

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: UM RELATO DE
CASO DO USO DO RITUXIMABE**

Juliana Ronacher Almeida
Kamilla Kellen Carvalho Pimentel

Vitória
2008

JULIANA RONACHER ALMEIDA
KAMILLA KELLEN CARVALHO PIMENTEL

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: UM RELATO DE
CASO DO USO DO RITUXIMABE**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado a Escola
Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.
Orientador: Prof. Marcos
Daniel de Deus Santos.

JULIANA RONACHER ALMEIDA
KAMILLA KELLEN CARVALHO PIMENTEL

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: UM RELATO DE CASO DO USO DO RITUXIMABE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

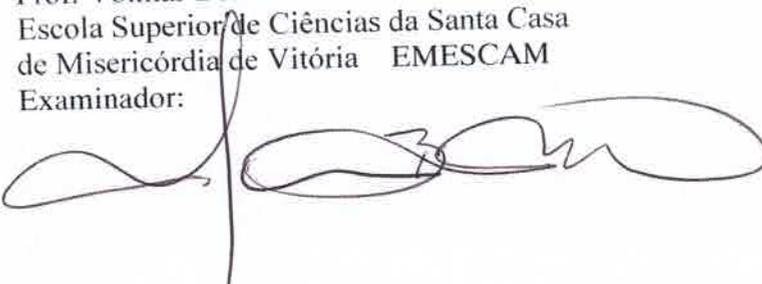
Aprovada em 02 de Julho de 2008

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Marcos Daniel de Deus Santos
Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória EMESCAM
Orientador:


Prof.(a) Valéria Valim Cristo
Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória EMESCAM
Examinadora: 

Prof. Volmar Belisário
Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória EMESCAM
Examinador:



Agradecimento:
Ao nosso querido professor e amigo Dr. Marcos Daniel
de Deus Santos por contribuir de maneira positiva na nossa formação acadêmica

RESUMO

Introdução: O Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma forma rara de apresentação do Lupus Eritematoso Sistêmico, cerca de 20% de todos os casos se iniciam antes dos 18 anos. As manifestações clínicas são de amplo espectro, semelhantes às da forma adulta. O caso relatado trata-se de uma criança do sexo masculino, com LESJ grave, refratário ao tratamento convencional e que obteve sucesso terapêutico, com melhora significativa dos parâmetros clínicos e laboratoriais após a utilização do Rituximabe®.

Palavras-chave: Rituximabe®, lupus eritematoso sistêmico juvenil, lupus eritematoso sistêmico.

SUMÁRIO

Introdução	1
Objetivo	5
Relato de caso	6
Discussão	8
Conclusão	10
Referências Bibliográficas	11
Anexo	13

1 – INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune de causa desconhecida, apesar de vários fatores terem sido observados na sua etiopatogenia. Dentre estes, há fatores ambientais, genéticos, hormonais e imunológicos. O LES pode ser definido como um resultado da ação destes diversos fatores, necessitando de uma interação do organismo predisposto com o ambiente, para acionar a atividade da doença (1).

Dentre os fatores genéticos foi observada alta concordância de prevalência em gêmeos monozigóticos (14%-57%), como também frequência aumentada de auto-anticorpos e defeitos nas células supressoras em parentes de primeiro grau. São conhecidas alterações genéticas complexas, envolvendo os alelos HLA-DRB1, IRF5 (Fator Regulador de Interferon 5) e STAT4 (Ativador de Transcrição e Tradução de Sinal 4). Recentemente, observou-se uma região alela promotora associada a significativa redução da expressão do BLK (Tirosina Quinase de Linfócitos B) em pacientes com LES, assim como aumento da expressão do C8orf13 (cromossomo 8p231), e achados de variantes genéticas na região ITGAM (α integrina M) e ITGAX (α integrina X) (2).

A influência hormonal é baseada no fato de que o LES é predominante em mulheres em idade fértil. Essa doença foi observada em portadores da Síndrome de Klinefelter, e, tanto em homens quanto em mulheres portadores de LES foram observadas anormalidades no metabolismo do estrogênio. Hormônios femininos fazem hiper-reatividade das células B e hormônios masculinos não têm esse potencial (3).

