

Le principali tappe nella storia del lupus eritematoso sistemico

The main stages in the history of systemic lupus erythematosus

M. Rampudda¹, P. Marson², G. Pasero³

¹Cattedra di Reumatologia, Università di Padova;

²Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova;

³Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus can be considered the most characteristic and important among the connective tissue diseases. In this short review the main stages of its history are sketched, from the introduction of the term "lupus", traditionally attributed to Roger Frugardi, in 1230 (but in fact already documented in the 10th century) to the actual knowledge of its clinical and laboratory aspects. Initially considered exclusively of dermatological interest, the first to describe a systemic form with visceral involvement were Moriz Kohn Kaposi and William Osler. Significant contribution was also given by serological diagnosis, and in particular, by the identification of specific markers of disease, such as anti-native DNA and anti-Sm antibodies, allowing early diagnosis and the establishment of an adequate therapy.

Reumatismo, 2009; 61(2):145-152

Il lupus eritematoso sistemico (LES) rappresenta la più caratteristica e importante delle cosiddette "connettiviti", ovvero quel gruppo di malattie sistemiche che hanno come bersaglio i tessuti di origine mesenchimale. L'evoluzione storica del concetto di "malattie del tessuto connettivo" - "connective tissue diseases" o, piuttosto, "systemic diseases of connective tissue", secondo la definizione di queste data nel 1952 a Philadelphia da William Ehrlich (1) - prende origine dai lavori di Paul Klemperer, medico austriaco trasferitosi durante gli anni Trenta negli Stati Uniti, ove svolse l'attività di patologo presso il Mt. Sinai Hospital di New York (2). In uno di questi studi, scritto nel 1941, in cui veniva studiata una casistica di malati di LES, Klemperer e la sua équipe di ricercatori vennero colpiti dall'analogia delle lesioni a livello dei vari

organi interessati (3). In un lavoro successivo, avendo osservato la stesse caratteristiche anche nella sclerodermia, il patologo espresse per la prima volta il concetto di "malattie diffuse del collagene", riguardante cioè il gruppo omogeneo di malattie il cui bersaglio elettivo non era più un organo od un singolo apparato, ma un tessuto distribuito in ogni parte dell'organismo (4).

L'ORIGINE DEL TERMINE "LUPUS"

Si sa che il termine "lupus" è stato utilizzato fin dai tempi antichi per qualificare diverse affezioni cutanee, caratterizzate da ulcere profonde, specialmente degli arti inferiori, che ricordavano i morsi inferti da un lupo (5).

L'introduzione del termine viene tradizionalmente attribuito alla Scuola Medica Salernitana, in particolare a Ruggero Frugardi, che l'avrebbe coniato intorno al 1230, stando alla ricostruzione di uno dei primi e più illustri studiosi della storia di questa malattia, nientemeno che Rudolf Virchow (6). In

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piero Marson

Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale

Azienda Ospedaliera di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

E-mail piemarson@sanita.padova.it

realtà, la voce “lupus” è documentata anche in epoca precedente: ci si riferisce, infatti, alla narrazione della guarigione miracolosa di Eraclio, vescovo di Liegi, secondo il testo di Herbernus di Tours (X secolo), poi ripreso all’inizio del XVII secolo dallo storico belga Aubert Mireus (7):

“*LUPUS. Carcinoma, cancer crurum, Gallice ‘loup’. S. Eraclius Episc. Leodicensi in Charta fundationis Collegii Canonicorum S. Martini ejusd. Urbis, circa ann. 963. apud Miraeum tom I pag. 653: « Morbo qui lupus dicitur graviter attritus et fere ad mortem deductus... Morbi locus, quem patiebatur in natibus, non est inventus : tamen is signum cicatricis quaedam lineola rubea remansit postquam miraculo sanatus est ad tumulum S. Martini Turon.»*”.

