

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 발작의 예측인자

연세대학교 의과대학 내과학교실

박민찬 · 박용범 · 김현욱 · 김철식 · 홍태원 · 이수곤

= Abstract =

Predictive Factors for Seizure Attack in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Min-Chan Park, Yong-Beom Park, Hyun Wook Kim,
Chul Sik Kim, Tae Won Hong, Soo-Kon Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: This study was designed to identify the risk factors associated with seizure attack in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to propose the usefulness of them as predictive factors for seizure attack.

Methods: One hundred patients with SLE were included in this study. Twenty-five of these patients had seizure attacks during the course of their disease and age-, sex-matched 75 patients who did not have seizure were control group. We compared clinical manifestations and laboratory findings between the two groups. Seizures not related to SLE were excluded.

Results: Risk factors associated with seizure attack in SLE were high damage index at initial presentation and the presence of anticardiolipin antibody IgG regardless of its titer. Underlying illness other than SLE, duration of SLE, presence of previous organic brain abnormality, SLEDAI at initial presentation, clinical manifestations of SLE, laboratory findings (including hematologic, immunologic parameters and known laboratory activity indices) and medications before seizure attack were not significantly associated with seizure attack. Recurred seizure was not associated with any of these factors.

< 접수일 : 2003년 7월 2일, 심사통과일 : 2003년 9월 15일 >

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : (02) 361-5430, Fax : (02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

Conclusion: High damage index at initial presentation and the presence of anticardiolipin antibody IgG were associated with seizure attacks in patients with SLE. These factors may be used as predictive factor for seizure attack in SLE.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Seizure, Predictive factor, Damage index, Anticardiolipin antibody

서 론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus: SLE)는 원인불명의 전신적인 자가면역 질환으로서 그 임상적 양상은 침범하는 장기에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 특히 신경계는 SLE에서 흔히 침범되며 SLE 환자의 25~70%에서 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus)가 병발할 수 있고¹⁾ SLE 환자의 약 13%가 신경정신 루푸스에 의해 사망하는 것으로 보고되었다²⁾. 신경정신 루푸스의 임상적 양상 역시 다양하게 나타나며 1999년 미국 류마티스 학회에서 개정된 새로운 정의에 의해, Guillain-Barre 증후군, 무균성 뇌수막염, 자율신경장애, 뇌혈관 질환, 탈수초화 증후군, 두통, 단신경병증, 다신경병증, 운동장애, 근무력증, 척수장애, 뇌신경 장애, 신경총병증, 발작장애, 급성 혼돈상태, 불안장애, 인지장애, 기분장애, 정신병증 등 19가지로 분류되었다³⁾.

이전의 보고에 의하면, 신경정신 루푸스 자체가 나쁜 예후를 반영하며 뇌손상이나 조기 사망의 중요한 인자로 작용함이 보고되었다⁴⁾. 그중 발작장애는 신경정신 루푸스의 흔한 임상양상 중 하나로서 SLE 환자의 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 보고되었으며⁵⁾ SLE 환자에서 발작이 발생한 경우, 스테로이드 충격요법 등의 적극적인 치료가 필요한 것으로 알려져 있다⁶⁾.

본 연구에서는 SLE 환자에서 신경정신 루푸스가 병발한 경우에 흔히 나타나는 임상양상인 발작과 관련된 인자들이 무엇인지 알아보고 이들이 발작을 예측하는 지표로서 유용한지의 가능성에 대해 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 11월부터 2001년 11월 사이에 내원하여 SLE로 진단된 환자들 중, 질병의 경과 중에 발작을 경험한 25명의 환자와 성, 연령이 대조되는 발작을 경험하지 않은 환자 75명을 대상으로 하였으며 모든 대상 환자들은 1997년 개정된 미국 류마티스 학회의 SLE 진단기준⁷⁾을 만족하였다. SLE의 직접적인 신경계 침범으로 인한 발작을 조사하였으며 SLE 이외의 원인에 의해 발생하거나 요독증, 고혈압, 전해질 불균형 등에 의해 이차적으로 발생한 발작은 배제하였다.

