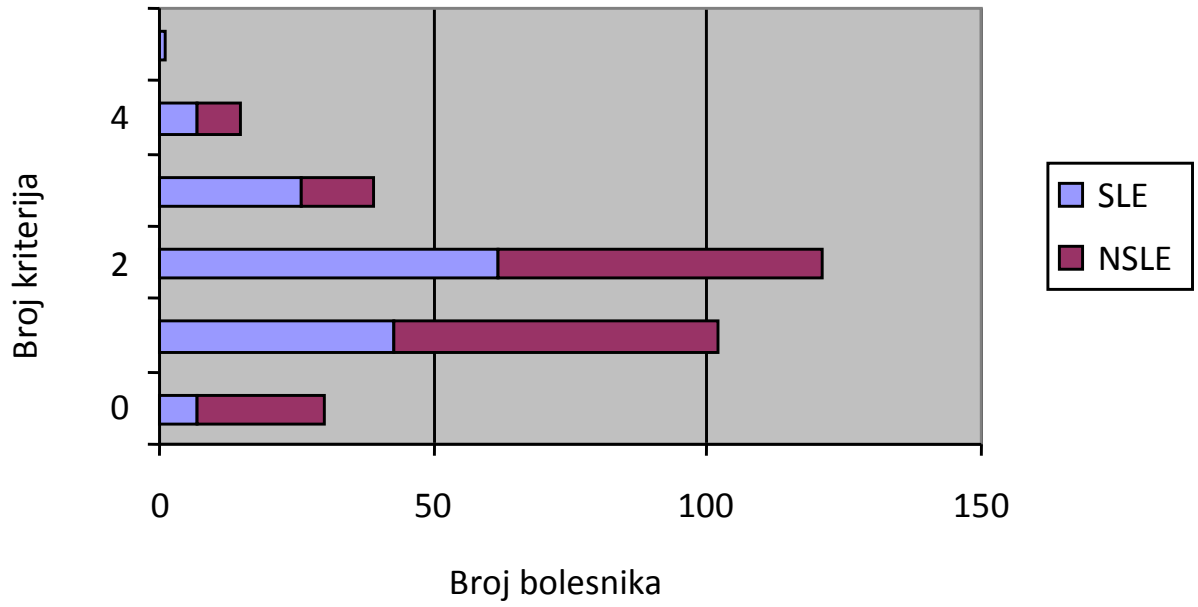
Sl. 13. Raspodjela bolesnika sa SLE i NSLE prema broju kriterija SLICC (B – bolesnici s kriterijem biopsijom dokazanog lupus nefritisa i pozitivnim protutijelom ANA i/ili ADNA)

5.5.1. Klinička i imunološka podskupina kriterija SLICC

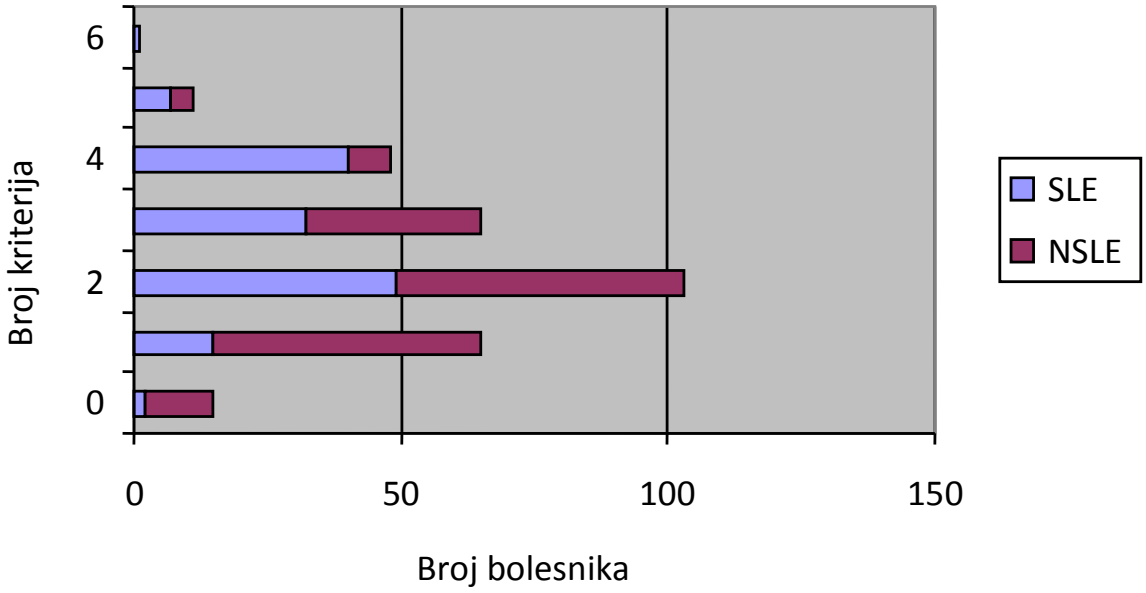
Analiziran je broj kliničkih i imunoloških kriterija u podskupini s kliničkom dijagnozom SLE, kao i u podskupini koja ima drugu kliničku dijagnozu (Sl. 13, Sl. 14). Tako od 146 bolesnika s dijagnozom SLE njih 7 (4,8%) nema niti jedan SLICC-klinički kriterij, 43 (29,5%) ima 1 kriterij, a većina od 62 (42,4%) bolesnika ima 2 SLICC-klinička kriterija. 26 (17,8%) bolesnika ispunjava 3 klinička kriterija, 7 (4,8%) bolesnika 4 kriterija, dok 1 (0,7%) bolesnik

ispunjava 5 kliničkih kriterija, što je maksimalan broj u ovoj studiji. U SLICC-klasifikacijskim kriterijima postoji 6 imunoloških kriterija; u vrijeme provođenja studije samo je jedan bolesnik u studiji ispunjavao svih 6, a on pripada u skupinu SLE. Najviše bolesnika u ovoj podskupini ispunjavalo je 2 imunološka kriterija; njih 49 (33,5%). Potom su, po učestalosti, slijedili: 4 imunološka kriterija - 40 (27,4%) bolesnika, 3 imunološka kriterija – 32 (21,9%) bolesnika, 1 imunološki kriterij – 15 (10,3%) bolesnika te 5 imunoloških kriterija – 7 (4,8%) bolesnika. 2 (1,4%) bolesnika u SLE.podskupini nije ispunjavalo niti jedan SLICC-imunološki kriterij.

U NSLE-podskupini, nitko od 162 bolesnika ne ispunjava više od 4 SLICC-klinička kriterija. 23 (14,2%) bolesnika ne ispunjava niti jedan klinički kriterij, jednaki broj od 59 (36,4%) bolesnika ispunjava po 1 ili 2 klinička kriterija, 3 kriterija ispunjava 13 (8%) bolesnika, dok 4 kriterija ispunjava 8 (4,9%) bolesnika. Analizirajući imunološke kriterije, najviše bolesnika (n=54; 33%) ima 2 imunološka kriterija, a skoro toliko (n=50, 30,9%) ih ima jedan SLICC-imunološki kriterij. 33 (20,4%) bolesnika ima 3 imunološka kriterija, 8 (4,9%) ih ima 4 imunološka kriterija, dok ih 4 (2,5%) ima 5 imunoloških kriterija. U ovoj podskupini 13 (8%) bolesnika ne ispunjava niti jedan imunološki kriterij (Sl. 14 i Sl. 15).



Sl. 14. Zastupljenost kliničkih kriterija SLICC u bolesnika sa SLE i NSLE



Sl. 15. Zastupljenost imunoloških kriterija SLICC u bolesnika sa SLE i NSLE

5.6. ZASTUPLJENOST KRITERIJA SLICC

Klasifikacija SLICC, kao i klasifikacija ACR, sadrži prisutnost antinuklearnih protutijela kao zaseban kriterij. Kako je već ranije opisano, najzastupljeniji kriterij u ispitivanoj skupini bolesnika bio je upravo taj, u 275 (89,3%) bolesnika našla su se pozitivna antinuklearna protutijela. Slijedeći kriterij SLICC-klasifikacije po zastupljenosti bila je prisutnost protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA, pozitivna u 155 (50%) bolesnika, a treći po učestalosti povećan utrošak komplementa (bilo koje komponente; C3, C4 ili ukupnog, CH50), prisutan u 140 (45,4%) bolesnika. Dalje su po učestalosti slijedili: smanjen broj leukocita, tj. limfocita u 130 (42,2%) bolesnika, sinovitis u 104 (33,7%) bolesnika, prisutnost antifosfolipidnih protutijela u 103 (33,4%) bolesnika, akutne kožne manifestacije u 100 (32,5%) bolesnika, promjene živčanog sustava u 40 (12,9%), potom trombocitopenija i prisutnost anti-Sm protutijela u jednakog broja bolesnika; po 37 (12%) za svaki kriterij, zatim kronične kožne manifestacije u 34 (11%) bolesnika, bubrežne promjene i alopecija također u jednakom broju; po 23 (7,5%) bolesnika, serozitis i oralne ulceracije; svaki kriterij u 12 (3,9%) bolesnika,

pozitivnost Coombsovog testa u 10 (3,3%) bolesnika, te najrjeđi kriterij – hemolitička anemija, pronađena u 7 (2,3%) bolesnika.

Analizirana je zastupljenost pojednih SLICC-kriterija u podskupini SLE i podskupini NSLE. Iako se redoslijed zastupljenosti kriterija uvelike podudara, u podskupini SLE znatno je veći udio zastupljenosti svih kriterija, za razliku od podskupine NSLE. U obje podskupine na prvom mjestu je prisutnost protutijela ANA, no postoji statistički značajna razlika između skupina. Pozitivna protutijela ANA su statistički značajno češća u skupini SLE s obzirom na skupinu NSLE (p=0,030), u SLE-podskupini u 136 (92,5%) bolesnika, a u NSLE-podskupini u 139 (85,8%) bolesnika. Među slično zastupljenim kriterijima, unatoč prevladavanju u SLE-podskupini, također su leukopenija (tj.limfopenija); u SLE-skupini 63 (43,2%), a u NSLE-skupini 67 (41,4%) bolesnika (p=0,749), akutne kožne promjene; u SLE-skupini u 48 (33%), a u NSLE-skupini u 52 (32%) bolesnika (p=0,851), neurološke manifestacije; u SLE-skupini u 21 (14,4%), u NSLE-skupini u 19 (11,7%) bolesnika (p=0,482), trombocitopenija; u SLE-skupini u 18 (12,3%), u NSLE-skupini u 19 (11,7%) bolesnika (p=0,871), kronične kožne promjene; u SLE-skupini u 17 (11,6%) bolesnika, u NSLE-skupini u 17 (10,5%) bolesnika (p=0,758), alopecija; u SLE-skupini u 12 (8,2%) bolesnika, u NSLE-skupini u 11 (6,8%) bolesnika (p=0,641) te oralne ulceracije; u SLE-skupini u 7 (4,8%) bolesnika, u NSLE-skupini u 5 (3%) bolesnika (p=0,411).

Među ostalim kriterijima zabilježena je statistički značajna razlika u zastupljenosti u dvije opisane podskupine: prisutnost protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA; u SLE-skupini u 103 (70,5%) bolesnika, u NSLE-skupini u 52 (32,1%) bolesnika (p<0,0001), povećan utrošak komplementa; u SLE-podskupini u 76 (52%), u NSLE-podskupini u 64 (39,5%) bolesnika (p=0,028); prisutnost antifosfolipidnih protutijela: u SLE-skupini u 65 (44,5%), u NSLE-skupini u 38 (23,5%) bolesnika (p=0,0001), sinovitis; u SLE-skupini u 58 (39,7%), u NSLE-skupini u 46 (28,5%) bolesnika (p=0,038), prisutnost anti-Sm protutijela; u SLE-skupini u 23 (15,7%), u NSLE-skupini u 14 (8,6%) bolesnika (p=0,055), bubrežne manifestacije; u SLE-skupini u 17 (11,6%), u NSLE-skupini u 6 (3,7%) bolesnika (p=0,008), serozitis; u SLE-skupini u 10 (6,9%), u NSLE-skupini u 2 (1,2%) bolesnika (p=0,010), pozitivan Coombsov test; u SLE-skupini u 8 (5,5%), u NSLE-skupini u 2 (1,2%) bolesnika (p=0,033), te konačno hemolitička anemija koja je zabilježena u 7 (4,8%) bolesnika iz SLE-skupine, dok nije opisana niti u jednog bolesnika iz NSLE-skupine (Tab. 5).

Osjetljivost SLICC-kriterija je 77,4%, a specifičnost 52,5%.

Tab.5. Zastupljenost kriterija SLICC u skupini SLE i skupini NSLE

Kriterij SLICC	Ukupno(N=308) (%)	SLE (N=146) (%)	NSLE (N=162) (%)	p (SLE vs SLE)
Akutne kožne p.	100 (32,5)	48 (33)	52 (32)	0,851
Kronične kožne p.	34 (11)	17 (11,6)	17 (10,5)	0,758
Alopecija	23 (7,5)	12 (8,2)	11 (6,8)	0,641
Oralne ulceracije	12 (3,9)	7 (4,8)	5 (3)	0,411
Sinovitis	104 (33,7)	58 (39,7)	46 (28,5)	**0,038**
Serozitis	12 (3,9)	10 (6,9)	2 (1,2)	**0,010**
Bubrežno oštećenje	23 (7,5)	17 (11,6)	6 (3,7)	**0,008**
Neurološke manifestacije	40 (12,9)	21 (14,4)	19 (11,7)	0,482
Hemolitička anemija	7 (2,3)	7 (4,58)	0	nije primjenjivo
Leuko/limfopenija	130 (42,2)	63 (43,2)	67 (41,4)	0,749
Trombocitopenija	37 (12)	18 (12,3)	19 (11,7)	0,871
ANA	275 (89,3)	136 (92,5)	139 (85,8)	**0,030**
anti-dsDNA	155 (50%)	103 (70,5)	52 (32,1)	**<0,0001**
anti-Sm	37 (12)	23 (15,7)	14 (8,6)	**0,055**
Antifosfolipidna protutijela	103 (33,4)	65 (44,5)	38 (23,5)	**0,0001**
Utrošak komplementa	140 (45,4)	76 (52)	64 (39,5)	**0,028**
Poz. Coombsov test	10 (3,3)	8 (5,5)	2 (1,2)	**0,033**

5.7. PODKRITERIJI KLASIFIKACIJE ACR I SLICC

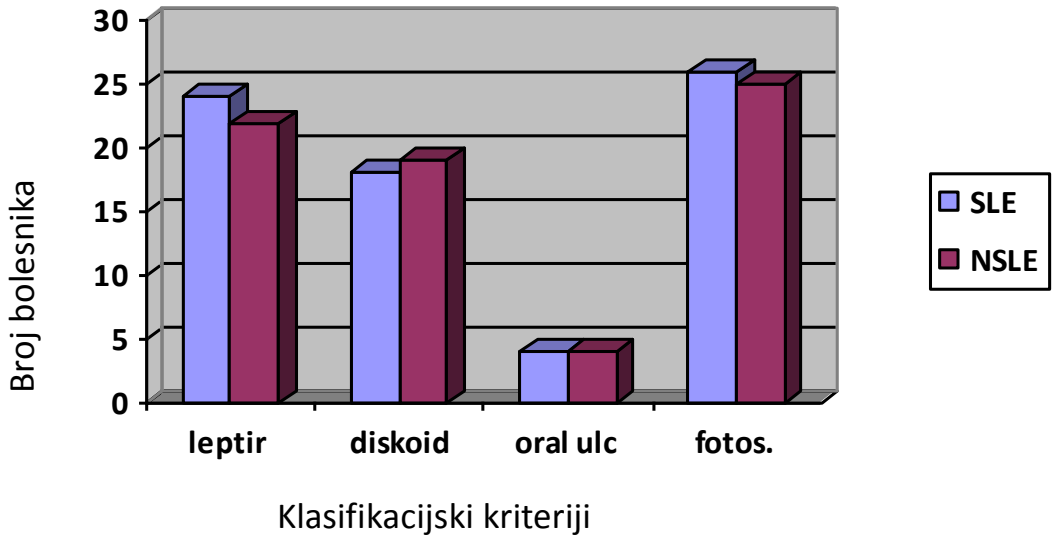
U obje skupine bolesnika analizirano je šest skupina podkriterija; za kožne tj. sluzničke promjene, serozitis, neurološke manifestacije, bubrežne manifestacije, hematološki poremećaj i antifosfolipidna protutijela. Klasifikacijski sustav ACR u imunološkom kriteriju objedinjuje slijedeće podkriterije: prisutnost protutijela ADNA, antifosfolipidna protutijela, lažno-pozitivni test za sifilis te protutijela anti-Sm. Ovi su klasifikacijski kriteriji zasebno zastupljeni u SLICC-klasifikacijskom pravilu, te su u tom kontekstu komentirani.

5.7.1. Kožno-sluznički kriteriji

Među 308 analiziranih bolesnika Zavoda, 140 ima kožne manifestacije karakteristične za lupus. Uspoređujući kriterije SLICC i ACR-1997, svih 140 (100%) bolesnika ima ispunjen barem jedan od kožnih kriterija prema SLICC-klasifikaciji, dok 115 (82,1%) bolesnika ispunjava jedan ili više kožnih kriterija prema klasifikaciji ACR-1997 za SLE. U skupini bolesnika s kožnom afekcijom, ukupno 59 (42,1%) bolesnika ima dijagnozu SLE isključivo prema kriterijima SLICC, 34 (24,3%) bolesnika može se klasificirati prema kriterijima SLICC i ACR-1997, dok je 4 bolesnika klasificirano isključivo kriterijima ACR-1997, i to zahvaljujući kožnim manifestacijama, tj. velikoj zastupljenosti kožnih kriterija u klasifikacijskom pravilu. Ukupno 43 (30,7%) bolesnika nije moglo biti svrstano niti u jedno klasifikacijsko pravilo.

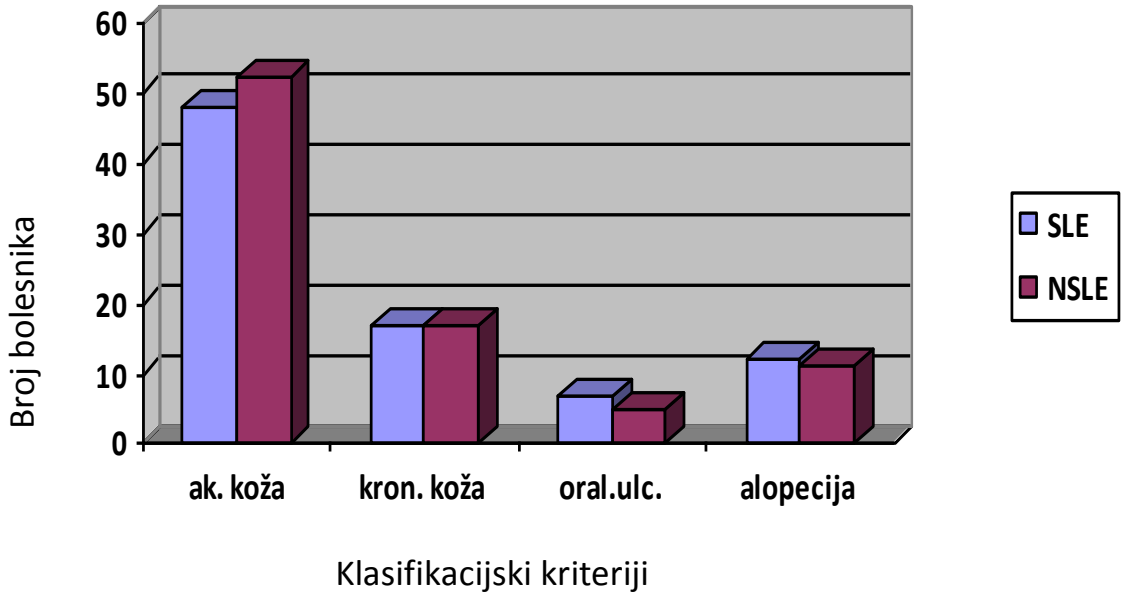
Analizirajući dalje kožne kriterije prema klasifikaciji ACR-1997, od ukupno 115 bolesnika fotosenzitivnost ima njih 51 (44,3%), leptirasti osip ima 46 (40%) bolesnika, diskoidni lupus verificiran je u 37 (32,2%) bolesnika, dok je oralne ulceracije u vrijeme liječničke kontrole imalo 8 (6,9%) bolesnika. Zastupljenost kožno-sluzničkih promjena prema kriterijima ACR u skupinama SLE i NSLE prikazana je na slici 16 (Sl. 16).

Prema kriterijima SLICC, od ukupno 140 bolesnika, akutne kožne promjene ima 100 (71,4%) bolesnika, kronične kožne promjene ima 34 (24,3%) bolesnika, alopeciju njih 23 (16,4%), a oralne ulceracije ima 12 bolesnika (8,6%) . Zastupljenost kožno-sluzničkih promjena prema kriterijima SLICC u skupinama SLE i NSLE prikazana je na slici 17 (Sl. 17).



Kratice: oral. ulc. – oralne ulceracije, fotos. - fotosenzitivnost

Sl. 16. Zastupljenost kožno-sluzničkih promjena prema kriterijima ACR u skupinama SLE i NSLE



Kratice: ak. koža – akutne kožne promjene, kron. koža – kronične kožne promjene, oral. ulc. – oralne ulceracije

Sl. 17. Zastupljenost kožno-sluzničkih promjena prema kriterijima SLICC u skupinama SLE i NSLE

U našem je istraživanju za 78 bolesnika bio dostupan podatak o direktnoj imunofluorescenciji (DIF) kože, njih 57 imalo je pozitivan nalaz, dok u 21 bolesnika nije pronađeno odlaganje imunodepozita.

U analizi medicinske dokumentacije su za 62 bolesnika s kožnim promjenama pronađeni podatci o biopsiji kože. Patohistološka dijagnoza (PHD) je u 55 (88,7%) uzoraka bila sukladna s lupusom. Od toga se u 29 bolesnika opisuju promjene karakteristične za kožni lupus (npr. limfocitna infiltracija, vakuolarna degeneracija, ekstravazacija eritrocita, tzv. *interface* dermatitis). Prema slijedećih 11 patohistoloških nalaza pronađeni su perivaskularni infiltrati koji se uklapaju u promjene bolesnika sa sistemskim oblikom bolesti. U 6 bolesnika opisane su promjene koje se uklapaju u subakutni kutani eritemski lupus (vrpčasta limfocitna infiltracija gornjeg sloja dermisa, apoptotički keratinociti). Ukupno 5 bolesnika klinički i prema PHD-u ima diskoidni lupus. U slijedeća 4 bolesnika nalazi biopsija kože su bili sukladni s dijagnozom lupusa; riječ je bila o buloznom lupusu, anularnom eritemu te lupus tumidusu i lupus panikulitisu (lupus profundus).

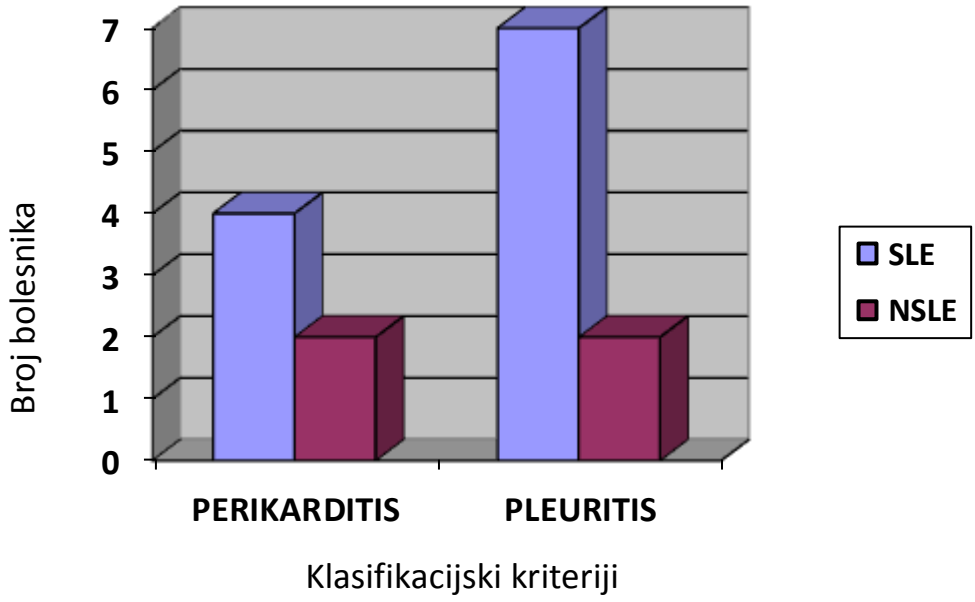
Ostalih 7 bioptata nije imalo nalaz PHD karakterističan za lupus; u 3 bolesnika se nalaz PHD uklapao u psorijazu, u 2 bolesnika u sliku sklerodermije, a u još 2 bolesnika nalaz je bio nespecifičan (intersticijska neutrofilna dermatoza i nekrotizirajući vaskulitis).

