

Servicio Nacional de Reumatología - CIMEQ

Realidad, Incertidumbre y Reflexiones: Lupus Neuropsiquiátrico; presentación y discusión de 3 casos.

*Dres: Guibert Toledano Z. Marlene *; López Mantecón Ana M. **, Reyes Llerena Gil A. ***, Hernández Martínez A. ****, Molinero Rodríguez C. *****, Sotolongo García Yenia *****, Valladares Oliva Caridad *****.*

- * Especialista de Segundo Grado en Reumatología, Profesor Asistente de Medicina Interna en Reumatología.
- ** Especialista de Primer Grado en Reumatología.
- *** Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Reumatología, Profesor e Investigador Auxiliar.
- **** Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Reumatología, Profesor e Investigador Auxiliar
- ***** Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Segundo Grado en Reumatología.
- ***** Especialista de Primer Grado en Psiquiatría. Master en Psiquiatría Social.
- ***** Licenciada en Psicología. Master en Psiquiatría. Profesora adjunto a la Facultad de Psicología.

Resumen:

El Lupus Eritematoso Sistémico constituye una enfermedad crónica de base autoinmune la cual es capaz de agredir múltiples órganos y sistemas con grados variables de severidad y gravedad. El Sistema Nervioso Central puede ser blanco de esta afección y comportar un reto para los especialistas en el diagnóstico y manejo de estos pacientes sobre todo atendiendo a las necesidades tecnológicas, de laboratorio, y recursos terapéuticos para su atención integral. Se realiza un estudio prospectivo descriptivo de tres pacientes ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología con criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico según criterios del Colegio Americano de Reumatología. Estos pacientes son presentados a partir del interés que comporta la expresión clínica de manifestaciones propias del Sistema Nervioso Central con dificultades para el diagnóstico y enfoque terapéutico atendiendo a las posibilidades de cada centro para el manejo y evaluación de estos pacientes. Se realizan profundas reflexiones acerca de los elementos diagnósticos en el orden clínico, y evaluación terapéutica que sirvan de base a un enfoque racional ante casos complejos de esta entidad. Palabras claves: LES, Lupus neuropsiquiátrico.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multiorgánica con amplio espectro de manifestaciones clínicas (1). El compromiso del sistema nervioso central (SNC) lo cual es denominado con frecuencia lupus neuropsiquiátrico (LESNP), es una de las manifestaciones más importante de esta enfermedad (2).

Desde el primer reporte de estupor y coma en LES por Hebra y Kaposi en 1875 (3), una multitud de síndromes neuropsiquiátricos se han reportado en pacientes con lupus (4)(5).

En general estas manifestaciones pueden preceder el inicio de la enfermedad u ocurrir en el transcurso de esta (6) (7), pueden tener lugar en etapa de actividad de la misma o durante perio-

dos de quiescencia y pueden presentarse como un evento simple o como múltiples eventos neurológicos en un mismo individuo.

Los reportes sobre prevalencia del LESNP y de los distintos síndromes varían ampliamente, de manera que la definición y nomenclatura del mismo no está estandarizada lo cual limita, entre otras cosas, los diseños y conductos de las investigaciones (2), pero además, las prevalencias reportadas suelen variar sustancialmente en los diferentes estudios (8) (9) debido a las diferencias en la selección de los pacientes, diferentes criterios en cuanto al LESNP, diferencias en los tests neuropsicológicos usados y la ausencias de instrumentos diagnósticos estándar para las manifestaciones del SNC.

El objetivo de esta presentación es precisamente - analizar cómo, además de las disimilitudes antes señaladas, el abordaje diagnóstico y hasta terapéutico de nuestros pacientes puede agravarse en medios donde la posibilidad del estudio más integral se imposibilita y - demostrar la no existencia de coherencias y homogeneidad en el pensamiento de los reumatólogos ante casos como estos agudizándose lo antes expuesto.

Nuestra reflexión será a partir de la presentación y análisis clínico de 3 pacientes con diagnóstico de LESNP hospitalizados en el Instituto Nacional de Reumatología en el transcurso de este año 2002.

