

6ος Κύκλος, Σάββατο 17 Δεκεμβρίου 2022

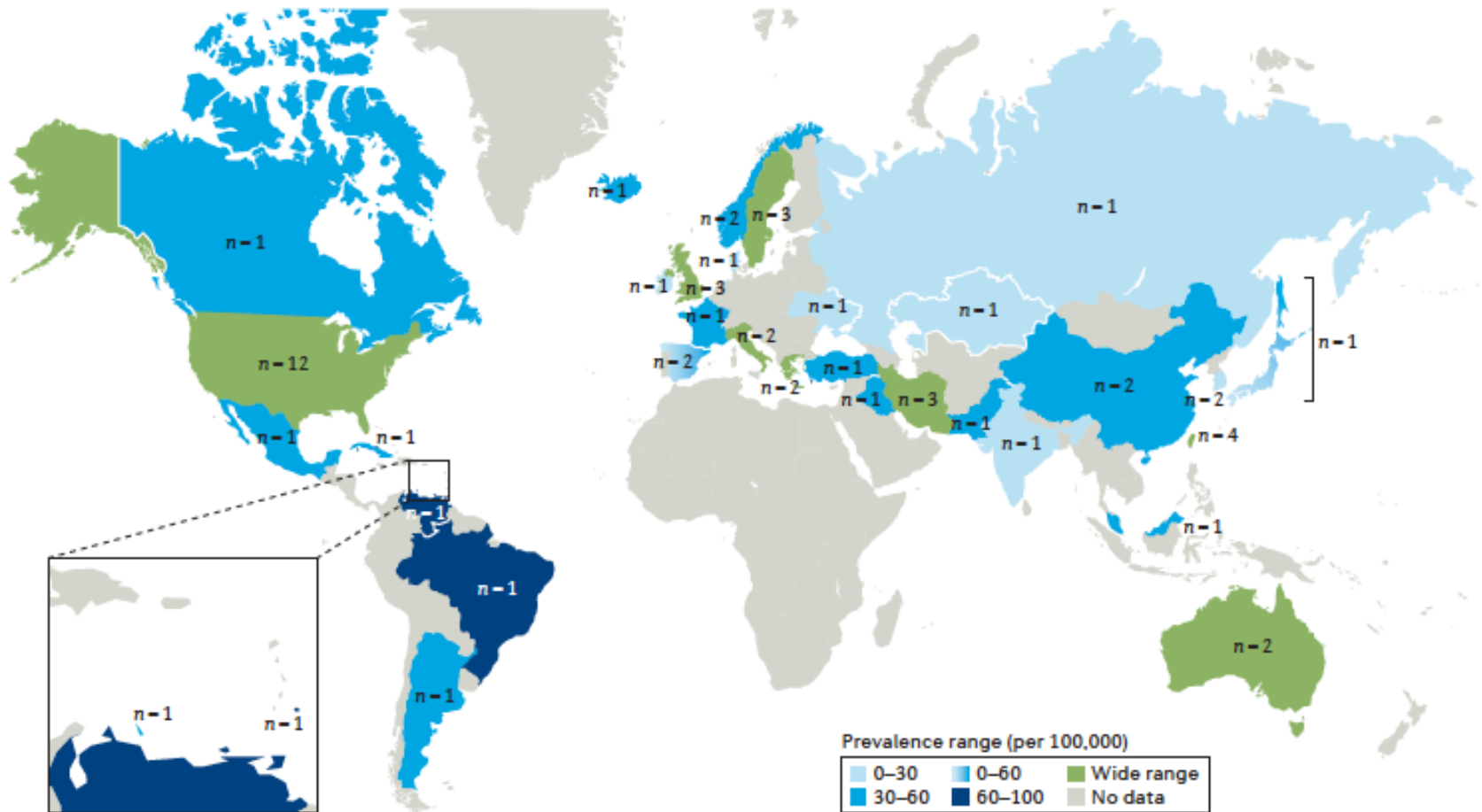
# Επιδημιολογία – Κλινικές εκδηλώσεις – Διάγνωση ΣΕΛ

Γεώργιος Μπερτσιάς

Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης και ΠΑΓΝΗ



## Worldwide frequency and phenotypic variation of SLE



# Worldwide trends of SLE



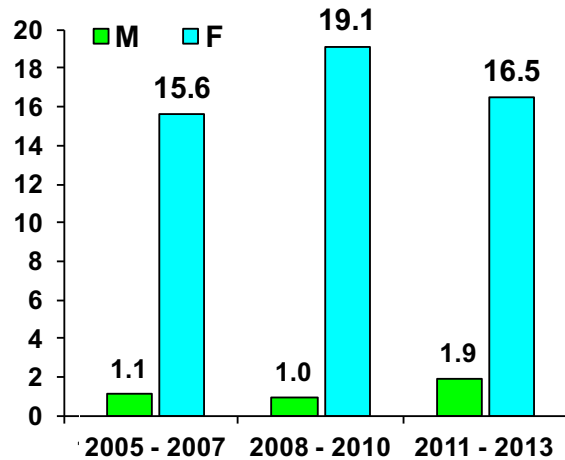
Region	Period	Incidence <sup>1</sup>	Prevalence <sup>2</sup>	Comments
Southeastern Michigan	2002–2004	5.5	72.8	↑ frequency in AA Renal: 32% (19% in Whites)
Georgia	2002–2004	6.9	92.1	↑ frequency in AA Renal: 34% (24% in Whites)
San Francisco	2007–2009	5.2	96.8	↑ frequency in AA
New York	2007–2009	6.0	75.9	Renal: 42% (25% in Whites)
USA	2003–2008	7.2	102.9	Claims data
USA (CDC)	2002–2009	5.1	–	↑ frequency in black, American Indian/Alaska Native
United Kingdom	1999–2012	4.9	97.0	↓ incidence over time Renal: 10% in Whites
Germany	2002	3.6	–	↑ frequency in Afro/Carib ↓ incidence over time
Southern Sweden	1981–2006	3.9	65	↓ incidence over time Renal: 22–30%
Denmark	1995–2011	2.4	45.2	
Norway	1999–2008	3.0	51.8	Renal: 10% in Whites
Northeastern Italy	2013–2020	2.8	70.6	
<b>GLOBAL TRENDS</b>	1992–2022	5.1	43.7	



# SLE epidemiology in Crete: a community-based study (1999-2013)

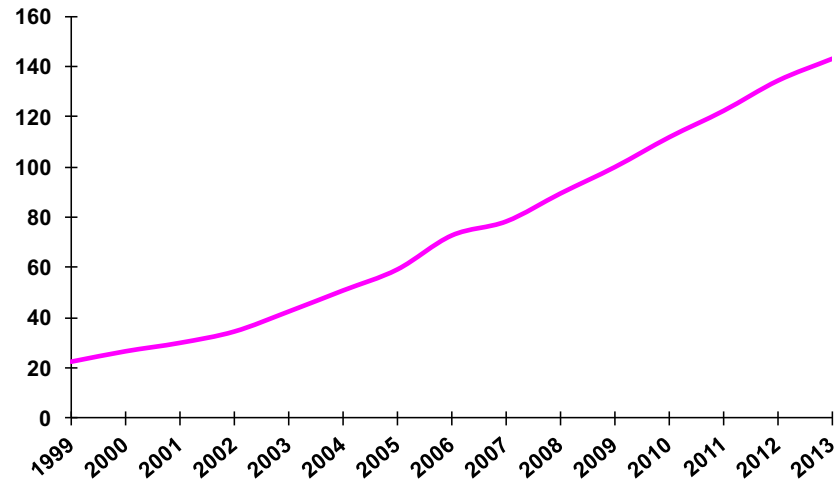
incidence (adj.)