IL RICONOSCIMENTO DELLA MALATTIA

I due più importanti dermatologi di area mitteleuropea dell’Ottocento, ovvero Ferdinand von Hebra (8) e Moriz Kohn Kaposi (9), ritenevano che la malattia definita come “lupus” fosse la stessa descritta da Ippocrate con la dizione di “herpes esthiomenos”, poi ripresa nel XVI secolo dal medico portoghese, di origine e cultura ebraica, Amato Lusitano (10). Gli stessi termini si trovano anche in altri scritti del XVI secolo, come in quelli di Paracelso e di Giovanni Manardi, suo maestro nello studio di Ferrara, e quindi in quelli di Daniel Sennert (XVII secolo), professore di Medicina presso l’Università di Wittenberg. Tuttavia, il termine “lupus” aveva allora ed avrebbe avuto ancora per molto tempo un significato assolutamente generico, attraverso il quale venivano definite affezioni le più varie, come le lesioni ulcerative profonde del volto di quello che sarà poi il “lupus vulgaris”, di natura specifica (11). Fu il dermatologo inglese Robert Willan, che nel 1790 formulò la prima classificazione delle lesioni cutanee, a porre una chiara distinzione tra “herpes”, termine che riservò alle lesioni vescicolari, e “lupus”, termine che invece riservò a quelle ulcerative, anche se tale distinzione era già stata adombrata da Paracelso (12).

Un anno decisivo nella storia del LES è il 1833, quando nella seconda edizione del celebre compendio di dermatologia redatto all’Hôpital St. Louis di Parigi dallo svizzero Laurent Theodore Bielt con la collaborazione dei suoi allievi Louis Alphée Cazenave e Henri Schedel (*Abregé pratique des maladies de la peau*), presto tradotto anche in lingua

italiana (13), venne descritto un eritema centrifugo che, invece di approfondirsi, tendeva ad estendersi in superficie, come è possibile leggere nel testo:

“*M. Bielt descrisse un’altra varietà, degna di molta attenzione cui concesse il nome di ‘eritema centrifugo’ e che molto di rado si presentò alla sua osservazione. Noi lo vedemmo due o tre volte all’Ospitale di San Luigi.*

Codesto eritema, che fino ad ora si offrì principalmente nei giovani, e nelle donne, che d’altronde godevano buona salute, sembra avere per sede particolare il viso. Incomincia con un punto papuloso, che prende un accrescimento eccentrico, talora di tanta importanza che occupa una gran parte della faccia. Più d’ordinario si appalesa sotto la forma di piastre esattamente ritondate, della larghezza di una moneta da trenta soldi, rosse, leggermente innalzate. I margini sono molto prominenti, ed il centro è sano e depresso; il rossore ed il calore sono vivissimi. Tale eritema lascia per lo più un abbassamento nel derma. Le cause di siffatta varietà sono ancora poco note; essa parve coincidere parecchie volte con la dismenorrea. M. Bielt si limitò in tali casi ad un metodo semplice ed antiflogistico”.

Nel 1845 il viennese Ferdinand von Hebra, precedentemente citato, segnalò per primo che la dermatosi eruttiva da lui qualificata come “seborrhea congestiva” (14) assumeva spesso l’aspetto “ad ali di farfalla” (15). Di questo esiste una tavola nel monumentale *Atlante di Malattie della Pelle* (16) che Hebra diede alle stampe, avvalendosi della collaborazione, fra gli altri, di un eccellente medico-artista, ossia Anton Elfinger (Fig. 1).

Nella traduzione italiana del *Trattato di Malattie della Pelle* di Hebra, pubblicata nel 1872, curata da Kaposi, che di Hebra fu anche genero, si legge una suggestiva descrizione del lupus erythematosus (“seborrhea congestiva”) (17):

“*Si vedono in questa malattia - per lo più sulla faccia, sulle guancie e sul naso, in un’estensione non dissomigliante da una farfalla - sopra base rosseggiante non infiltrata, i meati delle glandole sebacee, ripiene del loro secreto, nella forma di punti bianchi non prominenti. Dopo breve tempo apparisce il contenuto delle glandole sulla superficie della pelle arrossata in forma di piccoli corpi colle lor faccie aderenti, squamiformi, bianchi, grasi al tatto; si raccoglie qui a poco a poco in quantità rilevante fino alla grossezza di una linea, e of-*