2. 방법

발작을 경험한 환자군에서는 발작을 주소로 내원한 시점을 기준으로 하고 발작을 경험하지 않은 대조군에서는 질병의 악화를 주소로 내원한 시점을 기준으로 하여 모든 대상 환자에 대해 기저질환 여부와 종류, SLE의 이환 기간, 이전의 기질적 뇌 이상 여부, 내원 당시의 SLE disease activity index (SLEDAI)⁸⁾와 damage index (SLICC/ACR damage index)⁹⁾를 조사하였다. 내원 당시의 임상양상으로는 피부발진, 광과민성, 구강 내 궤양, 관절염, 장막염, 신장 침범여부, 정신증(psychosis) 유무, 혈액학적 이상 및 면역학적 이상여부를 조사하였으며 혈액학적 이상으로는 말초혈액 백혈구수, 림프구수, 혈소판수, 혈색소, 헤마토크릿 수치 및 용혈성 빈혈 여부를 알아보았다. 면역학적 검사로는 항핵항체, 항Sm 항체, 항Ro 항체, 항La 항체, 항RNP 항체 및 lupus anticoagulant의 양성 여부와 항dsDNA 항체, 항cardiolipin 항체 IgG와 IgM의 양성 여부 및 항체가(ELISA)를 조사하였다. 모든 환자에 대해 내원 전 복용하던 약

제에 대해 조사하였으며 스테로이드 충격요법, cyclophosphamide 충격요법 여부를 알아보았다. 발작을 경험한 환자군에서는 발작의 종류, 기간, 횟수, 뇌 MRI 검사, 뇌전도 검사와 뇌척수액 검사의 이상소견 여부를 조사하였다.

3. 통계처리

모든 자료의 통계처리는 Window용 SPSS package (version 10.0)를 이용하였다. 자료값은 평균±표준편차로 표기하였고 발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간의 각 변수들의 비교는 Student's t-test 또는 Chi-square test를 사용하여 검정하였다. 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

발작을 경험한 환자 25명 중 여자는 24명, 남자는 1명이었고 평균연령은 28.9±8.5세였고 연령범위는 19~49세였다. 발작을 경험하지 않은 환자 75명 중 여자가 72명, 남자가 3명이었고 평균연령은 29.1±9.1세였으며 연령범위는 16~53세였다. 발작을 경험한 환자군에서 SLE의 진단시점으로부터 발작이 발생한 시점까지의 평균 이환기간은 9.4±3.5년(범위: 2~21년), 발작을 경험하지 않은 환자군에서 SLE 진단시점으로부터 조사참여시점까지의 평균 이환기간은 8.6±4.6년(범위 1~19년)으로 SLE의 이환기간은 두군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 발작의 임상양상

발작을 경험한 25명의 환자 중, 간질중첩증(status epilepticus)의 경우는 2명(8%)이었고 이를 제외한 발작환자의 평균 발작기간은 34±15초(범위: 10~30초)였다. 발작의 횟수는 2.4±1.2회(범위: 1~10회)였고 단순부분발작(simple partial seizure)은 1명(4%), 복잡부분발작(complex partial seizure)은 2명(8%), 긴장성 발작(tonic seizure)은 5명(20%), 근간대성 발작(myoclonic seizure)은 1명(4%), 긴장성-간대성 발작(tonic-clonic seizure)은 2명(8%)이었고 전신발작(generalized tonic-clonic seizure)은 14명(56%)으로 전신발작의 경우가 가장 많았다. 두 종류 이상의 발작을 경험한

환자는 4명으로, 모두 전신발작을 경험하였으며 2명에서 긴장성 발작, 나머지 2명은 각각 단순부분발작과 복합부분발작을 전신발작과 더불어 경험하였다. 발작을 경험한 환자 중, 치료 후 발작이 소실되고 질병이 안정되었다가 다시 발작이 재발한 경우는 2명(8%)이었다.