7.4 patients per 100,000/year



Prevalence (adj.)

123 patients per 100,000



## Major organ disease

- ❑ Biopsy-proven nephritis: 0.6 cases per 100,000/year
- ❑ Neuropsychiatric lupus: 0.5 cases per 100,000/year

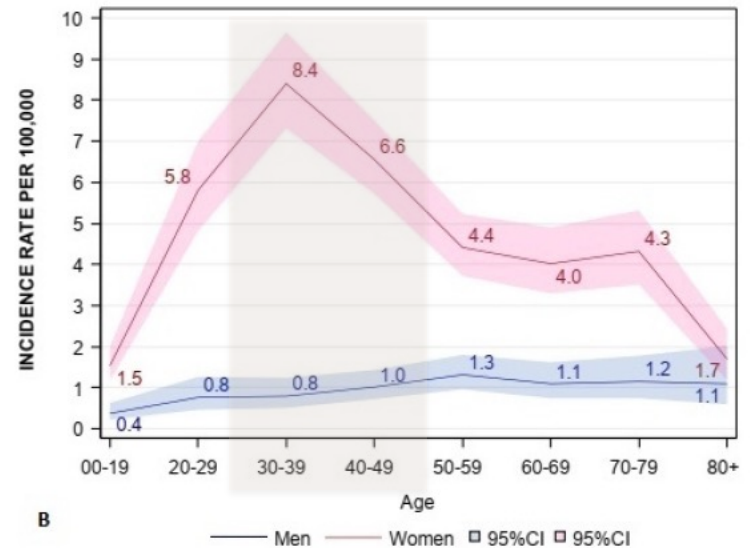
# Most cases of SLE appear between 30 and 50 years of age

Crete (Greece)

Mean age:  $43 \pm 15$  y

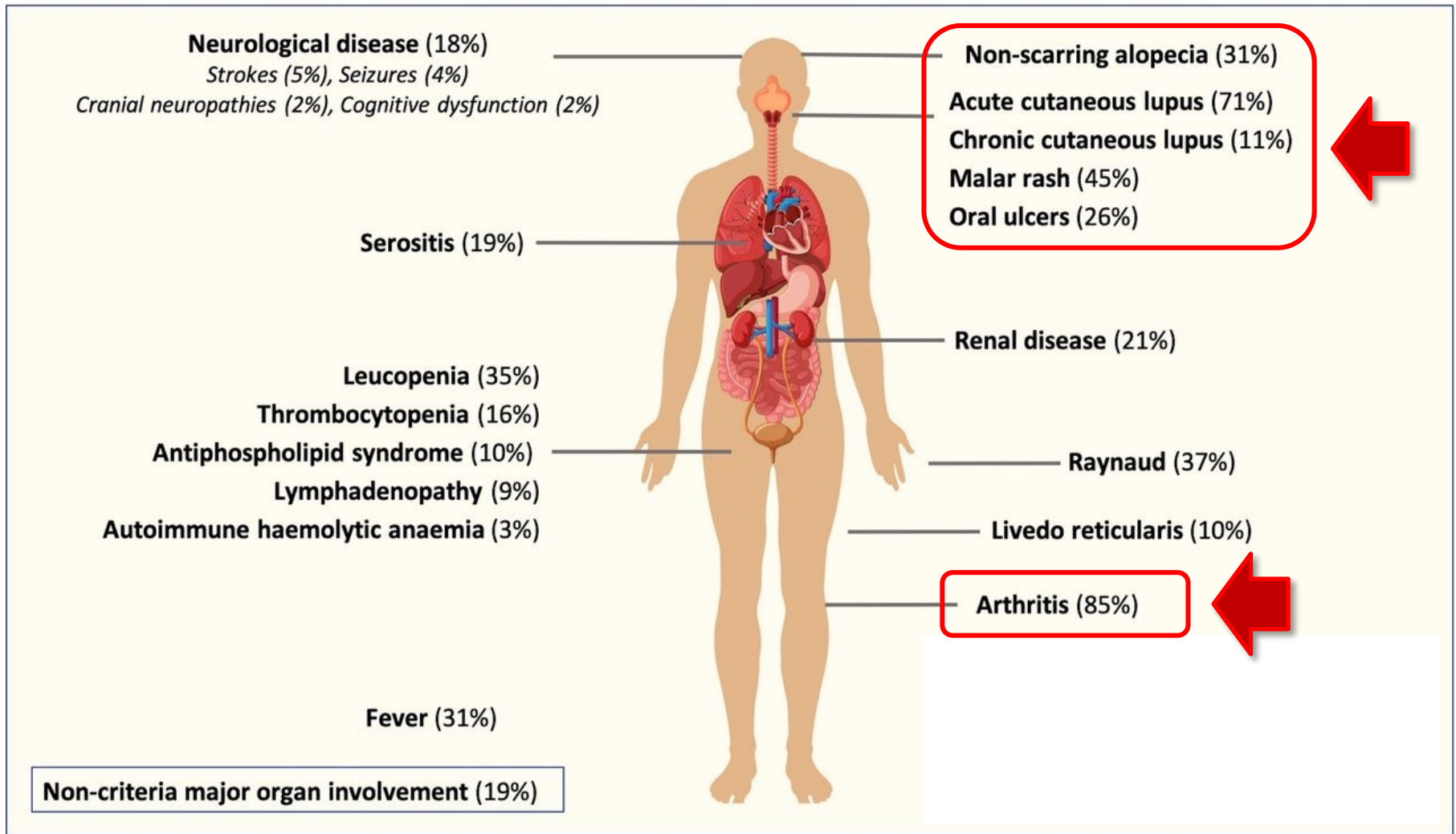


Italy



About 15-20% begin during childhood (average age 10 years) and another 15-20% after the age of 50 years (“late-onset” lupus)