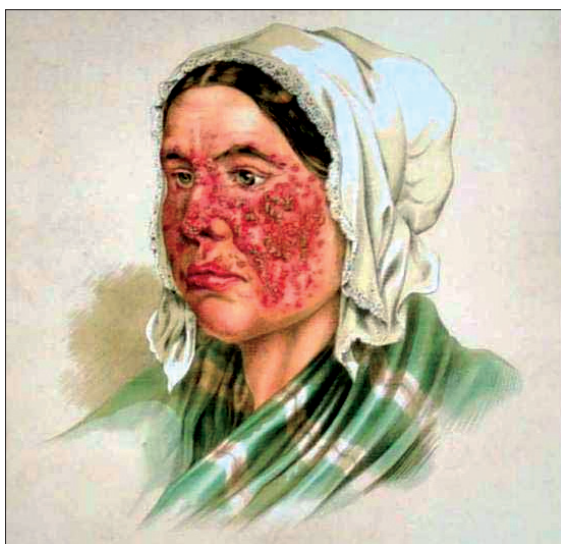


Figura 1 - Lupus eritematoso [tavola di Anton Elfinger, tratta da *Atlas der Hautkrankheiten* di Ferdinand von Hebra, Wien, 1856 (15)].

fre alla fine l'aspetto di un sito della pelle, marcatamente circoscritto, assai rosseggiante, ricoperto di squame, senza prurito, non gemente (umido) e neppure escoriato.”

Alcuni anni dopo, nel 1851, ancora il francese Cazenave, che in precedenza aveva tracciato i caratteri del lupus discoide fisso, distinse una forma più grave, che tendeva ad estendersi in maniera progressiva. Questi, peraltro, fu il primo ad associare, in una conferenza pubblicata sulla rivista *Annales des maladies de la peau et de la syphilis* (18), da lui stesso fondata nel 1844, al sostantivo “lupus” l'aggettivo “erythematosus” (Fig. 2), coniando così un binomio destinato ad avere pieno successo nella nosografia delle malattie reumatiche (19). Come spesso è successo nell'Ottocento - pensiamo al caso della sclerodermia (20) - la stessa malattia descritta e qualificata da Cazenave, se osservata da altri, poteva prendere altre denominazioni, come possiamo desumere da questo passo riassuntivo sulla storia del “lupus eritematico” tratto dall'*Enciclopedia Medica Italiana* del 1878 (21), nel quale compaiono tutti, nessuno escluso, i nomi più prestigiosi della dermatologia di quel periodo, come Pierre François Rayer, Conrad Heinrich Fuchs, Erasmus Wilson, Alfred Hardy, Alphonse Devergie, Ernest Bazin, William Tilbury Fox:

“Bielt abbozzò la descrizione del lupus eritematico sotto il nome di ‘*érythème centrifuge*’ e quello di ‘*dartre rongéante qui détruit en surface*’; Rayer

lo disse ‘*flusso sebaceo*’; Fuchs, ‘*seborrea degli adulti*’.

Hebra ha avuto il merito di avere, nel 1845, fatto la descrizione esatta del lupus eritematico, col nome di ‘*seborrea congestiva*’: nome che non ebbe né poteva avere fortuna, tanto che Thomson propose il nome di ‘*lupus superficiale*’, e Cazenave, che nel 1851 aggiunse nuovi ed interessanti particolari alla storia di questa malattia, le diede il nome di ‘*lupus eritematico*’. E questo nome ha avuto il consentimento quasi universale, tanto che Wilson, il quale prima chiamava la malattia ‘*sifiloderma della faccia*’, e lo stesso Hebra accettarono la denominazione proposta da Cazenave. Ho detto che il nome di lupus eritematico era accettato quasi universalmente; infatti Volkmann dice ‘*lupus seborragico*’, Veiel ‘*eritema lupinoso*’, Hardy ‘*scrofulide eritematica*’; e nell'opera di Devergie trovo un ‘*herpes cretaceo*’, in quelle di Bazin un ‘*lupus acneico*’, che si possono riportare al lupus eritematico: anzi soggiungo che Fox considera come sinonimi lupus eritematico e lupus acneico.”



Figura 2 - La prima descrizione della malattia con la definizione di “lupus eritematoso”, Louis Alphée Cazenave, 1851 (17).