Protutijela SSA povezuju se s akutnim kožnim oštećenjem u lupusu. Od 140 bolesnika naše skupine s kožnim promjenama, u 83 (59,3%) su pronađena pozitivna protutijela SSA. Ukupno 100 bolesnika ima akutne kožne promjene, od toga njih 65 (65%) ima pozitivna protutijela SSA. Zanimljivo je napomenuti da je u medicinskoj dokumetaciji korištenoj za ovo istraživanje pronađen podatak o četiri slučaja neonatalnog lupusa u djece majki s protutijelima SSA. U serumu svakog djeteta verificirana su pozitivna protutijela SSA uz kožne promjene. Biopsija kože bila je u sva četiri slučaja nespecifična.

5.7.2. Serozitis

Serozitis je zabilježen u malog broja bolesnika, njih 12 (3,9%), pri čemu se pleuritis javljao češće, u 9 (2,9%) bolesnika, a perikarditis je opisan u 6 (1,9%) bolesnika. Iako se može reći da se oba podkriterija uvjerljivo češća u skupini SLE (perikarditis dva puta, a pleuritis više od

tri puta češći u skupini SLE s obzirom na skupinu NSLE), zbog ukupno malog broja bolesnika s ovim kliničkim očitovanjima nije pronađena statistički značajna razlika niti za jedan od ovih podkriterija. Tako je perikarditis zabilježen u 4 bolesnika iz SLE-skupine te u 2 bolesnika iz NSLE-skupine (p=0,405), a pleuritis je opisan u 7 bolesnika iz SLE skupine i u 2 bolesnika iz NSLE-skupine (p=0,096) (Sl. 18).



Sl. 18. Zastupljenost serozitisa u bolesnika iz skupina SLE i NSLE

5.7.3. Neurološka očitovanja bolesti

Neurološke manifestacije prema SLICC-klasifikaciji očekivano su znatno više zastupljene od ACR-klasifikacijskih kriterija (p<0,0001), s obzirom da su u SLICC klasifikaciji, uz epilepsiju i psihozu, uključena mnoga druga karakteristična očitovanja bolesti. Prema klasifikaciji ACR, tek je 9 bolesnika imalo neurološke manifestacije, 6 bolesnika iz skupine SLE i 3 bolesnika iz skupine NSLE. U cijeloj skupini od 308 bolesnika, neurološke manifestacije prema klasifikaciji SLICC opisane su u 40 (12,9%) ispitanika; od toga u 21 (14,4%) bolesnika s kliničkom dijagnozom lupusa te u 19 (11,7%) bolesnika iz NSLE skupine. Najčešće zabilježena manifestacija bila je periferna tj. kranijalna neuropatija; u 23

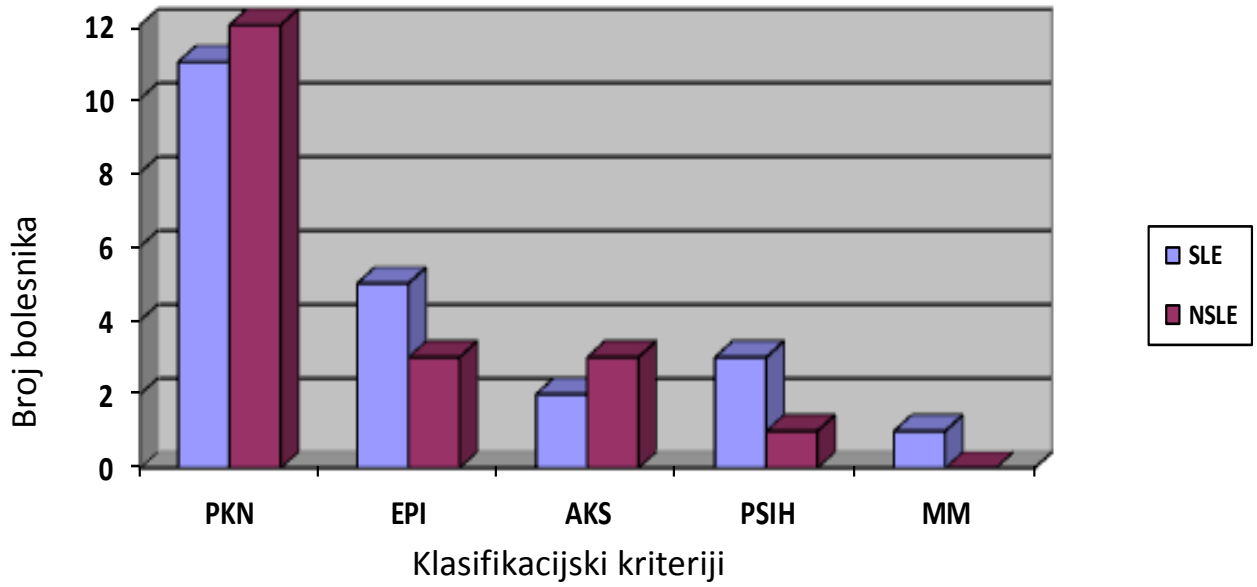
(7,5%) bolesnika (11 (7,5%) SLE-bolesnika i 12 (7,4%) NSLE-bolesnika), potom je slijedila epilepsija, u 8 (2,6%) bolesnika (5 (3,4%) SLE-bolesnika i 3 (1,9%) NSLE-bolesnika). Akutno konfuzno stanje pronađeno je u 5 (1,6%) bolesnika od kojih 2 (1,4%) SLE-bolesnika i 3 (1,8%) NSLE-bolesnika; psihoza je zabilježena u 4 (1,3%) bolesnika od kojih 3 (2%) SLE-bolesnika i 1 (0,6%) NSLE-bolesnika. Mononeuritis multiplex opisan je u samo 1 (0,3%) bolesnika, i to iz skupine SLE. Mijelitis nije opisan niti u jednog bolesnika u ovoj skupini.

Šarolika raspodjela neuroloških podkriterija u skupini SLE i NSLE ispitivanih bolesnika nije pokazala statistički značajnu razliku ovisno o kliničkoj dijagnozi te se niti jedan podkriterij nije izdvojio svojom specifičnošću (Sl. 19, Tab. 7)

Zanimljivo je napomenuti kako su u 12 bolesnika na magnetskoj rezonanciji verificirane demijelinizacijske promjene mozga – pretraga je rađena zbog različitih neuroloških manifestacija koje nisu uvrštene u klasifikacijske kriterije.

Tab. 6. Neurološka očitovanja prema kriterijima SLICC u skupinama SLE i NSLE

Kriterij SLICC	Ukupno(N=308) (%)	SLE (N=146), (%)	NSLE (N=162), (%)	p (SLE vs NSLE)
Periferna/kranijalna neuropatija	23 (7,5)	11 (7,5)	12 (7,4)	0,973
Epilepsija	8 (2,6)	5 (3,4)	3 (1,9)	0,410
Akutno konfuzno stanje	5 (1,6)	2 (1,4)	3 (1,8)	0,781
Psihoza	4 (1,3)	3 (2)	1 (0,6)	0,272
Mononeuritis multiplex	1 (0,3)	1 (0,6)	0	nije primjenjivo
Mijelitis	0	0	0	nije primjenjivo



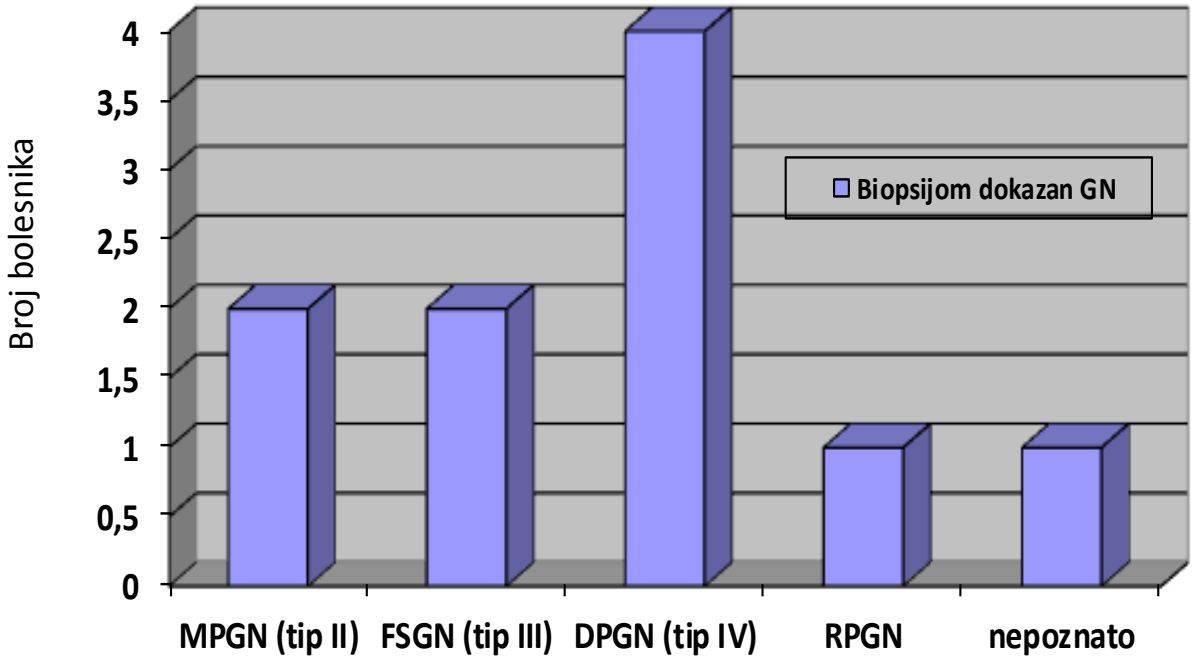
Kratice: PKN – periferna / kranijalna neuropatija, EPI – epilepsija, AKS – akutno konfuzno stanje, PSIH – psihoza, MM – mononeuritis multiplex

Sl. 19. Zastupljenost neuroloških kriterija u bolesnika iz skupina SLE i NSLE

5.7.4. Bubrežno oštećenje

Od 308 bolesnika uključenih u studiju, u 23 (7,5%) su zabilježene bubrežne manifestacije bolesti prema SLICC-kriterijima, a u 24 (7,8%) bolesnika prema ACR-kriterijima. Jedan bolesnik prema SLICC-kriterijima nema dijagnozu bubrežne bolesti, s obzirom da su u sedimentu nađeni granulirani cilindri, koji su izostavljeni iz SLICC-klasifikacije. Analizirajući bolesnike s bubrežnom bolesti zajedno, od ukupno 24 bolesnika, njih 18 (75%) ima kliničku dijagnozu sistemskog lupusa. Stoga je prevalencija bubrežnog oštećenja u našoj skupini bolesnika sa SLE 12,3%. U 10 bolesnika učinjena je biopsija bubrega: 2 mezangioproliferativna GN(tip II), 2 fokalna segmentalna GN (tip III), 4 difuzna proliferativna GN (tip IV), 1 rapidno progresivni GN, 1 nepoznat rezultat (Sl. 20). Proteinurija više od 500mg u 24h (ili tri križa) zabilježena je u 17 (70%) bolesnika, eritrocitni cilindri u 14 (58,3%) bolesnika, a već spomenuti granulirani cilindri u jednog (4,2%) bolesnika.

Ukupno 6 (25%) bolesnika s bubrežnim oštećenjem ima postavljenu dijagnozu SLE zahvaljujući klasifikaciji SLICC, tj. temeljem biopsije bubrega i pozitivnog protutijela ANA ili ADNA.



Kratice: MPGN – mezangioproliferativni glomerulonefritis (GN), FSGN – fokalni segmentalni GN, DPGN – difuzni proliferativni GN, RPGN – rapidno progresivni GN

Sl. 20. Tipovi biopsijom dokazanih glomerulonefritisa u ispitivanih bolesnika

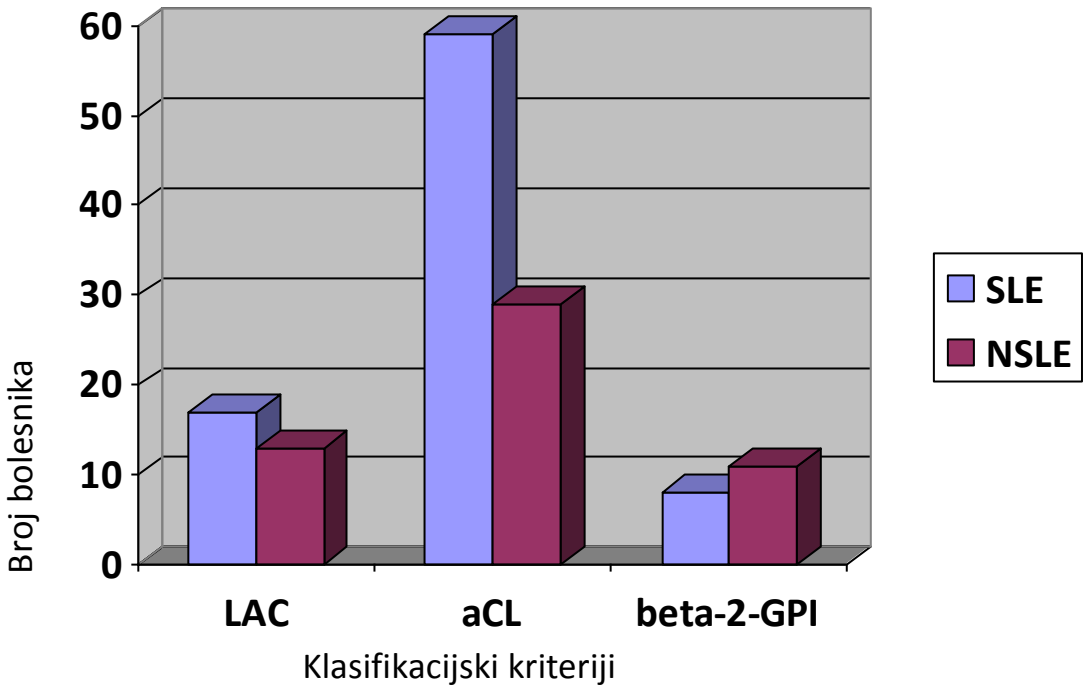
5.7.5. Antifosfolipidna protutijela

Antifosfolipidna protutijela značajno se češće javljaju u bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE (44,5% u SLE skupini naspram 23,5% u NSLE-skupini, p=0,0001). Zanimljiv je rezultat analize podkriterija; lupus-antikoagulans (LAC) test podjednako je zastupljen u obje podskupine bolesnika; čak je nešto češći u NSLE-skupini: 17 (10,5%) bolesnika naspram 13 (8,9%) bolesnika iz SLE skupine, no razlika nije statistički značajna (p=0,636). Anti-kardiolipinska protutijela (aCL; IgG ili IgM) pozitivna su sveukupno u 88 (28,6%) bolesnika, od toga je 59 (40,4%) bolesnika iz skupine s kliničkom dijagnozom SLE imalo pozitivno aCL protutijelo, dok je u značajno manje; 29 (17.9%) bolesnika iz NSLE-skupine zabilježen ovaj nalaz (p<0,0001). Visoko osjetljiv test za beta-2-glikoprotein I (β_2GPI) u ovom ispitivanju

nije pokazao posebnu specifičnost za SLE, nalaz je bio pozitivan u 8 (5,5%) bolesnika iz SLE skupine te u 11 (6,8%) bolesnika iz NSLE-skupine (p=0,636). (Tab. 7, Sl. 21)

Tab. 7. Zastupljenost antifosfolipidnih protutijela u skupinama SLE i NSLE

Protutijelo	Ukupno(N=308) (%)	SLE (N=146), (%)	NSLE (N=162), (%)	p (SLE vs NSLE)
LAC	30 (9,7)	17 (10,5)	13 (8,9)	0,636
aCL (IgG/IgM)	88 (28,6)	59 (40,4)	29 (17,9)	**<0,0001**
anti-β2GPI	19 (6,2)	8 (5,5)	11 (6,8)	0,636



Kratice: LAC – lupus antikoagulans, aCL – anti-kardiolipini, beta-2-GPI – beta-2-glikoprotein I

Sl. 21. Zastupljenost antifosfolipidnih protutijela u bolesnika iz skupina SLE i NSLE

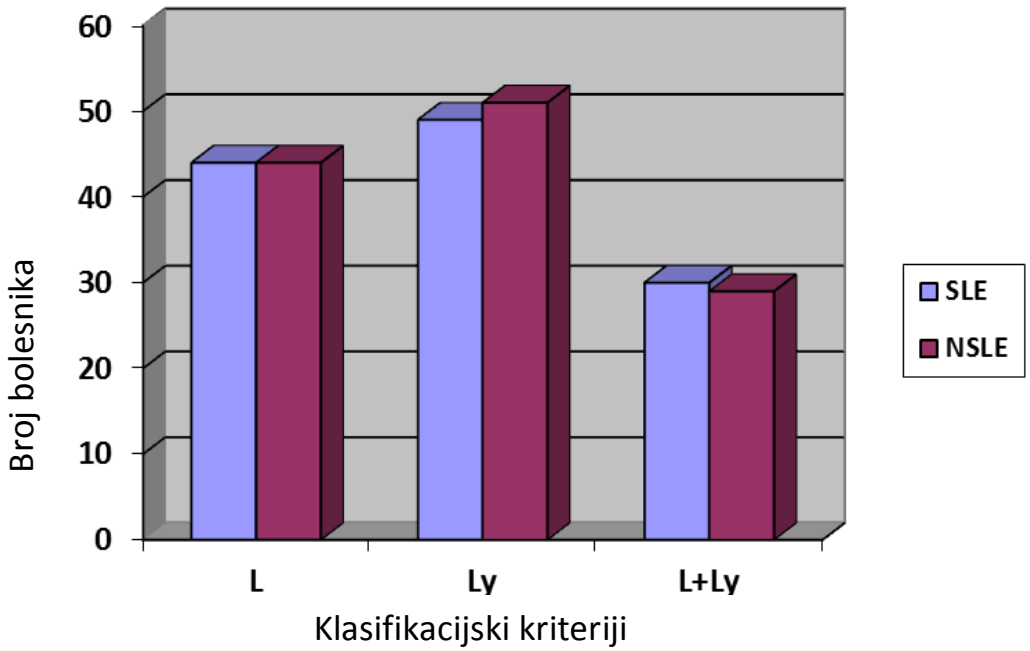
5.7.6. Hematološki kriteriji

5.7.6.1. Hemolitička anemija

Prema podatcima iz medicinske dokumentacije, u 7 (2,3%) bolesnika u ovom istraživanju zabilježena je hemolitička anemija s povišenim brojem retikulocita. Zanimljivo je istaknuti da svih sedam bolesnika ima kliničku dijagnozu sistemskog lupusa, te se može reći da 4,8% bolesnika s kliničkom dijagnozom lupusa u ovom istraživanju ima hemolitičku anemiju.

5.7.6.2. Leukopenija i limfopenija

Smanjen broj leukocita (ispod 4000/mm^3 barem jednom) i smanjen broj limfocita (ispod 1000/mm^3 barem jednom) pronađen je u ukupno 129 (41,9%) bolesnika u ovom istraživanju. Od toga je u 88 (68,2%) bolesnika zabilježena leukopenija, a u 100 (77,5%) bolesnika limfopenija. Gledajući zastupljenost ovog kriterija u skupinama SLE i NSLE, kriterij je podjednako raspoređen u obje skupine (Sl. 22). Tako 63 (43,2%) bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE ima zadovoljen ovaj kriterij, dok 66 (40,7%) bolesnika iz NSLE skupine ispunjava isti klasifikacijski kriterij (p=0,657).



Kratice: L - leukociti, Ly – limfociti, L+Ly – leukociti i limfociti

Sl. 22. Zastupljenost leukopenije i limfopenije u bolesnika iz skupina SLE i NSLE

5.7.6.3. Trombocitopenija

Trombocitopenija (broj trombocita manji od 100000/mm^3, barem jednom) je zabilježena u ukupno 37 (12%) bolesnika u ovom istraživanju. Od toga je 18 (48,7%) bolesnika s trombocitopenijom imalo kliničku dijagnozu SLE, dok ih je 19 (51,4%) svrstano u NSLE-skupinu. Nije pronađena statistički značajna razlika u zastupljenosti ova dva kriterija između skupina SLE i NSLE (p=0,636)

Zastupljenost hematoloških kriterija u skupinama SLE i NSLE prikazana je u Tablici 8.

Tab. 8. Zastupljenost hematoloških kriterija u skupinama SLE i NSLE

Kriterij	Ukupno(N=308) (%)	SLE (N=146) (%)	NSLE (N=162) (%)	p (SLE vs NSLE)
Hemolitička anemija	7 (2,3)	7 (4,8)	0	nije primjenjivo
Leuko/limfopenija	129 (41,9)	63 (43,2)	66 (40,7)	0,657
Trombocitopenija	37 (12)	18 (48,7)	19 (51,4)	0,636

5.8. REGRESIJSKA ANALIZA KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA

5.8.1. Kriteriji SLICC i ACR analizirani logističkom regresijom na svim bolesnicima

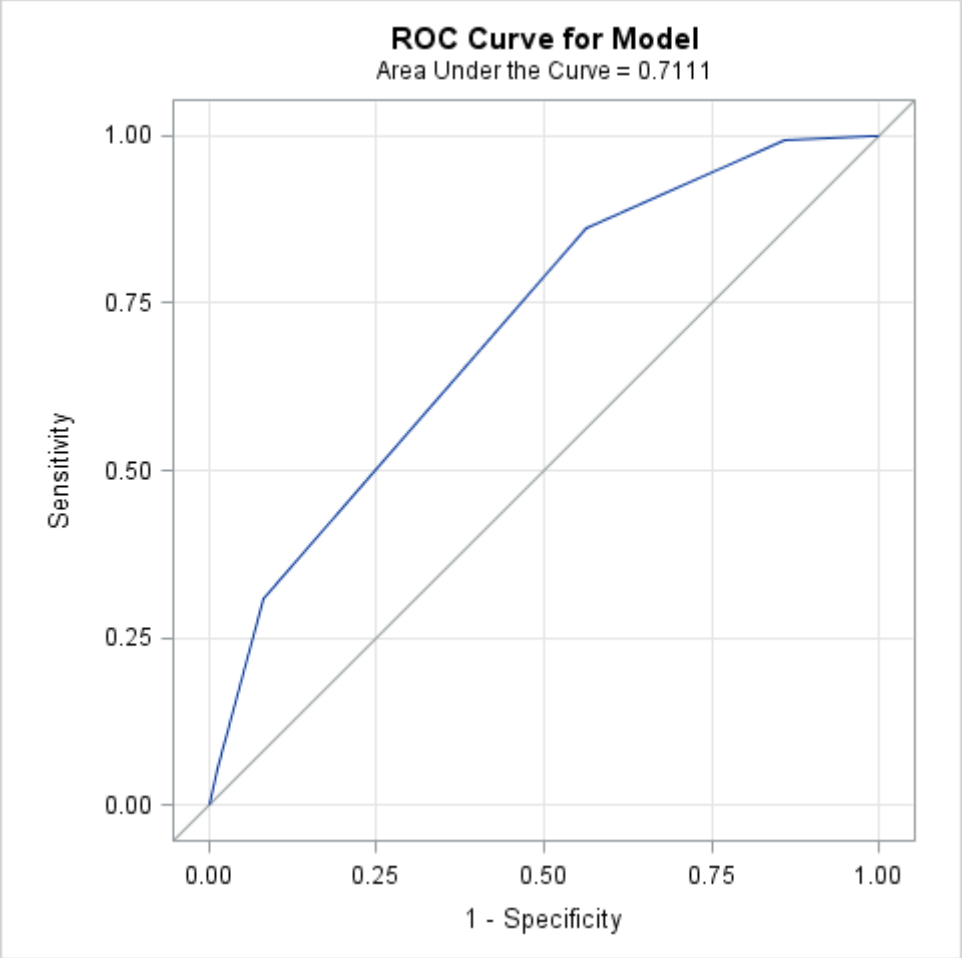
Prediktivna snaga klasifikacijskih kriterija za postavljanje kliničke dijagnoze SLE u našoj skupini bolesnika testirana je regresijskom analizom.