# Κλινική εικόνα & προσβολή οργάνων

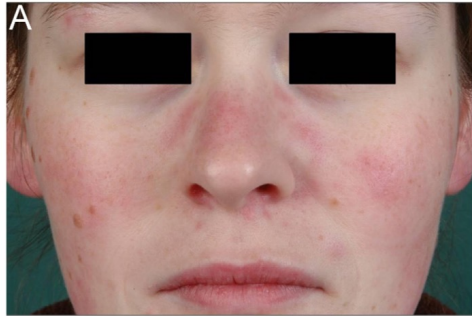


\* Cumulative frequencies are shown

Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:14-25

# Δερματική προσβολή στο ΣΕΛ

Οξύς



**DDx:**  
dermatomyositis,  
rosacea

Υποξύς



**DDx:** drug-induced,  
psoriasis

Δισκοειδής

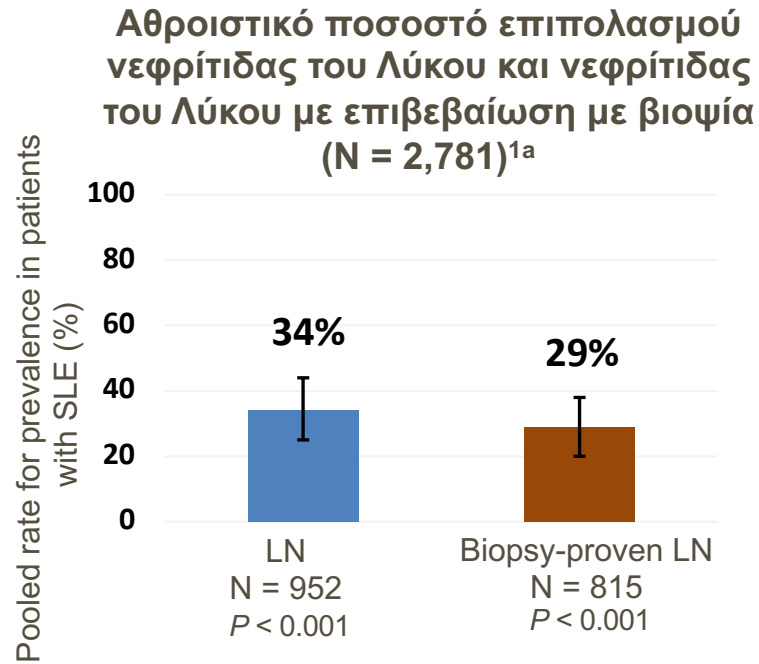


Χρόνιος



**DDx:** frost bites, lupus  
pernio, vasculitis,  
cryoglobulinemia,  
leukemia (CMML)

## Σε Καυκάσιους, ιστολογικά τεκμηριωμένη νεφρίτιδα απαντά στο 20–30% των ασθενών με ΣΕΛ



This graph has been independently created by GSK from the original data in the source.

Μετα-ανάλυση 5 μελετών με αναφορά νεφρίτιδας του λύκου και νεφρίτιδας του λύκου επιβεβαιωμένης με βιοψία

1. Wang H, et al. Arch Rheumatol. 2017;33(1):17–25 DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6127; 2. Anders HJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(7):1–25 DOI: 10.1038/s41572-019-0141-9; 3. Nakano M, et al. Lupus. 2019;28:1062–1073 DOI: 10.1177/0961203319860200; 4. Hanly JG et al. Rheumatol. 2016;55:252-262. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311



# Η νεφρίτιδα του λύκου συχνά εμφανίζεται πρώιμα στην πορεία της νόσου

## Αρχική διάγνωση<sup>2</sup>

**7–31%**  
των ασθενών  
έχουν νεφρίτιδα  
κατά τη  
διάγνωση του  
λύκου

## Παρακολούθηση

**70–90%** των ασθενών με ΣΕΛ αναπτύσσουν νεφρίτιδα τα πρώτα **5** χρόνια<sup>2</sup>

Με βάση τη μελέτη SLICC (N = 1.827) οι ασθενείς με νεφρίτιδα κατά τη διάγνωση του λύκου ήταν **νεότεροι** (31.3 vs 36.9) και πιο συχνά **άντρες** (16% vs 9%) [ $P < 0,001$ ] vs των ασθενών χωρίς νεφρίτιδα<sup>3</sup>

**Ως και 25%**  
όλων των  
ασθενών με  
νεφρίτιδα  
αναπτύσσουν  
τελικού σταδίου  
νεφρική νόσο  
μέσα σε **15**  
χρόνια από τη  
διάγνωση της  
νεφρίτιδας<sup>2</sup>

Χωρίς σημαντική κλινική διαφοροποίηση της πρώιμα-έναντι όψιμα-εμφανιζόμενης νεφρίτιδας

(συχνότερα, επηρεασμένη GFR και ανάπτυξη τελικού σταδίου νεφρικής νόσου σε ηλικία εμφάνισης >50 έτη)

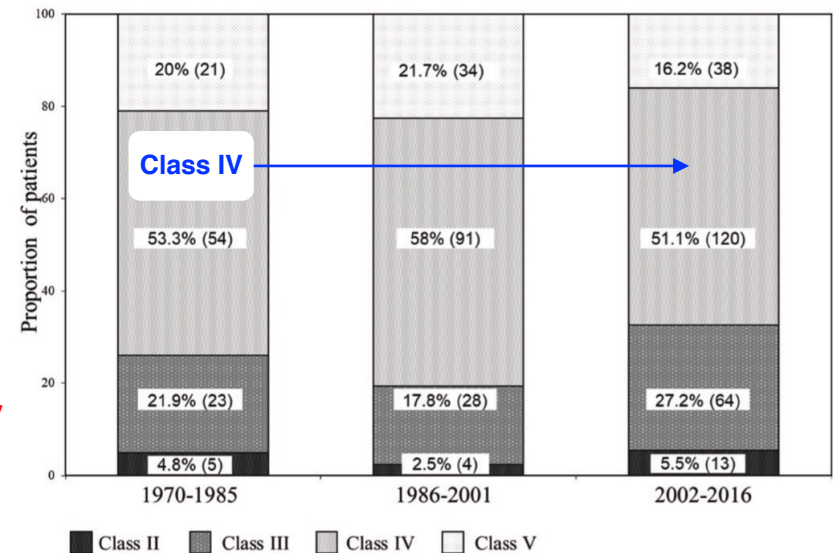
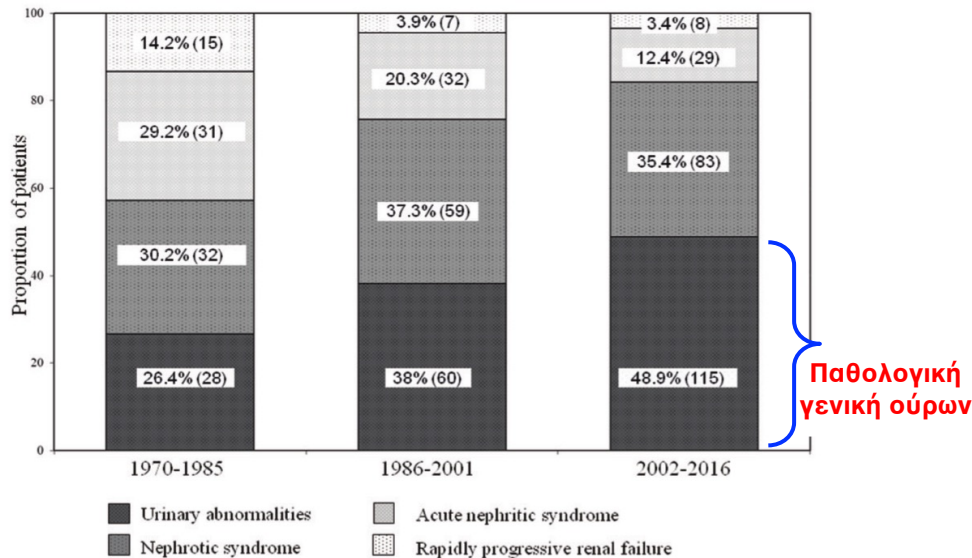
Data from a pragmatic review article (26 publications included)<sup>2</sup>

ESKD = end-stage kidney disease;  
SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:14–25;  
Mahajan A, et al. Lupus 2020;29:1011–1020; Hanly JG, et al. Rheumatol 2016;55:252–262.  
Chen M, et al. Rheumatology 2014;53:180-185; Ugolini-Lopes MR, et al. Lupus. 2019; 28: 123–128;  
Delfino J, et al. Adv Rheumatol. 2020 Jan 3;60(1):5.

