

## Zmiany w przewodzie pokarmowym w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

*Lesions of alimentary tract in the course of systemic lupus erythematosus*

Halina Cichoż-Lach, Krzysztof Celiński

Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy, przewód pokarmowy, toczniowe zapalenie naczyń krezki, enteropatia białkowa.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, alimentary tract, lupus mesenteric vasculitis, protein-losing enteropathy.

### Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest przewlekłą, zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której mogą być zajęte różne narządy i układy. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują u 25–40% pacjentów z aktywną chorobą. Są one zwykle niespecyficzne i wynikają z istniejącej choroby bądź działań niepożądanych zastosowanej terapii. Zmiany w przewodzie pokarmowym mogą obejmować każdy z jego odcinków, a także dotyczyć wątroby i trzustki. W artykule przedstawiono najczęstsze i najcięższe objawy gastroenterologiczne w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, wśród nich toczniowe zapalenie naczyń krezki, enteropatię białkową, rozedmę pęcherzykową jelita, uszkodzenie wątroby i ostre zapalenie trzustki.

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą, zapalną chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której mogą być zajęte różne narządy i układy [1–3]. Już w 1895 r. William Osler jako pierwszy opisał objawy gastroenterologiczne w przebiegu TRU. Objawy ze strony przewodu pokarmowego dotyczą ok. 25–40% pacjentów w aktywnym okresie choroby [4]. Dane literaturowe wskazują, że występują one znacznie częściej wśród populacji azjatyckiej [5]. Aż ok. 50% chorych na TRU doświadcza objawów anoreksji, nudności i wymiotów. Objawy kliniczne mogą dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego i wszystkich narządów układu trawienia, a więc: jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i grubego oraz wątroby i trzustki. Są zwykle

### Summary

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune, inflammatory connective tissue disease in the course of which different organs and systems may be affected. Gastroenterological symptoms are present in 25–40% of patients with active disease. They are usually non-specific and result from the disease itself or are the side effect of applied therapy. Lesions of the gastrointestinal tract may affect any part of it and may also affect the liver and pancreas. This paper presents the most frequent and the most serious gastrointestinal manifestations in the course of systemic lupus erythematosus including lupus mesenteric vasculitis, protein-losing enteropathy, pneumatosis cystoides intestinalis and lesions of the liver and pancreas.

niespecyficzne i wynikają z istniejącej choroby bądź są skutkiem działań niepożądanych zastosowanej terapii [6].

### Jama ustna

Zmiany występujące w jamie ustnej dotyczą 12–45% chorych na TRU. Charakteryzują się one dużym zróżnicowaniem demograficznym. Pojawiają się u ok. 46% populacji angielskiej, u 15% Brazylijczyków i u 11% Szwedów [7]. Badania dotyczące populacji arabskiej wskazują na występowanie objawów w jamie ustnej u 26% i podkreślają ich związek z obecnością przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Smitha (*anti-Sm*). Owrzodzenia w błonie śluzowej jamy ustnej stanowią bardzo istotny element diagnostyki TRU. *American College of Rheumatology* kwalifikuje je jako jed-

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach, Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel./faks +48 81 724 45 35, e-mail: lach.halina@wp.pl

no z 11 kryteriów klasyfikacyjnych choroby. Mogą być różnego kształtu, niekiedy bolesne, zwykle goją się samoistnie w ciągu 2 tygodni, ale mają tendencję do nawracania w cyklach 2–4-tygodniowych. U części chorych pozostają w związku z niedoborem żelaza, witamin z grupy B i anemią.

Zmiany w jamie ustnej są klasyfikowane w trzech kategoriach:

- tzw. dyskowate (*discoïd*) – zaczerwienienia, z zanikiem wokół nich, z zaburzeniami pigmentacji, zwykle lokalizują się na wargach, są bolesne;
- rumieniowate (*erythematosus*), najczęściej występujące, są niebolesnymi, nieregularnego kształtu zaczerwienionymi obszarami błony śluzowej, z białymi promienistymi układającymi się linijnymi obszarami włókniaka, umiejscawiają się zwykle na podniebieniu i obszarach policzkowych jamy ustnej;
- typowe owrzodzenia (*ulcerative*) z dnem pokrytym czystym włókniakiem [8].

Nie ma pełnej korelacji między obecnością objawów w jamie ustnej a aktywnością choroby, niemniej jednak zmiany o typie *ulcerative* i *discoïd* występują zazwyczaj u pacjentów z aktywnym procesem chorobowym [9].