Prvo je testirana prediktivna snaga ukupnog broja ACR i SLICC-kriterija, univarijatnom logističkom regresijom. Pokazana je umjerena povezanost broja ACR-klasifikacijskih kriterija s kliničkom dijagnozom SLE, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,711 (Tab. 9, Sl. 23). Povećanje ukupnog broja ACR-kriterija za jedan, povećava omjer šanse za postavljanje kliničke dijagnoze SLE za gotovo tri puta (OR 2.916, 95%CL=1,085-4,078). Ukupan broj SLICC-kriterija pokazao se tek neznatno boljim prediktorom prema ovoj statističkoj analizi, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,728 (Tab. 10, Sl. 24). Zanimljivo, povećanje broja SLICC-kriterija za jedan, povećava omjer šanse za postavljanje kliničke dijagnoze SLE za skoro dva puta (OR 1,727, 95%CI=1,454-2,050).

Univarijatnom analizom cijele skupine klasifikacijskih kriterija ACR i SLICC također su dobiveni nešto bolji rezultati za skupinu SLICC. Kriteriji SLICC značajno su povezani s postavljanjem kliničke dijagnoze SLE, s površinom ispod ROC-krivulje AUC_{SLICC}= 0,801 (Tab. 11, Sl. 25), dok su kriteriji ACR pokazali statistički značajan rezultat, ali s nešto manje snage, s površinom ispod ROC-krivulje AUC_{ACR}=0,780. (Tab. 12, Sl. 26)

Tab. 9. Rezultati logističke regresije za ukupan broj ACR kriterija (ispis is SAS-a)

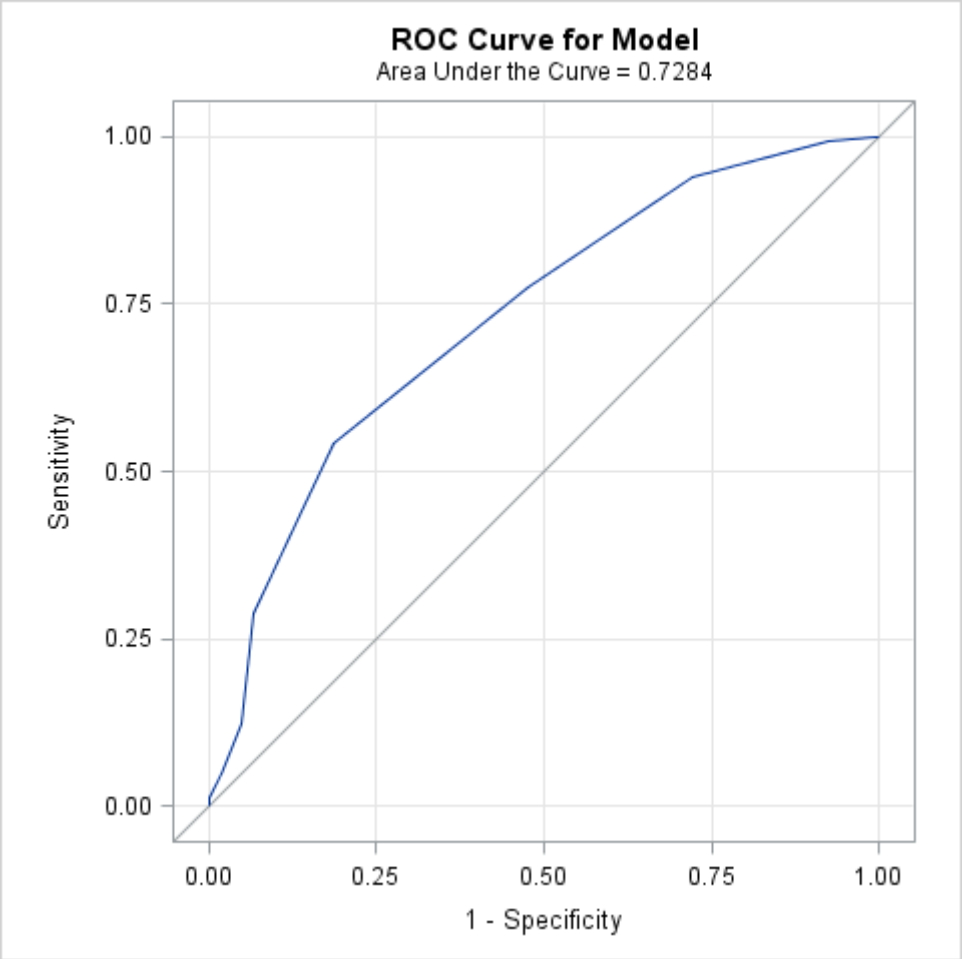
			LR=52.87, DF=1, p<0,0001					
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95%CI**	**c**
Intercept	1	-3.1737	0.5112	38.5371	<.0001			
ACR_uk	1	1.0701	0.1712	39.0771	<.0001	2,916	2.085-4.078	0.711



Sl. 23. ROC-krivulja za ukupan broj kriterija ACR

Tab. 10. Rezultati logističke regresije za ukupan broj kriterija SLICC (ispis iz SAS-a)

LR=49.48, DF=1, p<0,0001								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95%CI**	**c**
Intercept	1	-2.3140	0.3738	38.3198	<.0001			
SLICC_uk	1	0.5461	0.0877	38.8117	<.0001	1.727	1.454-2.050	0.728



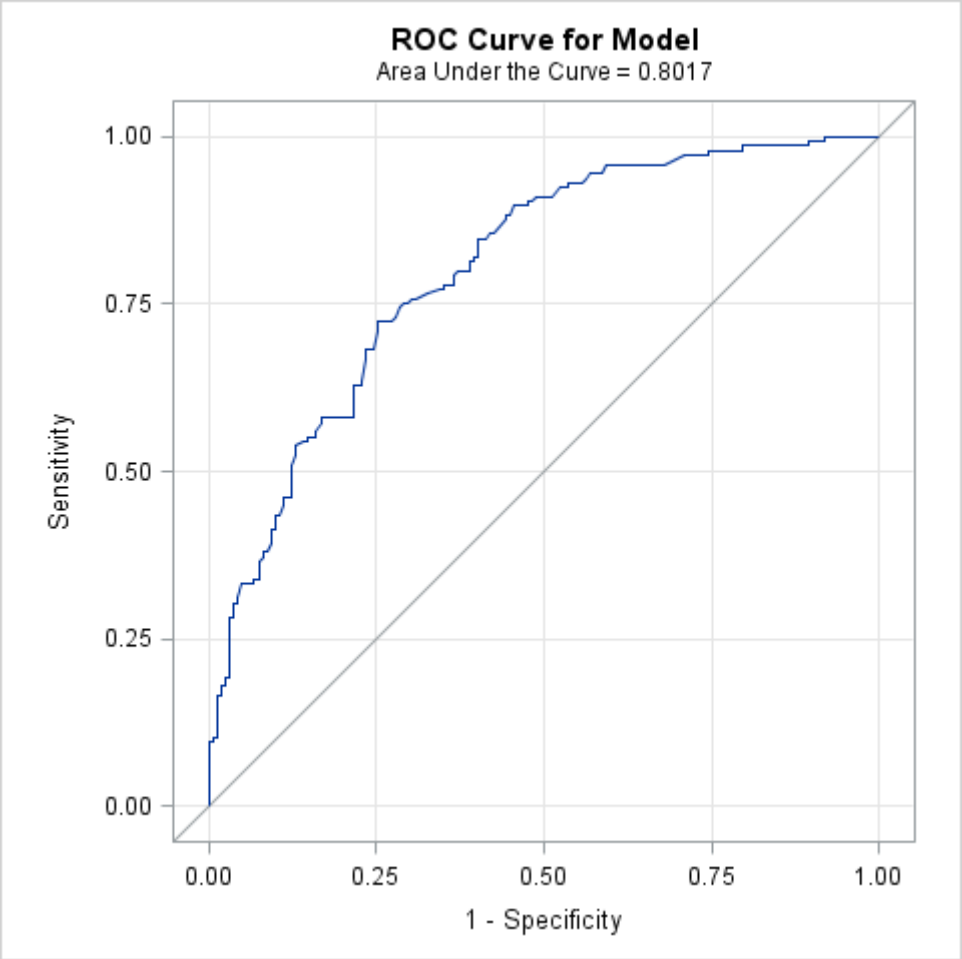
Sl. 24. ROC-krivulja za ukupan broj kriterija SLICC

Tab. 11. Rezultati logističke regresije za kriterije SLICC (ispis iz SAS-a)

LR=87.088, DF=17, p<0.0001								
Parametar	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	**c (univarijatna analiza)**
Intercept	1	-2.9767	0.5905	25.4111	<.0001			
Ak. kožne promjene	1	0.4795	0.2955	2.6327	0.1047	1.615	0.905-2.883	0.502
Kr. kožne promjene	1	1.5780	0.4568	11.9335	0.0006	4.845	1.979-11.862	0.506
Oralne ulceracije	1	0.7370	0.7719	0.9115	0.3397	2.090	0.460-9.487	0.505
Alopecija	1	-0.1862	0.5118	0.1323	0.7161	0.830	0.304-2.264	0.507
Sinovitis	1	0.7025	0.2928	5.7563	0.0164	2.019	1.137-3.584	0.558
Serozitis	1	1.2741	0.8407	2.2970	0.1296	3.576	0.688-18.576	0.528
Bubrežno oštećenje	1	1.4342	0.5446	6.9346	0.0085	4.196	1.443-12.203	0.540
Neurološka očitovanja	1	0.2025	0.3730	0.2949	0.5871	1.225	0.590-2.544	0.519
Hemolitička anemija	1	1.4553	1.9790	0.5408	0.4621	4.286	0.089-207.265	0.507
Leuko/limfop-enija	1	0.4148	0.2898	2.0488	0.1523	1.514	0.858-2.672	0.507
Trombocitop-enija	1	-0.1034	0.4285	0.0582	0.8093	0.902	0.389-2.088	0.503
ANA	1	0.6890	0.4902	1.9760	0.1598	1.992	0.762-5.206	0.540
ADNA	1	1.6354	0.2945	30.8423	<.0001	5.131	2.881-9.139	0.695
anti-Sm	1	-0.1864	0.4516	0.1703	0.6798	0.830	0.342-2.011	0.536
APA	1	0.9538	0.3056	9.7391	0.0018	2.596	1.426-4.725	0.607
Komplement	1	0.2307	0.2760	0.6989	0.4032	1.259	0.733-2.163	0.561
Coombsov test	1	1.4491	0.8751	2.7419	0.0977	4.259	0.766-23.671	0.521

c (multivarijatna analiza) = 0.8017

Kratice: ANA – antinuklearna antitijela, ADNA – anti-dsDNA antitijela, APA-antifosfolipidna antitijela



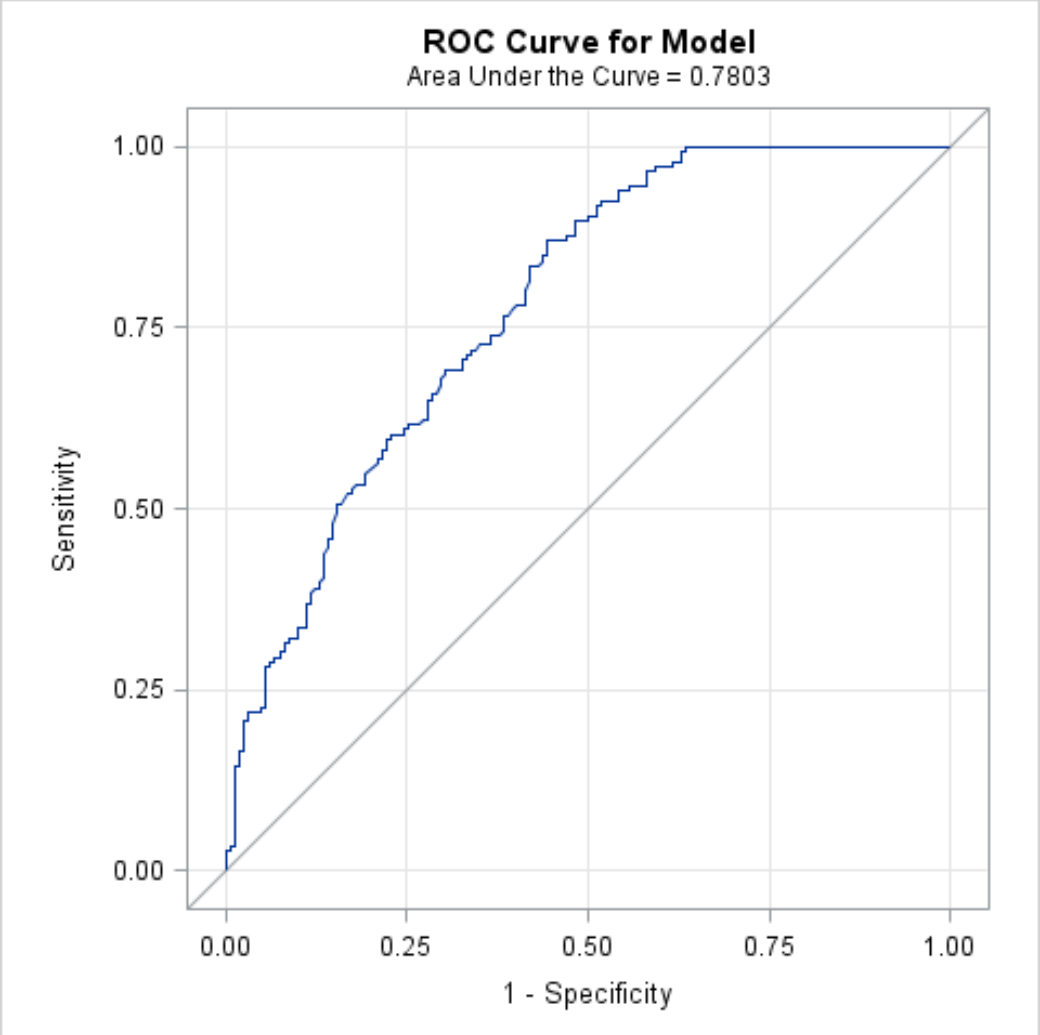
Sl. 25. ROC-krivulja za kriterije SLICC, univarijatna logistička regresija

Tab. 12. Rezultati logističke regresije za kriterije ACR (ispis iz SAS-a)

LR=83.283, DF=13, p<0.0001								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	**c (univarijat-na analiza)**
Intercept	1	-3.7005	0.8524	18.8469	<.0001			
Leptirasti osip	1	0.9627	0.3876	6.1690	0.0130	2.619	1.225-5.597	0.518
Diskoidni osip	1	1.5366	0.4728	10.5618	0.0012	4.469	1.840-11.743	0.503
Oralne ulceracije	1	0.9644	0.8806	1.1994	0.2734	2.263	0.467-14.739	0.501
Fotosenzitivn-ost	1	0.8560	0.3721	5.2923	0.0214	2.354	1.135-4.880	0.512
Artritis	1	0.4206	0.3281	1.6436	0.1998	1.523	0.801-2.897	0.507
Serozitis	1	1.7319	0.8974	3.7244	0.0536	5.651	0.973-32.812	0.521
Bubrežno oštećenje	1	1.4279	0.5388	7.0237	0.0080	4.170	1.450-11.988	0.543
Neurološka očitovanja	1	1.3886	0.8593	2.6114	0.1061	4.009	0.744-21.601	0.511
Hematološki poremećaj	1	0.6660	0.2991	4.9577	0.0260	1.946	1.083-3.498	0.505
Imunološki poremećaj	1	2.3918	0.3628	43.4587	<.0001	10.933	5.369-22.263	0.688
ANA	1	0.7983	0.5032	2.5167	0.1126	2.222	0.829-5.957	0.550

c (multivarijatna analiza) = 0.7803

Krtatice: ANA – antinuklearna antitijela

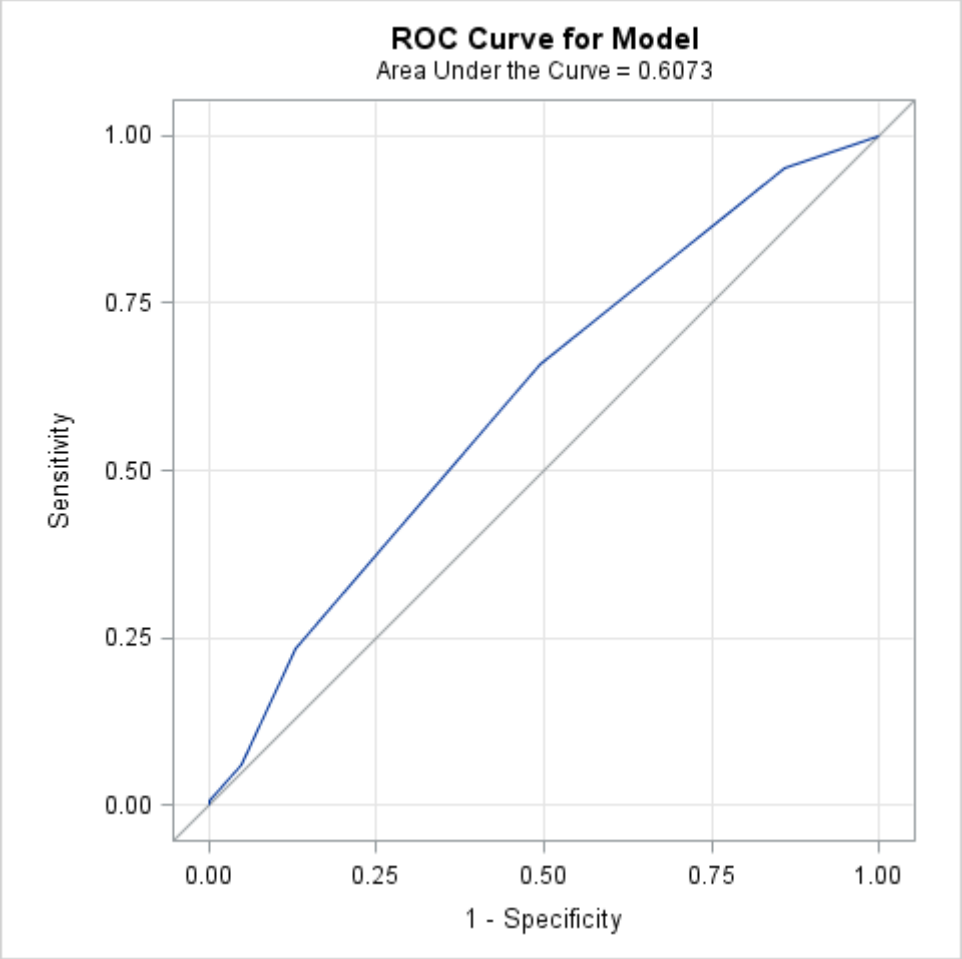


Sl. 26. ROC-krivulja za kriterije ACR, univarijatna analiza

Potom su SLICC-kriteriji razdvojeni na kliničke i imunološke kriterije, kako bi se utvrdila snaga njihove povezanosti s postavljanjem kliničke dijagnoze SLE. Klinički kriteriji zasebno, su se očekivano pokazali slabim dijagnostičkim testom, s površinom ispod ROC krivulje c=0,607 (Tab. 13, Sl.27). Imunološki kriteriji SLICC bolji su dijagnostički alat, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,708 (Tab. 14, Sl. 28). Povećanje broja kliničkih kriterija SLICC povećava omjer šanse za postavljanje kliničke dijagnoze SLE za 1.5 puta (OR 1,476, 95%CI=1,166-1,868), dok povećanje broja imunoloških kriterija za jedan povećava omjer šanse za postavljanje kliničke dijagnoze SLE za dva puta (OR 1,963, 95%CI=1,578-2,441). Ovaj rezultat je očekivan s obzirom da se dijagnoza ne može postaviti samo na temelju kliničkih ili imunoloških kriterija, već je klasifikacijsko pravilo SLICC-kriterija kombinacija ove dvije skupine.

Tab. 13. Rezultati logističke regresije za kliničke kriterije klasifikacije SLICC (ispis iz SAS-a)

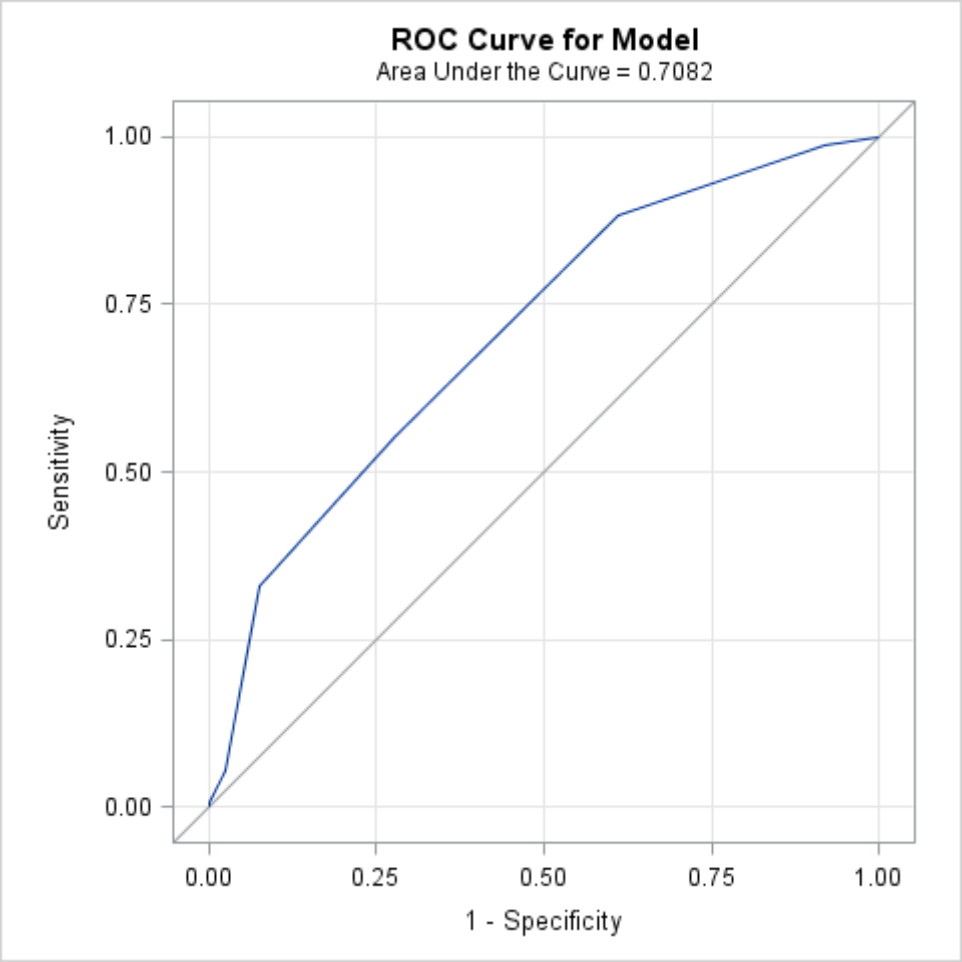
LR=11.161, DF=1, p=0.0008								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95%CI**	**c**
Intercept	1	-0.7717	0.2369	10.6079	0.0011			
Klinički kriteriji	1	0.3892	0.1203	10.4679	0.0012	1.476	1.166-1.868	0.607



Sl. 27. ROC-krivulja za kliničke kriterije klasifikacije SLICC

Tab. 14. Rezultati logističke regresije za imunološke kriterije klasifikacije SLICC (ispis iz SAS-a)

LR=44.138, DF=1, p<0.0001								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95%CI**	**c**
Intercept	1	-1.6866	0.2883	34.2232	<.0001			
Imunološki kriteriji	1	0.6743	0.1113	36.6923	<.0001	1.963	1.578-2.441	0.708



Sl. 28. ROC–krivulja za imunološke kriterije klasifikacije SLICC

5.8.2. Regresijska analiza kriterija SLICC

Testirani univarijatnom logističkom regresijom neki su se SLICC-kriteriji pokazali jače povezani s postavljanjem kliničke dijagnoze u našoj skupini bolesnika (Tab.11). Tako je ADNA na prvom mjestu s površinom ispod ROC-krivulje c=0,692, potom slijedi prisutnost ukupnih antifosfolipidnih protutijela, od kojih se izdvajaju aCL-protutijela, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,625. Protutijela anti-β2GPI pokazala su negativnu povezanost s postavljanjem dijagnoze SLE, rezultat je statistički na granici značajnosti (p=0,087, 95% CI=0,113-1,159). Potom slijedi kriterij sniženog komplementa, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,563 te sinovitis (c=0,557). Bubrežno oštećenje također statistički značajno doprinosi postavljanju kliničke dijagnoze SLE, s površinom ispod ROC-krivulje c=0,540. Nakon toga redom slijede protutijela ANA (c=0,537) i protutijela Sm, s gotovo identičnim rezultatom (c=0,536), potom serozitis (c=0,528) i Coombsov test (c=0,521).
Ostali kriteriji pojedinačno nisu pokazali statistički zanačajan doprinos postavljanju kliničke dijagnoze SLE.