# Η διάχυτη υπερπλαστική (class IV) νεφρίτιδα είναι η συχνότερη ιστολογική μορφή στο ΣΕΛ

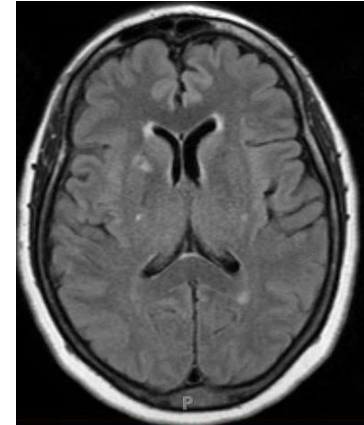
Πολυκεντρική μελέτη (Ιταλία): 499 ασθενείς (περίοδος 1970 – 2016)



- Δεν υπάρχουν ευρήματα στην ανάλυση ούρων ή τα αυτοαντισώματα που να διακρίνουν απόλυτα τις υπερπλαστικές από τις μη-υπερπλαστικές νεφρίτιδες ΣΕΛ
- **Υπερπλαστικές νεφρίτιδες:** συνήθως anti-DNA+, χαμηλά C3/C4, ενεργό ίζημα ούρων

# Οι **νευρολογικές-ψυχιατρικές εκδηλώσεις** είναι συχνές σε ασθενείς με ΣΕΛ και αποτελούν σημαντικό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα

Κεντρικό ΝΣ	Περιφερικό ΝΣ
<b>Εστιακές</b>	
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	Μονονευροπάθεια
Επιληπτική διαταραχή	Πολυνευροπάθεια
Χορεία	Κρανιακή νευροπάθεια
Μυελοπάθεια	Αυτόνομη νευροπάθεια
	Σύνδρομο Guillain-Barre
	Βαρεία μυασθένεια
<b>Διάχυτες</b>	
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	
Απομυελινωτική νόσος	
Κεφαλαλγία	
Οξεία σύγχυση	
Ψύχωση	
Κατάθλιψη	
Αγχώδεις διαταραχές	
Άνοια / γνωσιακές διαταραχές	



# Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθενή με ΣΕΛ

Οφειλόμενες στο ΣΕΛ  
(«πρωτοπαθής ΝΨ ΣΕΛ»)

Μη-οφειλόμενες στο ΣΕΛ

- Αθηροθρόμβωση μεγάλων αγγείων
- Μικρο-αγγειοπάθεια ΚΝΣ
- Νευρωνική δυσλειτουργία
- Διαταραχή αιματοεγκεν

- «Ιδιοπαθείς» (και άλλες)
- Διαταραχές
- Αμινοξέων-παραγόντων
- Διαταραχές
- Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων

Λιγότερο από το 30-40% των εκδηλώσεων αποδίδονται σε πρωτοπαθή ΝΨ ΣΕΛ



- ✓ Αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα
- ✓ Αντι-P & αντι-νευρωνικά αντισώματα
- ✓ Φλεγμονώδεις μεσολαβητές
- ✓ Επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση



## Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις στο ΣΕΛ

- Ανασκόπηση 749 περιπτώσεων ασθενών με ΣΕΛ ( $\geq 4$  κριτήρια ACR)
- 149 ασθενείς παρουσίασαν 181 νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (συχνότητα  $\approx 19.5\%$ , μέση διάρκεια νόσου  $9 \pm 7$  έτη)
- Πρωτοπαθής ΝΨΣΕΛ (\*): 75 (41%) ( $\rightarrow$  1 στους 12-13 ασθενείς ΣΕΛ)
- **Παράγοντες κινδύνου:** νεαρή ηλικία, πρώιμη νόσος, θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα, γενικευμένη ενεργότητα νόσου

Πρωτοπαθής ΝΨΣΕΛ	N	%
CVA	14	8%
Cognitive disorder	11	6%
Seizure disorder	9	5%
Cranial neuropathy	7	4%
Mood disorder	7	4%
Psychosis	6	3%
Headache	5	3%
Peripheral neuropathy	5	3%
Movement disorder	3	2%
Transverse myelitis	3	2%
Acute confusional state	2	1%
Anxiety disorder	1	1%
Aseptic meningitis	1	1%
Mononeuritis multiplex	1	1%

Δευτεροπαθής ΝΨΣΕΛ	N	%
Mood disorder	27	15%
Headache	18	10%
Anxiety disorder	11	6%
Demyelination	8	4%
Cognitive disorder	7	4%
CVA	7	4%
Cranial neuropathy	6	3%
Myasthenia	6	3%
Seizure disorder	6	3%
Psychosis	4	2%
Peripheral neuropathy/GBS	3	2%
Aseptic meningitis	1	1%
Movement disorder	1	1%
Transverse myelitis	1	1%

## Κεντρικό ΝΣ

### Εστιακές

Αγγειακή εγκεφαλική νόσος  
Επιληπτική διαταραχή  
Χορεία  
Μυελοπάθεια

### Διάχυτες

Άσηπτη μηνιγγίτιδα  
Απομυελινωτική νόσος  
Κεφαλαλγία  
Οξεία σύγχυση  
Ψύχωση  
Κατάθλιψη  
Αγχώδεις διαταραχές  
Άνοια / γνωσιακές διαταραχές

## Περιφερικό ΝΣ

Μονονευροπάθεια  
Πολυνευροπάθεια  
Κρανιακή νευροπάθεια  
Αυτόνομη νευροπάθεια  
Σύνδρομο Guillain-Barre  
Βαρεία μυασθένεια

## Τύπος νευροψυχιατρικής εκδήλωσης:

✓ «Ήπιες» εκδηλώσεις (κεφαλαλγία, άγχος, ήπια διαταραχή συναισθήματος, ήπιες γνωστικές διαταραχές, αιμωδίες χωρίς ΗΜΓ ευρήματα) απαντούν συχνά αλλά (μεμονωμένα) σπάνια σχετίζονται με πρωτοπαθή ΝΨΣΕΛ

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
<b>ACR 19</b>	42/46 (91%)	46%

## Κεντρικό ΝΣ

### Εστιακές

Αγγειακή εγκεφαλική νόσος  
Επιληπτική διαταραχή  
Χορεία  
Μυελοπάθεια

### Διάχυτες

Άσηπτη μηνιγγίτιδα  
Απομυελινωτική νόσος

~~Κεφαλαλγία~~

Οξεία σύγχυση

Ψύχωση

~~Κατάθλιψη~~ ήπια

~~Αγχώδεις διαταραχές~~ ήπια

Άνοια / ~~γνωσιακές διαταραχές~~ ήπια

## Περιφερικό ΝΣ

Μονονευροπάθεια  
~~Πολυνευροπάθεια~~ ήπια  
Κρανιακή νευροπάθεια  
Αυτόνομη νευροπάθεια  
Σύνδρομο Guillain-Barre  
Βαρεία μυασθένεια