L'INTERESSAMENTO SISTEMICO

A parte qualche riferimento generico di Cazenave nelle sue *Leçons sur le maladies de la peau*, pubblicate a Parigi nel 1856 (22), nessuno fino ad allora aveva individuato gli aspetti sistemici della malattia. Fu infatti ancora il dermatologo ungherese Moriz Kohn Kaposi (Fig. 3) a distinguere in modo inequivocabile, nel 1872, due diverse forme di lupus eritematoso (23): la prima, quella discoide, localizzata e solo cutanea; la seconda, che venne qualificata come “lupus erythematosus disseminatus et aggregatus”, con caratteristiche sistemiche, di tipo generale e viscerale, fra le quali febbre, dimagrimento, anemia, noduli sottocutanei, artrite, linfadenomegalia, compromissione del sistema nervoso centrale.

Al contrario, nei paesi anglosassoni l'aver individuato i tratti sistemici del lupus eritematoso sarebbe merito che spetta, tradizionalmente, a William Osler (24) (Fig. 4), che in una serie di lavori scritti in quasi un decennio, dal 1895 al 1903 (25-27), ne avrebbe documentato l'interessamento viscerale, con manifestazioni cliniche come endocardite, pericardite, nefrite acuta, crisi dolorose addominali, quadri emorragici, soprattutto a livello delle mucose. A dire il vero, Osler non utilizzò mai nei suoi lavori la terminologia di “lupus eritematoso”, ma piuttosto quella di “erythema exudativum multiforme”, che nelle sue casistiche includeva altre ma-



Figura 3 - Moriz Kohn Kaposi (1837-1902).

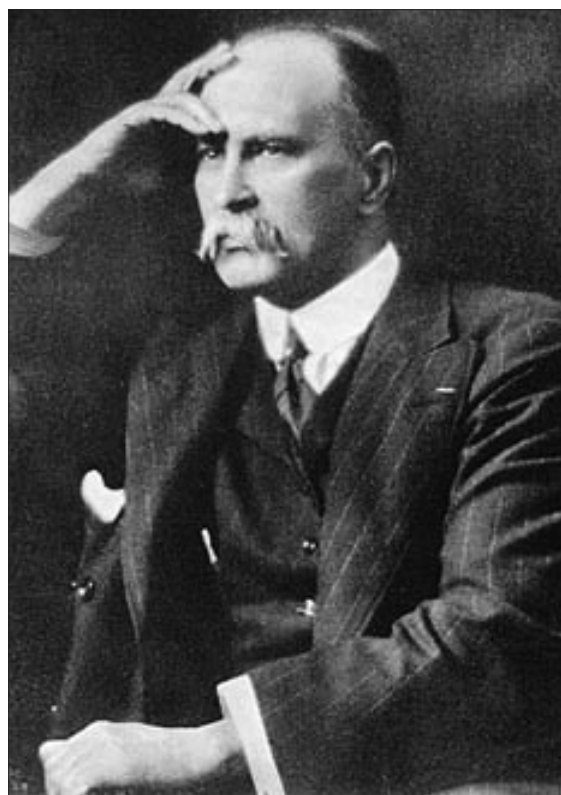


Figura 4 - William Osler (1849-1919).

lattie, prevalentemente di natura vasculitica (28). Ci piace comunque sottolineare che, sul finire dell'Ottocento, il LES era malattia ampiamente nota e ben documentata, se è vero che nel 1904 un noto dermatologo tedesco, Josef Jadassohn (29), segnalava un caso di malattia con un chiaro ed esteso interessamento sistemico, accompagnando lo studio a ben 9 pagine di riferimenti bibliografici (30).

Negli anni che vanno dall'identificazione del carattere sistemico del LES alla nuova impostazione nosologica data da Klemperer alla malattia, furono pubblicati importanti contributi che ne caratterizzarono le principali manifestazioni viscerali. Nel 1908, Alfred Kraus e Carl Bohac descrissero l'interessamento polmonare della malattia, nei termini di pneumonite lupica (31). Nel 1924 Emanuel Libman e Benjamin Sachs, ancora al Mt. Sinai Hospital di New York, segnarono, dapprima su una rivista scientifica a diffusione limitata (32) e quindi su *Archives of Internal Medicine* (33) quella particolare forma di endocardite parietale, oltre che valvolare, che poi avrebbe acquisito la denominazione eponimica. Gli stessi autori poi ebbero ad analizzare le alterazioni istologiche renali, già se-

gnalate precedentemente (34), che sarebbero state descritte con maggiori dettagli nel 1935 da George Baehr, cui si deve anche la definizione di anse glomerulari “a fil di ferro” (35).