5.8.3. Regresijska analiza kriterija ACR

Prediktivna snaga kriterija ACR testirana je univarijatnom logističkom regresijom (Tab. 12). Statističkim postupkom slijedeći su se kriteriji izdvojili kao snažni prediktori postavljanja kliničke dijagnoze SLE: imunološki kriterij je na prvom mjestu s OR 10,93 (p<0,0001, 95% CI=5,369-22,263). Nakon njega slijedi diskoidni osip s OR 4,64 (p=0,0012, 95% CI=1,840-11,743), potom bubrežno oštećenje s OR 4,17 (p=0,0080, 95% CI=1,450-11,988). Nakon ova tri slijede redom: leptirasti osip OR 2,62 (p=0,0130, 95% CI=1,225-5,597), fotosenzitivnost OR 2,35 (p=0,0214, 95% CI=1,135-4,880), hematološki poremećaj OR 1,94 (p=0,0260, 95% CI=1,083-3,498), te serozitis OR 5,65 (p=0,0536, 95% CI=0,973-32,812).
Univarijatna logistička regresija pokazala je značajnu prediktivnu vrijednost ACR-kriterija za postavljanje kliničke dijagnoze SLE s površinom ispod ROC-krivulje 0,780.
Pojedinačno izdvojeni, multivarijatnom logističkom regresijom analizirani, kriteriji sa statistički značajnom prediktivnom snagom su: imunološki poremećaj s površinom ispod ROC-krivulje c=0,688, prisutnost protutijela ANA s površinom ispod ROC-krivulje c=0,550,

bubrežno oštećenje s površinom ispod ROC-krivulje c=0,543 i serozitis s površinom ispod ROC-krivulje c=0,521.
Ostali kriteriji nisu pokazali statistički značajan rezultat u regresijskoj analizi.

5.9. REGRESIJSKI MODELI ZA ODABRANE KRITERIJE

Odabrani modeli testirani su postupkom *Stepwise*. Ova metoda počinje bez ijedne varijable u modelu te u svakom slijedećem koraku dodaje po jednu varijablu koja u najvećoj mjeri pojačava adekvatnost modela. Potom se iz modela može eliminirati određena varijabla koja ima najmanji doprinos adekvatnosti modela. Rezultat procedure *stepwise* je najadekvatniji model za predviđanje bolesti.

5.9.1. Postupak *Stepwise* za kriterije SLICC

Postupkom *Stepwise* su generirani kriteriji SLICC koji kumulativno najviše doprinose postavljanju kliničke dijagnoze SLE, a rezultat je slijedeći: kronične kožne promjene, bubrežno oštećenje, prisutnost ADNA, antikardiolipinskih protutijela, anti-β2GPI te pozitivan Coombsov test zajedno čine statistički najjaču kombinaciju za postavljanje dijagnoze, s površinom ispod ROC-krivulje 0,770. Pri tome je uvođenje ADNA-protutijela u statističku obradu u najvećoj mjeri povećalo omjer šansi za dijagnosticiranje kliničkog lupusa. (Tab. 15a i Tab. 15b, Sl. 29)

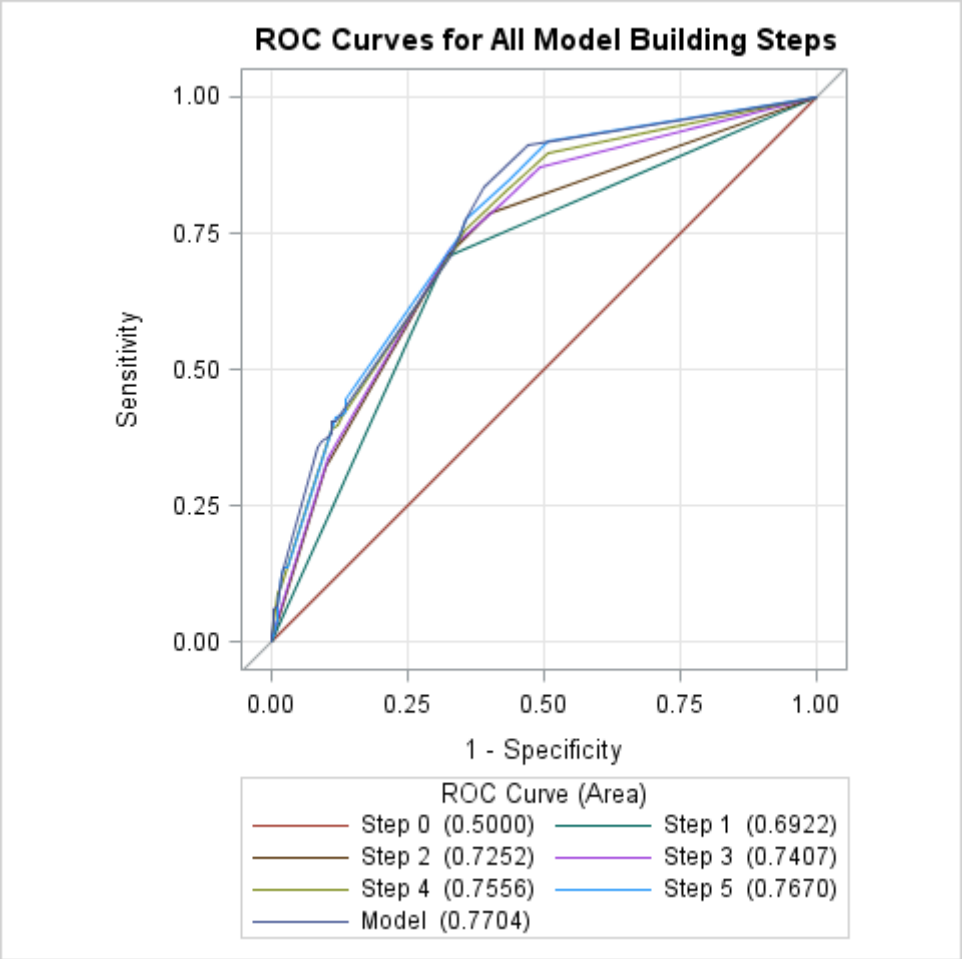
Tab. 15a. Stepwise procedura za kriterije SLICC (ispis iz SAS-a)

Step	Effect		DF	Number In	χ^2	p
	Entered	Removed				
1	**ADNA**		1	1	45.4119	<.0001
2	**aCl**		1	2	8.1353	0.0043
3	**Kron.koža**		1	3	7.2686	0.0070
4	**Bubreg**		1	4	6.5400	0.0105
5	**Coombs**		1	5	4.8595	0.0275
6	**beta2gpI**		1	6	5.4225	0.0199

Tab. 15b. Stepwise procedura za kriterije SLICC (ispis iz SAS-a)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	**c (univarija-tna analiza)**
Intercept	1	-1.4971	0.2361	40.1957	<.0001			
Kron.koža	1	1.0436	0.4226	6.0989	0.0135	2.839	1.240-6.500	0.692
Bubreg	1	1.3477	0.5403	6.2220	0.0126	1.335	1.335-11.098	0.725
ADNA	1	1.6779	0.2820	35.4034	<.0001	5.354	3.081-9.306	0.740
aCl	1	1.2166	0.3376	12.9909	0.0003	3.376	1.742-6.542	0.757
beta2gpI	1	-1.3887	0.6112	5.1632	0.0231	0.249	0.075-0.826	0.767
Coombs	1	2.0567	0.8758	5.5151	0.0189	7.820	1.405-43.521	0.770

c (za cijeli model) = 0,770



Sl. 29. ROC – krivulje za sve korake u stepwise proceduri za kriterije SLICC

5.9.2. Postupak *Stepwise* za kriterije ACR

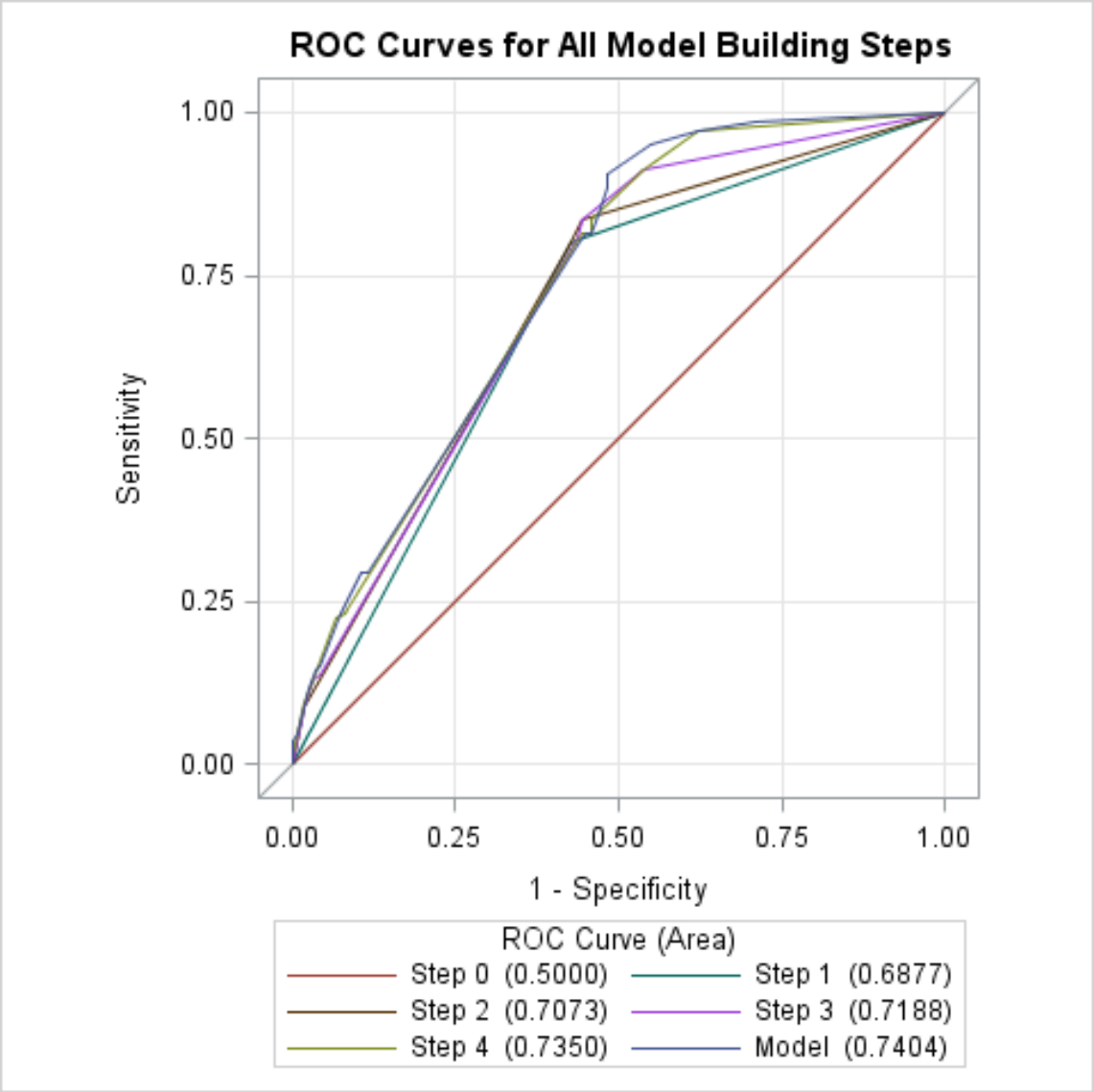
Postupkom *Stepwise* generirani su i kriteriji ACR koji kumulativno najviše doprinose postavljanju kliničke dijagnoze SLE, a rezultat je slijedeći: imunološki poremećaj, bubrežno oštećenje, diskoidni osip, leptirasti osip i fotosenzitivnost zajedno čine statistički najjaču kombinaciju za postavljanje dijagnoze, s površinom ispod ROC-krivulje 0,740. Pri tome je uvođenje imunološkog poremećaja u statističku obradu u najvećoj mjeri povećalo omjer šansi za dijagnosticiranje kliničkog lupusa. (Tab. 16a i Tab 16b, Sl. 30)

Tab. 16a. *Stepwise* procedura za kriterije ACR (ispis iz SAS-a)

Step	Effect		DF	Number In	Score Chi-Square	Pr > ChiSq
	Entered	**Removed**				
1	**Imunološki porem.**		1	1	45.2518	<.0001
2	**Bubrežno ošteć.**		1	2	7.6374	0.0057
3	**Diskoidni osip**		1	3	6.0883	0.0136
4	**Leptirasti osip**		1	4	5.9764	0.0145
5	**Fotosenzitivnost**		1	5	4.2607	0.0390

Tab. 16b. *Stepwise* procedura za kriterije ACR (ispis iz SAS-a)

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parametar	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**		**c (univarijatna analiza)**
Intercept	1	-2.0653	0.3267	39.9685	<.0001				
Leptirasti osip	1	0.8640	0.3779	5.2269	0.0222	2.373	1.131-4.976		0.687
Diskoidni osip	1	1.1744	0.4422	7.0521	0.0079	3.236	1.360-7.699		0.707
Fotosenzitivnost	1	0.7484	0.3663	4.1745	0.0410	2.114	1.031-4.333		0.718
Bubrežno ošteć.	1	1.4219	0.5374	7.0012	0.0081	4.145	1.446-11.883		0.735
Imunološki poremećaj	1	2.2925	0.3327	47.4929	<.0001	9.899	5.158-19.000	c (za cijeli model) = 0.740	0.740



Sl. 30. ROC–krivulje za sve korake u stepwise proceduri za kriterije ACR

5.9.3. Odabrani modeli testirani postupkom *Stepwise*

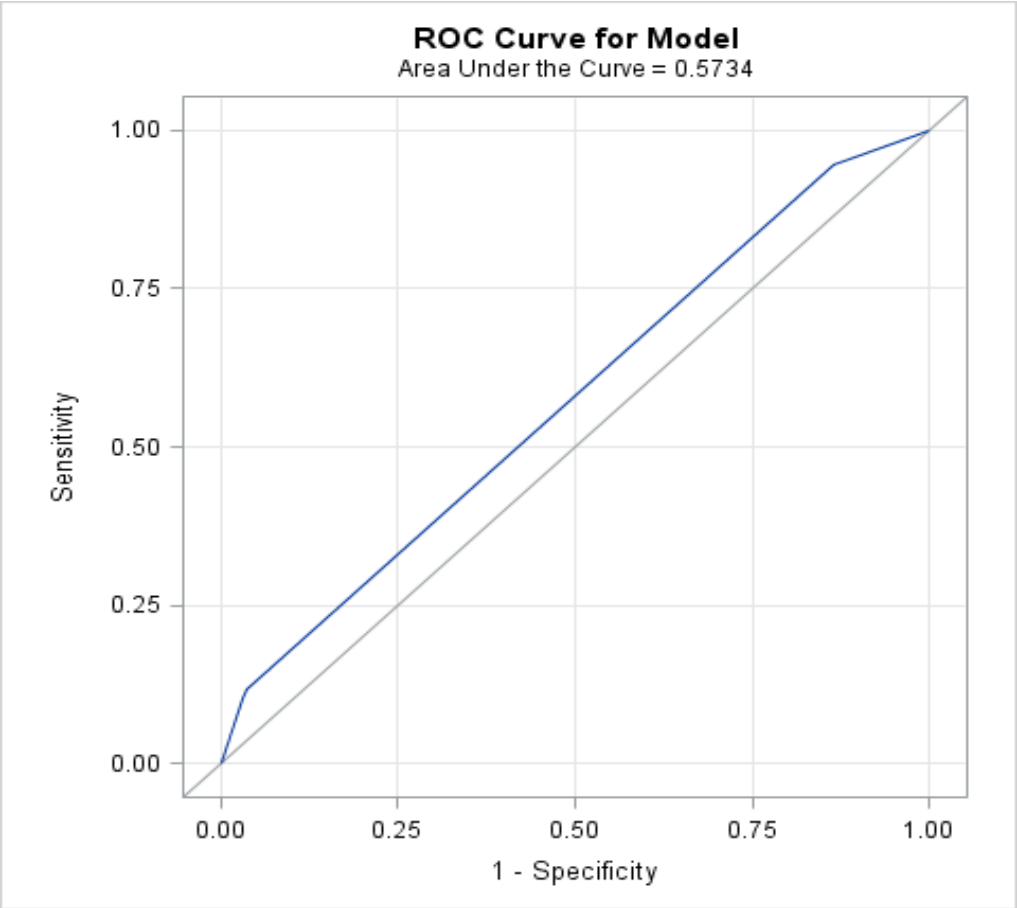
Odabrane kombinacije kriterija koje su česte u naše skupine bolesnika te prevladavaju pri postavljanju dijagnoze su testirane postupkom *Stepwise*, sa slijedećim rezultatom:

5.9.3.1. Oštećenje bubrega, ANA i ADNA

Kombinacija bubrežnog oštećenja i prisutnosti samo protutijela ANA nije pokazao dovoljnu snagu u postavljanju kliničke dijagnoze, s površinom ispod ROC-krivulje c=0.573 (Tab.17, Sl.31). Međutim, nakon dodavanja protutijela ADNA u skupinu, utjecaj kriterija se značajno povećao, pri čemu se površina ispod ROC-krivulje povećala (c=0,715) (Tab.18, Sl. 32). Kombinacija samo bubrežnog oštećenja i isključivo protutijela ADNA također se pokazala statistički značajnom, površina ispod ROC-krivulje ovdje je skoro jednaka ranije spomenutoj kombinaciji tri kriterija (c=0,709) (Tab.19, Sl.33). Iz ovih rezultata proizlazi da, u kombinaciji s bubrežnim oštećenjem, protutijela ANA ne doprinose značajno postavljanju kliničke dijagnoze SLE, već puno značajniji utjecaj ima prisutnost protutijela ADNA.

Tab. 17. Logistička regresija za kriterije SLICC; bubrežno oštećenje i ANA (ispis iz SAS-a)

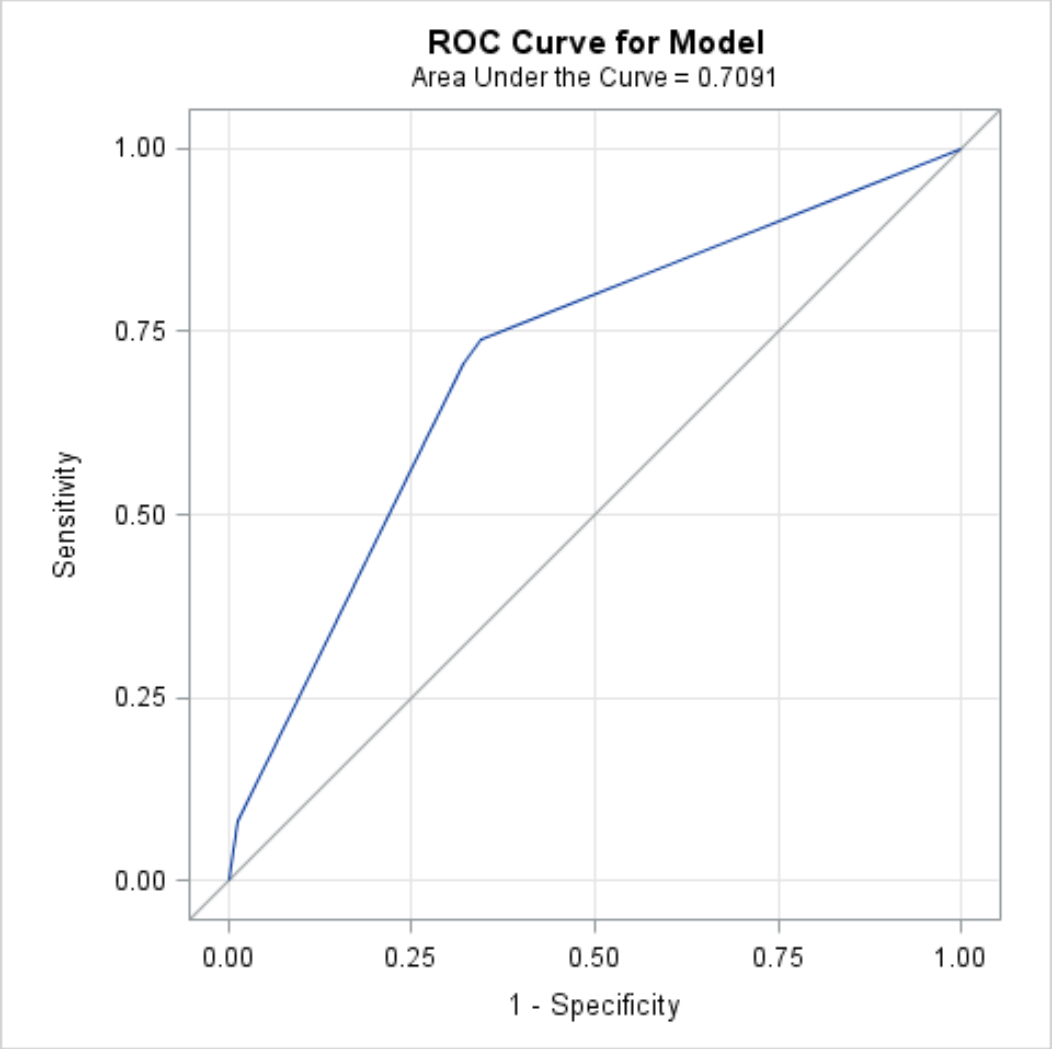
LR=11.597, DF=2, p=0.0030									
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	c (za model) = 0.573	**c (univarijatna analiza)**
Intercept	1	-0.9333	0.3868	5.8234	0.0158				
Bubrežno ošte.	1	1.2190	0.4896	6.1999	0.0128	3.384	1.296-8.833		0.540
ANA	1	0.8274	0.4029	4.2181	0.0400	2.287	1.039-5.038		0.540



Sl. 31. ROC-krivulja za kombinaciju kriterija SLICC; bubrežno oštećenje i ANA

Tab. 18. Logistička regresija za kriterije SLICC; bubrežno oštećenje i ADNA (ispis iz SAS-a)

LR=52.007, DF=2, p<0.0001									
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	c (za model) = 0.709	**c (univarijatna analiza)**
Intercept	1	-1.0136	0.1854	29.8809	<.0001				
Bubrežno ošteć.	1	1.1730	0.5178	5.1321	0.0235	3.232	1.171-8.915		0.540
ADNA	1	1.6044	0.2498	41.2567	<.0001	4.975	3.049-8.117		0.695

