

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS SA KASNIM POČETKOM BOLESTI

Aleksandra Tomić Lučić

*Centar za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“,
Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac***LATE-ONSET SYSTEMICUS LUPUS ERITHEMATOSUS**

Aleksandra Tomic Lucic

*Center for Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Internal Clinic, Clinical centre “Kragujevac”, Faculty of
Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia***APSTRAKT**

Smatra se da sistemski eritemski lupus (SLE) sa početkom u starijim godinama života, posle 50. godine, ima drugačiji klinički tok, sa neprimetnim početkom bolesti i veoma nespecifičnim prvim manifestacijama oboljenja. Incidenca lupusa sa početkom u starijim godinama života iznosi 12–20% od svih bolesnika sa SLE. Atipična klinička slika, nespecifične inicijalne kliničke manifestacije i mala incidenca SLE u starijoj populaciji utiče na otežano postavljenje dijagnoze kod ovih bolesnika. Može se reći da uprkos manjem broju ozbiljnih kliničkih manifestacija SLE (nephritis, lupus centralnog nervnog sistema), kao i manjem stepenu aktivnosti bolesti, bolesnici sa kasnim početkom SLE imaju lošiju prognozu zahvaljujući većem broju udruženih oboljenja koja nastaju kao posledica starenja organizma, kao i duže ekspozicije kardiovaskularnim faktorima rizika. Njihova prognoza ne zavisi samo od osnovne bolesti, već i od kliničkog konteksta u kojem se ona pojavljuje. Neophodno je primenjivanje strategija koje smanjuju učestalost kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, patoloških fraktura, infekcija, kao i drugih komplikacija. Bolesnike, takođe, treba često kontrolisati, zbog većeg rizika od nastanka ireverzibilnih oštećenja.

Ključne reči: lupus eritematozni, sistemski; prognoza; mortalitet.

UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE) jeste hronična autoimuna bolest, koja ima multisistemski karakter, s velikim spektrom kliničkih i laboratorijskih manifestacija. Etiopatogenetski faktori koji mogu da utiču na razvoj SLE uključuju, pre svega, genetsku predispoziciju i faktore spoljašnje sredine – hormone, infektivne agense, hemijske i fizičke faktore koji su okidači početka oboljenja (1). Interakcija pola, hormonskog miljea i hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine modifikuje predispoziciju i kliničku ekspresiju bolesti. Genetskoj predispoziciji za SLE doprinose geni HLA klase II – DR2 i DR3, kao i geni koji kodiraju komponente komplemента C2 i C4. Pored toga, SLE je povezan sa urođenim deficitom C1q, C1r/s i C2. Smanjenje aktivnosti komplemента utiče na neutralizaciju i klirens autoantigena i stranih antigena, što može da poveća predispoziciju za nastanak SLE (1).

ABSTRACT

There is an assumption that the late-onset systemic lupus erythematosus (SLE), with the beginning after the age of 50, has a different clinical course, with an insidious start and non-specific first manifestations. The incidence of late-onset SLE is 12-20% of all patients with SLE. Atypical presentation, nonspecific initial clinical manifestations and smaller incidence of SLE in elderly population may contribute to the delayed diagnosis. It could be concluded that despite the less major organ involvement (nephritis, central nervous system), and more benign course of disease, late-onset SLE has poorer prognosis, because of the higher frequency of co-morbid conditions and higher organ damage, due to the aging and longer exposition to typical vascular risk factors. The prognosis depends not only on the disease per se, but on the clinical context in which it occurs. Strategies to reduce the occurrence of cardiovascular disease, osteoporosis, pathological fractures, infections and other forms of damage should be aggressively implemented particularly in the late-onset patients, and they have to be closely followed because they are more susceptible to damage in long-term follow-up.

Key words: lupus erythematosus, systemic; prognosis; mortality.

Deficitarni imunoregulatorni mehanizmi, kao što je klirens apoptoznih ćelija i imunskih kompleksa, značajno doprinose razvoju SLE. Gubitak imunske tolerancije i pojačano opterećenje antigenima, neumerena aktivnost CD4 limfocita, smanjena B ćelijska supresija i pomeranje imunskog odgovora iz Th1 u Th2 profil, dovodi do hiperaktivnosti B limfocita i povećanog stvaranja patogenih antitela.