## Przetyk

Do zajęcia przetyku dochodzi u 1,5–25% chorych na TRU [4]. Najczęstszym objawem jest zgaga pojawiająca się u blisko 50% pacjentów oraz dysfagia u 1,5–13% chorych [8]. Objawy te wynikają z upośledzenia motoryki przewodu pokarmowego oraz ze stosowanej doustnej terapii TRU, niekiedy towarzyszą drożdżycy, czasem współistnieją z zespołem Raynauda. Mają charakter epizodyczny i największe nasilenie w sytuacjach wywołujących stres [4]. Mogą być dodatkowo wzmocnione przez współistniejący zespół suchości i niedostateczną produkcję śliny [10].

Patofizjologia zaburzeń przetykowych nie jest dokładnie poznana. Podkreśla się rolę reakcji zapalnych w błonie mięśniowej przetyku, zmian niedokrwiennych, zapalenia naczyń, które dotyczą w tym przypadku splotu Auerbacha, a które leżą u podłoża stanu patologicznego obejmującego cały przewód pokarmowy w TRU. W manometrii obserwuje się upośledzone napięcie dolnego zwieracza przetyku oraz zaburzenia perystaltyki, czyli elementy typowe dla choroby refluksowej przetyku. Zmiany w przetyku endoskopowo prezentują się jako zapalenie i obecność owrzodzeń prowadzących niekiedy do zwężenia przetyku.

Zaburzenia funkcji przetyku w TRU najczęściej współistnieją z obecnością przeciwciał anty-rybonukleoproteinowych (anty-RNP) [4].

## Żołądek i dwunastnica

Głównym objawem dotyczącym zmian patologicznych żołądka i dwunastnicy występującym w TRU jest dys-

pepsja, która dotyczy 11–50% pacjentów [11]. Choroba wrzodowa występuje u 4–21% pacjentów, powikłana perforacją u 5,8–7,6% chorych z TRU zgłaszających bóle w jamie brzusznej. Zajęcie żołądka i dwunastnicy w przebiegu TRU jest zwykle następstwem stosowanej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i glikokortykosteroidami (GKS) [4]. Częstość występowania infekcji *Helicobacter pylori* u pacjentów na TRU nie jest dokładnie oszacowana, wydaje się, że jest ona stosunkowo duża. Na ogół zaleca się eradykację tego zakażenia.

W literaturze opisywane są przypadki współistnienia TRU z zespołem GAVE (*gastric antral vascular ectasia*) – tzw. żołądek arbusowaty [8]. Zmiany występujące w żołądku i dwunastnicy w przebiegu TRU mogą być powikłane krwawieniem, choć odsetek tych powikłań nie jest wysoki. Niemniej jednak rekomenduje się profilaktykę w tym zakresie u pacjentów z dyspepsją, chorobą wrzodową w wywiadzie oraz stosujących NLPZ i GKS [8, 12].

## Jelito cienkie

Objawy kliniczne sugerujące zajęcie jelita cienkiego w przebiegu TRU obejmują bóle brzucha, krwawienia, biegunkę związaną z zaburzeniami wchłaniania, często o charakterze tłuszczowym, która może być wynikiem odkładania się kompleksów immunologicznych w naczyniach oraz zaburzenia motoryki w postaci rzekomej niedrożności. Niekiedy występuje zapalenie naczyń krezki, enteropatia białkowa, rozedma pęcherzykowa jelit, choroba Crohna, eozynofilowe zapalenie jelita cienkiego czy choroba trzewna.

### Toczniove zapalenie naczyń krezki

Bóle w jamie brzusznej towarzyszące TRU wynikają najczęściej z toczniowego zapalenia naczyń krezki (*lupus mesenteric vasculitis*), które występuje u 0,2–53% chorych i jest jednym z najczęstszych objawów gastrologicznych w TRU [8, 13, 14]. Występowanie tej zmiany patologicznej wykazuje różnicowanie kontynentalne. W Azji częstość występowania toczniowego zapalenia naczyń krezki wynosi 2,2–9,7% [15, 16], w Ameryce jest znacznie niższa – 0,9% [17]. Według Ju i wsp. ogólne występowanie toczniowego zapalenia naczyń krezki szacuje się na 0,2–9,7% wśród chorych na TRU, ale aż na 29–65% u pacjentów z ostrymi bólami w obrębie jamy brzusznej [18]. Inaczej, analizując dane epidemiologiczne, przyjmuje się, że bóle brzucha pojawiają się u 8–40% pacjentów z toczniowym zapaleniem naczyń krezki w aktywnym okresie choroby [19, 20]. Dane dotyczące związku z aktywnością choroby są jednak rozbieżne. Według Kwok i wsp. toczniowe zapalenie naczyń krezki pojawia się u chorych z aktywnym TRU [16], wg innych autorów korelacja ta jest słaba, natomiast podkreślają oni silny związek z rozwojem leukopenii w przebiegu choroby [13].