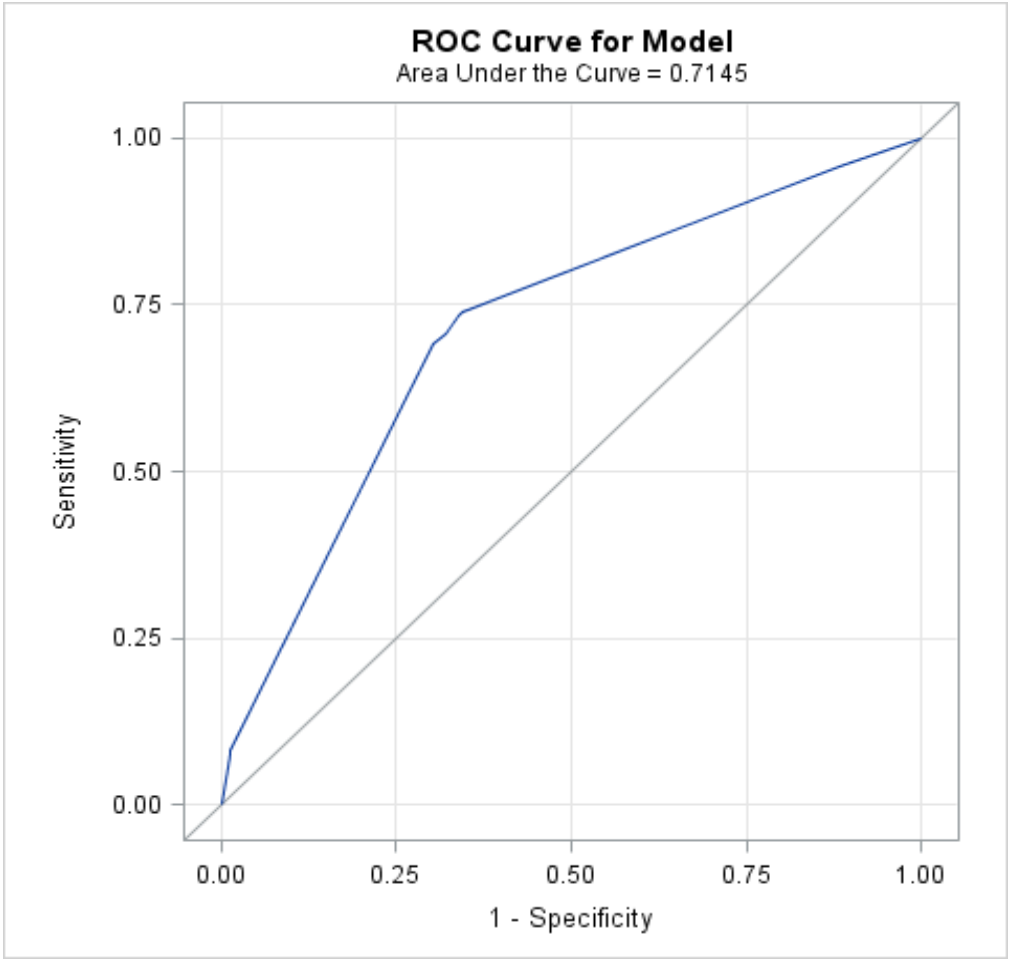


Sl. 32. ROC-krivulja za kombinaciju kriterija SLICC; bubrežno oštećenje i ADNA

Tab. 19. Logistička regresija za kriterije SLICC; bubrežno oštećenje, ANA i ADNA (ispis iz SAS-a)

LR=52.312, DF=3, p<0.0001								
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**	**c (univarijtna analiza)**
Intercept	1	-1.2607	0.4103	9.4407	0.0021			
Bubrežno oštećenje	1	1.1835	0.5188	5.2030	0.0225	3.266	1.181-9.028	0.540
ANA	1	0.3033	0.4325	0.4917	0.4832	1.354	0.580-3.161	0.540
ADNA	1	1.5588	0.2548	37.4288	<.0001	4.753	2.885-7.832	0.695

c (za model) = 0.714



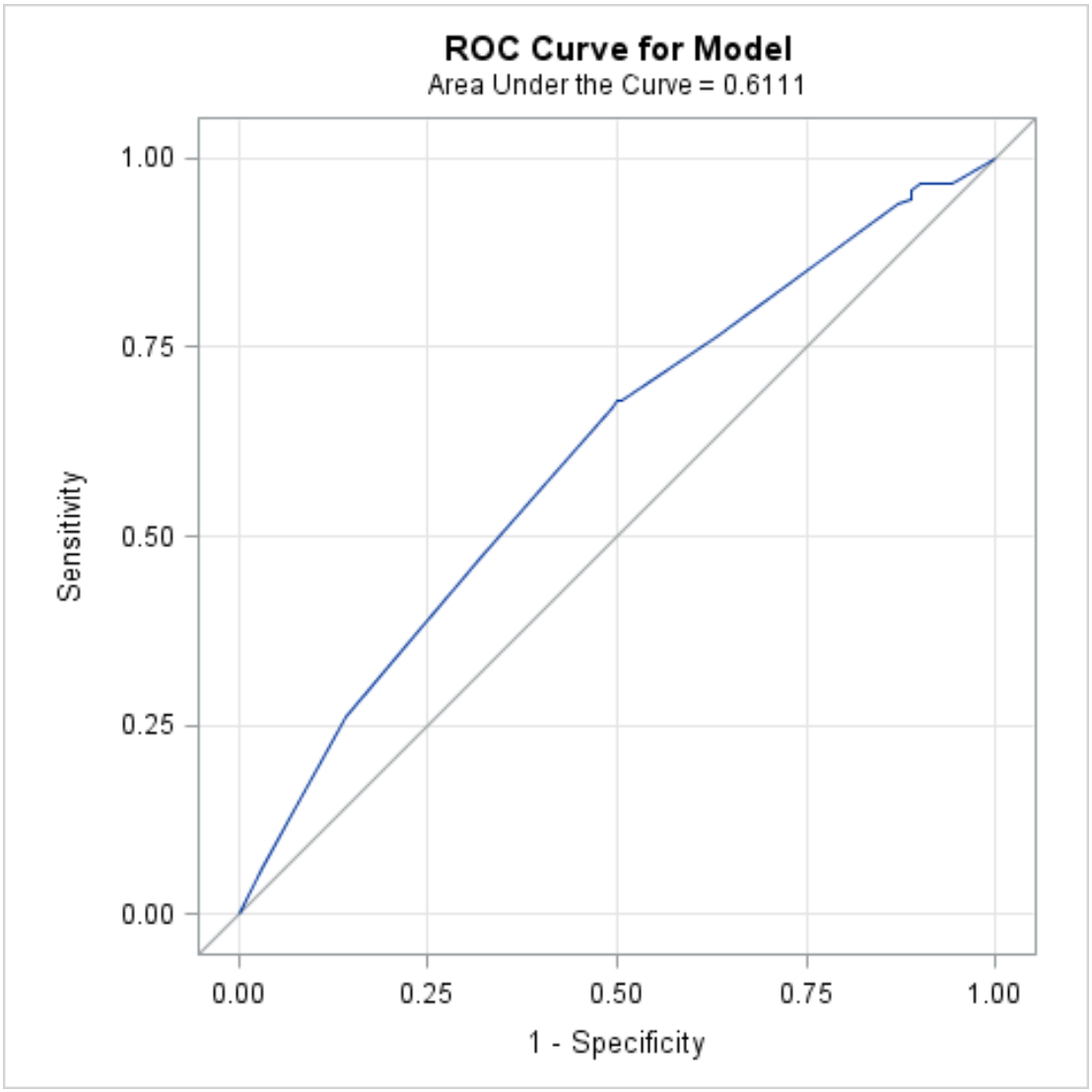
Sl. 32. ROC-krivulja za kombinaciju kriterija SLICC; bubrežno oštećenje, ANA i ADNA

5.9.3.2. Akutne kožne promjene, sinovitis, ANA, aktivnost komplementa

Kombinacija akutnih kožnih promjena sa sinovitisom te pozitivnim ANA protutijelima i utroškom komplementa česta je u naših bolesnika u početku bolesti, tj. tijekom prvih godinu dana razvoja kliničke slike. Zajedno se ovi kriteriji, testirani logističkom regresijom, nisu pokazali snažnim prediktorima kliničke dijagnoze sistemskog lupusa, s površinom ispod ROC-krivulje 0,611 (Tab. 20, Sl. 37).

Tab. 20. Logistička regresija za kriterije SLICC; akutne kožne promjene, sinovitis, ANA i utrošak komplementa

LR=11.893, DF=4, p=0.018									
Parameter	**DF**	**Estimate**	**Standard Error**	**Wald χ^2**	**p**	**OR**	**95% CI**		**c (univarijatna analiza)**
Intercept	1	-1.0885	0.4064	7.1726	0.0074			c (za model) = 0.611	
Akutne kožne promjene	1	0.0602	0.2483	0.0589	0.8083	1.062	0.653-1.728		0.502
ANA	1	0.6784	0.4030	2.8339	0.0923	1.971	0.895-4.342		0.540
Sinovitis	1	0.4789	0.2457	3.7979	0.0513	1.614	0.997-2.613		0.558
Komplement	1	0.4276	0.2351	3.3081	0.0689	1.534	0.967-2.431		0.561



Sl. 33. ROC-krivulja za kriterije SLICC; akutne kožne promjene, sinovitis, ANA i utrošak komplementa

6. RASPRAVA

Izrazito heterogeni karakter SLE otežava postavljanje sigurne kliničke dijagnoze, kao i klasificiranje bolesnika. Ova se bolest, prvenstveno njen kožni oblik po kojem je i dobila ime, opisivala još u 13. stoljeću, te su se kroz povijest, posebice krajem 19. i početkom 20. stoljeća postupno definirale značajke i sveobuhvatnost lupusa, s prijelomnicom 1948.g., kada je otkrivena stanica LE. Do danas nije razjašnjena etiologija bolesti koja još uvijek predstavlja izazov, u dijagnostici i terapiji.

Klasifikacijska pravila za SLE prvi su puta izrađena 1971.g., te su prošla dvije revizije, 1982.g. i 1997.g. Varijanta ACR-a iz 1997.g. službeno ostaje vrijediti do danas, iako je skupina SLICC 2012.g. predložila novu klasifikaciju. Nova se klasifikacija pokazala osjetljivijom od klasifikacije ACR, no i dalje ne dovoljno specifičnom, s nešto slabijim rezultatima od kriterija iz 1997.g. (44,78,80,81,83, 85-88)

Vrlo je važno imati na umu kako klasifikacijski kriteriji nisu dijagnostički alat, već je njihova namjena svrstavanje sličnih bolesnika u istu skupinu sa svrhom uspješnog provođenja istraživanja. Na taj se način dobivaju homogene skupine bolesnika. I dok klasifikacijska pravila mogu poslužiti kao alat za prepoznavanje i trijažiranje bolesnika, što neki stručnjaci i predlažu, postavljanje dijagnoze temelji se prvenstveno na mišljenju iskusnog kliničara. U praksi, postavljanje dijagnoze ne ovisi o broju ispunjenih kriterija. (72) Mnogi bolesnici s jasnom kliničkom slikom SLE ne ispunjavaju uvjet od 4 kriterija za postavljanje dijagnoze. Također, neki bolesnici koji zadovoljavaju klasifikacijsko pravilo, imaju minimalnu bolest, tj prezentacija bolesti nije dovoljno uvjerljiva za postavljanje kliničke dijagnoze. Predložena klasifikacija skupine SLICC iz 2012.g. do sada je testirana na nekoliko većih kohorti u svijetu. (78,80,81,83, 85-88)

6.1. OPĆE ZNAČAJKE BOLESNIKA UKLJUČENIH U STUDIJU - DOB, SPOL, PROSJEČNO TRAJANJE BOLESTI I PROSJEČNO TRAJANJE SLE

6.1.1. Dob i spol bolesnika

Od SLE najčešće obolijevaju žene generativne dobi, a rjeđe se javlja u djece, muškaraca i starijih osoba. (1-6) Raspon dobi ispitanika naše skupine, oboljelih od SLE i srodnih bolesti, je između 20 i 88 godina, a prosječna je dob u skupini 51,3 g. (+/- 14,3 g.). U muškaraca je

zabilježena nešto niža dob nego u žena; 47,7 g. +/-12,7 g. naspram 51,7 g. +/-14,5 g. (Tab. 3, Sl. 2). Prosječna dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze iznosila je 40,5 g. (+/-13,9 g.). U ovom je istraživanju zabilježena značajna razlika između dobi muškaraca i žena pri postavljanju dijagnoze. Tako je prosječna dob žena pri postavljanju dijagnoze bila 32,1+/-13,9 g., dok je u muškaraca dijagnoza postavljena u dobi od 37,9 +/- 14,0 g.
U istraživanju provedenom u KBC Rijeka 2015.g., dob muškaraca pri postavljanju dijagnoze je također bila statistički značajno viša od dobi žena (93). Prema rezultatima istraživanja provedenog u KBC Zagreb 2012.g., prosječna dob bolesnika iznosila je 47,6 g. te nije pronađeno statistički značajne razlike u dobi između spolova. (94) Prema istraživanju provedenom u KBC Osijek, prosječna dob pri postavljanju dijagnoze SLE bila je 41,8 godina. (95) U istraživanjima provedenim u Americi, najviša prevalencija SLE bila je u bolesnika u 4. desetljeću života. (96,97) Slični su rezultati preglednog rada američkih autora iz 2010. g. (98)

Poznata je činjenica da je najveća incidencija SLE u žena generativne dobi. U bolesnica afro-američke rase bolest se javlja ranije, dok je u populaciji bijelaca, prema dostupnoj literaturi, vršna vrijednost incidencije u četvrtom desetljeću života. Rezultati europskih epidemioloških studija također pokazuju trend porasta incidencije krajem generativnog razdoblja te je tako najveća incidencija SLE u bolesnica iz Ujedinjenog Kraljevstva nakon 45. g. života, (99) a slični rezultati prikazani i u epidemiološkom istraživanju na području Islanda, s najvišom incidencijom SLE u 46.g. života. (100) U sjevernijim područjima Europe bilježi vršna incidencija čak u 6. desetljeću života. (101) Prema populacijskoj studiji epidemioloških karakteristika oboljelih od SLE u Francuskoj, najviša incidencija bilježi se u žena u 3. desetljeću života. (102) U Grčkoj se, prema rezultatima autora epidemiološke studije provedene za razdoblje od 1982. g. do 2001. g., SLE najčešće javlja između 30. i 49. g. života, (103) dok se u Italiji bilježi najviša incidencija SLE u 41. g. života. (104)

Od ukupno 308 bolesnika uključenih u ovu studiju, zabilježeno je 279 žena (90,6%) i 29 muškaraca (9,4%); omjer između žena i muškaraca je 9,6 : 1. Slična je raspodjela ispitanika prema spolu zabilježena u skupini s kliničkom dijagnozom SLE te u skupini s drugim kliničkim dijagnozama; 132 (90,41%) žene i 14 (9,59%) muškaraca u SLE skupini (9,4 : 1) i 147 (90,74%) žena i 15 (9,26%) muškaraca u NSLE skupini (9,8 : 1).

Ovi se rezultati slažu s rezultatima studija provedenih na području Hrvatske (72, 82, 95, 105) te objavljenom svjetskom literaturom, gdje se omjeri prevalencije SLE po spolu kreću od 4:1, prema autorima iz Njemačke, (106) do 7.4 - 9 : 1. (1-3, 96-104) Rezultate potkrepljuje spoznaja o važnosti uloge estrogena u etiopatognezi bolesti te trendu smanjenja razlike među spolovima u oboljelih prije i poslije generativne dobi. (4-7)

6.1.2. Razdoblje potrebno za postavljanje dijagnoze

Rezultati naše studije pokazali su da je prosječno razdoblje trajanja bolesti u našoj skupini bolesnika iznosi 10,9 (+/-7,3) g, dok je prosječno razdoblje trajanja SLE u naših bolesnika bilo 9,9 (+/-7) g. Zabilježena je razlika među spolovima te je kod žena potrebno u prosjeku 1g za postavljanje dijagnoze SLE (prosječno trajanje bolesti 11,16+/-7,3g, prosječno trajanje SLE 10,17+/-7,1g), a kod muškaraca je taj period malo dulji i iznosi 1,5g (prosječno trajanje bolesti 9,10+/-6,2g, prosječno trajanje SLE 7,60+/-4,7g). U dostupnoj se literaturi često spominje problematičan postupak postavljanja dijagnoze SLE koji nerijetko traje i nekoliko godina, zbog postupnog razvoja bolesti koja je heterogenog karaktera. (1-3,19-22) Naši se rezultati podudaraju s rezultatima objavljenih istraživanja u Europi; skupina stručnjaka iz Italije objavila je rezultate prospektivne studije u koju je bilo uključeno 260 bolesnika s ranim lupusom; od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze bilo je potrebno prosječno 1,7 g. (107) Prema istraživanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu na velikoj skupini bolesnika s kliničkom slikom koja upućuje na SLE, vrijeme proteklo od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze varira ovisno o kliničkoj slici, no u prosjeku je potrebno također 1,6 g. Tako je od pojave nefrotskog sindroma do postavljanja dijagnoze bilo potrebno 58 dana, uz artritis, oralne ulceracije i osip 1.5 do 2 g., dok je uz konstitucijske simptome, depresiju i umor bilo potrebno i do 3 g. za postavljanje dijagnoze SLE. (108)

Kratko razdoblje potrebno za postavljanje dijagnoze u naših bolesnika može se tumačiti činjenicom da većina bolesnika dolazi na prvi pregled u Zavod s već dovoljno specifičnim simptomima i kliničkim znakovima bolesti, na temelju kojih se vrlo brzo može, uz potrebnu dijagnostičku dopunu, postaviti klinička dijagnoza. Ovako mala vremenska razlika također ide u prilog činjenici da se bolesnici u visoko specijaliziranoj ambulanti brzo i učinkovito obrađuju te da je dijagnostički postupak dobro definiran i precizan. Dulje trajanje bolesti do

postavljanja dijagnoze u muškaraca može se protumačiti činjenicom da je bolest rjeđa u muškaraca, stoga se dijagnoza SLE često ne očekuje.

6.2. USPOREDBA OSJETLJIVOSTI I SPECIFIČNOSTI KLASIFIKACIJSKIH PRAVILA SLICC I ACR

Validacija klasifikacijskih kriterija i mnoge kasnije provedene studije pokazale su da kriteriji ACR imaju visoku specifičnost u etabliranoj bolesti, uz nešto nižu, no ipak prihvatljivu, osjetljivost. (50,78,80,81) Heterogeni karakter kliničke slike u oboljelih od SLE, gdje se postupno, često i tijekom godina, akumuliraju karakteristični simptomi i znakovi bolesti, uvelike otežava postavljanje dijagnoze. Kriteriji ACR stoga često imaju suviše nisku osjetljivost za klasificiranje bolesnika u ranoj fazi bolesti. Zlatni standard u dijagnosticiranju SLE je do danas ostalo mišljenje kliničara, tj. klinička dijagnoza, s kojom se uspoređuju osjetljivost i specifičnost različitih klasifikacijskih kriterija. Kriteriji SLICC su, prema rezultatima do sada objavljenih studija, pokazali višu osjetljivost od kriterija ACR u ranoj fazi bolesti, kao i u blažim oblicima lupusa te slučajevima nedefinirane bolesti vezivnog tkiva i juvenilnog SLE. (23,24,44,80,81,83,85-88) Specifičnost kriterija SLICC ipak se nije pokazala višom od specifičnosti kriterija ACR, naprotiv, prema rezultatima validacije novih kriterija od skupine SLICC, specifičnost ovih kriterija je nešto niža. (44) U promišljanju o karakteristikama i namjeni kriterija za određenu bolest naglašava se kako je visoka, idealno 100%-tna, specifičnost važna za dijagnostičke, a ne klasifikacijske kriterije. (44, 89-91) Zbog toga se ističe osjetljivost klasifikacijskih kriterija SLICC kao važna značajka i prednost pred dosadašnjim klasifikacijskim pravilom ACR.

U ovoj su studiji testirani kriteriji SLICC i ACR ovisno o trajanju bolesti. Rezultati se slažu s do sada objavljenom literaturom. Nakon podjele bolesnika u skupine ovisno o trajanju bolesti, pokazalo se da je najveća razlika u osjetljivosti između dvije klasifikacije u ranoj fazi bolesti, tj. u prvih pet godina trajanja bolesti.

Uspoređujući osjetljivost i specifičnost kriterija SLICC i ACR u našoj skupini bolesnika, jasno se uočava razlika ovih dvaju klasifikacijskih pravila. Dok je osjetljivost kriterija SLICC značajno viša od one kriterija ACR te bilježi trend porasta s trajanjem bolesti, specifičnost je posve drugačijih karakteristika. Kriteriji ACR pokazali su se specifičnijima, s trendom porasta

specifičnosti što bolest dulje traje. U našoj skupini bolesnika, specifičnost SLICC-kriterija, ne samo da nije značajna, već opada s napredovanjem bolesti.

Slični su rezultati studije učinjene na 2055 bolesnika iz španjolskog i portugalskog registra oboljelih, (80) no ovdje je uspoređivana samo osjetljivost dvaju seta kriterija, a ne i specifičnost. Tako je osjetljivost kriterija SLICC bila značajno viša od osjetljivosti kriterija ACR u ranoj fazi bolesti (< 5 g.). Osjetljivost je rasla proporcionalno duljini trajanja bolesti te u bolesnika s dugogodišnjim SLE (> 20 g.) više nije bilo statistički značajne razlike u osjetljivosti između dva klasifikacijska pravila. Specifičnost kriterija SLICC već je pri prvoj validaciji od samih autora bila nešto niža od specifičnosti kriterija ACR. (44) U studiji provedenoj na pedijatrijskoj populaciji oboljelih od SLE također je pokazana veća osjetljivost kriterija SLICC naspram kriterija ACR u ranoj fazi bolesti. (86) Specifičnost nije testirana.

Do danas je objavljeno još nekoliko studija koje su validirale klasifikacijske kriterija na skupinama bolesnika oboljelih od SLE diljem svijeta. Primjenjeni na bolesnike iz švedskog registra oboljelih od SLE, kriteriji SLICC pokazali su višu osjetljivost od kriterija ACR (94% naspram 90%), a specifičnost je, kao i u našoj studiji bila iznenađujuće niska (74%). (78) Stoga autori navedenog istraživanja predlažu kombinaciju dvaju setova klasifikacijskih kriterija s ciljem preciznijeg definiranja skupine oboljelih.

Rezultati istraživanja provedenog na 495 bolesnika iz 12 centara u Japanu također su pokazali da kriteriji SLICC imaju višu osjetljivost od kriterija ACR (0.99 naspram 0.88, $p<0.1$) te nešto nižu specifičnost (0.80 naspram 0.85). (109)

Autori studije koja je uspoređivala kriterije SLICC i ACR u meksičkoj populaciji oboljelih od SLE opisali su sličnu, vrlo visoku osjetljivost oba seta kriterija (99%), dok su specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost bile više u kriterijima ACR (97 naspram 92%). (110) Autori ističu kako kriteriji SLICC nisu pokazali veliku prednost pred kriterijima ACR te je manje pogrešno klasificiranih bolesnika bilo uz primjenu kriterija ACR, što ove kriterije čini pouzdanijim u nekontroliranim („*real-life*“) uvjetima.
U okrugu Olmsted provedeno je istraživanje u kojem je analizirana incidencija SLE ovisno o ispunjenju kriterija SLICC ili ACR. (111) Rezultati su pokazali višu incidenciju SLE ukoliko se primjenjuje klasifikacijsko pravilo skupine SLICC, poglavito zahvaljujući izmijenjenom uvjetu o lupusnom nefritisu uz pozitivna protutijela ANA i/ili ADNA.

Konačno, rezultati studija provedenih u pedijatrijskoj populaciji oboljelih od SLE slažu se s ranije navedenim rezultatima. (85-87) Prema jednoj studiji, osjetljivost kriterija SLICC značajno je viša od osjetljivosti kriterija ACR, dok je specifičnost značajno niža. (87) Fonseca i sur. usporedili su osjetljivost i specifičnost kriterija SLICC s kriterijima ACR te Bostonskim ponderiranim kriterijima: zabilježena je bolja osjetljivost kriterija SLICC uz nižu specifičnost nakon prve godine praćenja bolesnika. (85)

6.3. UKUPAN BROJ I ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA ACR

U ovoj studiji klasifikacijski uvjet kriterija ACR ispunjava gotovo petina (18,8%) bolesnika. Maksimalan broj ispunjenih kriterija ACR u ovoj studiji je 5, ovaj uvjet ispunjava 10 (3,2%) bolesnika, dok ostalih 48 (15.6%) bolesnika ima 4 kriterija ACR. Relativno mali udio bolesnika klasificiranih prema kriterijima ACR objašnjava se činjenicom da su u istraživanje uključeni bolesnici koji do nedavno nisu ispunjavali uvjet za klasificiranje u skupinu SLE, iako prema mišljenju kliničara boluju od lupusa, te su tako i liječeni. Analizirajući medicinsku dokumentaciju ovih bolesnika ustanovljeno je da su neki od njih u međuvremenu prikupili dovoljan broj kriterija. U ovom su istraživanju dvije klasifikacije uspoređivane na temelju kliničke dijagnoze, stoga broj ispunjenih kriterija nije bio presudan u odabiru bolesnika. Prosječan broj kriterija ACR u studiji je 2,8, a najviše bolesnika u ovom istraživanju ispunjava 3 kriterija ACR (51,6%). Prema rezultatima istraživanja provedenog u KBC Zagreb 2012.g., (72) prosječan broj kriterija u skupini bolesnika sa SLE-om bio je 3,8 (s rasponom 0-8) u vrijeme postavljanja dijagnoze. Ovi rezultati potkrjepljuju činjenicu da za postavljanje kliničke dijagnoze nije presudan broj ispunjenih klasifikacijskih kriterija.