## Τύπος νευροψυχιατρικής εκδήλωσης:

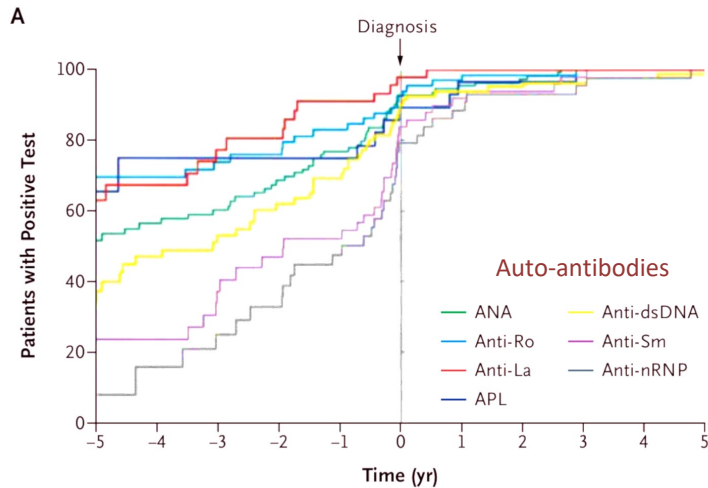
✓ «Ήπιες» εκδηλώσεις (κεφαλαλγία, άγχος, ήπια διαταραχή συναισθήματος, ήπιες γνωστικές διαταραχές, αιμωδίες χωρίς ΗΜΓ ευρήματα) απαντούν συχνά αλλά (μεμονωμένα) σπάνια σχετίζονται με πρωτοπαθή ΝΨΣΕΛ

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
ACR 19	42/46 (91%)	46%
ACR 14*	21/46 (46%)	93%

Ainiala H, et al. *Arthritis Rheum.* 2001; 45:419-23

# Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από αυτοαντισώματα που συχνά προηγούνται της κλινικής διάγνωσης

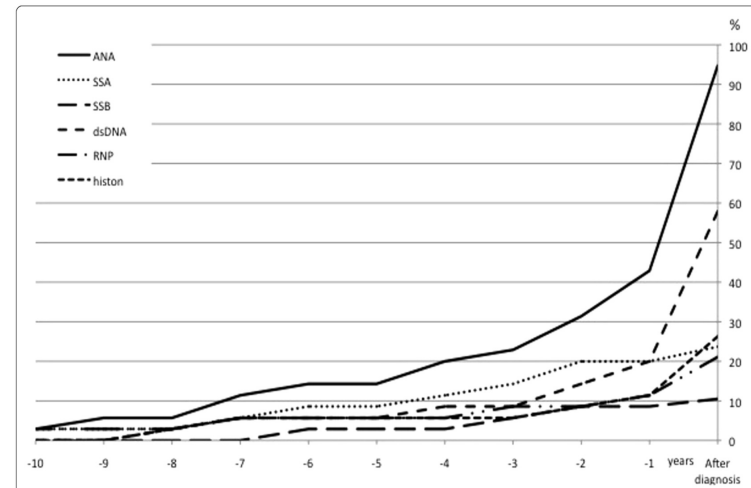
Department of Defense Serum Repository (DoDSR)



*N Engl J Med.* 2003; 349: 1526-33 \*\*

80%

Umeå (Sweden)



*Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R30

63%

- **Sequential appearance:** ANAs → aPL, anti-Ro/La (mean 3.2 years) → anti-dsDNA (mean 2.2 years) → anti-Sm/anti-RNP (mean 1.2 years)
- Odds ratios for SLE: 18.1 for anti-dsDNA; 11.5 for ANA; 8.9 for anti-Ro/SSA
- **Accumulation of autoAbs closer to diagnosis/classification** (? potentially delayed by early HCQ use)
- aCL IgG/IgM (15–20%): tendency for broader clinical manifestations



# Αυτοαντισώματα στο ΣΕΛ

Serology	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Σχόλια
<b>ANA</b>	95–98%	Χαμηλή (υψηλότερη για τίτλους $\geq 1:640$ )	<b>Hep2 IIF: gold standard</b>
<b>Anti-dsDNA</b>	40–50%	<b>Υψηλή</b>	<b>CLIFT:</b> υψηλότερη ειδικότητα σε σχέση με ELISA
<b>Anti-Sm</b>	10–15%	<b>Υψηλή</b>	
<b>ENAs (anti-Ro, anti-La, anti-RNP)</b>	30–50%	<b>Μέτρια</b>	
<b>aPL</b>	20–25%	<b>Μέτρια</b>	
<b>Low C3/C4</b>	60–70%	<b>Μέτρια</b> (υψηλότερη εάν συνδυαστικά $\downarrow$ C3 & C4)	<i>C4 null allele</i> carriers; διακύμανση με ενεργότητα

# Άλλα στοιχεία παθολογίας

- Η αρθρίτιδα του ΣΕΛ δεν είναι πάντα ήπια!
- Κυτταροπενίες:
  - Κυρίως λεμφοπενία ή λευκοπενία (>> ουδετεροπενία → ασύνηθες λιγότερο από 1000/μL)
  - Αναιμία: κυρίως χρόνιας νόσου παρά αιμολυτική
- Περικαρδίτιδα >> πλευρίτιδα
- Πρωτεϊνουρία >500 mg/2h (ιδίως όταν συνυπάρχει αιματουρία/ενεργό ίζημα) → ένδειξη για βιοψία
- Πυρετός: συνήθως <39, συνοδεύεται με κόπωση, λευκοπενία, ανταποκρίνεται σε 30-40 mg πρεδνιζόνης
  - CRP: συνήθως – αλλά όχι πάντα – φυσιολογική ή ήπια αυξημένη
- Ειδικά αυτοαντισώματα (ENA, anti-dsDNA): επί ισχυρής κλινικής υποψίας
  - Θετικά μόνο 3–5% των ασθενών ΣΕΛ με αρνητικά τα ANA, C3, C4

## Σπανιότερες (αλλά σημαντικές) κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

- Μυοκαρδίτιδα
- Κυψελιδίτιδα (πνευμονίτιδα)
- Πνευμονική αιμορραγία
- TTP-like
- Εντεροπάθεια – σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Κυστίτιδα
- Αγγειίτιδα μεσεντέριων αγγείων
- ...
- ...

