

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"  
CLUJ-NAPOCA

**Aspecte clinice în lupusul eritematos sistemic**  
**Rezumatul tezei de doctorat**

**Doctorand: Asist. univ. dr. CRISTINA ANA MARIA PAMFIL**  
**Conducători de doctorat: Prof. Dr. SIMONA REDNIC**  
**Prof. Dr. DIMITRIOS BOUMPAS**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	11
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Lupusul eritematos sistemic</b>	15
1.1. Definiție. Epidemiologie	15
1.2. Prognostic și supraviețuire	15
<b>2. Lupusul cu manifestări neuropsihiatrice</b>	17
2.1. Epidemiologie	17
2.2. Mecanisme patogenetice	17
2.2.1 Anticorpii anti-neuronali	18
2.2.1.1. Anticorpii anti-P ribozomali	18
2.2.1.2 Anticorpii anti-NR2	18
2.2.2. Anticorpii antifosfolipidici și vasculopatia	18
2.2.3. Modelul patogenetic al lui Hanly	19
2.3. Sindroamele neuropsihiatrice	19
2.4. Diagnosticul de certitudine și diagnosticul diferențial	20
2.4.1. Un diagnostic de excludere	20
2.4.2. Factorii de risc EULAR	20
2.4.3. Algoritm Ferrara	22
2.5. Tratamentul sindroamelor neuropsihiatrice	22
2.5.1. Tratamentul general al sindroamelor neuropsihiatrice	22
2.5.2. Tratamentul cu ciclofosamidă al sindroamelor	23
neuropsihiatrice	
2.6. Prognostic și mortalitate	24
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	29
<b>2. Metodologie generală (eventual)</b>	30
<b>3. Studiul 1. Supraviețuire și cauze de deces la pacienții cu lupus eritematos sistemic din Transilvania</b>	31
3.1. Introducere	31
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	32
3.3. Material și metodă	32
3.4. Rezultate	33
3.5. Discuții	39
3.6. Concluzii	43
<b>4. Studiul 2 – Analiza comparativă a managementului sindroamelor neuropsihiatrice conform recomandărilor EULAR și practicii clinice uzuale</b>	45
4.1. Introducere	45
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	46
4.3. Material și metodă	46
4.4. Rezultate	49
4.5. Discuții	62
4.6. Concluzii	68
<b>5. Studiul 3 – Analiza comparativă a atribuirii manifestărilor neuropsihiatrice la pacienții cu lupus eritematos sistemic prin judecată medicală multidisciplinară și algoritm Ferrara</b>	69
5.1. Introducere	69

5.2. Ipoteza de lucru/obiective	70
5.3. Material și metodă	70
5.4. Rezultate	71
5.5. Discuții	74
5.6. Concluzii	76
<b>6. Studiul 3 – Eficacitatea și siguranța pe termen lung a tratamentului cu ciclofosfamidă în sindroamele neuropsihiatrice asociate lupusului eritematos sistemic</b>	<b>77</b>
6.1. Introducere	77
6.2. Ipoteză de lucru/obiective	79
6.3. Material și metodă	79
6.4. Rezultate	80
6.5. Discuții	87
6.6. Concluzii	90
<b>6. Discuții generale</b>	<b>91</b>
<b>7. Concluzii generale</b>	<b>93</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>95</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>97</b>

## Introducere

Lupusul eritematos sistemic este o boală cronică, autoimună, de etiologie neprecizată, ce interesează potențial toate organele și sistemele organismului. Având o evoluție clinică ce alternează perioade de activitate cu perioade de remisiune, lupusul poate determina afectare cutanată, musculoscheletală, hematologică, dar și manifestări majore de organ, potențial amenințătoare de viață, precum glomerulonefrita lupică, sindroamele neuropsihiatrice, interesarea cardiacă sau pulmonară.

Afectarea neuropsihiatrică este o manifestare rară a lupusului eritematos sistemic și cuprinde un spectru larg de sindroame neurologice și psihiatrice, încadrate ca lupus neuropsihiatric. Manifestările clinice variază între disfuncții neurologice sau psihiatrice evidente, ușor de recunoscut, precum psihoza sau accidentul vascular cerebral, și manifestări mai subtile sau anomalii subclinice, precum disfuncția cognitivă. Cu toate că în 1999, Colegiul American de Reumatologie a elaborat un nomenclator al lupusului neuropsihiatric, definind 19 sindroame individuale, diagnosticul și atribuirea evenimentelor neuropsihiatrice la lupusul eritematos sistemic rămâne o provocare în practica clinică.