Dentre as anormalidades imunológicas, deve-se ressaltar a perda de tolerância "self". Os pacientes, antes ou durante a evolução da doença, deixam de ser tolerantes aos seus antígenos próprios ou "self", e desenvolvem uma resposta imune contra os mesmos. As células T supressoras, responsáveis pela infra-regulação imune, encontram-se em número reduzido. Também existe uma anormalidade na apoptose celular, em que os antígenos restantes são processados pelas células apresentadoras de antígenos, levando a formação do peptídeo-complexo de histocompatibilidade principal, estimulando a formação das células T *helper* auto-reativas (CD4), que através da liberação de citocinas (IL-6, IL-4, IL-10) ativam as células B auto-reativas. Essas células proliferam-se e diferenciam-se em células produtoras de anticorpos, produzindo-os em excesso.

A lesão tecidual manifestada clinicamente no paciente com LES é resultante da ação destes anticorpos contra cada antígeno celular específico, ou devido ao depósito de imunocomplexos em membranas celulares e teciduais.

Pacientes predispostos geneticamente a gerar alterações imunes necessitam também de influência ambiental para desenvolvimento da doença. A luz ultravioleta, por exemplo, pode estimular os ceratinócitos a produzirem mais IL-1, aumentando o estímulo às células B para maior produção de anticorpos (4).

A exposição a microorganismos pode estimular células específicas no processo da ativação imunológica. No que se refere à epidemiologia do LES, foi observado uma faixa etária predominante para ocorrência da doença entre os 16 e 45 anos, ocorrendo mais em mulheres, numa relação 15:1 em adultos, e de 3:1 em crianças (5).

As manifestações clínicas do LES são pleiomórficas, possuindo um espectro bastante amplo, desde sinais inespecíficos como febre, fadiga, perda de peso, e sinais e sintomas mais específicos como anemia, artrite, serosite, psicose e nefrite. Além disso, há uma combinação entre estas manifestações, podendo ocorrer de maneira isolada ou concomitante.

A evolução clínica do LES é caracterizada por períodos de remissões e exacerbações, agudas ou crônicas. O diagnóstico definido pelo *American College of Rheumatology* (ACR) é firmado quando existem 4 (quatro) ou mais dentre os 11 (onze) critérios diagnósticos, seriados ou simultâneos, durante qualquer intervalo de observação (ver tabela 1).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos do LES

1. Erupção Malar	Erupção em asa de borboleta.
2. Erupção Discóide	Manchas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas.
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea como resultado de reação incomum à luz solar.
4. Úlceras Oraís	Ulceração oral ou nasofaríngea.
5. Artrite	Não erosiva; acomete pelo menos 2 articulações periféricas, dor, tumefação e derrame.

Continua

Conclusão	
6. Serosite	Pleurite ou pericardite.
7. Distúrbio Renal	Proteinúria persistente >500mg/dia ou cilindros celulares no sedimento urinário.
8. Distúrbio Neurológico	Convulsões na ausência de medicações, patologias prévias ou psicose.
9. Distúrbio Hematológico	Anemia hemolítica ou leucopenia ou linfopenia ou trombocitopenia.
10. Distúrbio Imunológico	Anticorpos antifosfolípideo ou anti-DNA ou anti-Sm.
11. Anticorpo Antinuclear	Presente, na ausência de medicamentos.

Fonte: Cecil (2004).

O tratamento deve ser individualizado e direcionado para as manifestações clínicas, podendo incluir corticoesteróides, imunossuppressores, antimaláricos, agentes biológicos, dentre novas expectativas. O tratamento visa o controle sintomático da atividade lúpica, prevenir ou reduzir as complicações e aumentar a sobrevida do paciente (6).

O Lupus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma forma rara de apresentação da doença e cerca de 20% de todos os casos de LES se iniciam antes dos 18 anos. Os dados epidemiológicos são escassos e estima-se incidência de 10-20 casos por cem mil crianças e adolescentes, com prevalência de 10-200 casos por cem mil crianças e adolescentes, sendo maior em hispânicos, negros e orientais (7).

