

Lupus eritematosus sistemik pada anak dengan thalassemia beta trait. Laporan kasus

Ninik Sukartini,¹ Lyana Setiawan,¹ Farida Oesman,¹ Riadi Wirawan,¹ Zakiudin Munasir²

¹Bagian Patologi Klinik, ²Bagian Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo
Jakarta

ABSTRACT

Ninik Sukartini, Lyana Setiawan, Farida Oesman, Riadi Wirawan, Zakiudin Munasir – *Systemic lupus erythematosus in a 9-year-old patient with beta-thalassemia trait. A case report*

We reported a case of lupus nephritis in a 9-year-old patient with beta-thalassemia trait who was treated in Cipto Mangunkusumo Hospital. The patient presented with bicytopenia, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. Laboratory results revealed hematologic disorder, i.e. hemolytic anemia with positive Coombs' test and thrombocytopenia, positive ANA and antibody to double-stranded DNA, and proteinuria of 1230 mg/24 hrs, which fulfilled 4 criteria of ACR for the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Signs of pericarditis was not found. In the follow up, the patient showed microcytic hypochromic anemia with high transferrin saturation level, leading to hemoglobin analysis which revealed beta thalassemia trait. This case is interesting because this patient didn't present with characteristic clinical features, and because SLE is seldom diagnosed before 16 years of age. Moreover, this patient also suffered from beta thalassemia trait, which is known to be associated with rheumatoid arthritis, another autoimmune disorder.

Key words: SLE, lupus nephritis, beta thalassemia trait, childhood age

ABSTRAK

Ninik Sukartini, Lyana Setiawan, Farida Oesman, Riadi Wirawan, Zakiudin Munasir - *Lupus eritematosus sistemik pada anak dengan thalassemia beta trait. Laporan kasus*

Dilaporkan satu kasus lupus nefritis dengan thalassemia beta trait pada anak usia 9 tahun yang dirawat di RS Cipto Mangunkusumo (RSCM). Pasien datang dengan bisitopenia, hepatosplenomegali dan limfadenopati. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan 4 kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) yang menyokong diagnosis lupus eritematosus sistemik (SLE), yaitu kelainan hematologik berupa anemia hemolitik dengan Coombs' test positif dan trombositopenia, ANA positif, anti dsDNA positif dan protein kuantitatif urin 1230 mg/24 jam, yang sesuai dengan lupus nefritis. Pada kasus ini tidak didapatkan perikarditis. Pada *follow up* dijumpai anemia mikrositik hipokromik dengan saturasi transferin yang tinggi dan pada analisis hemoglobin didapatkan thalassemia beta trait. Kasus ini menarik karena tidak didapatkan gambaran klinis yang khas dari kriteria ACR dan merupakan kasus yang jarang terdiagnosis sebelum usia 16 tahun. Selain itu, pada kasus ini juga didapatkan thalassemia beta trait, yang sering dikaitkan dengan penyakit autoimun lain, yaitu artritis reumatoid.

(B.I.Ked. Vol. 36, No.3: 173-178, 2004)

PENGANTAR

Lupus eritematosus sistemik (SLE) adalah penyakit autoimun yang ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap antigen diri (*self-antigen*), pembentukan kompleks imun serta disregulasi imun yang menyebabkan kerusakan pada semua organ.¹ SLE terutama mengenai wanita muda dalam usia reproduksi dengan perbandingan 4:1 terhadap pria.^{2,3} Awitan penyakit ini dapat terjadi pada usia 2-90 tahun² tetapi jarang ditemukan pada anak, terutama di bawah usia 8 tahun.¹ SLE dengan awitan pada masa anak lebih berat daripada SLE dengan awitan pada usia dewasa, dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.^{3,4}