În absența studiilor control randomizate, într-un efort de omogenizare a abordării terapeutice, EULAR a publicat în 2010 recomandări de management al sindroamelor neuropsihiatrice. Astfel, în prezent, alegerea terapiei se face conform recomandărilor - în funcție de tipul de manifestare, mecanismul patogenetic, prezența anticorpilor antifosfolipidici, severitatea manifestării și activitatea generalizată a bolii. Recomandările specifice nu adresează însă toate tipurile de manifestări neuropsihiatrice, și nu propun regimuri de administrare ale imunosupresiei, astfel încât judecata și experiența medicului curant rămân standardul de aur în terapia unui număr mare de evenimente neuropsihiatrice, respectiv în alegerea momentului intervenției, al medicației și regimului de administrare.

Am construit această teză ca o abordare plurală a problematicii și am inclus două părți distincte: o primă parte ce adresează cauze de deces și date legate de supraviețuire la pacienții cu lupus și interoghează impactul afectării neuropsihiatrice în prognosticul pacienților; o a doua parte ce adresează probleme de diagnostic și de tratament în sindroamele neuropsihiatrice. În cadrul celei de-a doua părți a cercetării, primul dintre studii urmărește evaluarea managementului diagnostic și terapeutic în practica clinică, comparativ cu cel recomandat de EULAR, și reprezintă primul studiu din literatură care evaluează și certifică importanța aplicării recomandărilor în practica clinică. Al doilea studiu abordează diagnosticul sindroamelor neuropsihiatrice din perspectiva atribuirii manifestărilor la lupusul eritematos sistemic. Cercetarea evaluează fidelitatea în atribuire a algoritmului Ferrara comparativ cu judecata clinică. Cel din urmă studiu, analizează eficacitatea și siguranța, pe termen lung, a tratamentului cu ciclofosamidă în sindroamele neuropsihiatrice și se înscrie în seria foarte scurtă a publicațiilor în domeniu.

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos sistemic, lupus neuropsihiatric, management, ciclofosamidă, supraviețuire

## **Contribuția personală**

### **1. Supraviețuire și cauze de deces la pacienții cu lupus eritematos sistemic din Transilvania**

Primul studiu al tezei analizează supraviețuirea și predictorii de mortalitate la pacienți români și urmărește, în particular, impactul sindroamelor neuropsihiatrice asupra mortalității. Cercetarea s-a efectuat pe o cohortă largă de pacienți cu lupus, spitalizați în Clinica de Reumatologie Cluj, centru terțiar de referință în țară și reprezentativ pentru populația din nord-vestul și centrul Transilvaniei. Pe un lot de 114 pacienți, s-a înregistrat o mortalitate de 13% și rate de supraviețuire la 5 și 10 ani de 93% și 88%. Rata de deces a fost constantă de-a lungul evoluției primilor 15 ani de boală, ceea ce reflectă o aplatizare a modelului bimodal de evoluție a mortalității în lupus evidențiat de Urowitz, și demonstrează o evoluție comparabilă, mult ameliorată, cu țările vestice. Cauzele de mortalitate au constat în complicații ale lupusului în 40% din cazuri, sindrom antifosfolipidic catastrofic în 34% din cazuri, infecții și neoplazii în proporție egală de 13%. Studiul se distinge prin elaborarea unui model predictiv de mortalitate care include patru factori: un scor cumulativ de injurie ireversibilă  $\geq 3$ , afectarea neuropsihiatrică, sindromul antifosfolipidic asociat și vârsta înaintată. Prognosticul pe durată lungă rămâne rezervat la pacienții cu lupus eritematos sistemic sever și sindrom antifosfolipidic asociat, fapt ce indică necesitatea reducerii suplimentare a acumulării injuriei ireversibile de organ și a îmbunătățirii managementului sindromului antifosfolipidic catastrofic.

### **2. Studiul comparativ al managementului sindroamelor neuropsihiatrice conform recomandărilor EULAR și practicii clinice**

A doua parte a tezei cuprinde trei studii care se focalizează pe managementul lupusului neuropsihiatric, toate efectuate pe cohorte din două centre terțiare din Europa, respectiv Cluj și Heraklion.