Bakteryjna infekcja zmieniająca florę jelitową, zakażenie wirusem cytomegalii, eozynofilia i stosowanie NLPZ są najczęstszymi czynnikami predysponującymi do rozwoju toczniowego zapalenia naczyń krezki [16]. Patogeneza tego schorzenia jest związana z odkładaniem się kompleksów immunologicznych i towarzyszącą zakrzepicą naczyń jelita cienkiego spowodowaną krążącymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi [14]. Prowadzi to do zawału krezki, niedokrwienia jelita, zwłaszcza przy współistniejącym (wg szacunków w ok. 30% przypadków) zespole antyfosfolipidowym, a w konsekwencji do martwicy i perforacji jelita. Charakterystyczne jest występowanie antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LAC) oraz przeciwciał przeciwkardiolipinowych i przeciw  $\beta_2$ -glikoproteinie I.

### Enteropatia białkowa

Enteropatia białkowa jest stosunkowo rzadkim zaburzeniem towarzyszącym TRU. Większość opisanych w literaturze przypadków dotyczy populacji azjatyckiej. Częstość jej występowania wśród Chińczyków określa się na 1,9–3,2% [14, 21]. Niekiedy objawy enteropatii białkowej są pierwszym objawem TRU i na długo wyprzedzają rozpoznanie, a czasami mogą się pojawiać nawet po 17 latach od rozpoznania TRU i towarzyszą ciężkiemu przebiegowi choroby z zajęciem wielu narządów [22, 23]. Klincycznie dominują obrzęki, wodobrzusze, w 50% przypadków biegunka bez proteinurii oraz hipoalbuminemia. Nie jest do końca wyjaśnione, czy enteropatia białkowa ma związek z czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, wiekiem pacjentów czy płcią. Obserwuje się jednak jej przewagę wśród kobiet. W patogenezie choroby zwraca się uwagę na wzrost przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych związany z odkładaniem się w nich składowych dopełniacza i uszkodzeniem w mechanizmie zależnym od cytokin (czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  i interleukiny 6), zapalenie naczyń dotyczące najczęściej *ileum terminale* i kątnicy oraz jelitowe limfangiektazje [21–24]. W badaniach obrazowych, głównie w enteroskopii, obserwuje się obrzęk, rozpulchnienie ściany jelita, owrzodzenia, podśluzówkowe wybroczyny i krwawienie. Badanie histologiczne pokazuje zanik kosmków, nacieki zapalne, obrzęk podśluzówkowy i martwicę włóknikową. U ok. 10% chorych nie stwierdza się żadnych zmian w obrazie endoskopowym [25]. Wśród badań diagnostycznych szczególną uwagę przypisuje się scyntygrafii jelita ze znakowaną Tc-99m ludzką albuminą, która dobrze dokumentuje utratę białka przez przewód pokarmowy. Innym pomocnym badaniem może być zwiększone wydalanie  $\alpha_1$ -antytrypsyny z kałem [4, 26].

### Rozedma pęcherzykowa jelit

Dotychczas u chorych na TRU w literaturze opisano jedynie 14 przypadków rozedmy pęcherzykowej jelit, zwanej także odmą śródścienną jelita lub pneumatozą (*pneu-*

*matis cystoids intestinalis*). Jest ona spowodowana uszkodzeniem błony śluzowej jelita i upośledzeniem czynności bariery immunologicznej związanym z toczniowym zapaleniem naczyń (nawet u 50% pacjentów) oraz ze stosowanymi GKS [27]. W przebiegu tego schorzenia w obrębie ściany przewodu pokarmowego obserwuje się obecność gazu produkowanego przez bakterie, co prowadzi do martwiczego zapalenia jelita i perforacji [14].

### Eozynofilowe zapalenie jelita

Zaburzenie to rzadko występuje w przebiegu TRU. Klincycznie przejawia się bólami brzucha, nudnościami, wymiotami, czasami biegunką. U większości chorych obserwuje się obwodową hipereozynofilię. W diagnostyce podstawowe znaczenie ma badanie morfologiczne, które wykazuje obecność nacieków eozynofilowych w ścianie jelita [28].