Nel 1933 venne poi segnalato un caso di porpora trombocitopenica idiopatica, che solo in un secondo momento avrebbe sviluppato le caratteristiche manifestazioni dermatologiche del LES (36).

È evidente che il progressivo ampliarsi dello spettro clinico della malattia la stava allontanando sempre più dalla sfera dermatologica, tant'è che nel 1936 un gruppo di ricercatori coordinati dal cardiologo americano Charles Friedberg (37) documentò che le manifestazioni viscerali non soltanto potevano anticipare quelle cutanee, ma talvolta anche decorrere in loro assoluta assenza, configurando così il quadro del cosiddetto “lupus sine lupo” (38).

LA DIAGNOSI DI LABORATORIO

A quei tempi la diagnosi di LES era esclusivamente di tipo clinico, basandosi sull'associazione fra impegno cutaneo e viscerale e sul coinvolgimento, contemporaneo o sequenziale, di più organi od apparati.

Lo studio delle alterazioni sierologiche, che tanta importanza avrebbe assunto in seguito nel LES, sia sotto il profilo clinico che sperimentale, ebbe inizio nel 1940, quando venne segnalato che alcuni pazienti presentavano una “falsa positività” (39) - definizione, peraltro, ancora successiva (40) - per la reazione di Wasserman. A dire il vero, questa reattività anomala era già stata descritta fin dal 1910 da Leo Hauck, ma l'osservazione rimase senza seguito e, soprattutto, senza riflessi di carattere diagnostico (41).

Ben diversa risonanza ebbe nel 1948, grazie alle ricerche di Malcolm Hargraves ed ai suoi collaboratori della Mayo Clinic di Rochester, la dimostrazione negli strisci di sangue midollare di malati di LES delle cosiddette “cellule LE” o “tart cells”, ovvero di granulociti neutrofili nel cui citoplasma campeggiavano residui nucleari di altre cellule denaturati e fagocitati (42).

Due anni dopo, l'équipe di John Haserick, dermatologo della Cleveland Clinic, dimostrò che il “fenomeno LE” si produceva per l'azione di fattori gammaglobulinici presenti nel siero dei pazienti con LES (43). Nel 1954 lo svizzero Peter Miescher accertò che questa gammaglobulina veniva adsorbita dai nuclei cellulari (44) e nel 1957 dimostrò,

insieme ed in maniera indipendente da una serie di ricercatori (45-49) - fra i quali spicca il nome dell'immunoematologo italiano Ruggero Ceppellini (50) - che si trattava di un autoanticorpo rivolto contro il DNA, grazie soprattutto alla tecnica dell'immunofluorescenza (51) messa a punto nel 1950 da Albert Hewett Coons (52).

Oggi sappiamo che nel siero dei malati di LES vi sono numerosi tipi di autoanticorpi rivolti contro specificità antigeniche nucleari (53), che sarebbero stati identificati negli anni seguenti. Fra questi, i più importanti dal punto di vista diagnostico, cioè tali da rappresentare un marker di malattia, sono quelli contro il DNA nativo “a doppia elica” e quelli diretti contro l'antigene Sm - dal nome della prima paziente in cui vennero studiati, la giovane Stephanie Smith (54) - identificato nel 1966 da Eng Tan ed Henry Kunkel al Rockefeller University Hospital di New York (55).

Anche gli anticorpi antifosfolipidi caratterizzano spesso il LES sotto il profilo immunologico: a parte la falsa positività per la reazione di Wassermann, di cui abbiamo già detto, ricordiamo il cosiddetto “lupus anticoagulant”, un anticoagulante circolante in grado di inibire la componente lipidica della tromboplastina, ossia la cefalina, identificato già nel 1952 (56), ma così definito solo nel 1972 (57), e gli anticorpi anticardiolipina, la cui determinazione è possibile da quando il giamaicano Nigel Harris perfezionò un metodo radioimmunologico presso il laboratorio di Graham Hughes, al St. Thomas Hospital di Londra (58).

I PROGRESSI NELLA TERAPIA

I progressi nello studio della sierologia lupica oggi consentono la diagnosi di LES in fase precoce di malattia, anche nei casi in cui l'espressione clinica non sia così evidente. Di conseguenza, ciò permette di iniziare una terapia adeguata già in questa fase.