MATERIAL Y METODO

Hicimos un estudio retrospectivo-prospectivo de 3 de los casos hospitalizados en nuestro servicio con el diagnóstico de LES y síntomas neuropsiquiátricos en el transcurso del este año 2002, teniendo en cuenta, para este análisis, los siguientes parámetros:

- Criterios utilizados para el diagnóstico inicial de la enfermedad
- Tiempo de evolución del LES
- Síntomas neurológicos motivos de la hospitalización
- Antecedentes de eventos neuropsiquiátricos

- Elementos diagnósticos no clínicos empleados en todos los casos.

Para tal fin, algunos de los especialistas de reumatología de este servicio llevamos a cabo la revisión de historias clínicas y realizamos seguimiento a los casos de nuevo ingreso con previa homogeneidad de los aspectos a encuestar.

Caso Clínico N°1

Paciente MEA de 47 años de edad, blanca, profesional y madre de 2 hijas, que ya había sido valorada en otro centro hospitalario en el año 1999 por astenia, artralgia y anemia constatada, más el hallazgo de aumento de volumen de la glándula tiroidea. Por esta razón comienzan a estudiarla pensando en la posibilidad de un trastorno endocrino.

En abril del 2002 fue hospitalizada en dicho centro por lesiones en piel de la cara y escote, edemas, poliartritis, poliserositis y cambios en la conducta tales como: excitabilidad e irritabilidad.

Desde el punto de vista complementario las pruebas más relevantes en este caso fueron: EFP con hiperganmaglobulinemia, filtrado glomerular: 17.5 ml/min, factor reumatoideo positivo: 1 C 40, ANA: positivo, patrón homogéneo 5/6, proteinuria de 24h: 3.3g/l, ECO: derrame pericárdico, ultrasonido abdominal: hepatomegalia de 4 cms con patrón no homogéneo, Biopsia de riñón: no se realiza por dificultades anatómicas de la paciente, Biopsia de piel: atrofia epidérmica con degeneración de colágena y tejido elástico, TAC (1/07/02): atrofia cortical.

Por todo lo anterior se le realiza el diagnóstico de Lupus E. Sistémico con afectación neuropsiquiátrica. Inmediatamente inician Tto con bolos de metilprednisolona y posteriormente ciclofosfamida a razón de 600 mg/m² mensual por 3 meses.

En agosto del 2002, es admitida en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR) con astenia marcada, alopecia y fenómeno de Raynaud palmo-plantar de considerable magnitud, además de hemorragia subungueal en manos y pies,

más la presencia de livedo reticularis. En la primera semana de su ingreso presentó crisis de agitación psicomotora y agresividad con ausencia de vómito, cefalea previa ni rigidez de nuca y esto es interpretado como reaparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas y al interconsultarse con la guardia de Psiquiatría se determina tratarla con haloperidol más benadrilina y es cuando el grupo de trabajo decide administrar los bolos de metilprednisolona a razón de 1 g/día por 3 días, y seguidamente bolos de ciclofosfamida (1 g/semana hasta 3 y continuaron con 1 g al 10mo día para finalmente continuar con 1 g mensual además de los 60mg de prednisona diarios. Evolutivamente mejoraron las manifestaciones siquiátricas aunque con cierto enlentecimiento del pensamiento y depresión. Esto último provocó agregar, circunstancialmente, al tratamiento levomepromazina.

En su evolución posterior, exactamente a las 3 semanas la mejoría no fue del todo evidente ya que aunque la esfera psiquiátrica mejoró algo, mantuvo el fenómeno de Raynaud palmo-plantar muy pronunciado y la hemorragia subungueal en todos los dedos de manos y pies, por lo que se decide cambiar la prednisona por dexametasona a dosis equivalentes obteniéndose como respuesta mejoría no sólo de las manifestaciones psiquiátricas sino también de la vasculitis antes señalada. El seguimiento evolutivo de la actividad de la enfermedad y sobre todo el poder establecer el límite entre culpabilidad de la patología de base y personalidad base de la paciente no se pudo llevar a efecto por carecer de las posibilidades complementarias (antic. Anti-DNAs, complemento, antic. Anti-Pribosomal, etc), luego decidimos llevar a cabo la propuesta de la psiquiatra de realizar las pruebas neuropsicológicas por ser este el momento ideal de la paciente y repetirlas a los 6 meses del tratamiento. La paciente continúa hospitalizada.