### Jelito grube

Zajęcie jelita grubego w przebiegu TRU najczęściej obejmuje dystalny odcinek okrężnicy. Wśród objawów dominują niecharakterystyczne owrzodzenia, wrzód samotny odbytu, niekiedy współistnieje choroba Crohna, wiktająca się masywnymi krwawieniami, rzadko – w 0,4% przypadków – wrzodziejące zapalenie jelita [29, 30]. Czasem pojawiają się zmiany niedokrwienne jelita oraz współistnieją uchyłki jelita grubego.

### Wątroba

Zajęcie wątroby w TRU jest stwierdzane u 8–23% pacjentów [31]. Wśród objawów dominuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, któremu w 1956 r. Mackay nadał określenie *lupus hepatitis* i w przebiegu którego zwykle są obecne przeciwciała przeciw rybosomalnemu białku P. Dużą grupę upośledzenia czynności wątroby stanowią uszkodzenia toksyczne, zwykle o charakterze cholestatycznym, wynikające ze stosowanego leczenia. Rzadziej współistnieje pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zakrzepica żyły wrotnej i żył wątrobowych, zespół Budda-Chiariego czy naczyńozatorowa choroba wątroby z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. W wielu przypadkach zespołu Budda-Chiariego rozpoznawanego u młodych kobiet stwierdza się objawy wtórnego zespołu antyfosfolipidowego w przebiegu nierozpoznanego TRU, dlatego też zaleca się postępowanie wykluczające obecność zespołu antyfosfolipidowego w każdym przypadku niejasnej zakrzepicy żył wątrobowych czy żyły wrotnej [32].

Stosunkowo rzadko zaburzenia czynności wątroby mają charakter postępujący i prowadzą do rozwoju nadciśnienia wrotnego. Pogorszenie funkcji wątroby u chorych na TRU nierzadko ma charakter bezobjawowy, stąd też czę-

ste trudności diagnostyczne. Bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz dotyczy 10–30% chorych [33], wg innych autorów sięga nawet 25–50% chorych [31]. U części pacjentów aktywność aminotransferaz zmienia się wraz ze stopniem aktywności choroby [32, 33]. Jednym z dominujących objawów, który występuje u pacjentów na TRU i z uszkodzeniem wątroby, jest hepatomegalia, która pojawia się w 55% przypadków, hiperbilirubinemia dotyczy 12% pacjentów i aż u 31% występuje zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej. Zwykle normalizacja parametrów wątrobowych dobrze koreluje z odpowiedzią na leczenie TRU. Obraz histologiczny, który jest podstawą diagnostyki, jest typowy dla każdego z rodzajów uszkodzeń wątroby.

Metaboliczne choroby wątroby u pacjentów z TRU powodują zwykle stłuszczenie, którego częstość występowania określa się na 72% [34]. Choroba Wilsona i hemochromatoza są notowane stosunkowo rzadko.

Szczegółne miejsce wśród zaburzeń hepatologicznych w przebiegu TRU zajmują toksyczne uszkodzenia wątroby zazwyczaj związane ze stosowaniem salicylanów czy leczeniem innymi NLPZ. Lekopochodne uszkodzenie wątroby jest zależne od dawki stosowanego leku. W odniesieniu do kwasu acetylosalicylowego wydaje się, że dawka nieprzekraczająca 2,5 g/dobę nie wpływa na czynność wątroby, ale większe dawki mogą powodować znaczną hipertransaminazemię przekraczającą nawet 1000 j.m./l, która stopniowo obniża się po wycofaniu leku [35]. Innym lekiem wywołującym upośledzenie funkcji wątroby u chorych na TRU jest metotreksat. Stosowane GKS mogą wywoływać stłuszczenie wątroby. Należy zwracać uwagę na stosowanie statyn, które mogą być przyczyną tzw. *lupus-like syndrome* i nasilać aktywność aminotransferaz [36].

## Trzustka

Do tej pory w literaturze opisano 160 przypadków ostrego zapalenia trzustki w przebiegu TRU. Mimo że zapalenie to występuje stosunkowo rzadko, jest jednak ciężkim powikłaniem zagrażającym życiu. Roczna zapadalność określana jest na 0,4–1,1/1000 przypadków TRU [37, 38]. Dane pochodzące z Europy i Stanów Zjednoczonych wskazują, że odsetek występowania ostrego zapalenia trzustki w TRU wynosi 0,7–4% [39, 40]. Być może częstość występowania tego schorzenia jest niedoszacowana, ponieważ czasami spotyka się subkliniczny przebieg choroby z bezobjawowymi wyższymi aktywności surowiczych enzymów trzustkowych. Szacuje się, że ok. 30,5% bezobjawowych chorych z TRU ma hiperamylazemię [41]. U ok. 66% pacjentów z TRU ostre zapalenie trzustki rozwija się w ciągu 2 lat od rozpoznania TRU, a u 22% pacjentów pojawia się w chwili rozpoznania i jest pierwszym objawem choroby reumatologicznej. W większości przypadków ostre zapalenie trzustki koreluje z aktywnością choroby. W przebiegu TRU obserwuje

się znacznie cięższy przebieg ostrego zapalenia trzustki, większy odsetek śmiertelności niż u chorych z tym zapaleniem, ale bez współistniejącego TRU. Czynniki predysponującymi do rozwoju ostrego zapalenia trzustki u pacjentów z TRU są: hipertriglicydemia, stosowanie steroidów i/lub azatiopryny, jednak badania prowadzone przez Pascual-Ramosa i wsp. nie wykazały takiej zależności w odniesieniu do stosowania steroidów i azatiopryny [42]. Mechanizmy patogenetyczne TRU powikłanego ostrym zapaleniem trzustki nie są do końca wyjaśnione. Wydaje się, że pewne znaczenie ma uszkodzenie naczyń w przebiegu martwiczego zapalenia naczyń, okluzja naczyń tętniczych, ściętnienie błony podstawnej naczyń, odkładanie się kompleksów immunologicznych w naczyniach tętniczych trzustki oraz reakcje autoimmunologiczne związane z nieprawidłową odpowiedzią komórkową [39].

Główne objawy ostrego zapalenia trzustki to ból pojawiający się u 88% chorych, u 23% promieniuje do pleców. U 2/3 pacjentów występują nudności, wymioty, którym w połowie przypadków towarzyszy gorączka. Rzadko może współistnieć biegunka oraz zapalenie tkanki podskórnej (*panniculitis*). W badaniach biochemicznych dominuje hiperamylazemia oraz zwiększone stężenia lipazy i kreatyniny, stwierdza się nieprawidłową czynność wątroby oraz hipokalcemię [40]. Powikłania ostrego zapalenia trzustki w TRU występują u 57% chorych, zwłaszcza jeśli nie były podjęte bezzwłoczne działania terapeutyczne [38]. Odsetek śmiertelności w przypadkach powikłanych sięga 45% w stosunku do 3% u pacjentów bez powikłań. Aktywność TRU wykazuje silny związek z obecnością powikłań ostrego zapalenia trzustki. Czynniki zwiększającymi śmiertelność jest zwiększone stężenie kreatyniny, hipalbuminemia, obecność przeciwciał przeciw dsDNA, trombocytopenia, obniżony poziom dopetniacza, hipokalcemia, hipertriglicydemia i hipertransaminazemia. U ok. 22% chorych obserwuje się nawracające ostre zapalenie trzustki, u 12% rozwijają się pseudotorbiele trzustki, a 5–14% przypadków przechodzi w formę przewlekłą [38, 40].

Rzadko spotykanymi objawami gastroenterologicznymi w przebiegu TRU jest bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego i jałowe zapalenie otrzewnej.

Wiele objawów gastroenterologicznych w przebiegu TRU może przybierać różne formy i mieć różne nasilenie. Zazwyczaj występują one w aktywnym okresie choroby. Mimo że wiele z nich daje ewidentne objawy kliniczne, część z nich rozpoznawana jest dopiero autopsyjnie [43]. Wydaje się, że w prowadzeniu chorych na TRU w wielu przypadkach konieczna jest ścisła współpraca reumatologa i gastroenterologa, a niekiedy także chirurga.

---

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

## Piśmiennictwo

1. Suszek D, Wielosz E, Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Lekarz* 2008; 12: 43-50.
2. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-110.
3. Plomer-Niezgoda E, Maj J, Hryniewicz-Gwóźdź A i wsp. Toczeń trzewny układowy: zasady postępowania. Ocena aktywności choroby. *Dermatol Klin* 2011; 13: 99-104.
4. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastroenterological manifestation of lupus erythematosus. *Reumatology* 1999; 38: 917-932.
5. Vilardell-Tarre M, Selvo-O'Callaghan A, Ordi-Ros J. Systemic lupus erythematosus In: Digestive involvement in systemic autoimmune disease. Font J, Ramos-Casals M, Rodes J (eds.). Elsevier, Amsterdam 2008; 31-38.
6. Ziętkiewicz M, Smoleńska Ż, Zdrojewski Z. Zajęcie przewodu pokarmowego w toczeniu rumieniowatym układowym – opis przypadku. *Ann Acad Med Stetin* 2010; 56 Supl. 1: 52-57.
7. Johnson AE, Cavalcanti FS, Gordon C, et al. Cross-sectional analysis of the differences between patients with systemic lupus erythematosus in England, Brazil and Sweden. *Lupus* 1994; 3: 501-506.
8. Daruwala C, Mercogliano C, Harder TP. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus and scleroderma. *Clin Med Gastroenterol* 2009; 2: 7-12.
9. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus – a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Reumatol* 1984; 11: 38-42.
10. Chua S, Dodd H, Saeed IT, Chakravarty K. Dysphagia in a patient with lupus and review of the literature. *J Rheumatol* 2002; 11: 322-324.
11. Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. *J Rheumatol* Apr 1998; 25: 801-806.
12. Ginzler EM, Aranow C. Prevention and treatment of adverse effects of corticosteroids in systemic lupus erythematosus. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 495-510.
13. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 235-242.
14. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2971-2977.
15. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 547-550.
16. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus* 2007; 16: 803-809.
17. Buck AC, Serebro LH, Quinet RJ. Subacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of the literature. *Lupus* 2001; 10: 491-495.
18. Ju JH, Min JK, Jung CK, et al. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 273-281.
19. Endo H, Kondo Y, Kawagoe K, et al. Lupus enteritis detected by capsule endoscopy. *Intern Med* 2007; 46: 1621-1622.
20. Prouse PJ, Thompson EM, Gumpel JM. Systemic lupus erythematosus and abdominal pain. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 172-175.
21. Mok CC, Ying KY, Mak A, To CH, Szeto ML. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 425-429.
22. Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 313-316.
23. Gornisiewicz M, Rodriguez M, Smith JK, et al. Protein-losing enteropathy in a young African-American woman with abdominal pain, diarrhea and hydronephrosis. *Lupus* 2001; 10: 835-840.
24. Kim YG, Lee CK, Byeon JS, et al. Serum cholesterol in idiopathic and lupus-related protein-losing enteropathy. *Lupus* 2008; 17: 575-579.
25. Yazici Y, Erkan D, Levine DM, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus* 2002; 11:119-123.
26. Oh DC, Ng TM, Ho J, Leong KP. Systemic lupus erythematosus with concurrent protein-losing enteropathy and primary sclerosing cholangitis: a unique association. *Lupus* 2006; 15: 102-104.
27. Mizoguchi F, Nanki T, Miyasaka N. Pneumatosis cystoides intestinalis following lupus enteritis and peritonitis. *Intern Med* 2008; 47: 1267-1271.
28. Jaimes-Hernandez J, Aranda-Peirera P, Melendez-Mercado CI. Eosinophilic enteritis in association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 452-456.
29. Medeiros DA, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus and ulcerative colitis. *Lupus* 2009; 18: 762-763.
30. Su KY, Tsai ST, Tsay SH, et al. A patient with systemic lupus erythematosus and Crohn's disease complicated with massive lower gastrointestinal bleeding, mimicking intestinal vasculitis. *Lupus* 2008; 17: 1049-1050.
31. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996; 48: 244-253.
32. Daniluk J, Wolak A, Łozowski CT, et al. Systemic lupus erythematosus and hepatic diseases. *Exp Clin Hepatology* 2008; 4: 41-47.
33. Łozowski CT, Daniluk J. Zmiany w wątrobie w przebiegu chorób układowych. *Terapia* 2001; 9: 19-23.
34. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000; 20: 366-375.
35. Tojo J, Ohira H, Abe K, et al. Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2004; 43: 258-262.
36. Hanson J, Bossingham D. Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Lancet* 1998, 352: 1070.
37. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Neshet G. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 314-318.

38. Neshar G, Breuer GS, Temprano K, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 260-267.
39. Lariño Noia J, Macías García F, Seijo Rios S, et al. Pancreatitis and systemic lupus erythematosus. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 571-579.
40. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors – a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 341-345.
41. Wang F, Wang NS, Zhao BH, Tang LQ. Acute pancreatitis as an initial symptom of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4766-4768.
42. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 707-712.
43. Takeno M, Ishigatsubo Y. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2006; 45: 41-42.