Se i primi malati sui quali, nel 1948, venne sperimentato il cortisone erano affetti da artrite reumatoide (59), negli anni immediatamente successivi furono segnalati i primi risultati raggiunti nel LES, soprattutto nelle forme acute (60, 61), come veniva sottolineato nella Nobel Lecture tenuta a Stoccolma l'11 dicembre del 1950 da Philip Showalter Hench (62):

“...the articular complications of disseminated lupus erythematosus (...) have been found to be re-

sponsive to these hormones in most, but not in all cases. (...) The hormonal effects on the non-articular features of these diseases have been varied. Many features of disseminated lupus erythematosus have been temporarily suppressed, others have not. Although remissions, not cures, have been induced, use of the hormones has been apparently been a life-saving measure in certain acute crises of this disease."

Fino ad allora, a parte la terapia sintomatica, gli unici farmaci che si erano dimostrati di qualche efficacia nel LES erano stati i chinolonici (63) - le prime esperienze risalirebbero al 1928 (64) e, per il lupus discoide, addirittura al 1894 (65) - e per un breve periodo di tempo negli anni Trenta, i sali d'oro e di bismuto (66).

Appena prima della scoperta del cortisone, nel 1947, nel LES era stata sperimentata una mostarda azotata (67), la prima di una lunga serie di molecole ad azione immunosoppressiva od immunomodulante.

La ciclofosfamida, che oggi forse rappresenta il farmaco più utilizzato nella terapia del LES, è stata introdotta nel 1958 (68). Vogliamo anche ricordare il ruolo di trattamenti non farmacologici per

le manifestazioni più gravi del LES, come ad esempio quelle renali, e cioè l'emodialisi (69), il trapianto di rene (70) e la plasmateresi (71), così come, "last, but not least", l'impiego di cellule staminali ematopoietiche per supportare una chemioterapia mieloablativa ad alte dosi (72).

Per concludere questa rapida carrellata sulle principali tappe che hanno caratterizzato la storia del LES, un breve cenno su una variante eziologica del LES, ovvero quella indotta da farmaci, che rappresenta in realtà una sindrome "lupus-like", in quanto, fra l'altro, è di regola reversibile alla sospensione del farmaco.

Il primo caso fu segnalato nel 1945, dopo somministrazione di sulfadiazina (73). Ma i due farmaci più frequentemente coinvolti in reazioni di questo genere sono l'idralazina, un anti-ipertensivo non più in commercio, e quindi davvero "storico", e la procainamide, un anti-aritmico, come segnalato per la prima volta, rispettivamente, nel 1953 (74) e nel 1962 (75).

IL LES da farmaci si caratterizza per la presenza nel siero dei pazienti di uno specifico autoanticorpo, diretto contro gli istoni, identificato nel 1978 presso il laboratorio di Eng Tan, alla Scripps Clinic di La Jolla, in California (76).

RIASSUNTO

Il lupus eritematoso sistemico può essere considerato come la più caratteristica ed importante tra le "connettiviti". In questa sintesi vengono analizzate le principali tappe che hanno condotto, nel corso dei secoli, dall'introduzione del termine "lupus", tradizionalmente attribuito a Ruggero Frugardi, nel 1230, (ma in realtà già documentato nel X secolo) alla approfondita conoscenza attuale degli aspetti clinici e biomorali di tale malattia. Inizialmente considerata di esclusivo interesse dermatologico, furono Moriz Kohn Kaposi e William Osler i primi a descriverne una forma sistemica con interessamento viscerale, dando grande impulso ad ulteriori studi. Notevole contributo, inoltre, è stato dato dalla diagnostica sierologica, ed in particolare, dall'individuazione di marker specifici di malattia, quali gli anticorpi anti-DNA nativo e anti-Sm, consentendo una diagnosi precoce e l'istituzione di una adeguata terapia.

Parole chiave - Lupus eritematoso sistemico, connettiviti, anticorpi anti-DNA nativo, anticorpi anti-Sm, sindrome "lupus-like", storia della reumatologia.