Primul dintre aceste studii urmărește evaluarea managementului diagnostic și terapeutic în practica clinică comparativ cu cel recomandat de EULAR și reprezintă un o etapă premergătoare a validării recomandărilor. Studiul s-a efectuat pe 83 de pacienți cu lupus care au dezvoltat 110 evenimente neuropsihiatrice, pe o durată de 13 ani. Analiza efectuată pe 29 de recomandări a evidențiat faptul că există o concordanță semnificativă de conduită pentru sindroamele specifice, dar nu și pentru sindroamele nespecifice. Concret, aplicarea recomandărilor în practica clinică are ca și consecință scăderea numărului de explorări nejustificate și reducerea imunosupresiei. Spre exemplu, rezonanța magnetică, considerată *sine qua non* în explorarea diagnostică a lupusului neuropsihiatric a fost indicată în exces în practica clinică în absența unei indicații și a unui beneficiu în management. Totodată, studiul a validat factorii de risc EULAR ca determinanți ai manifestărilor neuropsihiatrice; majoritatea pacienților (80%) prezentând cel puțin un factor de risc. Mai mult decât atât, studiul a demonstrat faptul că un prim eveniment neuropsihiatric este asociat cu un risc crescut pentru a dezvolta noi evenimente, precum și cu un risc crescut de a

dezvolta injurie cumulativă de organ. O altă observație importantă studiului a fost aceea că activitatea neuropsihiatrică este suboptimal evaluată prin scorul SELENA-SLEDAI, indicele cel mai frecvent utilizat în măsurarea activității bolii.

### **3. Analiza comparativă a atribuirii manifestărilor neuropsihiatrice la pacienții cu lupus eritematos sistemic prin judecată medicală multidisciplinară și algoritm Ferrara**

Studiul a urmărit compararea eficacității în atribuire a manifestărilor neuropsihiatrice lupusului eritematos sistemic printr-un algoritm metodic, respectiv algoritmul Ferrara și prin judecata medicală multidisciplinară. Pentru 110 evenimente neuropsihiatrice, algoritmul Ferrara a prezentat o fidelitate înaltă în atribuirea evenimentelor specifice, dar nu și în atribuirea celor nespecifice. Din acest motiv, aplicația modelului în practica clinică rămâne în prezent limitată. Studiul a demonstrat adițional faptul că atribuirea prin raționament clinic poate fi orientată de identificarea factorilor de risc EULAR. Concluzia cercetării este că judecata medicală rămâne în prezent singura modalitate acurată de atribuire a manifestărilor neuropsihiatrice la lupusului eritematos sistemic. Având în vedere limitările metodelor obiective de evaluare, propunem ca standardul de aur în atribuire să îl constituie judecata clinică la momentul diagnostic, alături de confirmarea diagnosticului prin urmărire la 6 luni și răspuns la terapie.

### **4. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a tratamentului cu ciclofosfamidă în sindroamele neuropsihiatrice asociate lupusului eritematos sistemic**

Cel din urmă studiu a urmărit evaluarea eficacității și siguranței pe termen lung a tratamentului cu ciclofosfamidă în manifestările neuropsihiatrice ale lupusului eritematos sistemic. Studiul s-a desfășurat pe o cohortă multicentrică (Cluj-Napoca, Heraklion) de 93 de pacienți cu lupus neuropsihiatric, la care tratamentul cu ciclofosfamidă a constituit opțiunea terapeutică la 53 de pacienți, pentru 54 de evenimente neuropsihiatrice.

Din punctul de vedere al eficacității, s-a demonstrat faptul că ciclofosfamida reprezintă tratamentul de elecție în evenimentele neuropsihiatrice majore, cu severitate mare și activitate generalizată a bolii de fond. Mai mult decât atât, am arătat faptul că tratamentul cu ciclofosfamidă are o eficiență superioară glucocorticoizilor în monoterapie și altor imunosupresoare în inducerea remisiunii sindroamelor neuropsihiatrice, precum și faptul că inițierea promptă a terapiei cu ciclofosfamidă, la primele semne de manifestare neuropsihiatrică, se asociază cu un prognostic semnificativ mai bun decât dacă se utilizează ciclofosfamida ca terapie de salvare. O contribuție importantă a studiului nostru a constituit-o și analiza comparativă a două protocoale diferite de administrare a terapiei, respectiv 0.25-0.5g/m<sup>2</sup> și 0.5-1g/m<sup>2</sup> suprafață corporală. Studiul se așează în seria foarte restrânsă de 8 studii similare în literatură care abordează eficiența medicației în sindroamele neuropsihiatrice și demonstrează, pentru prima dată, o eficiență comparabilă a celor două regimuri. Astfel, tratamentul cu doze mari de ciclofosfamidă poate fi rezervat cazurilor cu severitate foarte mare și afectare pluriorganică. Pacienții cu evenimente neuropsihiatrice majore și afectare sistemică pot beneficia de tratament cu puls terapie cu ciclofosfamidă pe o

durată de minim 6 luni, durata optimă de tratament se impune însă a fi stabilită de studii control randomizate.