3. 기저 질환의 여부와 종류

발작을 경험한 SLE 환자 중 고혈압 환자는 5명, 당뇨 환자는 1명, 뇌혈관 질환의 기왕력이 있는 환자는 2명이었다. 발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간의 당뇨, 고혈압, 결핵, 간염, 이전의 뇌손상이나 뇌혈관질환 등 SLE 이외의 다른 기저 질환의 여부와 종류는 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. Damage index

내원 당시의 damage index는 발작을 경험한 환자군이 6.3±1.2점, 발작을 경험하지 않은 환자군이 3.2±1.0점으로 발작을 경험한 SLE 환자군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

5. 임상양상

발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간의 피부발진, 광과민성, 구강 내 궤양, 장막염, 관절염, 신장 침범, 발작 증상을 제외한 신경계 침범여부 등은 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

6. 혈액학적 이상소견

발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간에, 말초혈액의 백혈구수, 림프구수, 혈소판수, 혈색소, 헤마토크릿 수치와 용혈성 빈혈 여부는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

7. 면역학적 이상소견

발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간에, 항Sm 항체, 항Ro 항체, 항La 항체, 항RNP 항체, 항cardiolipin 항체 IgM 및 lupus anticoagulant의 양성여부는 유의한 차이를 보이지 않았으며 항핵항체, 항dsDNA 항체의 양성 여부 및 항체기도 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 발작을 경험한 군

Table 1. Comparison of clinical manifestations between seizure group and non-seizure group

Clinical features	Seizure group (n=25)	Non-seizure group (n=75)	p value***
SLEDAI* (mean±SD)	14±5.5	12±6.1	NS
SLICC/ACR** damage index (mean±SD)	6±1.2	3±1.0	0.038
Skin rash	8 (32%)	25 (33%)	NS
Photosensitivity	4 (16%)	10 (13%)	NS
Oral ulcer	2 (8%)	8 (11%)	NS
Serositis	7 (28%)	15 (20%)	NS
Arthritis	4 (16%)	12 (16%)	NS
Renal involvement	15 (60%)	43 (57%)	NS
Neurologic involvement	11 (44%)	8 (11%)	NS
Hematologic involvement	23 (92%)	63 (84%)	NS

NS: not significant

*SLEDAI: SLE disease activity index

**SLICC/ACR: systemic lupus international collaborating clinics/american college of rheumatology

***Calculated by student's t-test or chi-square test

Table 2. Comparison of immunologic parameters between seizure group and non-seizure group

Immunologic parameters	Seizure group	Non-seizure group	p value*
Antinuclear antibody	23 (92%)	70 (93%)	NS
Anti-dsDNA antibody	16 (64%)	51 (68%)	NS
Anti-Sm antibody	7 (28%)	21 (30%)	NS
Anticardiolipin Ab IgG	11 (44%)	11 (17%)	0.014
Anticardiolipin Ab IgM	2 (8%)	4 (6%)	NS
Lupus anticoagulant	1 (6%) [†]	7 (10%)	NS
Anti-dsDNA antibody titer (mean±SD)	73.7±30.7	89.2±42.1	NS
Anticardiolipin antibody IgG titer (mean±SD)	45.3±15.3	39.1±9.9	NS
Anticardiolipin antibody IgM titer (mean±SD)	30.7±20.1	40.1±25.0	NS

NS: not significant

*Calculated by Student's t-test or Chi-square test

에서 항cardiolipin 항체 IgG 양성이 발작을 경험하지 않은 군에 비해 유의하게 많았다(p<0.05)(표 2). 그러나, 항cardiolipin 항체 IgG와 IgM의 항체가는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

항핵항체가 음성인 환자는 발작을 경험한 환자들 중 2명, 발작을 경험하지 않은 환자들 중 5명이었으며 항핵항체가 음성이었던 환자들 모두가 1997년 개정된 미국 류마티스 학회의 SLE 진단기준⁷⁾을 만족하였다.