## Οι άνδρες με ΣΕΛ έχουν βαρύτερη νόσο



	Women	Men
Peak incidence of nephritis	45–54 years	15–24 years
Peak incidence of NPSLE	45–54 years	35–44 years
Lupus nephritis	11.8%	26.4%
NPSLE	3.3%	13.3%
Serositis	14.0%	28.0%
Hematological	28.0%	47.2%
Severe SLE forms	13.5%	34.0%
Organ damage (at year 3)	22%	34%

## Διαφοροποιήσεις ανάλογα με την ηλικία έναρξης της νόσου

Παιδιατρικός/εφηβικός ΣΕΛ	ΣΕΛ οψίμου ενάρξεως
Περισσότερα αυτοαντισώματα	Ορογονίτιδα
Λεμφαδενοπάθεια-πυρετός	Sicca/Sjogren's
Νεφρίτιδα	Anti-Ro/SSA
Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις Αρθρίτιδα και σε μεγάλες αρθρώσεις	Χαμηλότερη συχνότερα νεφρίτιδας
	Περισσότερες συννοσηρότητες-βλάβη οργάνων

# Κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ

## THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ENG M. TAN, ALAN S. COHEN, JAMES F. FRIES, ALFONSE T. MASI,  
DENNIS J. McSHANE, NAOMI F. ROTHFIELD, JANE GREEN SCHALLER,  
NORMAN TALAL, and ROBERT J. WINCHESTER

## Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Michelle Petri,<sup>1</sup> Ana-Maria Orbai,<sup>1</sup> Graciela S. Alarcón,<sup>2</sup> Caroline Gordon,<sup>3</sup> Joan T. Merrill,<sup>4</sup>  
Paul R. Fortin,<sup>5</sup> Ian N. Bruce,<sup>6</sup> David Isenberg,<sup>7</sup> Daniel J. Wallace,<sup>8</sup> Ola Nived,<sup>9</sup>  
Gunnar Sturfelt,<sup>9</sup> Rosalind Ramsey-Goldman,<sup>10</sup> Sang-Cheol Bae,<sup>11</sup> John G. Hanly,<sup>12</sup>  
Jorge Sánchez-Guerrero,<sup>13</sup> Ann Clarke,<sup>14</sup> Cynthia Aranow,<sup>15</sup> Susan Manzi,<sup>16</sup> Murray Urowitz,<sup>17</sup>  
Dafna Gladman,<sup>17</sup> Kenneth Kalunian,<sup>18</sup> Melissa Costner,<sup>19</sup> Victoria P. Werth,<sup>20</sup> Asad Zoma,<sup>21</sup>  
Sasha Bernatsky,<sup>14</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>22</sup> Munther A. Khamashta,<sup>23</sup> Soren Jacobsen,<sup>24</sup>  
Jill P. Buyon,<sup>25</sup> Peter Maddison,<sup>26</sup> Mary Anne Dooley,<sup>27</sup> Ronald F. van Vollenhoven,<sup>28</sup>  
Ellen Ginzler,<sup>29</sup> Thomas Stoll,<sup>30</sup> Christine Peschken,<sup>31</sup> Joseph L. Jorizzo,<sup>32</sup>  
Jeffrey P. Callen,<sup>33</sup> S. Sam Lim,<sup>34</sup> Barri J. Fessler,<sup>2</sup> Murat Inanc,<sup>35</sup> Diane L. Kamen,<sup>36</sup>  
Anisur Rahman,<sup>7</sup> Kristjan Steinsson,<sup>37</sup> Andrew G. Franks Jr.,<sup>25</sup> Lisa Sigler,<sup>1</sup>  
Suhail Hameed,<sup>1</sup> Hong Fang,<sup>1</sup> Ngoc Pham,<sup>1</sup> Robin Brey,<sup>38</sup> Michael H. Weisman,<sup>39</sup>  
Gerald McGwin Jr.,<sup>2</sup> and Laurence S. Magder<sup>40</sup>

## 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus

Martin Aringer,<sup>1</sup> Karen Costenbader,<sup>2</sup> David Daikh,<sup>3</sup> Ralph Brinks,<sup>4</sup> Marta Mosca,<sup>5</sup>  
Rosalind Ramsey-Goldman,<sup>6</sup> Josef S Smolen,<sup>7</sup> David Wofsy,<sup>8</sup> Dimitrios T Boumpas,<sup>9,10</sup>  
Diane L Kamen,<sup>11</sup> David Jayne,<sup>12</sup> Ricard Cervera,<sup>13</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>14</sup>  
Betty Diamond,<sup>15</sup> Dafna D Gladman,<sup>16</sup> Bevra Hahn,<sup>17</sup> Falk Hiepe,<sup>18</sup>  
Søren Jacobsen,<sup>19</sup> Dinesh Khanna,<sup>20</sup> Kirsten Lerstrøm,<sup>21</sup> Elena Massarotti,<sup>22,23</sup>  
Joseph McCune,<sup>20</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>24</sup> Jorge Sanchez-Guerrero,<sup>25,26</sup>  
Matthias Schneider,<sup>27</sup> Murray Urowitz,<sup>28</sup> George Bertsias,<sup>29</sup> Bimba F Hoyer,<sup>18,30</sup>  
Nicolai Leuchten,<sup>1</sup> Chiara Tani,<sup>31</sup> Sara K Tedeschi,<sup>23,32</sup> Zahi Touma,<sup>33</sup>  
Gabriela Schmajuk,<sup>3</sup> Branimir Anic,<sup>34</sup> Florence Assan,<sup>35</sup> Tak Mao Chan,<sup>36</sup>  
Ann Elaine Clarke,<sup>37</sup> Mary K Crow,<sup>38</sup> László Czirják,<sup>39</sup> Andrea Doria,<sup>40</sup>  
Winfried Graninger,<sup>41</sup> Bernadett Halda-Kiss,<sup>39</sup> Sarfaraz Hasni,<sup>42</sup> Peter M Izmirly,<sup>43</sup>  
Michelle Jung,<sup>37</sup> Gábor Kumánovics,<sup>39</sup> Xavier Mariette,<sup>44,45</sup> Ivan Padjen,<sup>34</sup>  
José M Pego-Reigosa,<sup>46</sup> Juanita Romero-Díaz,<sup>47</sup> Íñigo Rúa-Figueroa Fernández,<sup>48</sup>  
Raphaële Seror,<sup>35</sup> Georg H Stummvoll,<sup>49</sup> Yoshiya Tanaka,<sup>50</sup> María G Tektonidou,<sup>51</sup>  
Carlos Vasconcelos,<sup>52</sup> Edward M Vital,<sup>53,54</sup> Daniel J Wallace,<sup>55</sup> Sule Yavuz,<sup>56</sup>  
Pier Luigi Meroni,<sup>57</sup> Marvin J Fritzler,<sup>58</sup> Ray Naden,<sup>59</sup> Thomas Dörner,<sup>18</sup>  
Sindhu R Johnson<sup>60,61</sup>