Key words - *Systemic lupus erythematosus connective tissue diseases, anti-dsDNA antibodies, anti-Sm antibodies, "lupus-like" syndrome, history of rheumatology.*

BIBLIOGRAFIA

1. Ehrlich WE. Nature of collagen diseases. *Am Heart J* 1952; 43: 121-56.
2. Aronson SM. The legacy of Paul Klemperer. *Mt Sinai J Med* 1989; 56: 347-50.
3. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569-631.
4. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. *JAMA* 1942; 119: 331-2.
5. Bazin E. Lupus. In: *Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Médicales*, Dechambre A ed, Vol III. Paris, Victor Masson et Fils, 1870: 197-223.
6. Virchow R. Historische notizen über Lupus. *Arch f Pathol Anat Physiol Klin Med* 1865; 32: 139-43.
7. Glossarium ad scriptores mediae et infimae latinitatis, conditum a Carolo Dufresne Domino Du Cange, Tomus

- IV. Parisiis, Firmin Didot Fratres, 1845: 162-3.
8. Pretterklieber ML. Ferdinand Ritter von Hebra - founder of modern dermatology. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 584.
 9. Holubar K, Fatović-Ferenčić S. 1902-2002: a hundred years later. Moriz Kaposi 1837-1902: a historical reappraisal. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 885-93.
 10. Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph (Prague)* 1872; 4: 36-78.
 11. Fatović-Ferenčić S, Holubar K. Early history and iconography of lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 100-4.
 12. Bateman T. Practical synopsis of cutaneous diseases, according to the arrangement of Dr. Willan. Philadelphia, Collins & Croft, 1818.
 13. Cazenave PLA, Schedel HE. *Abrégé pratique des maladies de la peau*. Edition 2. Paris, Bechet, 1833 (trad. ital. a cura di G. Coen, Venezia, Tip. Paolo Lampato) 1834; 37-8.
 14. Holubar K. Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vignette. *Am J Dermatopathol* 1980; 2: 239-42.
 15. Rowell NR. Some historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 76-83.
 16. Hebra F. *Atlas der Hautkrankheiten*. Vol I, Wien, W. Braumüller, 1856.
 17. Hebra F. *Trattato delle malattie della pelle*. Versione italiana di Antonio Suttina, Milano, Tip. F. Vallardi, 1872; 2: 332-58.
 18. Cazenave PLA. Lupus erythematoux (erythème centrifuge). *Ann Mal Peau Syph* 1850-51; 3: 297-9.
 19. Potter B. The history of the disease called lupus. *J Hist Med Allied Sci* 1993; 48: 80-90.
 20. Marson P. La sclerodermia nella storia e nell'arte. *Reumatismo* 1999; 51 (Suppl. 2): 193-6.
 21. Profeta G. Lupus eritematico. In: "Enciclopedia Medica Italiana", Vol. I - Serie II, Milano, Tip. F. Vallardi, 1878; 449-57.
 22. Wallace DJ, Lyon I. Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 305-13.
 23. Holubar K, Fatović-Ferenčić S. Cazenave, Kaposi and lupus erythematosus. A centennial and a sesquicentennial. *Dermatology* 2001; 203: 118-20.
 24. Savin JA. Osler and the skin. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1-8.
 25. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; 110: 629-46.
 26. Osler W. The visceral lesions of the erythema group. *Br J Dermatol* 1900; 12: 227-45.
 27. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Trans Assoc Am Phys* 1903; 18: 599-624.
 28. Benedek TG. William Osler and development of the concept of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 48-56.
 29. Sulzberger MB, Jadassohn J. A personal appreciation. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 31-6.
 30. Jadassohn J. Lupus erythematosus. In: Mracek F. *Handbuck der Hautkrankheiten*, Wien, Alfred Holder, 1904; 298-404.
 31. Kraus A, Bohac C. Bericht über acht Fälle von Lupus erythematosus acutus. *Arch f Dermatol Syph* 1908; 43: 117-56.
 32. Libman E, Sacks B. A hitherto underdescribed form of valvular and mural endocarditis. *Trans Ass Am Phys* 1924; 38: 46-61.
 33. Libman E, Sacks B. A hitherto underdescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701-37.
 34. Keith NM, Rowntree LG. Study of renal complications of disseminated lupus erythematosus. *Trans Assoc Am Phys* 1922; 37: 487-502.
 35. Baehr G, Klemperer P, Schrifin A. A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Trans Assoc Am Phys* 1935; 50: 139-55.
 36. Lyon JM. Acute lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1933; 45: 572-83.
 37. Wenger NK, Charles K, Friedberg. *Clin Cardiol* 1986; 9: 356-9.
 38. Friedberg CK, Gross L, Wallack L. Non bacterial thrombotic endocarditis associated with prolonged fever, arthritis, inflammation of serous membranes and widespread vascular lesions. *Arch Intern Med* 1936; 58: 662-84.
 39. Keil H. Conception of lupus erythematosus and its morphological variants. *Arch Derm Syph* 1937; 36: 720-57.
 40. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis: type, incidence, and cause. *JAMA* 1952; 150: 467-73.
 41. Hepburn AL. The LE cell. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 826-7.
 42. Steensma DP. Fifty years of tart cells. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 936-8.
 43. Haserick JR. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus; the "L.E." test. *NY State J Med* 1950; 50: 2445-6.
 44. Miescher P, Fauconnet M. L'absorption du facteur LE par des noyaux cellulaires isolés. *Experientia* 1954; 10: 252-4.
 45. Ceppellini R, Polli E, Celada F. A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus. *Proc Soc Exp Med Biol* 1957; 96: 572-4.
 46. Holborrow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J* 1957; ii: 732-4.
 47. Miescher P, Strassle R. New serological methods for the detection of the LE cell factor. *Vox Sang* 1957; 2: 243-7.
 48. Seligmann M. Demonstration in the blood of patients with lupus erythematosus of a substance determining a precipitation reaction with deoxyribonucleic acid. *C R Hebd Seances Sci Paris* 1957; 245: 243-5.
 49. Friou GJ. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957; 36: 890.
 50. Bach FH, Ruggero Ceppellini (1917-1988). *Immunol Today* 1988; 335-7.

51. Coons AH. Fluorescent antibodies as histochemical tools. *Fed Proc* 1951; 10: 558-9.
52. Fagraeus A, Albert H, Coons. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420: 6-8.
53. Tan EM. The L.E. cell and its legacy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 652-8.
54. Reeves WH, Narain S, Satoh M, Henry Kunkel, Stephanie Smith, clinical immunology, and split genes. *Lupus* 2003; 12: 213-7.
55. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966; 96: 464-71.
56. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 316-21.
57. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Haemost Thromb* 1972; 1: 75-95.
58. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; ii: 1211-4.
59. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: Preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181-97.
60. Elkington JR, Hunt AD Jr, Godfrey L, McCrory WW, Rogerson AG, Stokes J Jr. Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy. *JAMA* 1949; 141: 1273-9.
61. Thorn GW, Forsham PH, Frawley TF, et al. Medical progress: the clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med* 1950; 242: 824-34.
62. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896-1965. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 582-4.
63. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus* 1996; 5 (Suppl. 1): S2-3.
64. Martenstein H. Subacute lupus erythematosus and tubercular cervical adenopathy. Treatment with plasmochin. *Z Haut Geschlechtskr* 1928; 27: 248-39.
65. Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 1894; 4: 223-39.
66. Benedek TG. Treatment of systemic lupus erythematosus: from cod-liver oil to cyclosporin. *Lancet* 1998; 352: 901-2.
67. Dubois EL. Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1954; 93: 667-72.
68. Colvin OM. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 555-60.
69. Coplon N, Siegel R, Fries J. Hemodialysis on end-stage lupus nephritis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 302-4.
70. Roenigk HH Jr, Haserick JR, Nakamoto S, McCormack LJ. Systemic lupus erythematosus and renal transplantation: report of two cases. *Arch Dermatol* 1965; 92: 263-70.
71. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1976; i: 709-11.
72. Marmont AM. Immune ablation with stem cell rescue: a possible cure for systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1993; 2: 151-6.
73. Hoffman BJ. Sensitivity of sulphadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Derm Syph* 1945; 51: 190-9.
74. Morrow BJ, Schröder HA, Perry HM Jr. Studies on the control of hypertension by Hyphec II. Toxic reactions and side effects. *Circulation* 1953; 8: 829-39.
75. Ladd AT. Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1962; 267: 1357-8.
76. Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histone in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978; 62: 560-7.