Gledajući isključivo bolesnike s kliničkom dijagnozom SLE, raspon zadovoljenih kriterija ACR je u našoj skupini od 1 (samo jedan bolesnik) do ukupno 5 kriterija koje ispunjava 8 bolesnika. U ovoj skupini većinu bolesnika (69,2%) nije prepoznalo klasifikacijsko pravilo ACR; rezultat je u skladu s do sada objavljenom literaturom i govori u prilog slabije osjetljivosti klasifikacijskih kriterija ACR u ranoj fazi bolesti. U nedavno objavljenom radu Mosce i sur. opisuju se kliničke manifestacije u bolesnika u ranoj fazi SLE te se uspoređuje osjetljivost i specifičnost kriterija SLICC i ACR. (112) Rezultati pokazuju veću osjetljivost kriterija SLICC od kriterija ACR, no specifičnost kriterija ACR je i dalje značajno viša (91.6% naspram 82.4%). U NSLE-skupini naše studije, ukupno 13 (8,0%) bolesnika ispunjava kriterije ACR za postavljanje dijagnoze SLE. Od toga 2 bolesnika imaju dijagnozu

diskoidnog lupusa uz leptirasti osip, fotosenzitivnost i pozitivna ANA-protutijela, bez znakova zahvaćanja drugih organskih sustava. Ujedno ovi bolesnici, zahvaljujući trima kožnim kriterijima, ispunjavaju isključivo klasifikacijski uvjet ACR-a , a ne i SLICC-a. U istraživanjima koja uspoređuju ove dvije klasifikacije ističe se da upravo zahvaljujući kožno-sluzničkim kriterijima bolesnici dobiju dijagnozu samo prema kriterijima ACR. (80,81,110,113) Ukupno 7 bolesnika u našoj skupini ima dijagnosticiran MCTD, iako prema kriterijima SLICC i ACR ispunjavaju uvjet za klasifikaciju u skupinu SLE. Preostala 2 bolesnika boluju od Sjögrenovog sindroma te Stillove bolesti odraslih. Najviše bolesnika u skupini (78 tj. 48,2%) ima 3 kriterija ACR. Svega 2 bolesnika ne ispunjavaju niti jedan klasifikacijski kriterij ACR. Ovakav rezultat je očekivan, s obzirom na skupinu u kojoj je klasifikacijsko pravilo primijenjeno. Analizirajući dostupnu literaturu o karakteristikama klasifikacije ACR, jasno se ističu niske osjetljivost i specifičnost na početku bolesti te u nejasnim kliničkim slučajevima. (50,63,73,114) Prema rezultatima istraživanja A. Mese i sur. provedenog među bolesnicima koji boluju od SLE i MCTD, među 111 bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE postavljenom konsenzusom stručnjaka reumatologa, kriteriji ACR točno su razlučili 64,9% bolesnika, uz specifičnost tek 24,4%. (115)

6.4. UČESTALOST KRITERIJA ACR U BOLESNIKA SLE I NSLE SKUPINE

U ovom su istraživanju analizirani klasifikacijski kriteriji u nekoliko podskupina bolesnika. Dvije osnovne skupine bolesnika (SLE i NSLE) formirane su isključivo temeljem kliničke dijagnoze reumatologa. Ovisno o ispunjenju klasifikacijskih pravila dobivene su i podskupine bolesnika koji zadovoljavaju kriterije SLICC te onih koji zadovoljavaju kriterije ACR. Rezultati ove studije mogu se usporediti s rezultatima istraživanja na području Hrvatske samo za skupinu koja ispunjava kriterije ACR, s obzirom da do sada još nisu analizirani bolesnici isključivo na temelju kliničke dijagnoze SLE. Uspoređujući zastupljenost pojedinog kriterija u skupini koja ima 4 i više kriterija ACR, rezultati našeg istraživanja slažu se s dosadašnjim istraživanjima provedenim u Hrvatskoj. Najzastupljeniji je kriterij pozitivnih protutijela ANA (96,5% bolesnika), gotovo identična učestalost zabilježena je i u prijašnjim istraživanjima domaćih autora, (65,93-95), ali i u svijetu. (116) Redoslijed zastupljenosti kriterija se u ovom istraživanju također ne razlikuje mnogo od rezultata spomenutih istraživanja. Tako je prema istraživanju iz 2012.g. provedenom u KBC Zagreb učestalost pozitivnog nalaza protutijela

ANA 96,6% u bolesnika sa SLE, potom slijedi imunološki kriterij (93,2%), hematološki kriterij (77,1%) te neerozivni artritis (66,9%), (94) redoslijed je isti kao i u skupini bolesnika koji ispunjavaju kriterije ACR u ovom istraživanju. Rezultati studije provedene u KBC Rijeka pokazuju učestalost pozitivnih protutijela ANA 93,6%, (93) ovdje je također imunološki kriterij na drugom mjestu s 90%-tnom učestalošću, dok je neerozivni artritis na trećem (90%), a hematološki kriterij na četvrtom mjestu (79,1% bolesnika). U bolesnika iz istočne Hrvatske koji se zbog SLE liječe u KBC Osijek, protutijelo ANA zastupljeno u 93,9% slučajeva, no na prvom mjestu po zastupljenosti ovdje je imunološki kriterij kojeg ispunjava 95,2% bolesnika. (95) Značajna razlika u rezultatima istraživanja provedenog u KBC Osijek naspram rezultata ove studije, kao i ranijih studija iz KBC Zagreb i KBC Rijeka, je u zastupljenosti hematološkog kriterija. U studijama provedenim u KBC Zagreb (ovoj, kao i studiji iz 2012.g.) hematološki je kriterij na trećem mjestu po zastupljenosti, dok je u KBC Rijeka na 4. mjestu, doduše s najvišim postotkom zastupljenosti u ove tri studije. U bolesnika iz istočne Hrvatske hematološki kriterij zastupljen je u nešto ispod 30% slučajeva, te je na 7. mjestu poslije leptirastog osipa, fotosenzitivnosti i bubrežnog oštećenja. Rezultati studije provedene u Osijeku razlikuju se najviše po zastupljenosti kriterija zahvaćenosti živčanog sustava (17,5% u Osijeku naspram 5,2% u ovoj studiji), dok se najveća razlika u rezultatima studije provedene u Rijeci primjećuje u zastupljenosti diskoidnog lupusa koji je na posljednjem mjestu – prisutan u samo jednog bolesnika. U naših je bolesnika učestalost diskoidnih promjena na 8. mjestu, zabilježen u 13,8% bolesnika.

Zastupljenost ostalih kriterija gotovo se ne razlikuje uspoređujući ovdje prikazane rezultate s rezultatima studije iz 2012.g.

Sukladno navedenim rezultatima, zastupljenost kriterija ACR u skupini bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE (neovisno o broju zadovoljenih kriterija) na isti način korelira s podatcima iz do sada objavljene literature na području Hrvatske.

U svjetskoj literaturi zastupljenost kliničkih manifestacija prema klasifikaciji ACR razlikuje se ovisno o skupinama bolesnika. Tako je prema podatcima iz studije Euro-Lupus leptirasti osip prisutan u 31,1% bolesnika, fotosenzitivnost u 22,9% bolesnika, oralne ulceracije u 12,5% bolesnika, a diskoidni osip u 7,8% bolesnika. (117) Neerozivni artritis prisutan je u 48,1% bolesnika, bubrežno oštećenje u 27,9% bolesnika, a neurološke manifestacije bolesti zabilježene su u 19,4% bolesnika. Epidemiološki podatci iz ostatka svijeta razlikuju se od europskih, bubrežno oštećenje zastupljeno je u većoj mjeri u bolesnika iz Sjedinjenih

američkih država (SAD) (55,6% bolesnika) i Azije (74,0% bolesnika). (118,119) Akutne kožne promjene također se, prema rezultatima studije u kojoj su O'Neill i Cervera uspoređivali karakteristike bolesnika sa SLE javljaju u većeg broja američkih, ali i azijskih bolesnika nego u europskoj kohorti. (119) Tako je fotosenzitivnost prisutna u 58,4% bolesnika iz SAD-a te leptirasti osip u 57,7% bolesnika, dok 41,2 % azijskih bolesnika ima fotosenzitivnost, a 76,1% bolesnika ima leptirasti osip. Artritis je, prema navedenim studijama zastupljen u podjednakoj mjeri, u 48,1% bolesnika iz Euro-lupus studije te u 50,5% azijskih bolesnika. Prevalencija neuroloških manifestacija bolesti također je podjednaka; u 19,4% bolesnika iz europske kohorte te u 22,8% bolesnika iz Azije. Prema rezulatitma epidemiološke studije provedene u sjevernoameričkoj populaciji neerozivni artritis i neurološka oštećenja zabilježena su u velikog broja bolesnika (u 71% i 73% slučajeva). (96) U drugoj pak studiji, provedenoj u bolesnika iz sjevernoameričke države Michigan, (120) neerozivni artritis opisuje se u 69,5% bolesnika, dok su neurološka oštećenja zastupljena u 14,0% bolesnika. Različiti podatci u objavljenoj literaturi koja opisuje zastupljenost klasifikacijskih kriterija i kliničku sliku oboljelih od sistemskog lupusa, na području Hrvatske i u svjetskoj populaciji oboljelih od lupusa, mogu se protumačiti razlikama u specifičnosti stanovnika određenog podneblja, rasnoj raznolikosti te različitim metodama prikupljanja podataka i načinu njihove obrade, kao i napretcima u razvoju dijagnostičkih metoda.

U NSLE-skupini ove studije ukupno je 13 (8%) bolesnika koji se mogu klasificirati prema kriterijima ACR u skupinu oboljelih od lupusa. Prema kliničkim dijagnozama, riječ je o bolesnicima s UCTD (5 bolesnika), MCTD (6 bolesnika) i DLE (2 bolesnika), koji su kriterije ispunili zahvaljujući pozitivnim protutijelima ANA i kožnim promjenama, dok je jedan bolesnik s UCTD iz ove skupine imao grand-mal epileptični napad u anamnezi (što je jedno od ukupno dvaju klasifikacijskih pravila ACR-a u neurološkim manifestacijama bolesti). U NSLE-skupini značajno je manje zastupljen imunološki kriterij, tek u 42,3% bolesnika, bubrežno oštećenje zabilježeno je u tek 3.7% bolesnika, kao i serozitis, samo u 1,2% bolesnika. Jedino su protutijela ANA podjednako zastupljena i na prvom mjestu po učestalosti u 84,6% bolesnika. S obzirom na raznolike dijagnoze i kliničku sliku u bolesnika iz NSLE-skupine, usporedba rezultata testiranja klasifikacijskih kriterija ACR nije bila predmet ovog istraživanja.

6.5. UKUPAN BROJ I ZASTUPLJENOST KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA SLICC

Klasifikacijsko pravilo SLICC pokazalo je, očekivano, veću osjetljivost od klasifikacijskih kriterija ACR u ovdje ispitivanoj skupini bolesnika. Ukupno 190 (61,7%) bolesnika ispunjava klasifikacijski uvjet SLICC za postavljanje dijagnoze SLE. Prosječan broj zadovoljenih kriterija SLICC u studiji je 4,05 te najviše bolesnika ispunjava upravo 4 klasifikacijskih kriterija SLICC uz napomenu da njih 5 ne ispunjava i klasifikacijski uvjet o minimalno jednom kliničkom i jednom imunološkom kriteriju. U NSLE-skupini dijagnoza SLE mogla se postaviti u ukupno 80 (49,3%) bolesnika prema klasifikaciji SLICC. Analizom do sada objavljene literature pokazalo se da kriteriji SLICC razlučuju oboljele od SLE iz skupine nedefinirane bolesti vezivnog tkiva. Bortoluzzi i sur. retrospektivno su primijenili kriterije SLICC i ACR na skupini od 329 bolesnika s dijagnozom UCTD; u vrijeme postavljanja dijagnoze čak je 44 bolesnika moglo biti klasificirano kriterijima SLICC dok kriteriji ACR nisu prepoznali niti jednog oboljelog. (83)

U Hrvatskoj je do sada objavljena samo jedna studija koja je analizirala zastupljenost kriterija SLICC i njihovu povezanost s indeksima aktivnosti bolesti u bolesnika liječenih zbog SLE u KBC Rijeka. (82) Rezultati ovog istraživanja podudaraju se donekle s rezultatima provedenim u KBC Rijeka; najviše su zastupljena protutijela ANA, u ovoj studiji u 92,5% bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE, a u riječkoj studiji u 94% bolesnika. Protutijela ADNA zastupljena su u 85% bolesnika iz Rijeke, dok su u naših bolesnika zastupljena u 70,5% slučajeva. Zastupljenost pozitivnih antifosfolipidnih protutijela identična je s 33-postotnom učestalošću u ove dvije skupine bolesnika, kao i trombocitopenija s 13-postotnom zastupljenošću, hemolitička anemija s 5-postotnom zastupljenošću te neurološka oštećenja koja su u našoj skupini prisutna u petine, a u riječkoj skupini u nešto manje od četvrtine bolesnika. Pozitivan Coombsov test bilježi se nešto češće u naših bolesnika (5,5% naspram 2%). Skupina liječena u KBC Rijeka značajno se razlikuje od naše po zastupljenosti kožno-sluzničkih kriterija – akutne kožne promjene, alopecija i oralne ulceracije mnogo se češće javljaju, što se može tumačiti većoj izloženosti suncu bolesnika s prebivalištem u obalnom području Hrvatske. Mnogo viša zastupljenost sinovitisa, serozitisa te bubrežnih promjena se tumači činjenicom da su u istraživanje provedeno u KBC Rijeka uključeni bolesnici s dugotrajnom bolešću koji su vremenom skupili veći broj organskih oštećenja.

Do sada je objavljeno nekoliko studija koje su validirale kriterije SLICC. U već ranije spomenutom istraživanju koje su Ighe i sur. proveli među bolesnicima upisanim u švedski registar (*KLURING*) validirani su kriteriji SLICC i ACR. (78) Uspoređujući ovu skupinu s našom, među bolesnicima s kliničkom dijagnozom SLE slično su zastupljeni slijedeći kriteriji: protutijela ANA u 98,8% bolesnika, utrošak komplementa u 47,3% bolesnika, kronične kožne promjene u 15,2% bolesnika, trombocitopenija u 11,5% bolesnika te hemolitička anemija u 4,9% bolesnika. U naših je bolesnika veća učestalost protutijela na ds-DNA (70,5% naspram 45,3%), leuko/limfopenija (43,2% naspram 29,2%) te prisutnost protutijela anti-Sm (15,7% naspram 8,2%), dok je u švedskih bolesnika mnogo češći sinovitis (75,7% naspram 39,7%), akutne kožne promjene (65,8% naspram 33%), bubrežno oštećenje (23,9% naspram 11,6%), alopecija (21,4% naspram 8,2%) te oralne ulceracije (11,1% naspram 4,8%). Najdrastičnija se razlika primjećuje u zastupljenosti pozitivnog Coombsovog testa; u švedskih bolesnika prisutan je u 51,3% slučajeva, dok je u naših bolesnika prisutan u svega 5,5% slučajeva. Ova se razlika najvjerojatnije može tumačiti brojem testiranih bolesnika, naime imuno-hematološko testiranje nije provedeno na svim našim bolesnicima. Ighe i sur. prikazali su i zastupljenost SLICC kriterija u bolesnika koji nemaju kliničku dijagnozu SLE, stoga se ova studija može usporediti s našom. Skupina NSLE naše studije slična je kontrolnoj skupini švedske studije po zastupljenosti pozitivnog protutijela ANA (85,8% naspram 89,1%), prisutnosti akutnih kožnih promjena u trećine bolesnika, trombocitopenije u oko desetine bolesnika; bubrežno oštećenje i oralne ulceracije zabilježene su u obje studije u oko 3% bolesnika. Vrlo je niska zastupljenost hemolitičke anemije u švedskih bolesnika (1,8%), dok u naših bolesnika iz NSLE skupine nema niti jednog takvog slučaja. Značajna se razlika bilježi u zastupljenosti protutijela ADNA i utroška komplementa; u naših bolesnika ove su laboratorijske značajke prisutne u trećine, dok su u švedskih bolesnika zastupljene u desetine slučajeva.

Ungprasert i sur. ispitivali su zastupljenost kriterija ACR i SLICC pri postavljanju dijagnoze SLE u 58 bolesnika jednog sjevernoameričkog okruga. (111) Svi bolesnici u spomenutom istraživanju imali su pozitivno protutijelo ANA, dok je u tek 61% bolesnika nađeno pozitivno protutijelo na dsDNA. U nešto više (65%) bolesnika zabilježen je utrošak komplementa. Među učestalijim kliničkim manifestacijama u ovih bolesnika zabilježene su akutne kožne promjene (u 52% slučajeva) te sinovitis (u 57% slučajeva), dok su limfo/leukopenija, trombocitopenija i bubrežno oštećenje bili prisutni u trećine bolesnika.

6.6. PODSKUPINE KRITERIJA – RAZLIKE IZMEĐU KLASIFIKACIJE SLICC I ACR

6.6.1. Kožno-sluznički kriteriji

Koža i sluznice obuhvaćeni su velikim udjelom u klasifikaciji ACR, s četiri od ukupno 11 kriterija, (57) te je upravo visoka zastupljenost kožno-sluzničkih manifestacija jedan od češćih argumenata kritike klasifikacijskih kriterija iz 1997.g. Skupina SLICC pokušala je u novim kriterijima iz 2012.g. reducirati zastupljenost kože, poglavito redundanciju dvaju kriterija – fotosenzitivnosti i leptirastog osipa čija se klinička slika često preklapa. (44)

Ovdje je važno napomenuti, kako je klasifikacijskom pravilu skupine SLICC pridodan uvjet ispunjenja barem jednog kliničkog i barem jednog laboratorijskog kriterija. Na ovaj način je, između ostalog, izbjegnut slučaj u kojem bolesnici s isključivo kožno-sluzničkim očitovanjima lupusa, mogu biti klasificirani u skupinu oboljelih od sistemske bolesti.

Rezultati istraživanja provedenog na našoj skupini bolesnika u skladu su s do sada objavljenim rezultatima u svijetu. Primijenjena na istu skupinu oboljelih, klasifikacija SLICC je pokazala veću osjetljivost od klasifikacije ACR, kako kumulativno, tako i gledajući samo kožno-sluzničke manifestacije. Prema klasifikaciji SLICC, ukupno 140 bolesnika ima kožno-sluzničke manifestacije bolesti, dok ih prema klasifikaciji ACR ima njih 115. Rezultati su očekivani, zbog obuhvaćanja više kliničkih očitovanja kožne zahvaćenosti u SLICC-klasifikaciji.

Dvadeset i pet bolesnika u ovom istraživanju zadovoljilo je isključivo kožno-sluzničke kriterije SLICC temeljem slijedećih karakteristika; ukupno 10 bolesnika imalo je samo alopeciju bez stvaranja ožiljaka, 2 bolesnika navela su anamnestički podatak o oralnim ulceracijiama, jedan bolesnik imao je lupus panikulitis dokazan biopsijom kože, dok je preostalih 12 bolesnika imalo akutne kožne promjene (makulopapulozni osip) koje se nisu uklapale u sliku fotosenzitivnosti niti leptirastog osipa. U ovoj skupini jedan je bolesnik imao subakutni kožni lupus. Ukupna razlika u broju bolesnika s oralnim ulceracijama između dvije skupine kriterija proizlazi iz novog pravila u klasifikaciji SLICC, prema kojem oralne ulceracije ne moraju biti potvrđene od liječnika specijalista, već je dovoljan anamnestički podatak o njihovom postojanju. (44) Iako, relativno gledajući, broj bolesnika koji

zadovoljavaju ovaj kriterij (posebno izdvojen u oba klasifikacijska pravila) poraste za 33.3%, na cijelom uzorku ispitanika ova promjena nije statistička značajna.

U našoj ispitivanoj skupini samo su 4 od ukupno 308 bolesnika ispunila isključivo klasifikacijski uvjet ACR, zahvaljujući kožno-sluzničkim kriterijima. Prema do sada objavljenim rezultatima svjetske literature ovo je jedan od glavnih razloga zašto bolesnici bivaju klasificirani kriterijima ACR, a ne i kriterijima SLICC. (44, 80,81,110,113,121) Tiao i sur. primijenili su klasifikaciju iz 1997.g. i 2012.g. u bolesnika sa subakutnim kožnim lupusom te se upravo zahvaljujući objedinjavanju akutnih kožnih manifestacija specifičnost kriterija SLICC pokazala nešto višom. (88) Ipak, uspoređujući sveukupne rezultate, obje su klasifikacije u konačnici rezultirale sličnim brojem lažno-pozitivnih bolesnika.

Alopecija bez stvaranja ožiljaka se u ovom istraživanju nije pokazala specifičnom, niti je pridonijela klasifikaciji bolesnika. Zabilježena je u svega 7,5% bolesnika, s gotovo jednakom raspodjelom među bolesnicima s kliničkom dijagnozom SLE (8,2%), kao i u NSLE-skupini (6,8%). U do sada objavljenim radovima zastupljenost ovog klasifikacijskog kriterija je raznolika, primjerice 13% u populaciji oboljeloj od juvenilnog lupusa eritematozusa, (122) oko 30% prema Petri i sur, (44) Ines i sur, (80) Aberle i sur (81) te Amezcua-Guerra i sur, (110) pa sve do 64% u bolesnika iz kohorte *GLADEL (prema Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus).* (123)

U našem je istraživanju za 78 bolesnika bio dostupan podatak o direktnoj imunofluorescenciji (DIF) kože, od toga je u 73% slučajeva nađeno odlaganje imunodepozita, dok je u ostalih 27% nalaz bio nespecifičan. Nadalje, za 62 bolesnika s kožnim promjenama pronađeni podatci o biopsiji kože. Patohistološka dijagnoza (PHD) je u 88,7% uzoraka bila sukladna s lupusom. Potrebno je napomenuti kako je u 7 bolesnika, s PHD-om koji se uklapa u dijagnozu kožnog lupusa, DIF kože bila negativna. Također, u jednog bolesnika je uz pozitivnu DIF, nalaz biopsije bio nespecifičan za lupus. Svakako je moguće da je DIF lažno negativna, najčešće je to u slučajevima liječenja imunosupresivnom terapijom kroz dulje razdoblje (minimalno 4 tjedna). (124) Primjer negativnog nalaza PHD-a uz pozitivan DIF također nije rijedak te se u objavljenoj literaturi napominje važnost korištenja obje metode koje su komplementarne i zajedno doprinose postavljanju točne dijagnoze. (125)

Protutijela SSA se povezuju s akutnim kožnim manifestacijama u lupusu. (126-128) Rezultati našeg istraživanja poklapaju se s do sada objavljenom literaturom te su nađena u 65% bolesnika s akutnim kožnim promjenama. Slični rezultati objavljeni su i u istraživanjima drugih autora. (129,130)

6.6.2. Serozitis

Postoji mala razlika između dvije klasifikacije za ovaj kriterij, uz radiološki tj. elektrokardiografski dokaz pleuralnog ili perikardijalnog izljeva, u klasifikaciji SLICC pridodana je i bol kao klinički pokazatelj serozitisa, a peritonitis se više ne spominje. (44,50) U našoj ispitivanoj skupini ove razlike nisu prepoznate te je serozitis u jednakom broju zabilježen neovisno o primjenjenom klasifikacijskom pravilu, s niskom zastupljenošću od 3,9%. U do sada objavljenoj literaturi bilježi se različita prevalencija serozitisa u SLE, u 7% bolesnika iz istočne Hrvatske prema Prus i sur., (95), u 15% bolesnika sa SLE prema Cerovcu i sur, (72) dok su Anić i sur. zabilježili serozitis u 25% bolesnika. (82) U svijetu su rezultati također različiti, u pedijatrijskoj populaciji serozitis se javlja u oko 6% slučajeva prema Sag i sur, (87) Amezcua-Guerra i sur opisuju prevalenciju od 15%, (110) Ines i sur 23%-tnu prevalenciju (80) dok Ighe i sur opisuju učestalost pleuritisa u 37,9% slučajeva oboljelih od SLE, a perikarditisa u 14,8% slučajeva. (78) U azijskoj pupulaciji opisuje se prevalencija serozitisa od 12% do 17.9%. (131,132)

Podatci iz ove studije slažu se s rezultatima istraživanja britanskih autora na populaciji oboljelih od sistemskog lupusa u ranoj fazi bolesti, gdje je prevalencija serozitisa bila 4%. Sukladnost ovih rezultata nije neobična, s obzirom da je 34,7% bolesnika ove studije uključeno u istraživanje upravo u ranoj fazi bolesti. Logističkom je regresijom dokazano kako ovaj kriterij, iako rjeđe zastupljen, ima pozitivnu prediktivnu vrijednost i značajno doprinosi postavljanju dijagnoze SLE *(OR 4,93, 95%CL 1,15-21,1, p=0,03).*

6.6.3. Neurološka očitovanja

Među najvećim promjenama u klasifikacijskim pravilima skupine SLICC povećanje je broja neuroloških manifestacija objedinjenih u kriterij neurološkog oštećenja. Američko reumatološko društvo definiralo je ukupno 19 neuropsihijatrijskih sindroma koji se opisuju u

SLE (NPSLE), (77) od kojih je 6 najviše karakterističnih uvršteno u klasifikaciju SLICC. (44) Na račun pridodanih oštećenja u našoj je skupini bolesnika prepoznato četiri puta više neuroloških manifestacija: 39 prema kriterijima SLICC naspram 9 prema kriterijima ACR. Analizirajući utjecaj na klasifikaciju bolesnika u skupinu oboljelih od SLE, neurološke manifestacije prema kriterijima SLICC u 4 su bolesnika prevagnule, u tri slučaja periferna neuropatija, dok je u jednog bolesnika zabilježena kranijalna neuropatija (afekcija trigeminalnog živca). Prevalencija neuroloških manifestacija sistemskog lupusa je, prema do sada objavljenim studijama, izrazito raznolika. Razlog tome je niska specifičnost kliničkih očitovanja unatoč relativno dobro poznatoj etiopatogenezi neuroloških oštećenja; vaskulopatije, posredstva autoantitijela i čimbenika upale. (133, 134) Također, u dostupnoj literaturi prevladavaju retrospektivne studije provedene u jednom kliničkom centru zbog čega izražena je selekcijska pristranost. (135) Demografske i socioekonomske razlike doprinose raznolikosti rezultata, kao i različite definicije neuropsihijatrijskih manifestacija bolesti. U nedavno objavljenom radu Hanly i sur. pokušali su premostiti ove poteškoće te su ustvrdili kako, iako su neuropsihijatrijska očitovanja česta u vrijeme dijagnoze SLE, većina njih nije izravno povezana s osnovnom bolesti. (135) Prema rezultatima njihove prospektivne studije na 572 bolesnika iz 21 centra (Kanada, Mexico, Europa i Azija), neuropsihijatrijska očitovanja bolesti, definirana prema klasifikaciji ACR-ovog odbora iz 1999.g., (77) bila su prisutna u 28% bolesnika, pri čemu su u 10% zabilježeni višestruki incidenti. Ipak, uzimajući u obzir komorbiditete, trajanje bolesti i vrijeme očitovanja kliničkih simptoma, autori ove studije procjenjuju znatno manju izravnu vezu neuroloških manifestacija i osnovne bolesti, u 6,1-11,7% slučajeva.