8. 치료 약제

발작을 경험한 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군 간의 내원 전 복용하던 치료약제로서, 스테로이드 투여 여부와 투여 기간, 용량 및 충격요법 여부, cyclophosphamide 투여여부 및 충격요법 여부, azathioprine 투여 여부, 항말라리아제(hydroxychlorquine) 투여 여부와 비스테로이드성 항염증제 투여 여부는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

9. 뇌 MRI 소견, 뇌전도 검사와 뇌척수액 검사 소견

발작을 경험한 환자군에서 뇌 MRI를 시행한 환자는 23명이었으며 뇌 MRI의 이상 소견이 관찰된 환자는 12명(52%)이었고 이 중 6명(50%)은 항cardiolipin 항체 IgG 양성, 1명은 항cardiolipin 항체 IgM 양성이었다. 뇌 MRI의 이상소견으로는 12명 모두에서 뇌경색소견이 관찰되었고 그중 2명에서는 뇌출혈이 동반되어있는 것으로 관찰되었다. 뇌 MRI의 이상 소견이 관찰되지 않은 11명 중 항cardiolipin 항체 IgG 양성인 환자는 2명이었고 항cardiolipin 항체 IgM 양성인 환자는 없었다. 발작을 경험하고 뇌전도 검사를 시행한 14명의 환자 중, 뇌전도 검사의 이상 소견을 보인 환자는 11명(79%)이었고 이 중 6명(55%)에서 항cardiolipin 항체 IgG가 양성이었으며 항cardiolipin 항체 IgM 양성인 환자는 없었다. 뇌척수액 검사를 시행한 10명의 환자 중 뇌척수액 내 백혈구증가나 단백구 증가 등의 이상소견을 보인 환자는 6명(60%)이었다.

고 찰

1875년 Hebra와 Kaposi¹⁰⁾가 SLE 환자에서 혼수상태를 동반한 경우를 처음 보고한 이후, 다양한 신경학적, 정신과학적 증상과 증후들이 SLE 환자에서 발생하는 것이 보고되어왔다^{11,12)}. 이러한 신경정신 루푸스는 SLE의 진단보다 선행하여 발생하기도 하며 SLE의 질병 경과 중 어느 시기에도 발생할 수 있다. 또한, SLE의 질병 활성기뿐만 아니라 안정기에도 발생할 수 있으며 한 환자에서 한 가지 이상의 다양한 양상들이 발현되기도 한다^{13,14)}.

이전의 보고에 의하면, 신경정신 루푸스 자체가 SLE 환자에 있어서 나쁜 예후를 반영하며 뇌손상이나 조기 사망의 중요한 인자로 작용함이 보고되어왔다⁴⁾. 그중 발작장애는 신경정신 루푸스의 가장 흔한 임상양상 중 하나로써 활성화된 SLE의 직접적인 신경계 침범으로 인해 발생할 수도 있고 질병 활성도와 무관하게 발생하거나 활성화된 질병의 경과 중에 요독증, 고혈압, 전해질 불균형이나 감염 등과 관련되어 이차적으로 발생할 수도 있다¹⁵⁾. SLE 환자에

서 발작의 발생기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 허혈성 혈관질환이나 뇌조직과 결합하는 자가 항체에 의해 발생한다고 보고되었다¹⁶⁾.

그러나, 이러한 발작장애와 관련된 인자들에 대해서는 거의 알려진 바가 없어 본 연구에서는 SLE 환자에서 발작장애와 관련된 인자들을 조사하였으며, SLE와 관련된 여러 가지 다양한 인자들 중, 내원 당시의 damage index가 높은 경우와 항cardiolipin 항체 IgG 양성인 경우가 발작을 경험한 환자에서 유의하게 많은 것으로 관찰되었다.

Damage index는 SLE 환자에서 질병으로 인한 장기적 누적된 손상 정도를 파악하여 환자의 예후 예측과 전반적인 평가에 유용한 지표로서, 1996년 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)와 미국 류마티스 학회에서 제정하였으며, 총 12가지의 장기별로 누적된 손상을 평가하며 damage index가 높은 경우, 불량한 예후를 가질 수 있음을 시사한다⁹⁾.