Din punctul de vedere al efectelor adverse, studiul demonstrează un profil de siguranță bun pe termen lung al tratamentului cu ciclofosfamidă. Reacțiile adverse infecțioase și amenoreea secundară par să survină rar și doar pe perioada administrării terapiei. Riscul de malignitate, după o durată de urmărire medie de 49 de luni, nu s-a confirmat în studiul prezent. Pentru a asigura siguranța pe termen scurt, se impune screeningul infecțiilor la toți pacienții anterior administrării ciclofosfamidei și inițierea promptă a terapiei antimicrobiene la primele semne de infecție. Pentru a stabili protocolul optim de administrare a ciclofosfamidei la pacienții cu lupus și manifestări neuropsihiatrice se impun trialuri prospective, controlate și randomizate.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Cercetarea de față prezintă câteva elemente esențiale care îi conferă un caracter profund original.

În primul rând, cercetarea prezintă primele date de supraviețuire și cauze de deces la populația cu lupus eritematos sistemic din Transilvania. Studiul obiectivează faptul că prognosticul bolii este similar cu cel raportate în țările industrializate în ultimii 15 ani și propune un model predictiv de mortalitate.

În al doilea rând, cercetarea include o analiză comparativă recomandărilor EULAR de diagnostic și management al sindroamelor neuropsihiatrice în lupusul eritematos sistemic. Studiul este primul de acest fel în literatură și demonstrează utilitatea și importanța aplicării recomandărilor în practica clinică.

În al treilea rând, cercetarea se distinge ca primul studiu din literatură care evaluează un algoritm de atribuire a manifestărilor neuropsihiatrice la lupusul eritematos sistemic. Concluzia autorilor, că judecata clinică dublată de confirmarea la 6 luni a diagnosticului constituie standardul de aur în atribuire este de importanță clinică majoră.

În al patrulea rând, cercetarea aduce o contribuție importantă în studiul eficienței și siguranței pe termen lung a ciclofosfamidei în tratamentul sindroamelor neuropsihiatrice. Studiul se înscrie într-o serie scurtă de studii similare în literatură și demonstrează faptul că regimurile cu doze medii de ciclofosfamidă au o eficiență comparabilă cu cele cu doză mare, și că ciclofosfamida prezintă un profil foarte bun de siguranță pe termen lung și foarte lung.

## **Concluzii generale**

Studiile prezentate permit câteva concluzii importante:

1. Mortalitatea și ratele de supraviețuire în lupusul eritematos sistemic într-un centru terțiar de referință din Transilvania sunt similare cu cele raportate în țările industrializate în

ultimii 15 ani, fapt ce sugerează ameliorarea prognosticului bolii în ultimii 30 de ani și în România. Factorii predictivi de mortalitate la această populație sunt: un scor cumulativ de injurie ireversibilă  $\geq 3$ , afectarea neuropsihiatrică, sindromul antifosfolipidic asociat și vârsta înaintată.

2. Există o concordanță semnificativă între practica clinică și recomandările EULAR în evaluarea diagnostică și terapia sindroamelor neuropsihiatrice specifice. Concordanța între practica clinică și recomandările EULAR nu se menține în cazul managementului sindroamelor nespecifice. Utilitatea aplicării recomandărilor EULAR în practica clinică se justifică prin scăderea numărului de explorări nejustificate și prin reducerea intensificării imunosupresiei în absența indicației.

3. Judecata medicală rămâne în prezent singura modalitate acurată de atribuire a manifestărilor neuropsihiatrice la lupusul eritematos sistemic. Autorii propun ca standardul de aur în atribuire să îl constituie judecata clinică la momentul diagnostic, alături de confirmarea diagnosticului prin urmărire la 6 luni și răspuns la terapie. Algoritmul de atribuire Ferrara nu prezintă o fidelitate suficientă comparativ cu judecata medicală și are în prezent o utilitate limitată în practica clinică.

