

# Η ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ

Παναγιώτης Αθανασίου  
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται σε νοσήματα στα οποία συμμετέχουν 3 κύριοι τύποι παθολογικών συστατικών του αίματος, πρωτεΐνες, αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα. Μελέτες έχουν δείξει επωφελή αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Οι μελέτες αυτές έδειξαν απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων, βελτίωση της λειτουργίας των φαγοκυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και απομάκρυνση κυκλοφορούντων παραγόντων υπεύθυνων για τη δυσλειτουργία των ανοσορρυθμιστικών Τ κυττάρων. Ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη νεφρίτιδα του λύκου μόνο κατά τους πρώτους 6 μήνες. Τα πλέον μακροχρόνια αποτελέσματα δεν είναι απόλυτα θετικά. Τα δεδομένα που σχετίζονται με τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε άλλες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ προέρχονται από σποραδικές αναφορές περιπτώσεων και μη ελεγχόμενες μελέτες. Στο ΣΕΛ η πλασμαφαίρεση που ακολουθείται από κυκλοφωσφαμίδη φαίνεται να έχει καλά πρώιμα αποτελέσματα, αλλά τα αποτελέσματα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απογοητευτικά. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένες περιπτώσεις σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

**Λέξεις ευρητηρίου:** συστηματικός ερυθματώδης λύκος, νεφρίτιδα του λύκου, πλασμαφαίρεση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αφαίρεση πλάσματος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1914 από τους Abel et al<sup>1</sup>. Στην τρέχουσα θεραπευτική πρακτική στην πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται τεχνολογία που βασίζεται είτε στη φυγόκεντρο είτε στην τεχνολογία που βασίζεται σε μεμβράνες για να διαχωρίσει το πλάσμα από το όλο αίμα. Όταν το πλάσμα αφαιρείται, αντικαθίσταται συνήθως από διάλυμα ανθρωπείας λευκωματί-

νης ή φρέσκο παγωμένο πλάσμα. Η ανταλλαγή 1 μοναδας όγκου πλάσματος αφαιρεί περίπου 65% του ενδοαγγειακού συστατικού<sup>2</sup>.

Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί:

- 1) Αφαίρεση κυκλοφορούντων παθογόνων παραγόντων. Παθολογικοί κυκλοφορούντες παράγοντες όπως τα αυτοαντισώματα (αντι-DNA αντισώματα, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα), κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και κυτταροκίνες<sup>3</sup> μπορεί να απομακρύνονται και αυτός είναι πιθανότητα ο κύριος μηχανισμός δράσης.
- 2) Η βελτίωση της ανοσορρύθμισης και της λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Το φαγοκυτταρικό σύστημα των μονοκυττάρων θα μπορούσε να αποκλείεται από υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Η απομάκρυνση των συμπλεγμάτων αυτών με την πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να απομακρύνει αυτό τον αποκλεισμό και να βελτιώνει τη σπληνική λειτουργία.
- 3) Πιθανή επίδραση στις υποομάδες των Τ κυττάρων. Με την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων παραγόντων η πλασμαφαίρεση θα μπορούσε να επιδρά στις υποομάδες των Τ κυττάρων.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε αύξηση της αναλογίας των Τ βοηθητικών κυττάρων που είναι θετικά στην ιντερφερόνη-γ, ενώ η αναλογία των CD4 θετικών κυττάρων που εκφράζουν ιντερλευκίνη-4 και ιντερλευκίνη-10 ήταν ελαττωμένη, μετά πλασμαφαίρεση που έγινε σε 8 ασθενείς με ενεργό συστηματικό ερυθματώδη λύκο<sup>4</sup>.

## ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Η πλασμαφαίρεση προσφέρει τη δυνατότητα απομάκρυνσης μορίων διαφορετικού μοριακού βάρους που έχουν συγκεντρωθεί στον ενδοαγγειακό χώρο. Υπό ιδανικές συνθήκες αυτό υποδηλώνει ότι τα μοριακά συστατικά των πα-

θογόνων παραγόντων είναι γνωστά, ότι η ενδοαγγειακή και εξωαγγειακή κατανομή τους είναι γνωστή και ότι ορισμένα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά το ρυθμό σύνθεσής τους, την κινητική της διάχυσής τους διαμέσου των τριχοειδικών μεμβρανών και την ελάχιστη ποσότητα που πρέπει να απομακρυνθεί για να παρατηρηθεί μια ικανή απάντηση. Ατυχώς, τα δεδομένα αυτά δεν είναι καλά γνωστά στις περισσότερες περιπτώσεις. Ο όγκος και η συχνότητα της ανταλλαγής των συστατικών του αίματος εξαρτώνται κατά μεγάλο ποσοστό από τη νόσο που αντιμετωπίζεται και την απόκριση του συγκεκριμένου ασθενούς. Ένας μείζων στόχος στην αντιμετώπιση οξειών καταστάσεων είναι η άμεση θεραπευτική ανταπόκριση. Έτσι, τα περισσότερα κέντρα σταματούν την πλασμαφαίρεση μετά από 3 ως 4 συνεδρίες, εάν η βελτίωση δεν είναι εμφανής. Μελέτες σχετικά με τη χρήση πλασμαφαίρεσης σε οξείες καταστάσεις όπως η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η κυψελιδική αιμορραγία έχουν αναφέρει βελτίωση σε 24 ως 72 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>5,6,7</sup>.

#### ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ

Το 1976, οι Jones et al πρότειναν κατ' αρχήν την πλασμαφαίρεση σαν μια νέα πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με βαρύ οξύ ΣΕΛ, ανθεκτικό σε άλλες μορφές θεραπείας<sup>8</sup>. Τέσσερις από οκτώ ασθενείς είχαν σημαντική βελτίωση στις ορολογικές ενδείξεις του ενεργού ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένης της ελάττωσης των αυξημένων επιπέδων κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων.

Λίγες ακόμη μελέτες έδειξαν επωφελή αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης στο ΣΕΛ. Ειδικότερα οι μελέτες αυτές έδειξαν απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων, βελτίωση της λειτουργίας των φαγοκυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, και τη δυναμική απομάκρυνση κυκλοφορούντων παραγόντων υπεύθυνων για τη δυσλειτουργία των ανοσορρυθμιστικών Τ κυττάρων<sup>9</sup>. Με βάση αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η πλασμαφαίρεση φάνηκε μια λογική επιλογή για τη νεφρίτιδα του λύκου, αλλά τα αποτελέσματα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν απογοητευτικά.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 και τις αρχές της δεκαετίας του 1990 δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες σε ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου που αντιμετωπίστηκαν με πλασμαφαίρεση<sup>10,11</sup>. Αν και τα αποτελέσματα ήταν θετικά, οι μελέτες δεν ήταν ελεγχόμενες, ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και η παρακολούθηση ήταν βραχεία.

Το 1992 η Ομάδα Μελέτης της Νεφρίτιδας του Λύκου (Lupus Nephritis Collaborative Study Group) δημοσίευσε τα αποτελέσματα ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της προσθήκης πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία με πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος<sup>12</sup>. Ογδόντα έξι ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου τύπου III, IV και V κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα θεραπείας με πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη ή σε ομάδα πλασμαφαίρεσης (πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη και πλασμαφαίρεση). Η πλασμαφαίρεση διεξήγето 3 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και η θεραπεία με φάρμακα ήταν σταθερή. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 136 εβδομάδες. Αν και οι ασθενείς που υπεβάλλοντο σε πλασμαφαίρεση είχαν ταχεία ελάττωση των επιπέδων των αντι-dsDNA αντισωμάτων, των ανοσοσυμπλεγμάτων και των επιπέδων των κρυσφαιρινών, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην κλινική έκβαση. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε σχέση με την επιβίωση, τη νεφρική ανεπάρκεια, τον αριθμό των νεφρικών και εξωνεφρικών εξάρσεων ή το ρυθμό ελάττωσης της απέκκρισης πρωτεΐνης στα ούρα. Τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν όταν οι ασθενείς ανασκοπήθηκαν μετά από εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης μέχρι 277 εβδομάδες.