본 연구에서는 25명의 발작을 경험한 SLE 환자군과 발작을 경험하지 않은 환자군을 비교한 결과, 조사 시점에서의 발작을 포함하지 않은 내원 당시의 damage index가 높은 경우가 발작을 경험한 환자에서 유의하게 많았다. 반면에 SLE의 질병 활성도를 잘 반영하는 것으로 알려진 SLEDAI는 발작의 발생과 직접적으로 연관되지 않는 것으로 관찰되며 SLE의 질병 활성도와 관련된 임상양상이나 검사실 소견의 이상 여부 및 정도는 발작의 발생과 유의한 관련성이 없는 것으로 관찰된다. 장기간의 질병 진행과 치료의 부작용 등에 의해 각 장기에 누적된 손상을 반영하는 damage index가 발작의 발생과 관련되는 것으로 나타나는 것은 SLE 환자에서 발작의 발생은 일시적인 질병 활성도의 악화보다는 보다 장기적인 질병의 진행에 의해 누적된 뇌손상이 발작의 발생에 역할을 할 가능성이 있을 것으로 생각한다.

또한 본 연구에서는 검사실 소견 중, 항cardiolipin 항체, 특히 IgG형이 양성인 경우가 발작을 경험한 환자에서 유의하게 많은 것으로 관찰되었다. 이전의 보고에 의하면, 발작을 경험한 SLE 환자에서 항cardiolipin 항체가 발현되는 경우가 많으며^{15,17)} 특히, 항cardiolipin 항체 IgG 항체가 높을수록 발작의 발생이 많은 것으로 보고되었다¹⁵⁾.

본 연구에서는 발작을 경험한 환자군의 44%에서 항 cardiolipin 항체 IgG가 양성이었다 반면, 발작을 경험하지 않은 환자군에서는 17%에서만 양성 소견을 보였다. 이는 이전의 보고들^{15,18)}과 부합되는 결과로써 SLE 환자에서 항cardiolipin 항체 IgG가 양성인 경우가 그렇지 않은 경우보다 발작이 발생할 가능성이 높을 것으로 예상할 수 있을 것이다. 또한, 항cardiolipin 항체 IgG 양성인 환자 중, 뇌 MRI 이상 소견을 보인 경우가 63%, 뇌전도 검사상 이상 소견을 보인 경우가 54%로 항cardiolipin 항체 IgG 음성인 경우보다 MRI와 뇌전도 검사의 이상소견을 보이는 경우가 유의하게 많았는데 이로 미루어보아 항cardiolipin 항체 IgG가 발작의 발생기전에 관여할 가능성이 있을 것으로 예상되며 항cardiolipin 항체 IgG에 의한 혈전 형성이 발작의 발생과 관련되어 있을 것으로 생각된다.

실제로 발작은 뇌허혈의 흔한 증상으로 알려져 있으며¹⁹⁾ Inzelberg와 Korczyn²⁰⁾은 항인지질 항체 양성인 환자에서 발작의 발생은 혈전 형성에 의한 허혈성 변화에 의한 것이라 보고하였다. 신경정신 루푸스 환자에서 뇌 MRI 소견으로 대뇌 백색질부의 혈관염과 그로 인한 뇌경색이 가장 흔한 것으로 보고되고 있으며²¹⁾ 이는 본 연구에서도 관찰되어지는 바와 같이 항인지질 항체에 의한 혈관 폐색이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 하지만 항cardiolipin 항체와 마찬가지로 혈전형성을 잘하는 것으로 알려진 lupus anticoagulant는 본 연구에서는 발작을 경험한 환자군에서 많이 나타나지 않는 것을 관찰되었다. 이전의 연구에 의하면, 항말라리아제(hydroxychloroquine)를 투여한 경우²²⁾와 뇌 MRI상 이상소견을 보이거나 이전에 뇌혈관 질환을 진단받았던 환자에서 발작의 빈도가 높은 것으로 보고되었으나^{2,23)} 본 연구에서는 SLE의 치료 약제, 뇌 MRI 소견 및 뇌혈관 질환의 과거력과 발작의 발생 여부와의 연관성은 통계적으로 유의하지 않은 것으로 관찰되었다.

발작의 재발은 치료 후 질병이 안정되었다고 판단되며 SLEDAI 10점 미만이었다 환자에서 다시 발작이 발생한 경우로, 본 연구에서는 2명의 환자에서 발작의 재발이 관찰되었으며 이들에서의 임상양상과 검사실 소견, 방사선학적 소견들은 발작을 경험하였으나 재발하지 않은 환자군에 비해 유의한 차이를

보이지 않았다. 이들 환자에서 발작이 재발한 당시의 damage index는 각각 8점과 7점으로 발작을 경험한 환자군의 평균 damage index보다 높은 것으로 관찰되었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다.

결론적으로, SLE 환자에서 발작을 경험하지 않은 대조 환자군에 비해 발작을 경험한 환자군에서 내원 당시의 damage index가 높으며 항cardiolipin 항체, 특히 IgG 형이 양성인 경우가 많은 것을 알 수 있으며 이것이 SLE 환자에서 발작을 예측하는데 유용한 지표로 이용될 수 있을 것이라 생각되며 발작의 발생에 있어서 항인지질 항체의 정확한 작용에 대해서는 추후에 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

신경정신 루푸스의 다양한 임상양상 중 흔히 발생하는 발작장애는 그 자체로 불량한 예후를 나타내며 발작의 발생 시에는 강력한 면역억제 치료가 필요한 질환으로, damage index가 높은 경우와 항cardiolipin 항체 IgG가 양성인 경우에 잘 발생하는 것으로 관찰된다. 그러므로 이들이 SLE 환자에서 발작의 발생을 예측할 수 있는 인자로 이용될 수 있을 것이라 생각되며 이러한 경우 발작의 발생을 예상하고 이에 대한 주의를 기울이는 것이 환자의 치료와 뇌손상 방지에 중요할 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR. The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15:185-99.
- 2) Karassa FB, Ioannidis JPA, Touloumi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2000;93:169-74.
- 3) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. Case definitions for neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- 4) Sibey JT, Wojciech P, Olszynski W. The incidence and prognosis of central nervous system disease in

- systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19: 47-52.
- 5) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996;156: 1337-44.
 - 6) Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS, eds. *Kelly's textbook of rheumatology*. 6th ed. p. 1125-43, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001.
 - 7) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
 - 8) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35: 630-40.
 - 9) Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
 - 10) Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including the exanthemata. Vol. IV. Tay W, editor. London: The New Syndeham Society; 1875. p. 14-47.
 - 11) Clark EC, Bailey AA. Neurologic and psychiatric signs associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1956;160:455-7.
 - 12) Sergent JS, Lockshin MD, Klemperer MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: therapy and prognosis. *Am J Med* 1975;58:644-54.
 - 13) Ward MM, Studenski S. The time course of acute psychiatric episodes in SLE. *J Rheumatol* 1991;18: 535-9.
 - 14) Van Dam AP, Wekking EM, Callewaert JA, Schipper-jin AJ, Oomen HA, De Jong J, et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994;14:57-62.
 - 15) Herranz MT, Rivier G, Khamashata MA, Blaser KU, Hughes GV. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:568-71.
 - 16) Bresnihan B, Hohmeister R, Cutting J, Travers RL, Waldburger M, Black C, et al. The neuropsychiatric disorder in systemic lupus erythematosus: evidence for both vascular and immune mechanism. *Ann Rheum Dis* 1979;38:301-6.
 - 17) Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anti-cardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
 - 18) Shrivastava A, Dwivedi S, Aggarwal A, Misra R. Anti-cardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in Indian patients with systemic lupus erythematosus: association with the presense of seizures. *Lupus* 2000;10:45-50.
 - 19) Cocito L, Favale E, Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. *Stroke* 1982;13:189-95.
 - 20) Inzelberg R, Korczyn AD. Lupus anticoagulant and late onset seizures. *Acta Neurol Scand* 1989;79:114-8.
 - 21) Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987;44:876-83.
 - 22) Malcangi G, Fraticelli P, Palmieri C, Cappelli M, Danieli MG. Hydroxychloroquine-induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2000;20:31-3.
 - 23) Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *QJM* 2000;93:169-74.