Manifestasi klinik lupus eritematosus sistemik pada anak sama dengan manifestasi klinik pada dewasa tetapi dengan frekuensi dan derajat yang berbeda.⁵ Gejala klinik lupus pada anak seringkali muncul secara perlahan. Sering ditemukan gejala umum seperti nyeri sendi, demam, lelah, malaise, dan penurunan berat badan.^{1,4,5} Keluhan utama yang terbanyak adalah gejala muskuloskeletal seperti artralgia, artritis, mialgia, dan kelemahan otot, seperti dilaporkan oleh Font et al,³ Iqbal et al⁶, dan Babhari et al.⁷ Kelainan mukokutan juga sering ditemukan, berupa ruam malar, ulkus pada mukosa mulut dan erupsi kulit. Lesi diskoid jarang ditemukan pada anak.^{1,6} Kelainan hematologik tersering adalah anemia, uji Coombs' yang positif, leukopenia dan trombositopenia.^{4,7}

Pada tulisan ini dilaporkan suatu kasus SLE pada anak perempuan usia 9 tahun penderita thalassemia beta trait.

KASUS

Seorang anak perempuan berusia 9 tahun datang ke Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) bulan Mei 2004 dengan anemia berat. Pasien sebelumnya telah 5 kali datang dengan keluhan yang sama ke rumah sakit lain selama 5 bulan terakhir dan telah diberi transfusi berulang. Selama 5 bulan tersebut badan pasien makin kurus tetapi perut membesar, sering demam hilang timbul. Bintik merah atau kebiruan pada kulit disangkal.

Pada waktu masuk RSCM pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia berat dengan

kadar hemoglobin (Hb) 4,5 g/dl, hitung leukosit dalam batas normal dengan limfositosis relatif pada hitung jenis (0/0/0/36/61/3), hitung trombosit 108.000/ μ l; Indeks eritrosit menunjukkan peningkatan nilai dengan VER 105,1 fl, HER 41,7 pg, dan KHER 39,5 g/dl.

Pada pemeriksaan fisik pasien tampak pucat, berat badan 18 kg, tinggi badan 116 cm. Pasien sadar, frekuensi nadi 100 x/ menit, suhu afebris. Konjungtiva pucat, sklera tidak ikterik. Terdapat hepatomegali 3 cm bawah arkus kosta, 4 cm bawah processus xiphoideus. Juga ditemukan splenomegali S2 dan pembesaran kelenjar getah bening leher dan lipat paha.

Pasien merupakan anak ke-11 dari 11 bersaudara. Tiga orang saudara lelaki pasien meninggal pada usia bayi karena demam. Tidak ada riwayat pemberian obat sebelumnya.

Pasien kemudian direncanakan untuk mendapat transfusi *packed red cell* (PRC) sebanyak 580 ml. Pada uji Coombs' langsung didapatkan adanya sensitisasi eritrosit oleh antibodi kelas IgG dan uji Coombs' tidak langsung menunjukkan adanya antibodi bebas dalam serum. Pasien tetap mendapat transfusi PRC bertahap selama 3 hari. Setelah transfusi PRC, anemia terkoreksi menjadi Hb 12,8 g/dl, leukosit 3900/ μ l dan trombosit 45.000/ μ l. Urinalisis menunjukkan adanya proteinuria +1 dengan hasil pemeriksaan urin lainnya dalam batas normal.

Pada pemantauan hari ke-5, didapatkan Hb 10,5 g/dl, leukosit 4700/ μ l, trombosit 134.000/ μ l, laju endap darah (LED) 16 mm. Pada sediaan hapus darah tepi tampak dua populasi eritrosit: mikrositik hipokromik dan normositik normokromik, anisopoikilosis polikromasi, sel target dan *tear drop cells*. Hitung retikulosit meningkat, yaitu 5,5% dengan nilai absolut 238.000/ μ l. Ureum, kreatinin, SGOT, dan SGPT dalam batas normal tetapi didapatkan peningkatan ringan bilirubin indirek, yaitu 0,6 mg/dl (nilai rujukan <0,3 mg/dl).