4. Ciclofosfamida reprezintă tratamentul de elecție într-un număr mare de evenimente neuropsihiatrice, în special în cele majore, cu severitate mare și activitate generalizată a bolii de fond. Ciclofosfamida este eficientă în inducerea remisiunii sindroamelor neuropsihiatrice și prezintă un profil bun de siguranță pe termen lung. Regimurile de administrare 0.25-0.5g/m<sup>2</sup> și 0.5-1g/m<sup>2</sup> suprafață corporală au o eficiență comparabilă; tratamentul cu doze mari de ciclofosfamidă ar putea fi rezervat cazurilor cu severitate foarte mare și activitate pluriorganică.



"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA

**Clinical and therapeutical aspects in systemic lupus  
erythematosus  
Thesis abstract**

**PhD student: CRISTINA ANA MARIA PAMFIL**  
**Mentors: Prof. Dr. SIMONA REDNIC**  
**Prof. Dr. DIMITRIOS BOUMPAS**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# Table of contents

<b>Introduction</b>	11
<b>Current knowledge</b>	
<b>1. Systemic lupus erythematosus</b>	15
1.1. Definition. Epidemiology	15
1.2. Disease outcome and survival	15
<b>2. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus</b>	17
2.1. Epidemiology	17
2.2. Pathogenesis	17
2.2.1 Anti-neuronal antibodies	
2.2.1.1 Anti P ribosomal antibodies	18
2.2.1.2 Anti-NR2 antibodies	
2.2.2. Antiphospholipid antibodies and asculopathy	18
2.2.3. Hanly's pathogenetic model	19
2.3. Neuropsychiatric syndromes	19
2.4. The diagnosis of neuropsychiatric lupus	20
2.4.1. An exclusion diagnosis	20
2.4.2. The EULAR risk factors	20
2.4.3. The Ferarra algorithym	22
2.5. The treatmen of neuropsychiatric lupus	22
2.5.1. General treatment of neuropsychiatric lupus	22
2.5.2. Cyclophosphamide for neuropsychiatric lupus	23
2.6. Disease outcome and survival	24
<b>Personal contribution</b>	
<b>1. Hypotheis/objective</b>	29
<b>2. General methodology</b>	30
<b>3. Survival and causes of death in Transylvanian patients with systemic lupus erythematosus</b>	31
3.1. Introduction	31
3.2. Objectives	32
3.3. Patients and method	32
3.4. Results	33
3.5. Discussions	39
3.6. Conclusion	43
<b>4. A comparison of usual clinical care with EULAR recommendations for the management of neuropsychiatric lupus</b>	45
4.1. Introduction	45
4.2. Objectives	46
4.3. Patients and method	46
4.4. Results	49
4.5. Discussions	62
4.6. Conclusion	68
<b>5. A comparison of medical judgement with the Ferarra algorithym for the attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus</b>	69
5.1. Introduction	69
5.2. Objectives	70

5.3. Patients and method	70
5.4. Results	71
5.5. Discussions	74
5.6. Conclusion	76
<b>6. Long term efficacy and safety of cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric lupus</b>	77
6.1. Introduction	77
6.2. Objectives	79
6.3. Patients and method	79
6.4. Results	80
6.5. Discussions	87
6.6. Conclusion	90
<b>6. General discussions</b>	91
<b>7. General conclusions</b>	93
<b>8. Inovative contributions of the thesis</b>	95
<b>References</b>	97

## **Background**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune disease, of unknown etiology that potentially involves all organs and systems. SLE patients may experience a wide variety of neurological and psychiatric manifestations [neuropsychiatric SLE (NPSLE)] that account for significant morbidity and mortality. In 1999, the American College of Rheumatology defined 19 different syndromes; the spectrum of NPSLE events varies from overt syndromes, such as psychosis or cerebrovascular accidents, to more subtle manifestations, such as cognitive dysfunction.

The prevalence of NPSLE from older studies varies widely, from 21 to 95%, due to the heterogeneity of manifestations and the different definitions used. Attribution of neuropsychiatric events to the underlying disease warrants a thorough investigation and exclusion of other causes, and often represents a challenge for the clinician. Indeed, ‘primary NPSLE’ (events directly attributed to lupus) constitutes less than 40% of all cases. Notwithstanding the significant advances in our understanding of its pathogenesis, NPSLE continues to be notorious for the diagnostic and therapeutic challenges it poses. Diagnostic workup and treatment decisions are typically performed on a patient-by-patient basis and often necessitate the involvement of multiple medical specialties in a multidisciplinary approach.