# The 1997 revised ACR classification criteria for SLE

1. **Malar rash:** fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. **Discoid rash:** erythematous, raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; possibly atrophic scarring in older lesions
3. **Photosensitivity:** skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, as determined by patient history or physician observation
4. **Oral ulcers:** oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5. **Arthritis:** nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by swelling, tenderness, or effusion
6. **Serositis:** pleuritis, by convincing history of pleuritic pain, rub heard by physician, or evidence of pleural effusion; or pericarditis documented by electrocardiography, rub heard by physician, or evidence of pericardial effusion
7. **Renal disorder:** persistent proteinuria, > 500 mg per 24 hours (0.5 g per day) or > 3+ if quantitation is not performed; or cellular casts (may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed cellular casts)
8. **Neurologic disorder:** seizures or psychosis occurring in the absence of offending drugs or known metabolic derangement (e.g., uremia, ketoacidosis, electrolyte imbalance)
9. **Hematologic disorder:** hemolytic anemia with reticulocytosis; or leukopenia, < 4,000 per mm<sup>3</sup> ( $4.0 \times 10^9$  per L) on two or more occasions; or lymphopenia, < 1,500 per mm<sup>3</sup> ( $1.5 \times 10^9$  per L) on two or more occasions; or thrombocytopenia, <  $100 \times 10^3$  per mm<sup>3</sup> ( $100 \times 10^9$  per L) in the absence of offending drugs
10. **Immunologic disorder:** antibody to double-stranded DNA antigen (anti-dsDNA) in abnormal titer; or presence of antibody to Sm nuclear antigen (anti-Sm); or positive finding of antiphospholipid antibody based on an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or a false-positive serologic test for syphilis that is known to be positive for at least 6 months and is confirmed by negative *Treponema pallidum* immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. **Antinuclear antibodies:** an abnormal antinuclear antibody titer by immunofluorescence or equivalent assay at any time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus

- ✓ Requires **≥4/11 criteria, serially or simultaneously**, during any period of observation
- ✓ Extensively used, reported **83-96% sensitivity** and **93-96% specificity** for SLE diagnosis

## Drawbacks:

- **Over-representation of skin manifestations**
- Vague definitions for some items
- Under-representation of some organs
- Can classify w/o ANA or aDNA/ENA Abs

### Patient #1

Female, 28 yo

“Butterfly” face rash

Polyarthritits

Raynaud’s

Leukopenia 3200/ $\mu$ L

ANA 1:320

Anti-Ro/SSA (+)

Anti-dsDNA Crithidia (+)

**Criteria ACR 1997:**

5/11

### Patient #2

Female, 32 yo

Myocarditis (ICU)

PLT 70.000/ $\mu$ L

Recent DVT (L) lower  
extremity

ANA 1:320

Low C3/C4

Triple aPL positivity

**Criteria ACR 1997:**

3/11

### Patient #3

Female, 42 yo

Autoimmune hemolytic  
anemia (Hb 8–9 g/dL)

Polyarthritits

Low C3/C4

ANA (and rest of  
immunological tests):  
negative

**Criteria ACR 1997:**

2/11



# The 2012 SLICC classification criteria for SLE

## Clinical Criteria

1. **Acute or subacute cutaneous lupus** (malar rash, bullous lupus, TEN-like variant, maculopapular, **photosensitive lupus rash**, psoriaform and/or annular polycyclic SCLE lesions)
2. **Chronic cutaneous lupus** (discoid rash, hypertrophic lupus, lupus panniculitis, mucosal lupus, lupus erythematosus tumidus, chilblains lupus)
3. **Oral/Nasal ulcers**
4. **Non-scarring alopecia**
5. **Inflammatory synovitis**
6. **Serositis**
7. **Renal**: UPCR >0.5 or red blood cell casts
8. **Neurologic**: seizures, psychosis, mononeuritis multiplex, myelitis, peripheral or cranial neuropathy, acute confusional state
9. **Haemolytic anaemia**
10. **Leukopenia** (<4000/ $\mu$ L), **Lymphopenia** (<1000/ $\mu$ L)
11. **Thrombocytopenia** (<100,000/ $\mu$ L)

## Immunologic Criteria

1. **ANA**
2. **Anti-dsDNA** above laboratory reference range (*except* ELISA: > x2 UNL)
3. **Anti-Sm**
4. **Antiphospholipid antibody** (lupus anticoagulant, false-positive test for syphilis, anti-cardiolipin, anti-b2 glycoprotein 1)
5. **Low complement** (C3, C4, CH50)
6. **Direct Coombs test** *in absence of haemolytic anaemia*

## Requirement:

- ✓ **≥4 of the 17 criteria, with ≥1 clinical criterion & ≥1 immunologic criterion**
- ✓ **Biopsy-proven lupus nephritis** in the presence of ANAs or anti-dsDNA

# EULAR/ACR 2019 Classification criteria for SLE

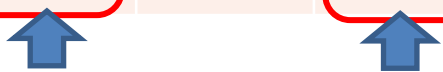
**Entry criterion:** history of a positive ANA by Hep 2 immunofluorescence  $\geq 1:80$ .

Clinical domains and criteria	Weight	Immunologic domains and criteria	Weight
<b><i>Constitutional domain</i></b>		<b><i>Antiphospholipid antibodies domain</i></b>	
• Fever	2	• ACL IgM/IgG >40 GPL units	
<b><i>Cutaneous domain</i></b>	2	<u>or</u> anti- $\beta$ 2GP1 IgM/IgG	2
• Alopecia <u>or</u> oral ulcers	4	<u>or</u> lupus anticoagulant positive	
• SCLE <u>or</u> discoid lupus*	6		
• ACLE		<b><i>Complement proteins domain</i></b>	
<b><i>Arthritis domain</i></b>	6	• Low C3 <u>or</u> low C4	3
• Synovitis		• Low C3 <u>and</u> low C4	4
<b><i>Neurologic domain</i></b>	2		
• Delirium	3	<b><i>Highly specific antibodies domain</i></b>	
• Psychosis	5	• Anti-dsDNA <u>or</u> anti-Smith antibody	6
• Seizure			
<b><i>Serositis domain</i></b>			
• Pleural <u>or</u> pericardial effusion	5		
• Acute pericarditis	6		
<b><i>Hematologic domain</i></b>			
• Leukopenia	3		
• Thrombocytopenia <u>or</u> autoimmune hemolysis	4		
<b><i>Renal domain</i></b>			
• Proteinuria >0.5g/24h	4		
• Class II or V LN	8		
• Class III or IV LN	10		

➤ **Classification threshold of 10**

# Performance of SLE classification criteria in real-life settings

	ACR 97		SLICC 12		EULAR/ACR 19	
Cohort/dataset	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec
EULAR/ACR 2019 validation cohort	83%	93%	97%	84%	96%	93%
Linköping (SE)	83%	82%	100%	75%	93%	73%
Beth Israel Deaconess (US)	93%		99%		95%	
SLICC 12 criteria scenarios	83%	96%	97%	84%	91%	89%
Seoul (KR)	96%	94%	99%	93%	98%	91%