Pada pemantauan hari ke-7 kadar hemoglobin turun menjadi 9,3 g/dl. Pasien kemudian didiagnosis menderita AIHA dan diberi terapi steroid serta direncanakan untuk pemeriksaan ANA dan anti-dsDNA. Pada hari ke-14, seminggu setelah terapi steroid, Hb 12 g/dl dengan nilai VER 73 fl, HER 26 pg dan KHER 37 g/dl. Leukosit meningkat 12.800/ μ l

dengan neutrofilia pada hitung jenis. Baik ANA maupun anti dsDNA menunjukkan hasil positif; ANA titer 1:1000, sedangkan titer anti dsDNA 1190 IU/ml. Elektrokardiografi dan ekokardiografi tidak menunjukkan adanya kelainan jantung atau perikarditis. Dengan hasil ini, dibuat diagnosis baru yaitu lupus eritematosus sistemik (SLE).

Pemeriksaan komplemen pada pemantauan hari ke-18 menunjukkan C3 yang normal, 62 mg/dl, dengan C4 yang rendah yaitu 6 mg/dl. Pasien kemudian dipulangkan dengan saran untuk kontrol dan pemeriksaan protein urin kuantitatif. Oleh karena terdapat anemia mikrositik hipokromik, dipikirkan untuk melakukan pemeriksaan status besi serta analisis hemoglobin.

Pada waktu kontrol di Poliklinik Alergi-Imunologi, didapatkan hepatomegali yang lebih besar dari pemeriksaan awal, yaitu 8 cm bawah arkus kosta, 7 cm bawah processus xiphoideus dengan splenomegali S2. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan proteinuria kuantitatif 1230 mg/24 jam, kadar besi serum (SI) 176 µg/ml (N:60-160), feritin 2183 ng/ml (N:13-150) dan saturasi transferin 52,4% (N:20-45). Analisis hemoglobin yang dilakukan pada pasien menunjukkan kadar HbA2 3,73% (N: < 3,5%), kadar HbF 0,94% (N<1%) sesuai dengan thalassemia beta trait. Diagnosis terakhir adalah nefritis lupus pada penderita thalassemia β-trait.

PEMBAHASAN

Pada kasus ini pasien datang dengan masalah awal anemia berat disertai hepatosplenomegali dan limfadenopati. Riwayat anemia yang membutuhkan transfusi berulang dalam waktu yang relatif singkat, yaitu lima kali dalam lima bulan mengarah kepada adanya anemia karena perdarahan atau hemolitik kromik. Pada pemeriksaan hematologi didapatkan nilai VER yang tinggi dengan peningkatan nilai HER dan KHER jauh di atas nilai normal yang mengarah pada kemungkinan autoaglutinasi eritrosit.⁸ Hasil pemeriksaan uji Coombs⁷ langsung dan tidak langsung menunjukkan hasil yang positif dengan IgG anti. Dengan demikian dipikirkan mengenai kemungkinan anemia hemolitik autoimun (AIHA). Oleh karena pada eritrosit ditemukan antibodi dari kelas IgG, maka dipikirkan bahwa AIHA pada kasus ini adalah *warm type*.⁹

Untuk memastikan anemia hemolitik dilakukan pemeriksaan darah lengkap, hitung retikulosit serta pemeriksaan bilirubin serum. Polikromasi dan retikulositosis serta peningkatan ringan kadar bilirubin indirek mendukung anemia hemolitik. Rendahnya kadar bilirubin indirek dapat disebabkan karena destruksi eritrosit pada AIHA *warm type* berlangsung lambat dan karena kadar hemoglobin yang sangat rendah. Pada pemeriksaan urin terhadap urobilinogen yang dengan reagen Ehrlich tidak ditemukan peningkatan ekskresi urobilinogen urin. Hal ini dapat terjadi karena faktor variasi biologik seperti waktu pengambilan urin dan kesegaran urin tersebut. Urobilinogen mempunyai variasi diurnal dan ekskresinya paling tinggi pada sore hari. Selain itu, bila urin dibiarkan terlalu lama dalam ruangan, urobilinogen dioksidasi menjadi urobilin yang tidak bereaksi dengan reagen Ehrlich sehingga dapat terjadi hasil rendah palsu.¹⁰