Resultado de la 1ra prueba neuropsicológica: deterioro de todos los procesos cognitivos: conducta, pérdida del juicio, incoherencia del pensamiento, muy concreto y deterioro en el proceso de comprensión.

Caso Clínico N°2

Paciente NNP de 38 años de edad, blanca, ama de casa, hospitalizada en Julio / 1999 por artritis y poliserositis y tratada con altas dosis de prednisona. En este ingreso se detecta ANA + diagnosticándose como Lupus E. Sistémico.

En Junio del 2002 es admitida en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR) por polimenorrea, anemia y se le realiza un legrado diagnóstico que arrojó como resultado endometrio secretor. En el curso de este ingreso presenta neuralgia del trigémino y lesiones purpúricas en miembros inferiores, egresando con 20 mg de prednisona, azatioprina y el tratamiento específico para la neuralgia (lasser y vitaminoterapia).

En el mes de Julio ingresa con manifestaciones neuropsiquiátricas (psicosis) y recibe bolos con ciclofosfamida y 60 mg de prednisona teniendo una buena evolución.

El 14 de agosto/2002 inicia trastornos de conducta; ansiedad, muy preocupada, 2 días después crisis de agitación psicomotora lo que motiva interconsulta con la guardia de Psiquiatría indicándosele haloperidol. El 17 de agosto/2002: crisis de agitación, agresividad, habla constantemente pero no responde a lo que se le pregunta, alucinaciones auditivas y además de la valoración psiquiátrica se le puso tratamiento con metilprednisolona, 3 bolos, y luego 1g de ciclofosfamida, el 23 de agosto, y por no evidencia de mejoría se pone tratamiento con Ictaglobín (400mg/kg/día) por 5 días. La punción lumbar y el Fondo de ojo fueron normales. El 28 de agosto, ya la paciente coopera con el interrogatorio, mejoran las ideas delirantes así como las alucinaciones (que disminuyen) e igualmente la desorientación en tiempo; reconoce a los médicos y familiares, pero el lenguaje se mantiene lento. Se observa además que la paciente mueve constantemente los objetos de su lugar. Ya el 3 de Septiembre, mantiene alucinaciones que le dan temor, desconfianza hacia desconocidos y movimientos lentos.

El grupo de trabajo interpreta todo esto

como un Síndrome antifosfolipídico secundario a LES que posiblemente esté provocando infartos cerebrales y se pone tratamiento con pequeñas dosis de aspirina y heparina, que al poco tiempo es cambiada por Warfarina con el objetivo de eliminar la vía parenteral y abrir vía oral. Al realizársele Tiempo de Protrombina se decide aumentar la warfarina a dosis terapéutica.

En general y hasta la actualidad se la han puesto 5 bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida E.V. mensual.

La paciente ha mejorado en el entendido de que responde bien al interrogatorio, ya no existen alucinaciones y se encuentra ubicada en tiempo, espacio y persona.

Exámenes complementarios de Julio: Hb. 10,4, eritrosedimentación: 66, ICC: positivos (0,056), PCR: 0,21 mg/l, debut de diabetes con varias glicemias alrededor de 10mmol/l, EFP: aumento de las alfa2 globulinas, Rx de tórax: negativo, TAC de cráneo (11/9/02): negativo, EEG: normal, punción lumbar: negativo en cuanto a células, proteínas y no sepsis. El segundo análisis de ANA fue negativo.

Caso Clínico N°3

Paciente TMM de 23 años de edad, blanca, trabajadora, diagnosticada de LES desde los 18 años por haber presentado artritis, rash malar, fotosensibilidad, úlceras orales, trombocitopenia y ANA + (año 1999), y que en el transcurso de los meses estuvo quejándose por epigastralgia e hipo constante lo cual mejoraba algo con drogas procinéticas y antiácidos.

En el mes de abril de 2002 comienza a presentar trastorno de conducta: comienza a pedir comida a personas de su centro laboral, a buscar alimentos en los latones de basura cerca de la casa y a presentar alucinaciones transitorias. Por estas razones es hospitalizada en el SNR en Mayo de ese mismo año donde se constata: ansiedad, excitación, desorientación en espacio y pérdida de memoria agregándose a esto incontinencia urinaria y polidipsia desmedida e inexplicable. Esto a

que se le efectuara a la paciente una evaluación endocrina exhaustiva que permitió descartar patología como diabetes mellitus y diabetes insípida, se constató un ciclo ovulatorio normal, FSH Y LH normales ANA (segunda ocasión) e ICC negativos, velocidad de sedimentación globular 76 mm/h prolactina aumentada (60.5 mmol/l). Fue valorada por urología sin existir explicación para esto y la TAC de cráneo fue normal. En estos momentos fue imposible la realización de tests inmunológicos tales como: ANTI-DNAs, complemento, anticuerpos antineuronales, etc). No obstante y bajo la sospecha de un LESNP decidimos poner tratamiento con dosis altas de prednisona (60 mg/día) y esperar resultado. En el transcurso de 2 semanas la mejoría no fue muy evidente ya que se continuaba observando elementos de cambio de conducta incluida la agitación, cantar alto en sala, pedir alimentos a los pacientes, etc.

Una vez que se pudo proceder a la realización de pruebas psicométricas (junio/02), estas arrojaron un patrón esquizofrénico franco en una persona sin antecedentes previos de trastornos psiquiátricos. Una vez discutido en colectivo se llega a la conclusión de incluir bolos de ciclofosfamida (1 g/semanal X 3 semanas) para continuar con la misma dosis una vez al mes. Al 3er bolo se observó mejoría de la conducta de la paciente y en los meses subsiguientes la paciente fue volviendo a la normalidad. A los 3 meses las pruebas neuropsicológicas mejoraron ostensiblemente y el patrón antes señalado ya no se vislumbró.

DISCUSION

En la actualidad conocemos que la incidencia del LESNP es alta y que a pesar de esto; la diversidad de las presentaciones clínicas, las múltiples etiologías potenciales y la ausencia de pruebas diagnósticas específicas, hacen difícil el diagnóstico. (10). Esta problemática es uno de los obstáculos que los reumatólogos cubanos hemos enfrentado y con el inconveniente de la falta de

uniformidad en cuanto a los criterios y posibilidades paraclínicas para la evaluación de estos casos.

Los 3 casos presentados cumplían criterios para el diagnóstico de LES, los que fueron instalándose progresivamente en el tiempo excepto en el Caso #3 donde las manifestaciones fueron floridas desde el inicio.

El tiempo de evolución de los síntomas de la enfermedad fue de 3 años aproximadamente en los 3 casos llamando la atención que la aparición de la problemática neuropsiquiátrica fue antes de los 5 años de evolución del LES predominando síntomas difusos del sistema nervioso central como elemento común. Los síntomas clínicos de las manifestaciones neuropsiquiátricas difusas del LES usualmente son reversibles, pero se desconoce si el trastorno cerebral subyacente lo es también (11).

El comité ad hoc del ACR constituido por expertos en este tema y creado para obtener una nomenclatura standarizada de los síndromes neuropsiquiátricos en LES publicó además de lo anterior, recomendaciones para la evaluación del laboratorio e imagenología en esta área, brindando la definición de 19 síndromes primordiales (2). Esto ha sido un intento y punto de partida para facilitar el pensamiento médico en este aspecto ya que la falta de acuerdo en el abordaje diagnóstico – terapéutico es mundial y realmente hemos expuesto nuestra preocupación al respecto en otras ocasiones sobre todo a la luz de una investigación llevada a cabo en el Servicio Nacional de Reumatología donde se pesquisaron las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de LES en el transcurso de 10 años y al mismo tiempo se fue recepcionando los casos que iban ingresando en nuestro servicio. Este estudio abarcó el periodo comprendido entre 1988 – 1998 y fue publicado en el año 1999 (12). Aquí detectamos que de 454 casos hospitalizados en nuestro servicio en este periodo el 9.9% tuvieron disfunción neuropsiquiátrica y de ellos el 95.5 % correspondieron al sexo femenino. Estas son cifras

que no distan mucho de las reflejadas por otros autores.

Los procesos vinculados a la presencia de síndrome antifosfolípidos sugieren que no todas las manifestaciones de LES son de carácter inflamatorio y que síndromes tan disímiles como: Síndrome de Sneddon, Mielopatía transversa, Accidente cerebrovasculares y Corea pueden tener una etiología común (13).

Las proteínas ribosomales P0, P1, P2 de 38, 19 y 17 Kda respectivamente se encuentran localizados en la subunidad 60 de los ribosomas eucarióticos. Los anticuerpos anti-P ribosomal se han visto asociados a la psicosis lúpica lo cual fue reportado por vez primera por Bonfa et al (14). Ellos detectaron que 18 de 20 pacientes lúpicos (90%) con psicosis tenían anticuerpos séricos dirigidos contra la proteína P ribosomal y que los títulos de estos aumentaron en 2 pacientes con psicosis lúpica activa.

En este nuevo siglo, la identificación de anticuerpos hacia constituyentes de las células neuronales y anticuerpos antifosfolípidos así como de una neuroimagen potente tanto en el entendido de la estructura como de la función cerebral, abren nuevas posibilidades al entendimiento y manejo de los trastornos neuropsiquiátricos del LES (2), luego, se impone dirigir nuestros esfuerzos para disponer de estos recursos en casos como los presentados anteriormente. Estas observaciones fueron confirmadas ampliamente en un estudio de Schneebaum et al (15) pero refutadas por Teh et al (16) e Inverson (17). Un número llamativo de reportes han detectado la asociación de anticuerpos anti-P ribosomal y LESNP (18, 19, 20, 21), e incluso Tzioufas et al (22) halló que el 39.3 % de los pacientes con LES y manifestaciones neurológicas difusas psiquiátricas (71 %), epilepsia (75 %), tenían anticuerpos anti-P ribosomal. Observaciones como estas nos hacen reflexionar otra vez que además de la verdad indiscutible del papel de la clínica en el hacer diario, es igualmente importante tener la posibilidad de contar con tests para anticuerpos y los avances

de la imagenología, de este modo, se hubiera podido hacer el seguimiento correcto pre y post tratamiento de los casos antes reportados, es decir, estos recursos nos hubieran ayudado a interpretar mejor las manifestaciones psíquicas del Caso #1 así como la evaluación de la actividad real de su enfermedad, se hubiera evitado el paso de poner anticoagulación empíricamente y con ello las complicaciones que de esto se pueden derivar en el Caso #2 de haberse contado con técnicas para anticuerpos anticardiolipinas y cofactores y se hubiera facilitado el seguimiento de la magnitud del problema en el caso #3 delimitándose incluso si lo sucedido en la esfera endocrina guardaba relación realmente con actividad inmunológica de la enfermedad.

En la actualidad se ha dicho que la evolución experimentada por la tecnología en la imagenología para la detección de la estructura y función cerebral, tiene la potencialidad para ser reescrita la literatura sobre LESNP y podría convertirse en el Gold Standard para la clasificación de esta enfermedad. En realidad, ello se ha convertido en el Moderno "Diagnóstico Tisular" (2).

La mortalidad del LESNP ha disminuido en los últimos 5 años ya que de un 30.2% pasó a un 4% y esto se debe a las siguientes razones:

La posibilidad de un diagnóstico temprano, lo cual primó en los casos antes presentados aún en ausencia de otros recursos importantes para ello, La aplicación de anticuerpos, especialmente anticardiolipinas y anti-P ribosomal (que han sido los anticuerpos mejor caracterizados), y la tecnología avanzada en la imagenología cerebral.

Muchos autores están de acuerdo en que estos tres factores han alterado considerablemente el pronóstico del LESNP, luego, hemos partido de los 3 casos presentados al inicio como pretexto para abordar un tema tan álgico como este y como representación de lo que suele sucederle a todos los reumatólogos frente a pacientes como estos.

Los siguientes pasos en este sentido serían buscar un consenso de evaluación y tratamiento

de estos pacientes y brindar los suficientes argumentos como para lograr un futuro apoyo tecnológico en cuanto a tests de laboratorio fundamentales e imagenología.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Waterloo K., Omdal R., Husby G. et al. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five – years longitudinal study. *Rheumatology* 2002;41:411-415.
- 2- ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatry. Lupus Nomenclature. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
- 3- Hebra F., Kaposi M. On diseases of the skin including the exanthemata. Vol. IV. Tay W, editor/translator. London: The New Sydenham Society; 1875. p. 14-47.
- 4- Daly D. Central Nervous System in acute disseminated lupus erythematosus. *J. Nerv Ment Dis* 1945;102:461-4.
- 4- Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus : emerging concepts. Part I. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:940-50.
- 5- Ward MM, Studenski S. The time course of acute psychiatric episodes in SLE. *J Rheumatol* 1991;18: 535-9.
- 6- Van Dam AP, Wekking EM, Callewaert JA, Schipperjin AJ, Oomen HA, De Jong J, et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994; 14:57-62.
- 7- McCune WJ, Golbus J. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:149-67.
- 8- Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993;55:219-28.
- 9- Zhang Xuan, Dong Yi, Tang Fu-Lin, Zhang Fenchu. Central Nervous System Involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital – based study of 171 cases. *Journal of clinical*

rheumatology, vol. 5, #6, Dec., 1999.

10- G.P.Th. Bosma, M.J.Rood, A. H. Swiderman, T.W.J. Huizinga, and M. A. Van Buchem. Evidence of Central Nervous Damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 43 #1 January 2000, pp 48-54.

11-Guibert Toledano Z. M. , Reyes Llerena Gil A., Hernández Martínez A. López Cabreja G. , Torres Moya R. Lupus Neuropsiquiátrico. Resultados y Experiencias de diez años de trabajo en el Servicio Nacional de Reumatología. Vol. # 1, Año #1 RNPS: 0401, pp. 10 – 14.

12- Brey R.L., Gharavi A.E., Lockshin M.D.. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:833-50.

13- Bonfa E., Golombek S.J., Kaufman L.D., Skelly S. Weissbacc H., Brot N. And Elkon K.B. (1987) "Association between lupus psychosis and anti – ribosomal P protein antibodies". *N. Engl. J.Med.* 317, 265-271.

14- Schneebaum A.B., Singleton J.D., West S.G., Blodgett J.K., et al : "Association of psychiatric manifestation with antibodies to ribosomal P protein in systemic lupus erythematosus", *Am J. Med.* 90, 54 – 62.

15- Teh L.S. and Isenberg D.A. (1994): "

Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. " *Arthritis Rheum.* 37; 307 – 315.

16- Iverson G.L.(1996) "Are antibodies to ribosomal P protein a clinically useful predictor of neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus", *Lupus* 5, 634 – 635.

17- West S. G. , Wener M.H., and Kotzin B.L. (1995) "Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10 yr prospective study on the value of diagnostic test", *Am.J.Med.* 99, 153 – 163.

18- Mathy J.P., Baum R. And Toh B. H. (1980) "Autoantibody to ribosomes and systemic lupus erythematosus". *Clin. Exp. Immunol.* 41, 73 – 80.

19- Tzioufas A.G., Tzortzakis N.G., Panou-Pomonis E., et al.- "The clinical relevance of antibodies to ribosomal P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations : a large cohort of consecutive patients with active central nervous system involvement" *Ann. Rheum. Dis.* 59, 99 – 104.

20- Caponi L., Pegoraro S., Di Bartolo V., Rovero P., Revoltella R. and Bombardieri S. (1995) "Autoantibodies directed against ribosomal P proteins: use of multiple antigen peptide as the coating agent in ELISA", *J. Immunol. Meth.* 179, 193 – 202.