In an effort to mitigate the arbitrariness in the management of patients with NPSLE, a EULAR task force has issued a set of recommendations addressing both diagnostic and therapeutic issues, using a combination of evidence-based approach and expert consensus. The recommendations covered both “general NPSLE” and “specific NPSLE disorders”, identified risk factors for its occurrence and provided evidence on the value of diagnostic modalities and therapeutic options. However, the specific recommendations do not address all syndromes, nor detail treatment protocols; ultimately physician’s judgement remains the gold standard in attribution of the event to SLE and treatment.

The present thesis is structured in two distinct parts. The first part is comprised of one study that addresses survival and causes of death in SLE patients, with a focus on the impact of NPSLE on mortality. The second part of the thesis comprises 3 studies that address diagnosis and treatment in neuropsychiatric lupus. The first study compares management of NPSLE according to the EULAR recommendations against usual clinical care. The second study approaches the attribution of NP syndromes to SLE by evaluating the efficacy of a methodical attribution algorithm. The final study assesses the long term efficacy and safety of cyclophosphamide, a widely used drug in NPSLE, with scarce data in literature regarding its efficacy.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric lupus, management, cyclophosphamide, survival

## **Personal contribution**

### **1. Survival and causes of death in Romanian patients with systemic lupus erythematosus**

The first study assessed the survival and causes of death in Romanian lupus patients focusing on the impact of neuropsychiatric syndromes on lupus related mortality. The study population was a lupus cohort of patients in follow-up at the Clinic of Rheumatology in Cluj-Napoca, a tertiary referral centre for North-Western and Central Transylvania. The global mortality was 13%, and overall survival rates at 5- and 10-years were 93% and 88%. The mortality rate was constant during the first 15 years of the disease, thus reflecting a flattening of the bimodal pattern described by Urowitz. This data is similar to studies from the Western countries and indicates significant improvement of the disease outcome compared with 30 years ago. SLE-related deaths were the main cause of demise, followed by catastrophic antiphospholipid syndrome, infections and cancer. The multivariate analysis of risk factors identified a predictive model consisting in a cumulative damage score  $\geq 3$  ( $p=0.003$ ), neuropsychiatric involvement ( $p=0.05$ ), associated antiphospholipid syndrome ( $p=0.04$ ) and advanced age ( $p=0.008$ ). Long-term prognosis remains poor in patients with severe disease and associated antiphospholipid syndrome (APS), highlighting the need to reduce damage accrual and improve the management of catastrophic APS in lupus patients.

### **2. A comparison of usual clinical care with EULAR recommendations for the management of neuropsychiatric lupus**

The second part of the thesis comprises three studies which address the management of NPSLE. All studies were performed on the SLE cohorts of two European tertiary lupus centres, Cluj-Napoca and Heraklion, comprising 700 patients with SLE, respectively 93 patients with NPSLE experiencing 123 NP events.

The first study assesses the diagnostic and therapeutic management of NPSLE in usual clinical care against the EULAR recommendations for the management of neuropsychiatric lupus. The study cohort included 83 patients who experienced 110 NPSLE events. We observed that the diagnostic and therapeutic decisions in NPSLE patients managed in two European centres were often in concordance with the existing EULAR recommendations. Despite overall good concordance between EULAR recommendations for NPSLE and usual clinical practice, we identified a number of issues such as overutilization of brain MRI, suboptimal evaluation for cognitive dysfunction and frequent use of immunosuppressants in cerebrovascular disease that need to be further investigated. Application of the recommendations could further decrease unnecessary testing and curve intensifications of immunosuppressive therapy. We documented at least one of the three established risk factors for NP events as mentioned in the EULAR recommendations in the vast majority of patients (80%). Furthermore we showed that certain types of syndromes (CVD, transverse myelitis or lupus headache) are associated with the development of a second NP event (any type). These data emphasize that the identification of risk factors (previous NPSLE events, positive antiphospholipid antibodies and generalized disease activity) in NPSLE patients may guide the attribution of NP syndromes to SLE in the clinical

setting. Longitudinal studies to further validate the impact of these recommendations in improving outcomes are needed.