A etiopatogenia na criança não difere em relação ao adulto, mas deficiência de complemento, como C1q, C2 e C4, foi relatada em algumas crianças (8).

As manifestações em crianças são semelhantes às da forma adulta, porém algumas diferem quanto à incidência. As manifestações inespecíficas (febre e perda de peso) são mais frequentes em adultos, assim como artrite e artralgia. Já em crianças, o acometimento renal e visceromegalias são mais frequentes. As principais causas de óbito em crianças com LESJ incluem infecção, nefrite, doença neurológica, hemorragia pulmonar e infarto agudo do miocárdio (9).

Especificamente, o tratamento do LESJ inclui medidas gerais como repouso, orientações, apoio psicológico, atividade física regular, foto-proteção, dieta balanceada direcionada para a manutenção do

peso, prevenção de dislipidemia e hipertensão e ingestão adequada de cálcio, devido ao risco de osteoporose (10).

A outra parte do plano terapêutico inclui as medicações que visam a remissão com o uso de corticoesteróides e imunossuppressores, sendo que agentes biológicos como rituximabe e imunoglobulina são novas alternativas de tratamento.

Dada à baixa prevalência de LESJ em crianças do sexo masculino, surge a grande relevância em se relatar um caso de LESJ em uma criança de 12 anos de idade, do sexo masculino, com um amplo espectro e gravidade de manifestações da doença.

2 – OBJETIVO

Relatar o uso de Rituximabe® como opção terapêutica para uma criança de 12 anos de idade do sexo masculino com LESJ grave e refratário aos tratamentos habituais.

Descrever mecanismos de ação do Rituximabe® propostos até o momento na literatura, no tratamento de LES.

3 - RELATO DE CASO

D.G.M., 12 anos, sexo masculino, branco, natural e procedente de Vila Velha (ES), estudante. Foi admitido em 12/08/2004 tendo como queixa principal “febre e dor nas articulações dos joelhos”. Há 15 dias havia iniciado artralgia, edema leve e hiperemia de joelhos, que migraram para cotovelos e entraram em remissão espontânea após 72 horas. Após melhora do quadro articular, apresentou febre diária e diarreia. No exame físico pesava 36 kg e tinha altura de 1,47m, com congestão ocular evidente e congestão nasal discreta, petéquias em regiões púbica e cervical à direita, exantema cutâneo espaçado e discreto em várias regiões do corpo, que desapareciam a dígito pressão. Gânglios submandibulares. Afebril. Otoscopia normal. Oroscopia com hiperemia intensa, na face interna dos lábios e da mucosa oral. Aparelhos cardiovascular e respiratório normais. Abdome doloroso à palpação. Sem sinais de irritação meníngea.

O paciente foi internado para esclarecimento diagnóstico durante 2 dias, sendo realizados: hemograma com plaquetas, função renal e hepática, EAS, marcadores inflamatórios, ionograma. Havia discreta alteração de transaminases, anemia hipocrômica/microcítica, leucopenia com desvio à esquerda. EAS revelava albuminúria e hematúria (++/4+). Nos dois meses seguintes apresentou episódios de febre, diarreia, exantema cutâneo, edema de membros inferiores e superiores, e palpebral discreto. Neste período, esteve sob investigação diagnóstica para doenças infecciosas, tais como: mononucleose infecciosa, dengue, febre tifóide, dentre outras patologias. Concluiu-se o diagnóstico de LES (out/2004) mediante apresentação clínica com úlceras orais, artrite (poliartralgia), serosite (peritonal), leucopenia (atingindo 2.000 leucócitos), resultado de FAN positivo 1/1280 com padrão pontilhado.

Além destas, outras manifestações surgiram em momentos diferentes e não simultâneos uma proteinúria 24hs > 0.5 g, atingindo pico de 4.316g; anemia e reticulocitose; anticorpo anticardiolipina IgG e IgM positivos e com aumento entre as dosagens.