U našoj skupini neuropsihijatrijski klasifikacijski kriteriji SLICC prepoznali su 14,4% bolesnika s dijagnozom SLE kliničke manifestacije NPSLE. U ranijem istraživanju provedenom među bolesnicima sa SLE našeg Zavoda, neurološka očitovanja bolesti zabilježena su u 22% slučajeva. (136) Anić i sur. zabilježili su NPSLE u 24% bolesnika liječenih u KBC Rijeka. (82) Rezultati iz svjetske literature su raznoliki, s prevalencijom oko 6% prema Petri i sur te Inês i sur, (44,80) 10,7% prema Ighe i sur, (78), 14-16% prema Amezcua-Guerra i sur tj. Aberle i sur, (81,110) te 22,3% prema Pons-Estel i sur. (123)

Slični rezultati objavljeni su i za pedijatrijsku populaciju; Sag i sur. izvještavaju o 20%-tnoj prevalenciji NPSLE u juvenilnom lupusu, (87) dok su Fonseca i sur. zabilježili 17,3%

slučajeva NPSLE (epilepsija u 14,8%, psihoza u 4,9%, neuropatija u 1,2% te mijelitis u 3,7% slučajeva). (85)

U naših bolesnika neurološke manifestacije podjednako su raspodijeljene između SLE i NSLE skupine zbog čega nije pronađena statistički značajna povezanost neurološke podskupine klasifikacijskih kriterija s postavljanjem dijagnoze SLE. Razlog tome je najvjerojatnije slaba specifičnost neuroloških očitovanja, koje se često ne mogu jednoznačno povezati sa sistemskim lupusom, te prisutnost komorbiditeta koji mogu biti uzrokom opisanih simptoma.

U ispitivanoj su skupini, također, zabilježene demijelinizacijske promjene na mozgu u 5,5% bolesnika s različitim kliničkim simptomima zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, koji nisu uvršteni u klasifikacijske kriterije SLICC. Pridodavanjem ovih bolesnika u statistički postupak nije ostvarena viša specifičnost neuroloških kriterija. Demijelinizacijski sindromi opisani u SLE često predstavljaju dijagnostičke poteškoće u razlučivanju od multiple skleroze (MS), no i primarnog APS. Demijelinizacijske promjene središnjeg živčanog sustava u SLE (sa ili bez pridruženog APS) karakteristično se javljaju subkortikalno, dok su u MS ove lezije obično periventrikularno. Ipak, nalazi magnetske rezonancije često ne mogu razlučiti etiologiju autoimune bolesti (SLE, APS ili MS). (137) Mayer i sur. u svom su radu opisali bolesnice liječene zbog SLE uz pozitivna antikardiolipinska protutijela sa pridruženom MS, no i s karakterisitčnim demijelinizacijskim promjenama za SLE. (138) Također, dokazana su mnoga protutijela na strukture živčanog sustava koja se stvaraju u SLE, no niti jedno od njih nije uvršteno u dijagnostičke kriterije. (137,139)

6.6.4. Bubrežno oštećenje

Prema klasifikaciji SLICC, bubrežno oštećenje predstavljaju eritrocitni cilindri u urinu te proteinurija više od 500 mg u 24h, no također se prihvaća i patološki omjer proteina i kreatinina zbog jednostavnijeg prikupljanja uzorka. Vjerojatno najvažnija razlika naspram kriterija ACR je posebno pridodan uvjet klasifikacije SLICC o prepoznavanju bolesnika sa SLE koji imaju pozitivan nalaz biopsije bubrega uz prisutnost protutijela ANA i/ili ADNA. U našoj skupini bilo je 6 takvih bolesnika (25% bolesnika s bubrežnim oštećenjem, tj. 3,1% bolesnika klasificiranih prema kriterijima SLICC), koji su temeljem ovog pravila dobili dijagnozu SLE. Prema rezulatima drugih studija, bolesnici koji ispunjavaju isključivo ovaj klasifikacijski uvjet su malobrojni; Inês i sur. prijavljuju 5,3% bolesnika u ispitivanoj skupini,

(80) 1,1% slučajeva zabilježeno je u skupini sjevernoameričkih bolesnika s nepotpunim lupusom, (83) a <1% ovako klasificiranih bolesnika navodi se i u komentaru klasifikacijskih kriterija, autora Pons-Estel i sur. (113,123) Unatoč skromnim rezultatima, naglašava se važnost ovog dodatka klasifikaciji SLICC, zbog uključivanja bolesnika u studije te, još važnije, u pravovremeno liječenje. (44,123,140)

Prevalencija bubrežnog oštećenja u našoj skupini bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE je 12,3%, nevezano o kojem je klasifikacijskom pravilu riječ, iako je zabilježen jedan slučaj izoliranog nalaza granuliranih cilindara u urinu; kriterij koji nije važeći u klasifikaciji SLICC. Bubrežno oštećenje u bolesnika liječenih u KBC Rijeka je prisutno u 32% slučajeva, također jednako uz primjenu oba klasifikacijska kriterija. (82) Petri i sur. opisali su poremećaj bubrežne funkcije u 32,9% bolesnika iz derivacijske skupine, (44) rezultati se podudaraju i u drugim istraživanjima u kojima su analizirani kriteriji SLICC te se bilježi učestalost nefropatije od 23-46%. (78,80,81,110) Nešto niža zastupljenost ovog kriterija u našoj skupini bolesnika vjerojatno je rezultat velikog udjela bolesnika koji su u ranoj fazi bolesti. Usprkos tome, statističkom analizom dokazana je značajna povezanost bubrežnog oštećenja s postavljanjem kliničke dijagnoze SLE (p=0,01). Kombinacija bubrežnog oštećenja i protutijela ANA i ADNA također se pokazala statistički značajnom, s površinom ispod ROC krivulje 0,715. Iz naših rezultata proizlazi da, u kombinaciji s bubrežnim oštećenjem, prisutnost protutijela ANA u kombinaciji s nefropatijom ne doprinosi značajno postavljanju kliničke dijagnoze SLE, već puno značajniji utjecaj ima prisutnost protutijela anti-dsDNA.

6.6.5. Antifosfolipidna protutijela

U klasifikaciji ACR-a iz 1997.g. kriterij prisutnosti antifosfolipidnih protutijela objedinjen je u tzv. „imunološkom kriteriju“ s prisutnošću protutijela anti-Sm i ADNA. Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela u klasifikaciji iz 1997.g. podrazumijeva pozitivan test za LAC i/ili prisutnost aCL IgG ili IgM protutijela i/ili lažno-pozitivan VDRL-test. (141) Skupina SLICC razdvojila je imunološki kriterij na zasebne sastavnice te je preciznije definirala antifosfolipidna protutijela, uvažavajući i visoko specifična protutijela za β2GPI koja su također uvrštena u kriterij. (44) Nespecifični, niski titrovi protutijela aCL više se ne uvažavaju, no uključena je i prisutnost protutijela IgA za anti-β2GPI, s obzirom da je

dokazana njegova povezanost s pojavom trombotičkih incidenata; dubokom venskom trombozom i moždanim udarom. (142-144)

Antifosfolipidna protutijela značajno se češće javljaju u bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE u našoj skupini te je njihova prisutnost značajno povezana s postavljanjem dijagnoze SLE, što je dokazano logističkom regresijom ($p=0,0001$, $c=0,605$). Zanimljiv je rezultat testiranja svakog antifosfolipidnog protutijela posebno. Protutijela aCL bila su pozitivna u gotovo trećine bolesnika, dva puta češće u bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE, a njihova povezanost s postavljenjem dijagnoze SLE očita je i iz rezultata logističke regresije ($p<0,0001$, $c=0,625$). Protutijela anti-β2GPI pak, jedina su pokazala negativnu povezanost s postavljanjem dijagnoze SLE, s većom zastupljenosti u skupini koja nije imala dijagnozu SLE. Pozitivan LAC-test bio je podjednako zastupljen u obje podskupine bolesnika; čak je nešto češći u NSLE skupini nego bolesnika iz SLE skupine (10,5% naspram 8,9%), no razlika zastupljenosti ovog kriterija među skupinama SLE i NSLE nije bila statistički značajna ($p=0,636$). Poznato je da se sekundarni APS najčešće razvija uz SLE te se prisutnost ukupnih antifosfolipidnih protutijela očekivano češće bilježi u bolesnika sa SLE. S obzirom da su u kontrolnu skupinu ove studije uvršteni i bolesnici s primarnim APS, rezultati govore u prilog prisutnosti visoko specifičnog protutijela poput anti-β2GPI u primarnom APS). Studije su pokazale višu specifičnost ovih protutijela od specifičnosti aCL protutijela pri postavljanju dijagnoze APS. (145-147) U našoj se ustanovi ne testira prisutnost anti-β2GPI IgA protutijela te se specifičnost ove frakcije ne može usporediti s do sada objavljenim rezultatima.

U već ranije citiranim studijama podatci o prisutnosti antifosfolipidnih protutijela variraju. Amezcua-Guerra i sur. u svojoj su studiji, kojom su validirani klasifikacijski kriteriji SLICC i ACR na bolesnicima iz srednje Amerike, prikazali rezultate slične našima, s pozitivnim LAC u 11% bolesnika sa SLE, aCL (IgM i IgG) u 37% bolesnika te anti-β2GPI IgG protutijelima u 10% bolesnika. (110) Ighe i sur. validirali su klasifikacijske kriterije za SLE na švedskoj populaciji bolesnika te je u ovoj studiji LAC bio prisutan u najviše bolesnika (36,3%), protutijela aCL u 28,5% bolesnika, a anti-β2GPI u 29,2% bolesnika. (78) Prema Ungprassert i sur. LAC je bio pozitivan u 14% bolesnika, aCL u 33%, dok protutijela anti-β2GPI nisu pronađena u bolesnika ove studije. (111) U Hrvatskoj se rezultati dosadašnjih studija slažu. Anić i sur. zabilježili su učestalost antifosfolipidnih protutijela u 33% bolesnika sa SLE, (82) dok je prema Cerovec i sur. zastupljenost protutijela aCL u oboljelih od SLE 43,3%, a pozitivnog testa LAC u 9,8% bolesnika. (94)

Iako je u mnogim radovima opisana visoka specifičnost protutijela anti-β2GPI, primjerice Dima i sur. su u svojem istraživanju prikazali gotovo šesterostruko povećani rizik za razvoj sekundarnog antifosfolipidnog sindroma u bolesnika s pozitivnim protutijelima IgG anti-β2GPI, (58) za sada nema jasnih podataka u literaturi koliko uvođenje ovog protutijela u klasifikaciju SLICC doprinosi postavljanju dijagnoze SLE. Prema našem istraživanju, prisutnost anti-β2GPI negativno je povezana s klasifikacijom SLE, što je i ranije elaborirano.

6.6.6. Hematološki kriteriji

Prema klasifikaciji ACR, hematološki kriterij podrazumijeva prisutnost hemolitičke anemije, leukopenije, limfopenije ili trombocitopenije. Neovisno o tome koliko od ovih podkriterija ispunjava bolesnik, u konačnici su sve manifestacije objedinjene jednim kriterijem koji pridonosi kao jedan bod u ukupnoj ACR-klasifikaciji. SLICC-klasifikacija vrednuje svaki od ovih podkriterija zasebno, a statistička analiza pri izradi klasifikacijskog pravila pokazala je da nije značajno pojavljuje li se hematološki poremećaj samo jednom ili minimalno dva puta.
Dodatna je razlika između dva klasifikacijska sustava u pragu za limfopeniju. ACR klasifikacijom određen je prag za limfopeniju ispod 1500/mm^3, dok je u SLICC klasifikaciji prag niži, ispod 1000/mm^3. U našem istraživanju ova razlika se nije pokazala značajnom, s obzirom da su svi bolesnici sa zabilježenom limfopenijom barem jednom imali broj limfocita ispod 1000/mm^3.
Niti jedan od hematoloških podkriterija klasifikacije SLICC nije se pokazao statistički značajnim za postavljanje dijagnoze SLE u našoj skupini. Čak niti hemolitička anemija, koja je zabilježena isključivo u bolesnika s kliničkom dijagnozom SLE (4,8%), nakon statističke obrade nije imala zadovoljavajuću snagu. Niska zastupljenost hemolitičke anemije djelomično se može objasniti načinom prikupljanja podataka. Naime, za određeni broj bolesnika s anemijom se, analizirajući medicinsku dokumentaciju, nisu pronašli zabilježeni svi parametri potrebni da se anemija proglasi hemolitičkom (povišen broj retikulocita, laktat-dehidrogenaza, bilirubin, haptoglobin).
U našoj je skupini hematološki kriterij klasifikacije ACR ispunilo 47,3% bolesnika s dijagnozom SLE, te 46,3% bolesnika s drugim dijagnozama. Iz ovih je rezultata vidljivo da se specifičnost hematološkog kriterija u klasifikaciji ACR nije pokazala visokom.

6.6.6.1. Hemolitička anemija

Kako je ranije spomenuto, u našoj skupini bolesnika sa SLE, hemolitička anemija zabilježena je u 4,8% slučajeva, sličan rezultat prikazali su Anić i sur, učestalost hemolitičke anemije bila je 6%. (82) U derivacijskoj skupini bolesnika analiziranoj pri izradi klasifikacijskih kriterija SLICC zastupljenost hemolitičke anemije bila je 7,1%. (44) Rezultati ostalih do sada objavljenih studija poklapaju se, s prevalencijom hemolitičke anemije od 3 do 12% (78,80,81,110,111). Nešto viša prevalencija zabilježena je u pedijatrijske populacije, gdje je hemolitička anemija opisana u 20% slučajeva, (87,122) a prema Fonseca i sur. u 47% slučajeva. (85)

6.6.6.2. Leukopenija i limfopenija

Smanjen broj leukocita (manje od 4000/mm^3 barem jednom) i smanjen broj limfocita (manje od 1000/mm^3 barem jednom) najzastupljeniji su hematološki kriteriji u naših bolesnika (41,9%), ali i u većine drugih istraživanja. Limfopenija je u ovom istraživanju bila češće zastupljena od leukopenije (32,5% naspram 28,6%). Ponovno, ovaj hematološki podkriterij nije pokazao značajnu specifičnost, s obzirom da je podjednako zastupljen u SLE i NSLE skupini bolesnika. I drugi autori zabilježili su visoku učestalost leukopenije, prisutne u 30-78% slučajeva, iako mnogi autori nisu analizirali zastupljenost limfopenije. (113) Uspoređujući klasifikaciju ACR i SLICC, Petri i sur. opisali su značajnu razliku u zastupljenosti ovog kriterija, nakon primjene novog, nižeg praga za limfopeniju prema preporukama skupine SLICC. Tako je limfopenija <1000/ mm^3 zabilježena u tek 17% bolesnika, dok limfopeniju <1500 mm^3 (prema klasifikaciji ACR) ima 49% bolesnika. Studije provedene među bolesnicima iz Argentine također pokazuju značajan utjecaj strožeg pravila u klasifikaciji SLICC, nakon čije primjene oko 25% bolesnika ne ispunjava novi klasifikacijski uvjet. (121, 148) Inês i sur, naprotiv, nisu zamijetili razliku u spuštanju praga limfopenije te, kao i u našem istraživanju, opisuju jednaku zastupljenost od 47% u oba slučaja. (80)

6.6.6.3. Trombocitopenija

U našem istraživanju trombocitopenija se nije pokazala specifičnom, dapače, zastupljena je u nešto većem broju u bolesnika iz NSLE skupine. Ovaj podatak može se objasniti značajnim brojem bolesnika sa sindromom APS u kontrolnoj skupini, s čestim nalazom trombocitopenije. Prag je u obje klasifikacije ostao isti, stoga nema razlike u prevalenciji ovog kriterija.

Zastupljenost ovog kriterija u našoj skupini bolesnika (12,3% bolesnika sa SLE) podudara se s rezultatima do sada objavljenih studija. U provedenim istraživanjima u Hrvatskoj je trombocitopenija zabilježena u 13-15% bolesnika, (82, 94) dok se u već spomenutim istraživanjima u Europi i Svijetu bilježi 13-20%-tna učestalost trombocitopenije. (44,78, 80,81,87,98,110)

6.7. REGRESIJSKA ANALIZA

Metodom regresijske analize u ovom je istraživanju testirana snaga kriterija SLICC i kriterija ACR pri postavljanju dijagnoze SLE. Analiziran je doprinos ukupnog broja kriterija, svakog kriterija pojedinačno, a konačno je i procedurom *stepwise* odabran najbolji model za predviđanje SLE. Rezultati ovih analiza bili su zadovoljavajući za oba klasifikacijska pravila (SLICC i ACR), iako osjetljivost i specifičnost klasifikacijskih pravila nisu u našoj skupini visoke kao u do sada objavljenim studijama. (78,80,81,83,85-87) Tako je ukupan broj kriterija SLICC u naših bolesnika pokazao veću povezanost s kliničkom dijagnozom SLE od ukupnog broja ACR (AUC_{SLICC}= 0,728 naspram AUC_{ACR}=0,711). Međutim, povećanjem broja kriterija u klasifikaciji ACR omjer šanse (OR) za SLE značajnije se povećava nego u klasifikaciji SLICC (OR_{ACR} 2,916 naspram OR_{SLICC} 1,727). Univarijatna analiza klasifikacijskih kriterija također pokazuje tek malu razliku između dvije klasifikacije. Kriteriji SLICC značajno su povezani s postavljenjem kliničke dijagnoze SLE, kao i kriteriji ACR, iako s nešto manje snage (AUC_{SLICC}= 0,801 naspram AUC_{ACR}=0,780).

Rezultati su donekle očekivani, SLICC-kriteriji pokazuju nešto više vrijednosti, no specifičnost kriterija ACR je značajno viša od one kriterija SLICC, zbog čega u konačnici razlika između dvaju klasifikacijskih pravila nije suviše velika.

Univarijatna analiza kliničkih i imunoloških kriterija klasifikacije SLICC pokazala je statistički značajniju povezanost imunoloških kriterija s dijagnozom SLE od kliničkih kriterija ($AUC_{SLICCimun}$=0,708, p<0,0001 naspram $AUC_{SLICCklin}$=0,607, p=0,0012). Rezultate potvrđuje visoka specifičnost pojedinih imunoloških kriterija za dijagnozu SLE (Tab. 11, Tab. 14).

U regresijskoj analizi pojedinih kriterija primjećuju se određene razlike između klasifikacije SLICC i ACR. Među kriterijima SLICC po statističkoj značajnosti izdvajaju se kronične kožne promjene, sinovitis, bubrežno oštećenje te prisutnost protutijela ADNA i APL. U klasifikaciji ACR značajnima su se pokazale akutne kožne promjene, tj. fotosenzitovnost i leptirasti osip, potom diskoidni osip, serozitis, bubrežno oštećenje, hematološki i imunološki poremećaj. Sličnost pojedinih rezultata je logična, s obzirom da diskoidni osip pripada u skupinu kroničnih kožnih promjena prema novijoj klasifikaciji, protutijela ADNA i APL objedinjena su imunološkim kriterijima klasifikacije ACR, a definicija bubrežnog oštećenja se uvelike preklapa u dvije klasifikacije te u našoj skupini nije pronađena statistički značajna razlika između varijanti ovog kriterija. Razlike su također očekivane; fotosenzitivnost i leptirasti osip se često preklapaju u bolesnika sa SLE, zbog čega se zajedno opisuju prilikom kliničkog pregleda. U klasifikaciji SLICC u kriterij akutnih kožnih promjena spadaju i druge manifestacije bolesti koje u našoj skupini nisu bile toliko učestale te nisu pokazale dovoljnu specifičnost. Sinovitis je također u klasifikaciji SLICC manje strogo definiran, uz priznavanje erozivnog artritisa dozvoljena je i osjetljivost duž zglobne linije uz jutarnju zakočenost; ovi se simptomi češće opisuju u naših bolesnika zbog čega kriterij dobiva na značajnosti. Zbog razdvojenih sastavnica hematološkog kriterija u klasifikaciji SLICC, svaki kriterij zasebno ne pokazuje statističku značajnost kao objedinjeni hematološki kriterij u klasifikaciji ACR. Također, serozitis se u klasifikaciji ACR pokazao granično značajnim (p=0,053). S obzirom na mali broj bolesnika s ovom kliničkom slikom koja je ipak visoko specifična za SLE, moguće je da se u klasifikaciji ACR serozitis izdvojio zbog relativnog udjela koji je veći nego u klasifikaciji SLICC koja sadrži 6 kriterija više.

Procedurom *Stepwise* su iz obje klasifikacije izdvojene kombinacije kriterija koje imaju najveći doprinos u postavljanju dijagnoze i koje su pokazale visoku specifičnost za SLE (Tab. 15a i 15b, Sl. 29, Tab. 16a i 16b, Sl. 30), no sveukupno klasifikacijsko pravilo se u oba slučaja pokazalo boljim prediktorom. Drugačije rezultate prikazali su Mesa i sur, koji su se poslužili regresijskom analizom kako bi ustanovili koji klasifikacijski kriteriji najbolje razlučuju nejasne slučajeve SLE od MCTD. (115) U zaključku se naglašava kako reducirani modeli

bolje razlučuju skupine oboljelih od cjelokupne klasifikacije. Za SLE su izdvojeni slijedeći kriteriji: leptirasti osip, diskoidni osip, protutijela ANA i anti-Sm.