### **3. A comparison of physicians' judgment with the Ferrara algorithm in the attribution of neuropsychiatric syndromes to systemic lupus erythematosus**

The first study of the second part assessed the attribution of neuropsychiatric manifestations to SLE. Attribution of NP syndromes to SLE according to physicians' judgment through multidisciplinary approach was compared against the recently developed Ferrara attribution algorithm for NP events. The study was performed in two tertiary centres, Cluj-Napoca and Heraklion, on a cohort of 83 lupus patients who experienced 110 neuropsychiatric events.

We observed a high concordance rate in attribution of specific events to SLE. By contrast, non-specific events attributed to lupus by physicians' judgment were ascertained to lupus by the Ferrara model only in isolated cases, and were framed as uncertain in remaining majority. These data indicate that the Ferrara model may be a reliable assessment tool for the attribution of specific NP events to SLE, while the challenge of the attribution of non-specific NP events may continue to rely on physician judgment. The authors suggest that the gold standard in attribution be medical judgement along with the diagnostic confirmation at 6 months and response to therapy.

### **4. Efficacy and long term-safety of cyclophosphamide treatment in neuropsychiatric syndromes associated with systemic lupus erythematosus**

The last study of the second part of the thesis focused on the treatment with cyclophosphamide in neuropsychiatric lupus. Cyclophosphamide (CYC) is often used in severe neuropsychiatric syndromes; however, data on its use rely on small case series and a single randomized controlled trial with a limited number of patients and short follow-up. The purpose of this study was to assess its long term efficacy and safety in the treatment of NPSLE. SLE patients with active neuropsychiatric involvement from two tertiary European centers, Cluj-Napoca and Heraklion, who received CYC during the past 15 years and had regular follow-up were included in the study.

The results showed that CYC is recommended as the first-line therapy in major, severe neuropsychiatric events, with generalised activity of the underlying disease. Cyclophosphamide was more efficient for inducing remission when compared to glucocorticoids in monotherapy or other immunosuppressants. Prompt, timely initiation of treatment with CYC was associated with a better outcome; CYC as first-line therapy in the treatment of NPSLE was more efficient than CYC as rescue therapy.

We also assessed the efficacy of two different treatment protocols, respectively 0.25-0.5g/m<sup>2</sup> versus 0.5-1g/m<sup>2</sup> body surface area. The two treatment regimens had comparable efficacy in NPSLE, indicating that high dose CYC use may be restricted to severe cases with multi-organic involvement.

CYC demonstrated a good long term safety profile. Cases of treatment related infections and amenorrhea were scarce and limited to the time of CYC administration. After a median follow-up of 49 months, the risk for CYC related malignancies was not confirmed. A screening for latent infections, vigilant monitoring for infections and prompt initiation of antibiotics are mandatory to ensure the short term safety of CYC. Prospective randomized controlled trials are warranted to establish optimal cyclophosphamide treatment protocol for patients with NPSLE.

## **Conclusions**

The presented studies allow the following conclusions:

1. The mortality rates and causes of death in SLE patients in Transylvania are similar to those reported in industrialized countries. We identified a predictive model for mortality consisting in a cumulative damage score  $\geq 3$ , neuropsychiatric involvement, associated antiphospholipid syndrome (APS) and advanced age. Long-term prognosis remains poor in patients with severe disease and associated antiphospholipid syndrome, highlighting the need to reduce damage accrual and improve the management of catastrophic APS in SLE patients.

2. The overall concordance rates between clinical practice and recommendations for the diagnostic and management of NPSLE was significant for specific syndromes and fair for non-specific syndromes. Although the diagnostic and therapeutic decisions in NPSLE patients managed in two European centres were often in concordance with the existing EULAR recommendations, application of the recommendations could further decrease unnecessary testing and curve intensifications of immunosuppressive therapy. Longitudinal studies to further validate the impact of these recommendations in improving outcomes are needed.

3. Medical judgement remains to date the most accurate attribution modality of neuropsychiatric events to SLE. The use of the Ferrara attribution algorithm in clinical practice is to date limited. The authors suggest that the gold standard in attribution be medical judgement along with the diagnostic confirmation at 6 months and response to therapy.

4. Cyclophosphamide is the first line therapy for major, severe NPSLE syndromes with generalized disease activity. CYC is efficient in inducing remission in NPSLE and has proven a good long term safety profile. CYC high dose and medium dose regimens have shown comparable efficacy; the high dose CYC protocol can be reserved for severe, specific NPSLE events with generalized disease activity.