Neste momento o SLEDAI (11) do paciente foi de 51 caracterizando a severidade da doença. (anexo 1)

O tratamento pós-diagnóstico consistiu de corticoterapia com prednisona sem resposta satisfatória. Com a evolução do quadro renal, síndrome nefrótica e proteinúria persistente, foi indicada uma biópsia renal (dez/04) que revelou nefrite lúpica grau IV (glomérulo nefrite membrano proliferativa), sendo intensificada a terapia imunossupressora com ciclofosfamida e solumedrol (pulsoterapia), com melhora parcial da doença renal.

Ocorreram algumas intercorrências: monilíase, crise hipertensiva, equimose, hematoma, infecções oportunistas gastrointestinais e articulares, que levou a suspensão temporária da imunossupressão. Neste mesmo período, desencadearam-se crises convulsivas e surto psicótico, que representam manifestações do LES, necessitando de cuidados em Centro de Terapia Intensiva (CTI), onde recebeu imunoglobulina, plasmáfereze, metilprednisolona e ciclofosfamida, controlando parcialmente o quadro neurológico. Neste momento, foi avaliada a introdução de uma medicação inovadora para casos refratários de LES após uso de medicação convencional, o rituximabe (MABTHERA® - ROCHE), na dose de 375mg/m² 1 vez por semana por 4 semanas. Houve melhora total do quadro neurológico e da função renal. Recebeu alta hospitalar após remissão da doença em julho de 2005. O paciente foi encaminhado para o ambulatório em uso de medicação anti-hipertensiva e sintomáticos, pois neste momento houve melhora clínica e laboratorial dos padrões da doença reumatológica. (ver tabela 2)

Tabela 2 - Evolução dos resultados laboratoriais

Exames	Antes do rituximabe (fev/05)	Após o rituximabe (agos/05)
TGO	227 mg/dL	21 mg/dL
TGP	87 mg/dL	33 mg/dL
Uréia sérica	168 mg/dL	63 mg/dL
Creatinina sérica	2,0 mg/dL	1,2 mg/dL
PCR	235 UI	16 UI
VHS	84 min.	8 min.
GGT	547 mg/dL	128 mg/dL
C3	0,2 U/L	1,1 U/L
C4	0,02 U/L	0,27 U/L
Proteinúria 24 h	4316 mg/L	229 mg/L
Clearance Creatinina	22,9 mg/dL	62 mg/dL

Em janeiro de 2007, o paciente encontrava-se em bom estado geral, assintomático, hipertensão controlada, exames laboratoriais normais, PCR, C3 e C4 normais, sem alterações hematológicas, EAS e função renal normais. Mantinha o uso de medicação anti-hipertensiva, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida e solumedrol mensais.

4 - DISCUSSÃO

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (IgG1) contra receptores de Linfócitos B CD20, causando depleção dessas células por apoptose ou citotoxicidade dependente de anticorpos ou complemento. Originalmente utilizado para o tratamento de Linfomas não Hodgkin de células B, apenas nos últimos anos o rituximabe passou a ser utilizado para o tratamento de doenças auto-imunes, tendo em vista a importância das células B na patogênese destas doenças (12).

Trabalhos recentes têm confirmado o papel do rituximabe no tratamento de diversas manifestações do LES, com melhora nos parâmetros clínicos como artrite, serosite, alterações renais, anemia hemolítica, plaquetopenia e parâmetros sorológicos, além da melhora dos indicadores de atividade de doença, como função renal e níveis séricos de auto anticorpos, permitindo reduzir ou suspender medicações como corticosteróides e imunossupressores (12 e 14). Conseguiu-se reduzir a dose de manutenção de corticóides de 79 mg/m² para 13mg/m² após a terapia com rituximabe (15).

Tratamentos otimizados e individualizados já podem ser tentados seguindo análises de contagem de células B e seus diferentes fenótipos; o mais relevante é avaliar a predominância de células transicionais e contagens de valores de células *natural killer*. Os níveis de células B transicionais antes do tratamento parecem indicar o tempo de permanência da doença em remissão da sua atividade. Quando estes níveis são elevados, o retorno destas células é precoce (< 24 semanas), e quando são baixos, o retorno ocorre tardiamente (>24 semanas) (16).