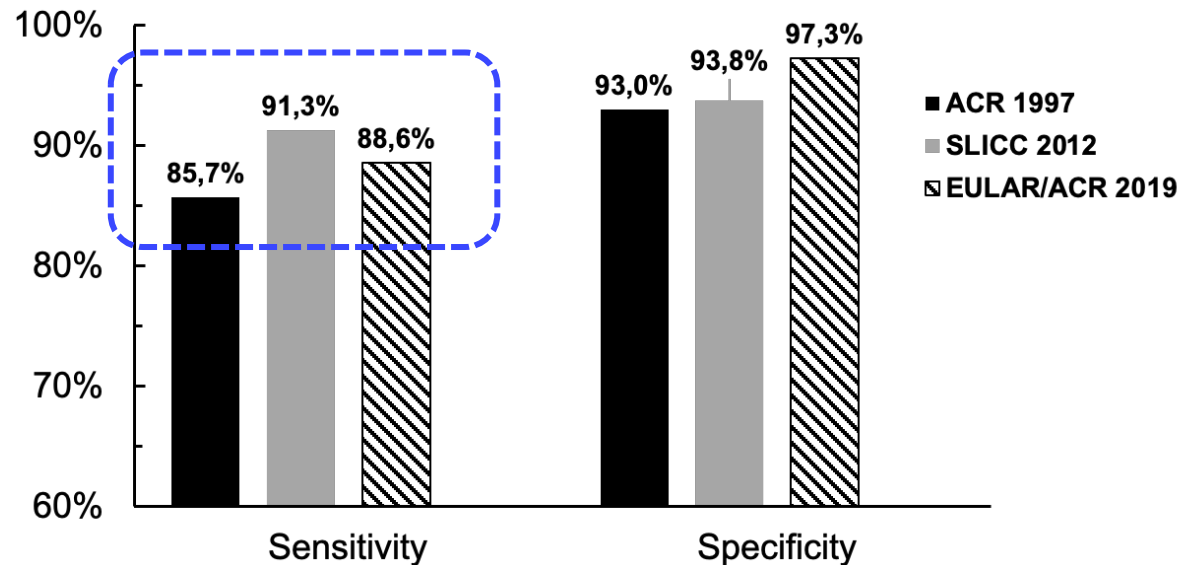


*Although classification criteria are biased towards long-standing disease, the **SLICC 2012 and EULAR/ACR 2019 sets allow the capture of early SLE***

# Classification criteria have suboptimal performance as “diagnostic” at early disease (<3 years)

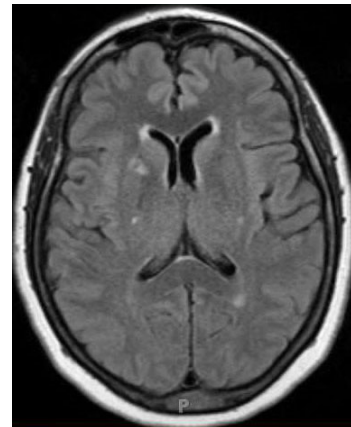
## SLE cohorts of Crete & Attikon Hospital (Athens)

Patients diagnosed with SLE (n=690) or control diseases (n=401), ascertained by experienced physicians through follow-up



# Other considerations in (early) SLE diagnosis

- “...Does not look like SLE, but it is..”
  - **Organ-dominant lupus** (πχ, με ανοσολογική θρομβοπενία, μυελοπάθεια, νεφρίτιδα)
  - Patients with *severe major organ involvement* (CNS, cytopenias, serositis) **plus abnormal serology** and/or **skin/joints involvement** might qualify for a diagnosis of SLE

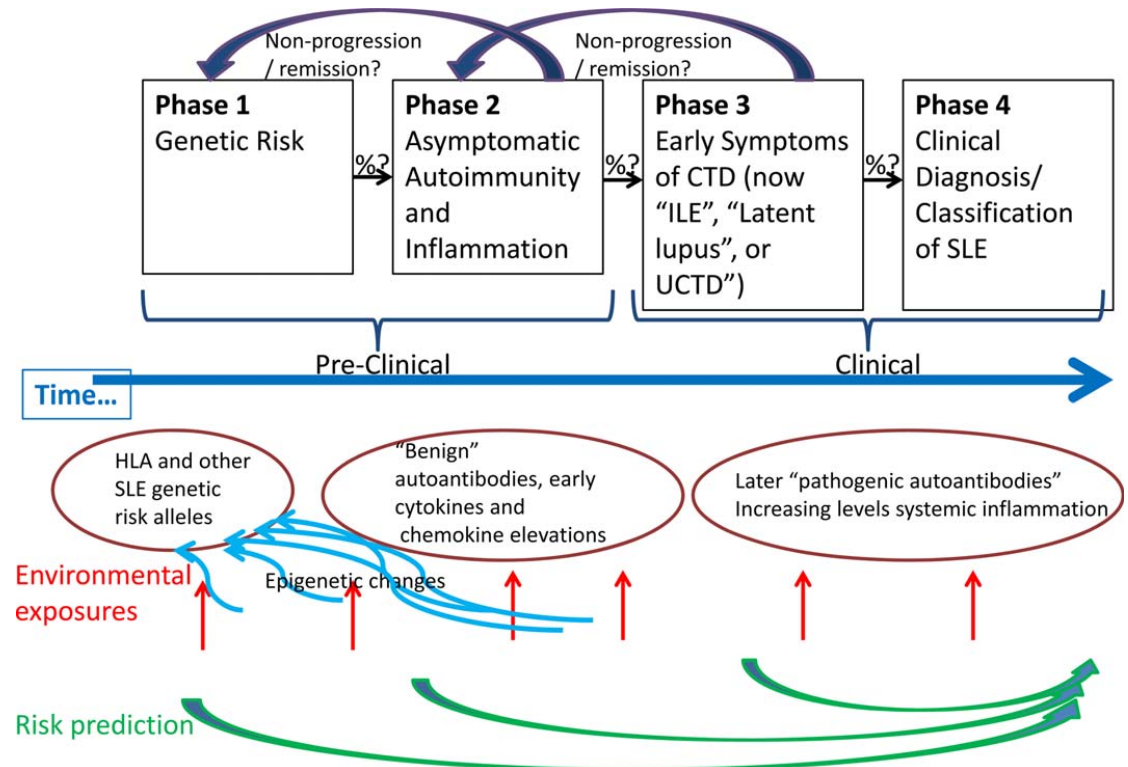


# Other considerations in (early) SLE diagnosis

- “...Looks like SLE, but it is not..”
  - «Αδιαφοροποίητη Νόσος Συνδετικού Ιστού»
  - “Lupus-like”, “incomplete lupus”, “latent lupus”

✓ 10-20% will progress into SLE within 5-10 years

✓ *Treatment should not be delayed in these patients!*



## Βασικά συμπεράσματα

- Ο ΣΕΛ δεν είναι «σπάνια» νόσος και ο επιπολασμός προσεγγίζει τις 80-100 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, με σημαντικές εθνικές/φυλετικές διαφοροποιήσεις
- Δεν είναι αποκλειστικά νόσος «νεαρών» γυναικών (μέση ηλικία διάγνωσης: 40-50 έτη)
- Στους Καυκάσιους, νεφρίτιδα αναπτύσσεται στο 25-30% (χαμηλή ουδός για διενέργεια διαγνωστικής βιοψίας)
- Ποικιλία κλινικών και ανοσολογικών εκδηλώσεων. Η διάγνωση παρουσιάζει συχνά δυσκολίες.
- Βασίζεται κυρίως στη συστηματικότητα των κλινικών/ανοσολογικών ευρημάτων.
- Τα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ είναι «βοήθημα» αλλά δεν υποκαθιστούν την κλινική διάγνωση
- Απαιτείται ισχυρή υποψία σε περιπτώσεις σοβαρών εκδηλώσεων από μείζονα όργανα (πχ, ΚΝΣ).