U toku starenja organizma imuni sistem prolazi kroz kontinuirane morfološke i funkcionalne promene, gubeći sposobnost da se uspešno brani od stranih patogena, a za razliku od toga povećava se odgovor na autoantigene (2). Kod pripadnika zdrave starije populacije povećava se učestalost antinuklearnih antitela (ANA) i reumatoidnih faktora (RF). U toku starenja nivo serumskih citokina i reaktanata akutne faze povećava se 2–4 puta. Medijatori inflamacije (proinflamatorni citokini, histamin, prostaglandini) verovatno predstavljaju vezu između

faktora spoljašne sredine, infekcija i fizioloških promena u procesu starenja (3, 4). Ove promene mogu da utiču na pojavu atipičnog toka bolesti kod starijih, kao i na pojavu drugih autoimunih inflamatornih bolesti.

Cilj rada bila je evaluacija najčešćih kliničkih manifestacija i imunoseroloških karakteristika sistemskog eritemskog lupusa sa kasnim početkom bolesti, što bi doprinelo ranijem postavljanju dijagnoze, kao i ranom prepoznavanju komplikacija koje utiču na lošiju prognozu i ishod bolesti kod bolesnika sa kasnim početkom oboljenja.

SLE SA KASNIM POČETKOM

Epidemiološki podaci

Od SLE najčešće oboljevaju žene u generativnom periodu, od treće do četvrte dekade života. Znatno ređe se klinička slika SLE ispoljava u kasnijoj životnoj dobi. Grupa bolesnika sa početkom oboljenja u/ili posle 50. godine spada u bolesnike sa kasnim početkom SLE (5,6). Prema navodima iz literature incidenca lupusa sa početkom u starijim godinama života iznosi 12–20% od ukupnog broja bolesnika sa dijagnostikovanom SLE (7). Predominacija bolesnika ženskog pola i dalje je očuvana, ali se odnos između žena i muškaraca smanjuje kod bolesnika sa početkom bolesti u starijim godinama života i iznosi – $\dot{Z} : M =$ od 1,9 : 1 do 9 : 1. Za razliku od toga, odnos između polova kod bolesnika sa ranim početkom bolesti je – $\dot{Z} : M =$ od 5,7 : 1 do 14,4 : 1 (6, 7). Utvrđeno je, takođe, da je početak bolesti u starijoj životnoj dobi češći kod pripadnika kavkaske populacije (6).

Kliničke manifestacije

Smatra se da SLE sa početkom u starijim godinama života ima drugačiji klinički tok, s neprimetnim početkom bolesti i veoma nespecifičnim prvim manifestacijama oboljenja. Početne kliničke manifestacije najčešće su nespecifične i uključuju: artralgijske, slabost, zamor, temperaturu, mijalgije, gubitak telesne težine i kognitivnih sposobnosti (7–9). Podaci iz literature koji se odnose na kliničke manifestacije SLE sa kasnim početkom veoma se razlikuju (tabela 1). Međutim, u većini studija je pokazano da je učestalost nefritisa, lupusa centralnog nervnog sistema (CNS) i kožnih manifestacija manja u grupi bolesnika sa kasnim početkom bolesti (6, 9–11). Za razliku od toga, u pojedinim studijama kožne, bubrežne i CNS manifestacije lupusa bile su podjednako zastupljene kod bolesnika sa kasnim početkom SLE kao i kod onih sa početkom bolesti u ranijim godinama života (12).

Prema navodima nekih autora u grupi bolesnika sa kasnim početkom bolesti može se zapaziti veća učestalost: serozitisa, plućnih manifestacija i udruženosti sa Sjogrenovim sindromom (13–15). Drugi autori navode veću prevalencu kardiovaskularnih, očnih i

muskuloskeletnih komplikacija, kao i maligniteta u grupi pacijenata sa početkom posle 50. godine (12). U većini istraživanja ističe se da je učestalost pojave neuropsihijatrijskih poremećaja, limfadenopatije, alopecije i fotosenzitivnosti znatno manja kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (9, 15, 16).

Imunoserološke karakteristike

Pozitivan imunofluorescentni test na ukupna antinuklearna antitela (ANA) jeste samostalni dijagnostički kriterijum za sve oblike SLE i svega je 1% pacijenata sa SLE ANA negativno (17). Međutim, veoma je niska specifičnost ANA antitela jer se javljaju i kod bolesnika s drugim sistemskim i autoimunim bolestima, kao i u slučaju infekcija i malignih bolesti. Za razliku od toga anti-dsDNK antitela imaju značajnu kliničku specifičnost za SLE, koja se kreće od 92–95%, što ih uvrštava u kriterijume za klasifikaciju SLE (17). Praćenje nivoa anti-dsDNK antitela u serumu značajno je za procenu aktivnosti i težine bolesti, kao i određivanje terapije. Anti-Sm antitela su visoko specifičan marker za SLE (17). Njihova specifičnost je oko 96%, ali je senzitivnost znatno manja – oko 40%. Pored toga, za postavljanje dijagnoze i praćenje bolesnika značajno je i određivanje antikardiolipinskih antitela, antitela na $\beta 2$ glikoprotein I, lupus antikoagulansa, anti-Ro, anti-La, anti-RNP antitela, kao i komponenti komplementa C3 i C4 (17).

SLE sa kasnim početkom razlikuje se po nekim imunoserološkim karakteristikama od SLE koji se manifestuje u mlađim godinama života. Pojedini autori navode veću učestalost RF faktora, anti-Ro i anti-La antitela, a manju učestalost hipokomplementemije, anti-Sm antitela i anti-RNP antitela kod pacijenata sa kasnim početkom bolesti (5, 10, 14, 16). Rezultati dosadašnjih ispitivanja kontradiktorni su u pogledu nivoa anti-DNK antitela. Naime, neki autori nalaze smanjenu učestalost anti-DNK antitela kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (14, 18, 19), dok drugi nalaze da nema razlike u učestalosti anti-DNK antitela između bolesnika sa kasnim i ranim početkom bolesti (8). Za razliku od toga, Padovan nalazi veću učestalost anti-DNK antitela kod bolesnika sa kasnim početkom SLE, ističući da ona nije u korelaciji s organskim komplikacijama SLE (5). Razlike u rezultatima pojedinih istraživanja mogu se objasniti: malim grupama pacijenata, varirajućom starosnom granicom za SLE sa kasnim početkom (50–65 godina), kao i variranjem u vremenu postavljene dijagnoze, etničkim razlikama između ispitanika, kao i različitim metodama primenjenim za određivanje nivoa antitela.

Aktivnost SLE i stepen oštećenja tkiva

Radi praćenja aktivnosti SLE, posledica hronične reverzibilne inflamacije i ireverzibilnih oštećenja u

Tabela 1. Kliničke i imunoserološke karakteristike SLE sa kasnim početkom

Autori	Smanjena učestalost	Povećana učestalost
Cervera (13)	Lupus egzantem Fotosenzitivnost Tromboze Artritis Nefritis Anti-La	Reumatoidni faktor Sjogrenov sindrom
Ward (15)	Alopecija Raynaud-ov fenomen Temperatura Lupus CNS Hipokomplementemija	Serozitis Inetsticialna bolest pluća Sjogrenov sindrom Anti-La
Boddaert (16)	Fotosenzitivnost Alopecija Vaskulitis kože Lupus CNS Limfadenopatija Nefritis Anti-RNP Anti-Sm Hipokomplementemija	Serozitis Plućne manifestacije Reumatoidni faktor
Formiga (11)	Nefritis Lupus CNS Kožne manifestacije Sledai skor	Serozitis
Lalani (10)	Nefritis Kožne manifestacije Citopenija Anti -Sm Anti-RNP Hipokomplementemija	Sledai skor
Lazaro (14)	Anti-DNK Hipokomplementemija	Artritis Serozitis Raynaudov fenomen Plućne manifest. Neuropsihijatriške manifest Anti-Ro Anti-La Reumatoidni faktor
Appenzeller (21)	Kožne manifestacije Artritis Anti-Ro Sledai skor	Raynaudov fenomen Hemolizna anemija Trombocitopenija Reumatoidni faktor SDI skor Mortalitet
Bertoli (6)	Nefritis Sledai skor	Neurološke manifestacije Sdi skor Mortalitet
Tomić Lučić (9, 23)	Kožne manifestacije Nefritis Lupus CNS	Sjogrenov sindrom Sdi skor
Maddison (12)	Poliartritis Alopecija Raynaud-ov fenomen Limfadenopatija Anti-RNP	Pulmonalne manifestacije Sjogrenov sindrom Anti-Ro Anti-La Reumatoidni faktor

kliničkom radu i istraživanjima se koristi više različitih indeksa i skala, kao što su: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI) (20).

Studije koje su pratile indekse aktivnosti SLE (BILAG, SLEDAI, SLAM-R, ECLAM) sa kasnim početkom i indeks oštećenja (SDI) pokazale su kontradiktorne rezultate. U nekim istraživanjima pokazalo se da je na početku bolesti, kao i u toku prve godine trajanja bolesti, SLEDAI skor nižih vrednosti kod bolesnika sa kasnim početkom oboljenja, što ukazuje na benigniji tok bolesti (11, 19). Za razliku od toga drugi autori nalaze veći indeks aktivnosti SLE kod bolesnika sa kasnim početkom bolesti (10).

Kumulativno oštećenje se procenjuje na osnovu SDI skora koji evaluira 12 organskih sistema, ali ne uzima u obzir razloge nastalog oštećenja, tako da one istovremeno mogu da predstavljaju manifestacije komorbiditetnih stanja, komplikacije primenjenog tretmana i/ili kliničke manifestacije samog SLE. Istraživanja pokazuju da je SDI skor kod bolesnika sa kasnim početkom SLE veći, čak i kod bolesnika sa malom aktivnošću bolesti (9, 19). SDI skor je najčešće povećan zbog stanja kao što su: katarakta, mišićna slabost, osteoporoza s vertebralnim frakturama, maligniteti, infarkt miokarda, što nije povezano sa SLE, već sa drugim komorbiditetnim stanjima. U novijim istraživanjima ističe se da je stepen kumulativnog oštećenja organa u direktnoj korelaciji sa starošću bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze, a mortalitet i morbiditet ovih bolesnika svakako je veći (6,21). Pokazalo se, takođe, da su hematološki poremećaji nezavisan prediktor većeg mortaliteta kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (21).

Dijagnoza SLE bazira se na postojanju kliničkih i laboratorijskih parametara prema ACR klasifikacionim kriterijumima (21). S obzirom na spor nastanak i često nespecifične manifestacije na početku bolesti i manju prevalencu SLE u starijoj populaciji, kasno postavljanje dijagnoze veoma je uobičajeno u toj grupi bolesnika (21). Interval od prvih manifestacija do postavljanja dijagnoze SLE znatno je duži kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (19–50 meseci) u odnosu na bolesnike sa početkom u mlađim godinama (5–24 meseca) (2, 5, 11, 23). Takođe, u kliničkoj praksi se kod ovih bolesnika često postavlja pogrešna dijagnoza. Prema podacima istraživanja, najčešće pogrešne dijagnoze bile su: polimialgija reumatika, reumatoidni artritis, osteoartroza, maligniteti, infekcije, a nešto ređe: primarni Raynaudov fenomen,

diskoidni lupus eritematozus, hronični aktivni hepatitis, fibrozirajući alveolitis, tuberkuloza, infektivni endokarditis, idiopatska trombocitopenična purpura, hronična renalna insuficijencija i fotodermatitis (2, 5, 7, 11, 21).

S obzirom na to da je reč o starijoj populaciji, tj. bolesnicima koji obično koriste različite farmakološke preparate, pojava lupusa izazvanog lekovima mora uvek da se uzme u obzir u diferencijalnoj dijagnozi (7). U lekove koji mogu da izazovu kliničku sliku lupusa spadaju: prokainamid, izoniazid, metildopa, karbamazepin, acebutalol, hidralazin, sulfosalazin, hlorpromazin itd. (7). Klinička slika lupusa izazvanog lekovima najčešće uključuje pojavu: artritisa, temperature, gubitka telesne težine, mialgija i plućnih manifestacija. Od seroloških analiza, ANA su pozitivna, kao i kod drugih oblika SLE (7). Za razliku od SLE sa kasnim početkom, kod lupusa izazvanog lekovima anti ds-DNK su negativana i nema hipokomplementemije (7).

Morbiditet, mortalitet i prognoza

Ranija istraživanja su pokazivala da bolesnici sa kasnim početkom SLE imaju veći stepen smrtnosti izazvan pogoršanjem osnovne bolesti (24). Međutim, s obzirom na poboljšanje rezultata lečenja bolesnika sa SLE poslednjih godina, zahvaljujući upotrebi imunosupresivne terapije, u kasnijim studijama ovaj rezultat nije potvrđen. Kao najčešći uzrok smrti bolesnika sa kasnim početkom SLE navode se infekcije (16, 25). Pored toga starenje organizma, produženo vreme izloženosti klasičnim kardiovaskularnim faktorima rizika, kao i upotreba kortikosteroida, udružena sa hroničnim inflamatornim procesom i često antifosfolipidnim antitelima dovode do ubrzane arterioskleroze kod bolesnika sa kasnim početkom SLE (26). S obzirom na to, kao udružena oboljenja koja dovode do povećane smrtnosti ovih bolesnika, u poslednjim istraživanjima, došla su do izražaja kardiovaskularna oboljenja i tromboembolije (9, 16, 23). Starost bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze SLE smatra se samostalnim faktorom rizika za povećanu smrtnost (27). Komorbiditetna stanja i konkomitantna terapija često smanjuju mogućnosti za lečenje bolesnika sa kasnim početkom SLE (9, 16, 22). Zabeležena je takođe i povećana učestalost neželjenih efekata imunosupresivnih lekova (9, 16, 23). Mogućnost unakrsnog delovanja lekova treba uvek uzeti u obzir, kao i sporedne efekte lekova i promenjenu farmakokinetiku i farmakodinamiku kod starijih pacijenata zbog poremećaja apsorpcije, distribucije, metabolizma ili ekskrecije lekova (14). Pored toga stariji bolesnici imaju često smanjenu atherencu za predložene metode administracije lekova, kao i greške u uzimanju terapije (27).

ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da SLE sa kasnim početkom ima atipičnu kliničku sliku, što utiče na otežano postavljenje dijagnoze kod ovih bolesnika i odlaže pravovremeno započinjanje odgovarajuće terapije. Uprkos manjem broju ozbiljnih kliničkih manifestacija SLE (nefritis, lupus CNS), kao i manjem stepenu aktivnosti bolesti i redim pogoršanjima osnovnog oboljenja, bolesnici sa kasnim početkom SLE imaju lošiju prognozu zahvaljujući većem broju udruženih oboljenja koja nastaju kao posledica starenja orgnizma, kao i duže ekspozicije kardiovaskularnim faktorima rizika To ima za posledicu veći stepen kumulativnog oštećenja tkiva koji se ogleda kroz SDI skor. Bolesnike sa kasnim početkom SLE treba pažljivo tretirati i pratiti u skladu sa visokim rizikom od smrtnog ishoda. Kod njih postoji veća podložnost oštećenjima vitalnih organa zbog prisustva drugih udruženih oboljenja, čestih infekcija, kao i neželjenih efekata imunosupresivne terapije. Kod njih prognoza ne zavisi samo od osnovne bolesti nego i od kliničkog konteksta u kojem se pojavljuje. Neophodno je primenjivanje strategija koje smanjuju učestalost kardiovaskularnih bolesti, tromboembolijskih stanja, osteoporoze, patoloških fraktura, infekcija i drugih komplikacija.

LITERATURA

1. Tsokos GC. Overview of cellular immune function in systemic lupus erythematosus. In: Lahita G, ed. Systemic lupus erythematosus. 4th ed. Amsterdam, Elsevier, 2004: 29–92.
2. Kammer GM, Mishira N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin N Amer* 2000; 26: 475–92.
3. Krabbe KS, Pedersen M, Brunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 687–99.
4. Tomić-Lučić A, Pantović S, Rosić G, Obradović Z, Rosić M. Histamine index and clinical expression of rheumatoid arthritis activity. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67: 286–9.
5. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735–41.
6. Bertoli AM, Alacron GS, Calvo-Alen J, Fernandez M, Vila LM, Reveille JD. LUMINA Study Group. systemic lupus erythematosus in multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical features, course and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580–7.
7. Rovensky J, Tuchynova A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmunity Rev* 2008; 7: 235–9.
8. Ramos-Casals M, Garcia-Carraso M, Brito MP, Lopez-Sonto A, Font J. Immunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12: 341–55.
9. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1053–58.
10. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38–44.
11. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjava F, Rivera A, Rujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *SLE Disease Activity Index*. *Lupus* 1999; 8: 462–5.
12. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 913–7.
13. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113–24.
14. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701–15.
15. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1226–32.
16. Aert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348–59.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
18. Belostocki KB, Paget SA. Inflammatory rheumatologic disorders in the elderly. *Postgrad Med* 2002; 111: 72–83.
19. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA. Age influences the clinical and serological expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1230–5.
20. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 27–32.

21. Appezeller S, Pereira DA, Colstallat LT. Greater accural damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long term follow-up study. *Lupus* 2008; 17: 1023–8.
22. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218–24.
23. Tomić Lučić A, Petrović R. Sistemski eritemski lupus-kasni početak, tok i ishod. *Acta Rheumatologica Belgradensia* 2011; 41(Supp 1): 89. US14. (apstrakt).
24. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1492–99.
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European working party on systemic lupus erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: comparison of early and late manifestations in cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
26. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2003; 349: 2399–406.
27. Manager K, Manager B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death end stage renal disease, and thromboembolic events in monoconcentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1065–70.