Em crianças os níveis de células transicionais são maiores do que em adultos, e este número tende a diminuir com o aumento da idade. Estas células parecem ser mais suscetíveis à seleção negativa e à indução de tolerância. A predominância destas células aponta para a possibilidade de tolerância ao tratamento com rituximabe (17).

Reduções no número e na função das células NK tem sido associado ao LES. Ocorreu aumento das células NK no período de recuperação das células B. Portanto, o número de células NK pode ser melhorado com a diminuição da atividade da doença.

Menores respostas clínicas ao rituximabe tem sido associadas com taxas de auto anticorpos aumentadas e níveis aumentados de BlyS (estimulador sérico de linfócitos B)(18).

Em uma coorte envolvendo casos graves e refratários ao tratamento convencional, 28% dos pacientes apresentaram reativação da doença em associação com a repopulação das células B, mas todos, exceto um caso, responderam ao retratamento (19).

Mesmo alcançando bons resultados, na maioria dos protocolos instituídos, o rituximabe é utilizado como droga adjuvante. Demonstrando que por melhor que seja sua ação, a terapêutica convencional não deve ser desprezada, pois a maioria dos casos tem boa resposta.

Na maioria dos estudos avaliados, representando uma amostra fiel da população, a maioria dos casos é do sexo feminino, o que talvez não demonstre com fidelidade o resultado do tratamento em homens, fato que demanda estudos adicionais para conclusões a este respeito.

Apesar das evidências clínicas acumuladas a cerca do uso do rituximabe nas doenças auto-imunes refratárias, a dose eficaz e segura a ser utilizada ainda é foco de experimentos. Um estudo piloto japonês utilizou dose-escalonada em pacientes com LES refratário, sendo administrado baixa dose ($100\text{mg}/\text{m}^2$), dose intermediária ($250\text{mg}/\text{m}^2$) e alta dose ($375\text{mg}/\text{m}^2$). Os parâmetros laboratoriais e clínicos foram devidamente analisados antes, durante e 12 meses após o emprego da rituximabe, obtendo os seguintes resultados: depleção total das células B foi alcançado com dose intermediária e alta; quando utilizado baixa dose, a remissão da doença foi parcial; o decréscimo de células B (CD 19+, CD 21+, CD 40+ e BR3+) continuou por até seis meses após o uso do rituximabe; efeitos colaterais decorrentes da imunossupressão (nasofaringite, pneumonia, candidíase) foram relatados em 50% dos pacientes (20).

A disseminação do emprego do rituximabe não se ateve somente no tratamento das desordens imunológicas, mas também nas complicações adquiridas destas patologias. Um relato de caso de Madri/Espanha revelou o emprego do rituximabe em paciente com Síndrome de Sjögren que desenvolveu deficiência do fator C1 do complemento e angioedema persistente, sendo administrado o rituximabe com sucesso terapêutico (21).

5 – CONCLUSÃO

No caso apresentado, o uso do Rituximabe promoveu grande êxito após várias medidas terapêuticas refratárias. Alcançar um bom resultado no tratamento de pacientes com LES de difícil controle pode ser o início de um processo que avalie também os riscos do uso de uma nova terapêutica em crianças. Isto requer uma análise que envolva acompanhamento em longo prazo, possibilitando concluir quais os efeitos do rituximabe sobre o crescimento, desenvolvimento, fertilidade e possível malignidade na vida adulta. A padronização definitiva depende de estudos controlados com um número grande de pacientes.

O Rituximabe tem sido utilizado em alguns casos de LES e LESJ, refratários aos tratamentos convencionais, com resultados satisfatórios, mudando o curso de evolução da doença. A depleção de células B, a redução das possíveis complicações e a promoção da remissão da atividade da doença, têm sido os principais benéficos. Os efeitos colaterais relatados até o momento são quadros infecciosos controláveis, devido ao efeito imunossupressor promovido.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CECIL. **Textbook of medicine**. 22. ed. Atlanta: Sanders, 2004. 2 v. p. 1660 - 1662.
2. GEOFFREY H., ROBERT R.G., et al: **Association of Sistemic Lupus Eritematous with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX**. New England 2008; 358:900-909.
3. CECIL. **Textbook of medicine**. 22. ed. Atlanta: Sanders, 2004. 2 v. p. 1662 - 1663.
4. CECIL. **Textbook of medicine**. 22. ed. Atlanta: Sanders, 2004. 2 v. p. 1663.
5. CECIL. **Textbook of medicine**. 22. ed. Atlanta: Sanders, 2004. 2v. p. 1660.
6. HARRISON. **Medicina interna**. 16. ed. Rio de Janeiro:Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., 2006. 2 v. p. 2061 - 2064.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2007. p. 1933.
8. NELSON. **Textbook of pediatrics**. 17. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 856.
9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2007. p. 1933 .
10. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2007. p. 1939 - 1940.
11. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SLEDAI) <www.rheumatology.org> Acesso em 07 de maio de 2008.
12. HENNESSY B.T., HANARAN E.D., DALY PA. **Non-Hodkin lymphoma**: na update. Lancet Oncol 2004;5:341-353.
13. LEANDRO M.J., EDWARS J.C., EHRENSTEIN M.R., CAMBRIDGE G., ISENBERG D.A.: **B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus erythematosus**. Arthritis Rheum 50: S447, 2004.
14. LOONEY R.J., ANOLIK J.H., CAMPBELL D. et al: **B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus**: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthritis Rheum 50: 2580-9, 2004.
15. OBIOMA N., CAROLYN L.A., et al: **Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus**. Pediatric Nephrology 2008; 23:413-419.
16. JENNIFER A.S., JENNIFER K., et al: **A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20)**: Factors associated with B lymphocyte recovery. Clinical Immunology 2008;126:282-290.

17. CHUNG J.B., WELLS A.D., ADLER S., et al: **Incomplete activation of CD4 T cells by antigen-presenting transitional immature B cell:** implications for peripheral B and T cell responsiveness, *J. Immunol.*2003, 171, 1758-1767.
18. CAMBRIGDE G., INSEBERG D.A., et al: **B cell depletion therapy in SLE:** relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis* on line 2007. Sem paginação. <www.ard.bmj.com> Acesso em 07 de maio de 2008.
19. JENNIFER A.S., JENNIFER K., et al: **A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20):** Factors associated with B lymphocyte recovery. *Clinical Immunology* 2008;126:282-290.
20. TAMIMOTO Y., HORIUCHI T., TSUKAMOTO H., et al: **a dose escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus.** *Rheumatology* 2008; 4:1-7.
21. SANCHEZ-CANO D., CALLEJAS-RUBIO J.L., et al: **Successful use of rituximab in acquired C1 inhibitor deficiency secondary to Sjögren's syndrome.** *Lupus* 2008; 17; 228.

7- ANEXO

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX
SELENA MODIFICATION**

Physicians Global Assessment

0	1	2	3
None	Mild	Med	Severe

SLEDAI SCORE

Check box: If descriptor is present at the time of visit or in the proceeding 10 days

Wt	Present	Description	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytooid bodies, retinal hemorrhages, serious exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other

			cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38°C. Exclude infectious cause
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm ³
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm ³ . Exclude drug causes.

TOTAL SCORE (Sum of eights next to descriptors marked present)

Mild or Moderate Flare <input type="checkbox"/>	Severe Flare <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 3 points	<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 12
<input type="checkbox"/> New/worse discoid, photosensitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever (SLE)	<input type="checkbox"/> New/worse CNS-SLE Vasculitis Nephritis Myositis Pk < 60.000 Home anemia: Hb <7% or decrease in Hb > 3% Requiring: double prednisone Prednisone >0.5 mg/kg/day hospitalization
<input type="checkbox"/> Increase in Prednisone, but not to >0.5 mg/kg/day	<input type="checkbox"/> Prednisone >0.5 mg/kg/day
<input type="checkbox"/> Added NSAID or Plaquenil	<input type="checkbox"/> New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
<input type="checkbox"/> ≥1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	<input type="checkbox"/> Increase in PGA to > 2.5