Logistička regresija često je korištena statistička metoda koja služi analiziranju i modeliranju u istraživanjima u biomedicini, ali i drugim znanstvenim područjima. Regresijska je analiza metoda izbora za ispitivanje ovisnosti jedne (zavisne) varijable o jednoj ili više nezavisnih varijabli, zbog čega je često korištena upravo u medicinskim istraživanjima. (149) Rezultate regresijske analize našeg, ali i drugih istraživanja provedenih u svijetu, teško je uspoređivati s obzirom na različitu metodologiju korištenu prilikom analize podataka te na namjenu samih istraživanja.

Anić i sur. dokazali su linearnu povezanost broja kriterija SLICC s indeksom aktivnosti bolesti, dok za kriterije ACR nije zabilježena takva povezanost. (82) Regresijsku analizu za definiranje kriterija povezanih s razvojem SLE koristili su Al-Daabil i sur. te su u rezultatima njihovog istraživanja oralne ulceracije, bubrežno oštećenje i prisutnost ADNA protutijela izdvojeni kao značajni prediktori bolesti. (33)

Amezcua-Guerra i sur. izračunali su pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost za oba klasifikacijska pravila te za svaki kriterij iz dvije klasifikacije. (110) Iako su vrijednosti bile visoko specifične za obje klasifikacije, kriteriji ACR pokazali su nešto bolje rezultate. Time se može potvrditi zaključak o sličnosti dviju klasifikacija; njihovom primjenom u svakodnevnu kliničku praksu klasifikacija SLICC ne pokazuje značajnu premoć, bez obzira na određene prednosti; šire obuhvaćene kliničke manifestacije, veću zastupljenost imunoloških kriterija te time i bolju osjetljivost. Ighe i sur također su odredili pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost klasifikacijskih kriterija, a zaključak se slaže s prethodnim, klasifikacija SLICC ne pokazuje zadovoljavajuću specifičnost te bi kombinacija dvaju klasifikacijskih pravila vjerojatno bila povoljnija u definiranju skupine oboljelih. (78)

7. ZAKLJUČAK

1. Klasifikacija SLICC očekivano je pokazala superiornost prema kriterijima ACR u definiranju bolesnika u ranoj fazi bolesti, sa značajno višom osjetljivošću. Viša osjetljivost novog klasifikacijskog pravila SLICC rezultat je ponajprije odvajanja i preciznijeg definiranja pojedinih obilježja koja pripadaju određenom klasifikacijskom kriteriju.
2. Regresijska analiza pokazala je sveukupnu bolju povezanost kriterija SLICC od kriterija ACR s postavljanjem kliničke dijagnoze SLE.
3. Specifičnost klasifikacije SLICC je u našoj skupini bolesnika suviše niska i opada s progresijom bolesti.
4. Klasifikacija ACR pokazala je u našoj skupini bolesnika višu specifičnost od klasifikacije SLICC. Ovaj se rezultat slaže s rezultatom skupine SLICC pri derivaciji samog klasifikacijskog pravila te s ostalim, do sada objavljenim, rezultatima istraživanja provedenim u svijetu.
5. Kožno-sluznički kriteriji suviše su zastupljeni u klasifikaciji ACR. U našoj su ispitivanoj skupini jedina četiri bolesnika klasificirana isključivo kriterijima ACR upravo zbog ovog razloga.
6. Zlatni standard za postavljanje kliničke dijagnoze SLE ostaje procjena iskusnog reumatologa. Klasifikacijski kriteriji mogu poslužiti samo kao pomagalo pri svrstavanju bolesnika u određenu skupinu, no njihova je primarna namjena stvaranje homogene skupine oboljelih u svrhu medicinskih istraživanja.
7. Rezultati ovog istraživanja doprinose već pokrenutoj inicijativi za razvoj novih kriterija za SLE.

Klasifikacijski kriteriji za SLE su, od prve verzije iz 1971.g., prošli kroz mnoge revizije i do sada je kroz razne studije i statističke analize uložen trud kako bi se poboljšala njihova specifičnost i osjetljivost. Definiranje i obuhvaćanje svih oboljelih izuzetno je zahtjevno kada je riječ o heterogenoj bolesti kao što je SLE. U tijeku je međunarodni višegodišnji postupak razvoja novog klasifikacijskog pravila, kojeg podržavaju EULAR i ACR, a kojim bi se premostile dosadašnje prepreke. (109,140) Poznato je kako se neka očitovanja bolesti javljaju rjeđe od drugih (primjerice, neurološka očitovanja ili određena kožna očitovanja), što nameće

potrebu za određivanjem podskupina kriterija i hijerarhijskog sustava kriterija unutar podskupina, tj. svojevrsne „težine“ pojedinog kriterija. (142) U medicinskoj se literaturi također često propituje važnost protutijela u postavljanju dijagnoze SLE, njihov titar (primjerice, granični titar protutijela ANA), specifičnost (antifosfolipidna protutijela) te laboratorijske metode njihovog dokazivanja s potrebom standardizacije metoda. Nove spoznaje o etiologiji bolesti na molekularnoj razini također će utjecati na razvoj klasifikacijskih kriterija i možda prouzročiti prekretnice.

Poboljšani klasifikacijski kriteriji će zasigurno pridonijeti točnijem definiranju autoimune bolesti raznolikih kliničkih očitovanja kao što je SLE, no kliničko iskustvo i procjena reumatologa ostaje uporišna točka u postavljanju dijagnoze i planiranju liječenja.

8. SAŽETAK

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična autoimuna bolest karakterizirana heterogenom kliničkom slikom. Danas se najčešće koristi klasifikacija za SLE Američkog društva za reumatologiju (ACR) iz 1997.g. Unatoč zadovoljavajućoj specifičnosti i osjetljivosti u bolesnika s etabliranim SLE, u ranoj fazi i slučajevima blaže kliničke slike osjetljivost i specifičnost kriterija je suviše niska. Skupina Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) je 2012.g. objavila novu, revidiranu klasifikaciju za SLE koja je pokazala višu osjetljivost (97% naspram 83%) i nešto nižu specifičnost (84% naspram 96%) od kriterija ACR.

Cilj ovog istraživanja bio je validirati klasifikacijske kriterije SLICC i ACR na skupini bolesnika liječenih u KBC Zagreb. Istraživanjem je obuhvaćeno 308 bolesnika; 146 s kliničkom dijagnozom SLE te u kontrolnoj skupini 162 bolesnika s bolestima koje diferencijalno-dijagnostički mogu odgovarati SLE. Uspoređena je ukupna osjetljivost i specifičnost obaju klasifikacijskih pravila, kao i njihova osjetljivost i specifičnost ovisno o trajanju bolesti. Regresijskom analizom i ROC-krivuljama procijenjen je doprinos svakog kriterija, skupine kriterija te cijele klasifikacije oba sustava (SLICC i ACR) pri postavljanju dijagnoze SLE.

Statistička analiza pokazala je višu prediktornu vrijednost klasifikacije SLICC za postavljanje kliničke dijagnoze SLE od klasifikacije ACR, posebice u ranoj fazi bolesti. Zamijećeno je da kriteriji SLICC imaju znatno veću osjetljivost od kriterija ACR u ranoj fazi bolesti. Specifičnost kriterija SLICC pokazala se niskom u našoj skupini bolesnika u svim fazama bolesti, dok je specifičnost kriterija ACR bila visoka . Ovaj se rezultat slaže s rezultatom skupine SLICC pri derivaciji samog klasifikacijskog pravila te s ostalim, do sada objavljenim, rezultatima istraživanja provedenim u svijetu.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, klasifikacijski kriteriji, validacija, SLICC, ACR

9. SUMMARY

VALIDATION OF CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Marija Bakula, 2019.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with heterogenuous clinical presentations. Most widely used ACR classification from 1997 (ACR-97) shows high specificity and acceptable sensitivity in classifiying patients with established SLE, but its value declines in early stages and in milder cases. SLICC group has published new, revised (SLICC-12) criteria which have shown higher sensitivity, but lower specificity than the ACR-97 criteria.

The objective of this study was to validate SLICC-12 and ACR-97 classifications on a patient cohort from UHC Zagreb. It comprised 308 patients with SLE (n=146) and SLE-allied conditions (n=162). Sensitivity and specificity, as well as sensitivity and specificity according to disease duration were compared between two classifications. Merit of every criterium to diagnosing SLE was calculated using logistic regression analysis.

A clear distinction between SLICC-12 and ACR-97 criteria is observed. Sensitivity of SLICC-12 criteria is significantly higher with a tendency to rise with disase duration. ACR-97 criteria have shown higher specificity. Specificity of SLICC-12 criteria is low and declines with disease duration. Comparing the overall value of the new SLICC-12 classification to ACR-97 criteria, the new criteria show superiority in our patients.
Although SLICC-12 criteria show superiority to ACR-97, and are more successful in diagnosing early SLE, specificity in our population is too low. Our results contribute to the current initiative for developing new criteria for SLE.

Key-words: systemic lupus erythematosus, classification criteria, validation, SLICC, ACR

10. POPIS LITERATURE

1. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1386-90.
2. Lahita RG. Introduction. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. U: Bijlsma JWJ, ur. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. London: BMJ Publishing Group; 2012, str. 476-505.
4. Ansar AS, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune response and autoimmune disease: mechanism of sex hormone action. Am J Pathol 1985;121:531–51.
5. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(5):352-6.
6. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17(5):412-5.
7. Johansson M, Ärlestig L, Möller B, Smedby T, Rantapää-Dahlqvist S. Oestrogen receptor α gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005;64:1611-7.
8. Padjen I, Cerovec M, Mayer M, Anić M. Causes of death of patients with systemic lupus erythematosus: role of systemic disease and comorbidities. Lijec Vjesn 2017; 139(3-4):61-6.
9. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. J rheumatol 2000; 27(3):664-70.
10. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthrit Rheum 1996;39(3):363-9.

11. Aringer M, Smolen JS. Tumor necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. Lupus 2004;13(5):344-7.

12. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. Autoimmunity 2005;38:123-37.

13. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:859-78.

14. Ng KP, Cambrige G, Leandro MJ, i sur. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. Ann Rheum Dis 2007;66:1259-62.

15. Merril JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, i sur. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active sytemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum 2010;62:222-33.

16. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, i sur. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trail. Lancet 2011;37:721-31.

17. Shamliyan TA, Dopcu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe sytemic lupus erythematosus despite immunosupressive agents: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 2017;39(7):1479-506.

18. Boyce EG, Fusco BE. Belimumab: review of use in sytemic lupus erythematosus. Clin Ther 2012;34(5):1006-22.

19. Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. Latent lupus. J Rheumatol 1989; 16(4):475–8.

20. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. Arch Intern Med 1989;149(11):2473–6 .

21. Bourn R, James JA. Pre-clinical Lupus. Curr Opin Rheumatol 2015;27(5):433-9.

22. Doria A, Zen M, Canova M, i sur. SLE diagnosis and treatment: when early is early. Autoimmun Rev 2010;10(1):55–60.

23. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, i sur. Clinical and Immunologic Profiles in Incomplete Lupus Erythematosus and Improvement with Hydroxychloroquine Treatment. Autoimmune Dis. 2016;2016:8791629.

24. Rúa-Figueroa í, Richi P, López-Longo FJ, i sur. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. Medicine(Baltimore) 2015;94(1):e267.

25. Olsen NJ, Yousif M, Mutwally A, i sur. Organ damage in high-risk patients with systemic and incomplete lupus syndromes. Rheumatol Int. 2013;10:2585–90.

26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

27. Chen Z, Li MT, Xu D, i sur. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes: from a Chinese academic center. Clin Rheumatol 2015;34(8):1383-9.

28. Ståhl Hallengren C, Nived O, Sturfelt G.Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. Lupus. 2004;13(2):85-8.

29. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, i sur. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(6):401–9.

30. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. Lupus. 2008; 17(4):278-80.

31. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheum 1999; 17(5):615–20.

32. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012;26(1):73–7.

33. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, i sur. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: long-term follow-up. Int J Clin Pract.2014;68(12):1508-13.

34. Szodoray P, Nakken B, Barath S, i sur. Altered Th17 cells and Th17/regulatory T-cell ratios indicate the subsequent conversion from undifferentiated connective tissue disease to definitive systemic autoimmune disorders. Hum Immunol 2013;74(12):1510–18.

35. Rowland SL, Riggs JM, Gilfillan S, i sur. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. J Exp Med.2014;211(10):1977–91.

36. Venegas-Pont M, Sartori-Valinotti JC, Maric C, i sur. Rosiglitazone decreases blood pressure and renal injury in a female mouse model of systemic lupus erythematosus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(4):1282–9.

37. Aprahamian TR, Bonegio RG, Weitzner Z, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in the prevention and treatment of murine systemic lupus erythematosus. Immunology. 2014; 142(3):363–73.

38. Aprahamian T, Bonegio RG, Richez C, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone ameliorates murine lupus by induction of adiponectin. J Immunol. 2009;182(1):340–6.

39. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, i sur. Distinctions between diagnostic and clasification criteria. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(7):891-7.

40. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, i sur. 2015 gout classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2015;67(10):2557-68.

41. Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, Neogi T, Schumacher HR, Taylor WJ. New classification criteria for gout: a framework for progress. Rheumatology 2013;52:1748-53.

42. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, i sur. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010;62(5):600-10.

43. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, i sur. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. Arthritis Rheum 2006;55(3):348-52.

44. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64(8):2677-86.

45. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2737-47.

46. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, i sur. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis Rheum 2012;64(4):943-54.

47. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81

48. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, i sur. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2582-91.

49. Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, i sur. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. Arthritis Rheum 2007;57(7):1119-33.

50. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. J Autoimmun 2014;48-49:10-13.

51. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis. 1971; 21:643–8.

52. Fries JF, Siegel RC. Testing the „preliminary criteria for classification of SLE“. Ann Rheum Dis 1973;32:171-7.

53. Wolf L, Sheahan M, McCormick J, Michel B, Moskowitz RW. Classification criteria for systemic lupus erythematosus. Frequency in normal patients. J AM Med Assoc 1976;236:1497-9.

54. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.

55. Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1984;27:530–8.

56. Passas CM, Wong RL, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1985;28:620–3.

57. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725-34 .

58. Dima A, Caraiola S, Jurcut C, i sur. Extended antiphospholipid antibodies screening in systemic lupus erythematosus patients. Rom J Intern Med. 2015;53(4):321-8.

59. Piette JC, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the prevalence of ARA criteria. J Rheumatol 1992;19:1835-7.

60. Feletar M, Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: What has been changed?. Arthritis Rheum 2003;48:2067-9.

61. Østensen M, Andreoli L, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. U: Bijlsma JWJ, ur. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. London: BMJ Publishing Group; 2012, str. 535-45.

62. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. Am 2005;3(2):245-54,vi.

63. Domsic RT, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008;1211-6.

64. Cervera R, Khamashta MA, Font J, i sur. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. Medicine (Baltimore) 1993;72.113-24.

65. Somogyi L, Čikeš N, Marušić M. Evaluation of criteria contributions for the classification of systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1993;22(2):58-62.

66. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1984; 144(2):281–5.

67. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002; 29(12):2545–50.

68. Sanchez ML, Alarcón GS, McGwin G Jr, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. Lupus. 2003; 12:468–70.

69. Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, Bloch DA. Analysis of the 1982 ARA lupus criteria dana set by recursive partitioning methodology: new insights to the relative merit of individual criteria. J Rheumatol. 1988; 15:1493–8.

70. Breiman, L.; Friedman, JH.; Olshen, RA.; Stone, CG. Classification and Regression Trees. Wadswoth International Group; Belmont: 1984.

71. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application and characteristics of classification and regression trees, bagging and random forests. Psychol Methods 2009;14(4):323-48.

72. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J 2012;53(2):149-54.

73. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. Lupus 2004;13:829-37.

74. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. Lupus. 2006; 15(8):501–6.

75. Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis 2007;13:322-7.

76. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, Han EC i sur. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. Kidney Int. 2009; 76(12):1284–8.

77. ACR ad hoc comittee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42(4):599-608.

78. Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, Sjöwall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. Arthritis Res Ther. 2015;17:3.

79. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis: Vol VI. U: Smith Jr LH, ur. Major problems in internal medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1975. str. 8–20.

80. Inês L, Silva C, Galindo M, i sur. Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(8):1180-5.

81. Aberle T, Bourn RL, Chen H, i sur. Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000176.

82. Anić F, Zuvić-Butorac M, Stimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. Croat Med J. 2014;55(5):514-9.

83. Bortoluzzi A, Furini F, Campanaro F, Govoni M. Application of SLICC classification criteria in undifferentiated connective tissue disease and evolution in systemic lupus erythematosus: analysis of a large monocentric cohort with a long-term follow-up. Lupus. 2017;26(6):616-22.

84. A Study of Belimumab in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) (BLISS-52). [Internet] Human Genome Sciences Inc. [pristupljeno 15.8.2018.] Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00424476.

85. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematous. Rheumatology (Oxford). 2015;54(2):241-7.

86. Lythgoe H, Morgan T, Heaf E, i sur.; UK JSLE Study Group. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. Lupus. 2017;961203317700484.doi: 10.1177/0961203317700484.

87. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, i sur. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):440-4.

88. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria to Determine the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):862–9.

89. Fries JF. Methodology of validation of criteria for SLE. Scand J Rheumatol Suppl. 1987;65:25–30.

90. ACR Criteria Development Checklists (updated March 2017) [Internet]. [pristupljeno 5.3.2018.] Dostupno na: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Criteria%20Development%20Checklist.pdf

91. Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA, Jr., Hunder GG, Bombardier C. Criteria for rheumatic disease. Different types and different functions. The American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1994;37(4):454-62.

92. Hosmer DW, Lemeshow S. (1989) Applied Logistic Regression, Wiley&Sons, New York

93. Anić F. Povezanost aktivnosti i težine sistemskog eritemskog lupusa s brojem klasifikacijskih kriterija i duljinom trajanja bolesti (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2015.

94. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.

95. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj (disertacija). Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera; 2011.

96. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(6):817–28.

97. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR i sur. Epydemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota 1950 throug 1979. Mayo Clin Proc 1985;60:105-13.

98. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39(4): 257.

99. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. Arthritis Rheum. 2007;57:612–8.

100. Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. J Rheumatol. 1990 Sep; 17(9):1162-7.

101. Ståhl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. J Rheumatol. 2000 Mar; 27(3):685-91.

102. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. Autoimmun Rev. 2014;13(11):1082-9.

103. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, i sur. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. J Rheumatol. 2003;30(4):731-5

104. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. Lupus. 2006;15(2):110-3.

105. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.

106. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. Lupus. 2014 Nov; 23(13):1407-11.

107. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, i sur. Early Lupus Project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Lupus. 2018;27(9):1479-88.

108. Rees F, Doherty M, Lanyon P, i sur. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(6):833-41.

109. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, i sur. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):642-8.

110. Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-García U, Gallegos-Nava S, Hübbe-Tena C. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67:437–41.

111. Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in a Population Based Cohort using Revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinic Classification Criteria. Lupus. 2017;26(3):240–7.

112. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR. How Do Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2018 Jul 23. doi: 10.1002/art.40674. [Epub ahead of print]

113. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2018;17(3):316-22.

114. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR.Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. Lupus. 2016 Jul;25(8):805-11.

115. Mesa A, Fernandez M, Wu W, Narasimhan G, Greidinger EL, Mills DK. Can SLE classification rules be effectively applied to diagnose unclear SLE cases? Lupus 2017;26(2):150–62.

116. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systemic Literature Review and meta-Regression of Diagnostic Dana. Arthritis Care Res (Hoboken)2018;70(3):428-38.

117. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosis in Europe. Lupus 2009;18(10):869-74.

118. Petri MD. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:847-58.

119. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24(6):841-55.

120. Somers EC, Marder W, Cagnoli P.Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the MichiganLupus Epidemiology and Surveillance program. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):369-78.

121. Martinez Muñoz A, Chaparro Del Moral R, Papasidero SB, i sur. Diagnostic value of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) developed by the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) group in an argentinian cohort of patients with SLE (abstract). Lupus, 2013;22:62.

122. Katsicas MM, Borgia ER, Russo RA. Accuracy of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classiffication criteria applied to juvenile systemic lupus erythematosus patients (abstract). Ann Rheum Dis, 2013;72:A741.

123. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL), Alarcón GS; LUMINA cohort. The American College of Rheumatology and the Systemic LupusInternational Collaborating Clinics classification criteria for syste mic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. Lupus. 2014;23(1):3-9.

124. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(1):48-59.

125. al-Suwaid AR[1], Venkataram MN, Bhushnurmath SR. Cutaneous lupus erythematosus: comparison of direct immunofluorescence findings with histopathology. Int J Dermatol. 1995;34(7):480-2.

126. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. Clin Dermatol. 2006;24(5):348-62.

127. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system.Autoimmun Rev. 2009 Jun; 8(7):632-7.

128. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. Clin Dev Immunol 2012; 2012:606195.

129. Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. J Am Acad Dermatol. 1998;38(3):405-12

130. Carina M Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. Indian Dermatol Online J. 2014;5(1):7-13.

131. Liang Y, Leng RX Pan HF, Ye DQ.The prevalence and risk factors for serositis in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2017;37(2):305-11.

132. Man BL, Mok CC.Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. Lupus. 2005;14(10):822-6.

133. Tay SH, Mak A. Diagnosing andattributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? Rheumatology (Oxford) 2017;56(I):i14-i23.

134. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus (review). Rheum Dis Clin NorthAm 2005;31:273–98.

135. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, i sur. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. Arthritis Rheum. 2007;56(1):265-73.

136. Cikes N. Central nervous system involvement in systemic connective tissue diseases. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(3):311-7.

137. Čikeš N. Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa. Reumatizam 2009 (56);2:29-33.

138. Mayer M, Cerovec M, Rados M, Cikes N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(7):602-8.

139. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(9):905-12.

140. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology 2009;48:542-5.

141. ACR – endorsed criteria for rheumatic diseases. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. [pristupljeno 15.8.2018.] Dostupno na:

https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1997%20Update%20of%201982%20Revised.pdf

142. Mehrani T, Petri M. IgM anti-beta2 glycoprotein 1 is protective against lupus nephritis and renal damage in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2011;38:450-3.

143. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, i sur. Clinical significance of IgA anti-cardiolipin and IgA anti-β2glycoprotein antibodies. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(7):343.

144. Hood DB, Snyder KR, Buckner TR, Hurley BL, Pitts KR, Lopez LR. Differential assay reactivity of immunglobulin A anti-ß2 glycoprotein I antibodies: implications for the clinical interpretation of antiphospholipid antibody testing. Eur J Rheumatol. 2015 Dec;2(4):135-8.

145. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, i sur. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.

146. Obermoser G, Bitterlich W, Kunz F, Sepp NT. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Int Arch Allergy Immunol 2004;135:148-53.

147. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P, Cuesta MV, Fontan G, Pascual-Salcedo D. Do antibodies to beta2-glycoprotein contribute to better characterisation of the antiphospholipid syndrome? Lupus 1999;8:430-8.

148. Quiroz C, Scolnik M, Scaglioni V, i sur. Validation of SLICC lupus criteria in a cohort in argentina (abstract). Lupus, 2013;22:83.

149. Rees F, Doherty M, Lanyon P, i sur. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(6):833-41.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 20. kolovoza 1984. godine, gdje sam završila osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju, maturirala sam 2003.godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2003. godine, a diplomirala sam 2009.godine. Obavezni pripravnički staž obavljala sam u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te sam u ožujku 2011.godine položila stručni ispit. Od veljače 2010.godine zaposlena sam kako znanstveni novak – asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na istraživačkom projektu prof.dr.sc. Nade Čikeš. Aktivno sudjelujem u nastavi dodiplomskog studija na hrvatskom i na engleskom jeziku te sam bila uključena u organizaciju longitudinalnog kolegija Temelji liječničkog umijeća. U veljači 2012.godine započela sam specijalizaciju iz Reumatologije u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Tijekom specijalizacije u više sam navrata sudjelovala na međunarodnim edukacijama te sam završila dvogodišnji EULAR-ov tečaj „Postgraduate course in rheumatology“. Član sam Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog reumatološkog društva te Europske organizacije mladih reumatologa „EMEUNET“, a od 2018.g. predstavnik sam mladih reumatologa Hrvatske za EMEUNET („EMEUNET Country Liaison“). Godine 2013. upisala sam poslijediplomiski studij „Biomedicina i zdravstvo“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Autor sam i koautor 9 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima. Aktivno se služim engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom.