

소아에서 전신성 홍반성 낭창의 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김지태 · 남영미 · 이재승 · 김동수

A clinical study of systemic lupus erythematosus in children

Ji Tae Kim, M.D., Young Mee Nam, M.D., Jae Seung Lee, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

Department Of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea

Purpose : Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic autoimmune disease with complex clinical manifestations. It probably involves genetic, environmental and immunologic factors. In this study, we investigated the clinical manifestations, laboratory findings and prognosis of pediatric SLE to aid clinical care of pediatric SLE.

Methods : The data of 45 patients who were diagnosed as pediatric SLE in Severance Children's Hospital from Jan. 1996 to Dec. 2005 were analysed retrospectively.

Results : The mean age at diagnosis was 10.8 (0-15) years old. And the ratio of male to female patients was 1:4. The initial manifestations were facial edema (51.1 percent), malar rash (44.4 percent), and fever (28.9 percent). The ANA (97.8 percent), anti-ds DNA antibody (82.2 percent), lupus nephritis (71.1 percent), malar rash (71.1 percent), and cytopenia (66.7 percent) were the most common findings among the classification criteria by ACR (American College of Rheumatology, 1997).

Conclusion : Clinical manifestations and prognosis are various in pediatric SLE. Intensive studies of SLE in children should be continued for more effective treatment. (Korean J Pediatr 2007;50:74-78)

Key Words : Systemic lupus erythematosus, Children, Adolescent

서 론

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 복합적이고, 여러 장기를 침범하는 자가 면역 질환으로 환경, 호르몬 및 유전적인 요인 등이 작용하며, 소아에서 SLE는 성인에 서와는 약간 다른 증상, 임상 경과 및 면역학적인 결과 등을 보인다¹⁾. 면역학적인 검사 방법의 발달로 조기에 정확한 진단을 내리게 되었으며, SLE에 대한 이해의 폭이 넓어짐에 따라 발생 빈도가 점차 높아지고 있다²⁾.

SLE의 임상 증상 및 예후가 다양하나, 조기 진단하여 조기 치료하는 것이 소아에서 SLE의 예후 개선에 더욱 중요한 점으로 생각된다. 최근 들어 다른 자가 면역성 질환의 증가와 더불어 소아 영역에서의 SLE도 점차 증가하는 양상을 보이고 있다. 따라서 SLE에 대한 소아과 의사들의 관심도 증가하여야 하겠다.

이에 저자들은 소아에서 발생한 SLE 환자의 전반적인 임상 양상, 검사 소견 및 예후 등에 대해 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 2005년 12월까지 10년간 신촌 세브란스 병원 소아과에 방문 및 입원 치료한 SLE 환자 45례의 환아를 대상으로 의무 기록을 후향적으로 고찰하였다. SLE의 진단은 1997년 American College of Rheumatology(ACR)에서 권유한 SLE의 진단 기준³⁾ 11가지 중에서 4가지 이상을 만족할 때로 하였으며 루프스 신염은 요 검사상 이상 소견이 있어 신생검상 조직학적 이상 소견이 발견 되었을 경우로 하였고, 신병리 조직 소견의 분류는 WHO 분류를 따랐다³⁾.

2. 방 법

45명 환자의 의무 기록을 후향적으로 고찰하여 성별 분포, 진단시의 연령 분포, 진단시, 치료 과정에서의 환자의 임상 증상과 검사 소견, 루프스 신염인 환자의 신병리 조직 소견 및 예후 등

접수 : 2006년 10월 13일, 승인 : 2006년 12월 19일
책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.
Tel : 02)2228-2050 Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

을 조사하였다.

결 과

1. 진단시 연령 및 성별 분포

45례의 SLE 환자에서 진단시의 연령은 0-15세 사이로 평균 연령은 10.8±3.8세였다. 이중 남아 9례, 여아 36례(남녀비 1:4)로 여아에 호발하였고 10-15세 사이에서 가장 많이 발병하였다. 0-4세 사이에서 3례(6.7%, 남녀비 1:2), 5-9세 사이에서 11례(24.4%, 남녀비 1:4.5), 10-15세 사이에서 31례(68.9%, 남녀비 1:4.2) 발병하였다(Table 1).

2. 진단시 초기 증상 및 검사 소견

진단시 초기 증상으로 안면 부종 23례(51.1%)로 가장 많았으며 나비 모양 홍반 18례(44.4%), 발열 13례(28.9%)로 그 다음 순이었으며, 관절통 7례(15.6%), 빈혈 6례(13.3%), 광과민성 5례

(11.1%)순이었다. 그 밖에 경부 림프절병증, 원반형 홍반, 전신 쇠약, 피로, 체중 감소, 심낭 삼출에 의한 호흡 곤란, 복통, 혈뇨, 고혈압, 점출혈, 탈모 및 입궤양 등 증상이 다양하였다. 4례에서는 피부 발진으로 피부과 방문하여 피부 생검에서 루프스로 진단되었다. 2례는 SLE 병력이 있는 어머니의 환자에서 출생 후 발병되었는데, 1례는 출생 후 범혈구감소증, 형광항핵항체 양성, 류마티스 인자 양성 및 항Ro 항체 양성 소견을 보였으며, 추적 관찰 중에 심낭 삼출 소견을 보였고, 1례는 나비 모양 홍반, 빈혈, 형광항핵항체 양성, 항ds DNA 항체 양성 및 항Ro/La 항체 양성 소견을 보였고, 외래 추적 관찰 중 검사 소견은 정상화 되었다.

3. 임상 양상과 검사 소견

외래 추적 관찰 및 입원 치료 중 환자의 임상 양상을 조사한 결과에서 SLE의 ACR 진단기준 중 항목별 양성률은 형광항핵항체(97.8%), 항ds DNA항체(82.2%), 루프스 신염(71.1%), 나비형 홍반(71.1%), 혈액학적 이상(66.7%)의 순이었다(Table 2).

총 45례 중에서 44례(97.8%)에서 형광항핵항체 양성하였고, 37례(82.2%)에서 항ds DNA항체 양성, 32례(71.1%)에서 루프스 신염이 진단되었으며 이 중 WHO class IIa 3례(9.4%), IIb 6례(18.8%), III 5례(15.6%), IV 14례(43.8%), V 4례(12.5%)로 관찰되었으며 class IV 루프스 신염이 가장 많았다(Table 3). 32례(71.1%)에서 나비형 홍반이 관찰되었고, 30례(66.7%)에서 혈액학적 이상이 관찰되었으며, 이 중 빈혈 15례, 범혈구감소증 8례, 용혈성 빈혈 5례, 백혈구감소증 4례, 혈소판감소증 3례로 조사되었다. 18례(40.0%)에서 관절통이 있었으며, 9례(20%)에서

Table 1. Age and Sex Distribution in Pediatric SLE, No. of Patients(Male : Female)

Age (year)	This study (2006)	Kim ¹⁸⁾ (1994)	Park ¹⁹⁾ (2002)	Bogdanovic ⁸⁾ (2004)
0-4	3(1:2.0)	0	1(female)	0
5-9	11(1:4.5)	2(1:1)	8(1:7)	6
10-15	31(1:4.2)	16(1:3)	31(1:2.4)	47*
Total	45(1:4.0)	18(1:2.6)	40(1:3)	53(1:7.8)

*Range of age : 10-17.7 years

Table 2. Incidence of Positive Major Criteria in SLE

*ACR 1997 criteria ³⁾	This study(2006)N=45(%)	Kim ¹⁸⁾ (1994)N=18(%)	Yoo ¹³⁾ (1987)N=16(%)	Tan ³²⁾ (1982)N=177(%)
Malar rash	32(71.1)	13(72.2)	10(63)	101(57)
Discoid rash	5(11.1)	2(11.1)	2(13)	32(18)
Photosensitivity	6(13.3)	3(16.7)	6(38)	76(43)
Oral ulcer	4(8.9)	7(38.9)	6(38)	48(27)
Nonerosive arthritis	18(40.0)	7(38.9)	2(13)	152(86)
Nephritis	32(71.1)	13(72.2)	14(88)	90(51)
Serositis				
Pleuritis	4(8.9)	2(11.1)	5(31)	106(60)
Pericarditis	5(11.1)	5(27.8)	8(50)	34(19)
Encephalopathy	6(13.3)	1(5.6)	3(19)	23(13)
Cytopenia	30(66.7)	10(55.6)	15(94)	166(94)
Positive immunoserology				
Anti-dsDNA Ab(+)	37(82.2)	12(66.7)	16(100)	119(67)
Anti-sm Ab(+)	11(24.4)	- [†]	-	-
Antiphospholipid Ab(+)	2(4.4)	-	-	-
Anticardiolipin Ab(+)	3(6.7)	-	-	-
Lupus anticoagulant(+)	3(6.7)	-	1/2 [‡]	-
VDRL(+)	1(2.2)	3(18.2)	3(21)	-
ANA positive	44(97.8)	16(89.9)	16(100)	175(99)

*ACR(American College of Rheumatology, 1997), [†]not done or no data, [‡]1 patient was positive among tested 2 patients

Table 3. Results of Renal Biopsy Pathology in Lupus Nephritis

WHO class	This study(2006)N=32(%)	Yoo ¹³⁾ (1987)N=13(%)	Park ¹⁹⁾ (2002)N=40(%)	Bogdanovic ⁸⁾ (2004)N=53(%)
I	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(7.5)*
IIa	3(9.4)	3(23.1)	2(5.0)	11(20.8)
IIb	6(18.8)	0(0.0)	2(5.0)	†
III	5(15.6)	1(7.7)	7(17.5)	1(1.9)
IV	14(43.8)	6(46.2)	27(67.5)	34(64.1)
V	4(12.5)	3(23.1)	2(5.0)	3(5.7)

*WHO class Ib, †IIa+IIb(no separate data of IIa and IIb)

장막염(serositis)이 있었으며, 이 중 심낭 삼출 5례, 늑막 삼출 4례로 조사되었다. 6례(13.3%)에서 중추신경계 이상이 있었고, 5례(11.1%)에서 원반형 발진이, 6례(13.3%)에서 광과민성이, 4례(8.9%)에서 입궤양이 관찰되었다. 11례(24.4%)에서 항sm 항체 양성, 2례(4.4%)에서 항인지질항체 양성, 3례(6.7%)에서 항카디오리핀항체와 루프스 항응고인자 양성, 1례(2.2%)에서 VDRL 양성이었다. 이 밖에 8례(17.8%)에서 류마치스 인자 양성, 2례(4.4%)에서 LE 세포가 관찰되었고 9례(20.2%)에서 항Ro 항체 양성, 5례(11.1%)에서 항La 항체 양성이 관찰되었다. 1례(2.2%)에서 포도막염, 망막 박리를 관찰 할 수 있었다.

4. 예 후

처음 진단 당시 루프스 신염이 동반 되었던 경우는 45례 중 23례(51.1%)였으며 9례는 질병의 경과 도중 루프스 신염이 발생하여(4개월-1년 6개월) 모두 32례(71.1%)가 루프스 신염으로 조사되었다. 2례는 완치되었으며, 2례 모두 신생아 루프스였다. 사망은 3례에서 있었는데 1례는 남아로 13세에 SLE 및 루프스 신염(class V)을 진단받고 치료 중 5년 만에 사망하였고 사망 당시 사인은 만성 신부전, 요로 감염, 폐렴, 심낭 삼출, 늑막 삼출이었다. 다른 1례는 여아로 8세에 SLE 진단받고 입원 치료 중 20일 만에 범혈구감소증, 폐렴, 호흡곤란 증후군으로 사망하였고, 다른 1례는 여아로 10세에 SLE 및 루프스 신염(class III)을 진단 받고 치료 중 만성 신부전으로 진행되어 복막 투석을 시행받던 환아로 치료 5년 만에 패혈증, 파종성 혈관내 응고증, 중추신경계 루프스, 폐렴으로 사망하였다.

고 찰

전신성 홍반성 낭창은 여러 장기를 침범하는 자가 면역 질환으로, 성인에서 발병한 경우 진행이 느리며 여러 장기의 침범이 적지만 소아에서는 갑작스럽게 발병하며, 경과가 빠르게 악화되며 여러 장기를 동시에 침범한다⁴⁾.

소아에서의 SLE 환아는 전체 SLE 환자의 15-20%정도 차지하며^{5, 6)}, 남녀비는 1:2.3에서 1:9로 보고되었고⁷⁻¹²⁾, 5세 이전에 발병하는 예는 드물며, 10세 이후의 청소년기에 호발하며, 사춘기 이전에는 여아에서 3배 정도 호발하며 사춘기 이후에는 더욱

여아에서 호발하여 전 연령군으로 볼 때 남녀비가 1:8-10로 보고 되었다^{4, 13-16)}. 본 연구에서 조사했던 10년간 45례의 소아 SLE 환아에서 남녀비는 1:4.0, 평균 연령은 10.8±3.8세, 이 중 31례(68.9%)가 10-15세에 발병하여 다른 보고^{13, 17-19)}와도 일치 하였다(Table 1).

이 질환의 원인과 병인은 정확히 알려져 있지는 않다. 1948년 Hargraves 등²⁰⁾이 처음 LE 세포에 대해 연구한 이후 LE 세포의 형성 기전을 조사함으로써 자가 면역에 의한 질환으로 추정되고 있다. 만성 바이러스 감염, 호르몬 불균형, 면역 복합체, 환경 요인 등이 SLE 발현과 관련이 있다²¹⁻²³⁾. 엡스타인바 바이러스가 SLE의 자가 면역적 반응을 특이적으로 유발시키고, SLE 소아와 성인 환아에서 항 엡스타인바 바이러스 단백질의 역가가 높았음을 밝혔던 보고가 있었고²⁴⁻²⁶⁾, 일관성 쌍둥이의 SLE 발병의 일치율이 20% 이상으로 이란성 쌍둥이나 형제에서의 일치율(2-5%)보다 높았다^{27, 28)}. 보체계의 결합 중에서, C3, C4는 소아기의 SLE 발병과 관련이 있으며²⁹⁾, C1-복합체나 C4의 결핍이 SLE 발현과 질환의 중증도와 관계가 있었다^{25, 30)}.

본 연구에서 진단시 초기 증상으로 안면 부종, 나비모양 홍반, 발열, 관절통, 빈혈, 광과민성 순이었으며 이 밖에 경부 림프절 병증, 원반형 홍반, 전신쇠약, 피로, 체중감소, 심낭 삼출에 의한 호흡곤란, 복통, 혈뇨, 고혈압, 점출혈, 탈모, 입궤양 등 증상이 다양하여 외국의 보고^{1, 7, 10, 24)}와 비교하여 초기 증상으로 발열과 관절통의 빈도는 본 연구에서 적었으나 다른 증상의 빈도는 비슷하였고 국내의 보고^{2, 13, 17-19)}와는 유사하였다.

본 연구에서 SLE 환아의 임상양상을 조사한 결과와 국내의 다른 연구들^{1, 2, 5, 9, 10, 13, 17-19, 24)}과 비교하였다(Table 2). SLE의 ACR 진단 기준 중 항목별 양성률은 형광항핵항체(97.8%), 항dsDNA항체(82.2%), 나비형 홍반(71.1%), 루프스 신염(71.1%), 혈액학적 이상(66.7%)의 순(Table 2)으로 다른 보고들과 유사하였고 광과민성, 입궤양, 관절통은 본 연구에서 빈도가 낮았다. 이는 질환의 발병에 환경, 호르몬 및 유전 등 여러 요인들이 작용하며 인종적인 차이 등이 임상 양상의 차이에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 이에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 하겠고 우리나라 소아과 의사들이 SLE를 진단 하는데 있어서 임상 양상의 차이를 고려할 필요가 있겠다.

SLE의 피부 발진은 그 양상이 매우 다양한데 나비형 홍반은

다른 보고에서 74%까지 보고되었고 본 연구에서도 71.1%로 조사되었다. 그 외 피부 증상으로 원반형 홍반, 탈모증, 피부 결절, 담마진 및 자반증 등을 볼 수 있었다. 입궤양은 통증 없이 경구 개에 많이 생기며 비중격 천공도 생길 수 있으며, 다른 보고에서 26-50%로 보고 되었는데 본 연구에서는 8.9%로 다소 낮은 빈도를 보였다. 광과민성은 피부 증상뿐 아니라 진신 질환이 악화될 수 있으며, 다른 보고에서 16-50%를 차지하였고, 본 연구에서는 13.3%로 조사되었다.

근골격계 증상으로 관절통이 75% 이상으로 보고 되었고, 주로 손의 작은 관절, 팔목, 팔꿈치, 어깨, 무릎, 발목 등을 침범하며 심하면 관절의 변형까지 생길 수 있는데 본 연구에서는 40.0%로 다소 적은 빈도로 조사되었다.

루프스 신염은 71.1%에서 관찰되었고 신생검상 WHO class IV 병변인 미만성 증식성 사구체 신염(43.8%)이 가장 많아 그 빈도는 국내외 연구와 유사하였다(Table 3). SLE 환아에서 루프스 신염은 질환의 중증도 및 예후에 중요한 요인으로 알려져 있다^{19, 31)}. 루프스 신염의 발병기전에 대해서는 명확히 알려져 있지는 않지만 자가 항체에 대한 면역 복합체가 사구체에 침착되어 생기는 것으로 생각되며 B 세포의 이상조절이나 HLA와의 연관성에 관한 가설이 있다.

폐를 침범하는 경우에는 늑막염이 흔한 것으로 보고되었는데 본 연구에서는 장막염(serositis) 9례(20%)중 5례는 심낭 삼출, 4례는 늑막 삼출로 외국의 보고보다 적었다. 심장을 침범하는 경우 부정맥, 심부전이 생길 수 있고 심근 경색증도 보고 되었다. SLE 산모에서 태어난 신생아에서 선천성 심혈관이 잘 생기는 것으로 되어 있으나 다행히도 본 연구의 2례에서는 관찰되지 않았다.

신경계 질환은 뇌혈관염, 맥락층의 면역 복합체 침착, 항신경 세포 항체와 관련이 있으며 두통, 경련, 신경증, 의식변화, 성격이나 감정 변화등이 나타날 수 있으며 본 연구에서는 13.3%에서 두통, 경련, 의식 변화가 관찰되었다. 혈전으로 인한 심근경색이나 뇌경색이 생길 수 있으며 혈전의 병력이 있을 경우 항인지질 항체 검사가 도움이 된다. 본 연구에서는 4.4%에서 항인지질 항체 양성 소견을 보였으나 혈전으로 인한 경색은 관찰되지 않았다.

혈액학적 질환은 거의 모든 SLE 환아에서 발견되는 것으로 보고되었으며 자가 항체와 관련이 있다. 본 연구에서는 66.7%에서 관찰되었으며 빈혈이 가장 많았고 범혈구감소증, 용혈성빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 관찰되어 다른 보고들과 유사하였다. 면역 혈청학적 검사에서 항ds DNA항체는 SLE에서 더 특이하며 병의 활동성을 반영하는데 본 연구에서 항ds DNA항체는 82.2%가 양성으로 높게 조사되었다. 항sm 항체 양성은 24.4%, 항인지질항체 양성은 4.4%로 관찰되었다. 이밖에 류마치스 인자 양성 17.8%, 항Ro 항체 양성 20.2%, 항La 항체 양성 11.1%, LE세포 4.4%, VDRL 2.2%로 관찰되어 면역 혈청학적인 검사 방법이 진단에 도움이 되었다. ANA 양성은 활동기 때 거

의 모든 환아에서 관찰되며 본 연구에서는 45례 중 44례(97.8%)로 관찰 되어 진단 기준 중 빈도가 가장 높았다. ANA 음성이었던 1례는 피부 생검상 진단 받은 환아였다.

불량예후인자들로 남자, 어린 나이에 발생한 신염, WHO class IV형 미만성 증식성 사구체 신염, 초기의 신부전등으로 Lim 등^{18, 19, 31)}이 보고 하였다. 본 연구에서 사망은 45례 중 3례가 있었는데 2례는 루프스 신염 이후 만성 신부전 치료 중 사망하였고, 1례는 범혈구감소증으로 인한 감염으로 사망하였다. 본 연구에서 5년 생존율은 93.0%였으며 박 등¹⁹⁾의 보고(86.4%)보다는 높았고 Miettunen 등⁸⁾의 보고(100%)보다 낮았다.

우리나라 소아에서 진신성 홍반성 낭창은 외국에 비하여 발열, 광과민성, 입궤양, 관절통, 늑막염은 적게 관찰되는 양상을 보여, 우리나라 소아과 의사들이 소아 SLE를 진단하는데 있어서 이러한 점을 고려할 필요가 있겠다. 그리고, 조기 진단 및 적극적인 치료 등에 의하여 소아 SLE의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 진신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 장기간에 걸쳐 다양한 임상경과를 나타내며 여러장기를 침범하는 자가 면역성 질환으로 유전적, 환경적, 면역학적 요인 등에 의한 면역 조절계의 이상으로 생각되고 있다. 소아에서는 갑작스럽게 발병하며, 경과가 빠르게 악화되며 여러 장기를 동시에 침범한다. 따라서 소아에서 조기 진단하여 조기 치료하는 것이 SLE의 예후 개선에 더욱 중요한 점으로 생각된다. 이에 저자들은 소아에서 발생한 SLE 환아의 임상 양상, 검사 소견, 예후에 대해 전반적으로 고찰하여 질환의 진단 및 예후의 향상을 기대하고자 한다.

방법 : 1996년 1월부터 2005년 12월까지 10년간 신촌 세브란스 병원 소아과에서 진신성 홍반성 낭창으로 진단받은 45례의 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 고찰하였다.

결과 : 진단 당시 평균발병 연령은 $10.8 \pm 3.8(0-15)$ 세였으며 10-15세 사이에서 호발(68.9%)했으며 환아의 남녀비는 1:4였다. 진단시 초기증상으로 안면 부종(51.1%), 나비모양 홍반(44.4%), 발열(28.9%), 관절통(15.6%), 빈혈(13.3%) 및 광과민성(11.1%) 순 이었다. SLE의 ARA 진단 기준중 항목별 양성률은 형광항핵항체(97.8%), 항ds DNA항체(82.2%), 루프스 신염(71.1%), 나비형 홍반(71.1%) 및 혈액학적 이상(66.7%)의 순이었다. 진단 당시 루프스 신염이 동반 되었던 경우는 45례 중 23례(51.1%)였으며 치료 중 8례가 루프스 신염으로 새로 진단되어 그 빈도가 71.1%로 조사되었고 신생검상 WHO class IV 병변인 미만성 증식성 사구체 신염(43.8%)이 가장 많았다. 2례는 완치되었으며, 2례 모두 신생아 루프스였다. 우리나라 아동에서 외국에 비하여 발열, 광과민성, 입궤양, 관절통, 늑막염은 적게 관찰되는 양상을 보였다.

결론 : 소아에서 전신성 홍반성 낭창의 임상 양상과 예후는 다양하다. 장기적인 추적 관찰이 필요하며 예후의 향상을 위해 조기 진단과 적극적인 치료가 중요하며, 향후 이 질환에 대한 심도 있는 연구가 지속되어야 할 것이다.

References

- 1) Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S, et al. Systemic lupus erythematosus(SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:456-9.
- 2) Kim CH, Lee SY, Kye YC, Moon KC, Kim SN. A clinical observation on systemic lupus erythematosus. *Kor J Dermatol* 1994;32:258-70.
- 3) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1997;40:1725.
- 4) Emery H. Clinical aspects of SLE. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:1177-90.
- 5) Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-72.
- 6) Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-5.
- 7) Benseler SM, Siverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:443-67.
- 8) Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol* 2004;19:36-44.
- 9) Miettunen PM, Ortiz-Álvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:1650-4.
- 10) Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-42.
- 11) Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46:436-44.
- 12) Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:173-8.
- 13) Yoo HW, Cheong HI, Lee HJ, Choi Y, Kim YI, Ko KW. A clinical observation on systemic lupus erythematosus in children. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:527-35.
- 14) David S. Pisetsky. Systemic lupus erythematosus. *Med Clin North Am* 1986;70:337-53.
- 15) King KK, Korneich HK. A long term immunological study of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:45-51.
- 16) Jeong JA, Kim YM, Suh ES, Kim SH, Kang CM, Lee SS, et al. Four cases of childhood systemic Lupus erythematosus. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:264-73.
- 17) Park JN, Choi JK, Lee HB, Lee H. A clinical observation in 14 children with SLE. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:510-22.
- 18) Kim YJ, Kim YD, Park JH, Kim SY, Park HJ. A clinical study of childhood systemic lupus erythematosus. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:1235-47.
- 19) Park JM, Shin JL, Kim BK, Lee JS. Clinical manifestation and treatment outcome of lupus nephritis in children. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;10:155-68.
- 20) Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements. The target cell and the LE cell. *Prec Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25.
- 21) Allison AC. Autoimmune diseases: Concepts of pathogenesis and control in autoimmunity: Genetic, immunologic, virologic and clinical aspects, edited by Talal N, New York, Academic press. 1977;92-139.
- 22) Schwartz RS. Immunologic and genetic aspects of SLE. *Kidney Int* 1981;19:474-84.
- 23) Chrisrian CL. Role of viruses in etiology of SLE. *Am J Kid Dis* 2(Suppl) 1982;114-8.
- 24) Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr(Barc)* 2005;63(4):319-27
- 25) James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100:3019-26.
- 26) Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R295-302.
- 27) Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med* 1975;59:533-52.
- 28) Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311-8.
- 29) Schaller JG, Gilliard GB, Ochs HD. Severe systemic lupus erythematosus with nephritis in a boy with deficiency of the fourth component of complement. *Arthritis Rheum* 1977; 20:656-9.
- 30) Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004;22:431-56.
- 31) Lim CS, Chin HJ, Jung YC, Kim YS, Ahn C, Han JS. Prognostic factor of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999;52:139-47.
- 32) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1982;25:1271-7.