Η παρατήρηση ότι σε μερικές περιπτώσεις τα επίπεδα των αντισωμάτων αυξάνονταν λίγο μετά την πλασμαφαίρεση, που εμφανιζόταν εκ παραλλήλου με κλινική έξαρση, έδωσε αφορμή να εμφανισθεί η ιδέα του συγχρονισμού της πλασμαφαίρεσης με επακόλουθη θεραπεία με ώση υψηλής δόσης κυκλοφωσφαμίδης<sup>13</sup>. Η λογική πίσω από αυτή την αντιμετώπιση είναι ότι η πλασμαφαίρεση απομακρύνει ευθέως τα αυτοαντισώματα επιτρέποντας τους κυτταρικούς κλώνους να πολλαπλασιασθούν ταχέως. Η έγχυση κυκλοφωσφαμίδης προλαμβάνει τον κλωνικό πολλαπλασιασμό και την επακόλουθη άνοση απόκριση.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με τη χρήση συγχρονισμένου πρωτοκόλλου σε ασθενείς με παραγωγική νεφρίτιδα του λύκου<sup>14,15</sup>. Στην πρώτη μελέτη 18 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 6 ώσεις ενδοφλεβίου κυκλοφωσφαμίδης σε διάστημα 8 μηνών μαζί με πρεδνιζολόνη, ή 3 ημερήσιες πλασμαφαίρεσεις πριν από κάθε ώση κυκλοφωσφαμίδης<sup>14</sup>. Σε κάθε ομάδα 2 από τους 9 ασθενείς εμφάνισαν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και 3 από τους 9 ασθενείς εμφάνισαν ύφεση της νεφρικής νόσου στους 24 μήνες. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων δεν ήταν σημαντικές. Η δεύτερη μελέτη συμπεριελάμβανε 28 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε συγχρονισμένη θεραπεία (πλασμαφαίρεση

ακολουθούμενη από ώση κυκλοφωσφαμίδης 750 mg/m<sup>2</sup>, επαναλαμβανόμενη μηνιαία για 6 μήνες) ή σε μηνιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης στην ίδια δόση<sup>15</sup>. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4 έτη. Κατά το τέλος της 6μηνιαίας περιόδου θεραπείας ένας στατιστικά σημαντικός αριθμός ασθενών στην ομάδα ασθενών με πλασμαφαίρεση+κυκλοφωσφαμίδη (9/12) ήταν σε πλήρη ύφεση σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε μόνο κυκλοφωσφαμίδη (5/16) ( $p < 0.02$ ). Κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων.

Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ, αλλά τα περισσότερα από τα δεδομένα προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων και μη ελεγχόμενες μελέτες.

Η πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία είναι μια σπάνια αλλά καταστροφική επιπλοκή του ΣΕΛ<sup>16</sup>. Αρκετές αναφορές σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στην πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία έχουν δημοσιευθεί. Ενώ οι μελέτες αυτές δείχνουν εμφανές βραχυπρόθεσμο όφελος, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν αποκάλυψε σημαντικό όφελος από την πλασμαφαίρεση στην επιβίωση των ασθενών.

Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί οξεία ελάττωση του αντιπηκτικού του λύκου και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στην κυκλοφορία στο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ανάνηψη από το σύνδρομο έχει αναφερθεί μέχρι και σε 70% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό αντιπηκτικής αγωγής, στεροειδών, πλασμαφαίρεσης ή ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης<sup>17</sup>. Η ακριβής συμβολή της πλασμαφαίρεσης στη συνδυασμένη θεραπεία είναι ασαφής, αλλά η ελάττωση του τίτλου των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων συσχετίζεται με την ελάττωση του κινδύνου θρόμβωσης.

Έχει ανακοινωθεί ότι η πλασμαφαίρεση έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στην ιδιοπαθή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας που σχετίζεται με το ΣΕΛ<sup>18</sup>, σε απλαστική αναιμία<sup>19</sup> όπως και στο νεογνικό λύκο.

#### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Αν και η πλασμαφαίρεση γενικά είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν σε 10 ως 20% των ασθενών<sup>13</sup>. Μπορεί να ταξινομηθούν σε αυτές που σχετίζονται με τον εξοπλισμό και τη διεργασία της πλασμαφαίρεσης. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον εξοπλισμό και που μπορεί να

είναι μείζονες συμπεριλαμβάνουν την αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, την υπερθέρμανση του αίματος και τη μη ακριβή χορήγηση αντιπηκτικού και/ή υγρών αντικατάστασης του όγκου του πλάσματος. Οι πιο συχνές επιπλοκές που σχετίζονται με τη διεργασία είναι η παροδική υπόταση, οι αλλεργικές αντιδράσεις, η υπασβεστιαμία που σχετίζεται με τη χορήγηση κιτρικού, η ανισορροπία υγρών και τα προβλήματα που σχετίζονται με την ανάγκη πρόσβασης σε αγγεία, η παροδική ελάττωση των παραγόντων της πήξης που μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία ή θρόμβωση μέσω απομάκρυνσης της αντιθρομβίνης III. Ακόμη, μπορεί να υπάρχει δυνητικός κίνδυνος μετάδοσης νοσημάτων όταν χρησιμοποιείται νωπό κατεψυγμένο πλάσμα σαν υγρό αντικατάστασης. Θάνατοι από πλασμαφαίρεση αναφέρονται με συχνότητα εκτιμώμενη σε 0.05% ανά συνεδρία.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία στη νεφρίτιδα του λύκου μόνο κατά τους πρώτους 6 μήνες. Τα πλέον μακροχρόνια αποτελέσματα δεν είναι απόλυτα θετικά. Τα δεδομένα που σχετίζονται με τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε άλλες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ προέρχονται από σποραδικές αναφορές περιπτώσεων και μη ελεγχόμενες μελέτες. Συμπερασματικά, στο ΣΕΛ η πλασμαφαίρεση που ακολουθείται από κυκλοφωσφαμίδη φαίνεται να έχει καλά πρώιμα αποτελέσματα, αλλά τα αποτελέσματα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απογοητευτικά. Για το λόγο αυτό η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένες περιπτώσεις σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο.

#### ABSTRACT

##### Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Plasmapheresis is used in diseases in which 3 main types of abnormal blood constituents are involved, plasma proteins, antibodies and immune complexes. Studies have shown beneficial results of plasmapheresis in systemic lupus erythematosus (SLE). These studies have shown removal of immune complexes, improvement of reticuloendothelial system phagocyte function and potential

removal of circulating factors which are responsible for the dysfunction of immune regulatory T cells. Controlled studies have shown the beneficial effects of plasmapheresis combined with immunosuppressive therapy in lupus nephritis only during the first 6 months. Long-term results are not clearly positive. Data related to the use of plasmapheresis in many potentially life threatening complications of SLE come from case reports and uncontrolled studies. Plasmapheresis in SLE followed by cyclophosphamide seems to have good early results, but the results from long-term follow up are disappointing. Plasmapheresis may be used in limited cases in patients with systemic lupus erythematosus.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, plasmapheresis

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1914, 5: 275-316.
2. Campion EW. Desperate diseases and plasmapheresis. *N Engl J Med* 1992, 326: 1425-1427.
3. Harada T, Myazaki M, Ozono Y, et al. Therapeutic apheresis for renal diseases (editorial). *Ther Apher* 1998, 2: 193-198.
4. Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmas P, et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 2002, 35: 51-56.
5. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. *Ther Apher* 1999, 3: 172-177.
6. Sarode R, Gottschall JL, Aster RH, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *Am J Hematol* 1997, 54: 102-107.
7. Gaskin G, Pusey CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 2001, 5: 176-181.
8. Jones JW, Cumming RH, Bucknall RC, et al. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? *Lancet* 1976, 1: 709-711.
9. Jones JW, Cumming RH, Bacon PA, et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1979, 48: 555-576.
10. Lewis EJ. Plasmapheresis for the treatment of severe lupus nephritis: uncontrolled observations. *Am J Kidney Dis* 1982, 2: 182-187.
11. Wallace DJ, Goldfinger D, Bluestone R, et al. Plasmapheresis in lupus nephritis with nephritic syndrome: a long-term follow-up. *J Clin Apheresis* 1982, 1: 42-45.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992, 326: 1373-1379.
13. Misty-Burchardi N, Schonermarck U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher* 2001, 5: 161-170.
14. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1998, 13: 163-166.
15. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 2002, 17: 72-77.
16. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24: 114-123.
17. Khamastha MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995, 332: 993-997.
18. Neshor G, Hanna VE, Moore TL, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24: 165-172.
19. Fitchen JJ, Cline MJ, Saxon A, et al. Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. Recovery after exchange plasmapheresis. *Am J Med* 1979, 66: 537-542.