AIHA *warm type* dapat bersifat primer atau sekunder. AIHA *warm type* sekunder sering disebabkan oleh SLE.^{3,9} Pada kasus ini, AIHA *warm type* disertai dengan trombositopenia, dipikirkan bahwa AIHA pada kasus ini merupakan akibat dari SLE.¹¹ Untuk menegakkan diagnosis lupus eritematosus sistemik dilakukan pemeriksaan ANA serta anti dsDNA dan ditemukan hasil positif untuk keduanya. Pada *follow up* setelah pasien dipulangkan ditemukan proteinuria yang memenuhi kriteria kelainan ginjal pada SLE yaitu protein urin 1230 mg/24 jam. Diagnosis SLE dapat ditegakkan bila ditemukan 4 dari 11 kriteria ACR.^{2,12} Pada pasien ini ditemukan 4 kriteria, yaitu kelainan hematologik berupa AIHA dan trombositopenia, kelainan imunologik yaitu anti dsDNA positif, ANA positif, dan kelainan ginjal berupa proteinuria sehingga diagnosis SLE dapat ditegakkan. Proteinuria 1230 mg/24 jam menunjukkan terjadinya nefritis lupus pada pasien ini.¹³

Adanya autoantibodi pada pasien sebelum menderita SLE telah dilaporkan pada penelitian Arbuckle et al¹⁴ yang menemukan sedikitnya satu autoantibodi pada pasien yang di kemudian hari terdiagnosis sebagai SLE. Titer ANA yang meningkat dapat ditemukan pada keadaan infeksi dan tumor ganas, tetapi titer yang tinggi khas untuk SLE seperti didapatkan pada kasus ini.¹² Menurut

TABEL 1. Kriteria American College of Rheumatology yang dimodifikasi untuk diagnosis SLE¹²

Kriteria	Keterangan
Malar rash	Terdapat eritema malar yang menetap, datar atau menonjol.
Ruam diskoid	Tampak bercak eritematosa yang menonjol dengan deskuamasi keratotik serta sumbat folikular. Parut atrofik dapat ditemukan pada lesi lama.
Fotosensitivitas	Terdapat riwayat atau adanya ruam sebagai reaksi terhadap cahaya matahari
Ulkus oral	Terdapat ulkus oral atau nasofaring, biasanya tidak nyeri.
Artritis	Ditemukan artritis non erusif yang mengenai dua atau lebih sendi perifer, pembengkakan atau efusi.
Serositis	Adanya pleuritis (berdasarkan anamnesis yang meyakinkan mengenai nyeri pleuritik atau adanya <i>friction rub</i> atau efusi pleura) atau perikarditis (terbukti dari EKG atau berdasarkan adanya <i>friction rub</i> atau bukti efusi perikardial).
Kelainan ginjal	Kelainan ginjal didiagnosis berdasarkan proteinuria menetap (protein >0,5 g/hari atau >3+ pada pemeriksaan carik celup) atau ditemukannya silinder selular.
Kelainan neurologik	Kelainan neurologik didiagnosis berdasarkan adanya kejang atau psikosis tanpa adanya penyebab lain.
Kelainan hematologik	Kelainan hematologik didiagnosis berdasarkan temuan berupa anemia hemolitik, leukopenia (<4000 leukosit/mm ³ pada ≥ 2 kesempatan berbeda), limfopenia (<1500 limfosit/mm ³ pada ≥ 2 kesempatan berbeda) atau trombositopenia (<100.000 trombosit/mm ³ tanpa adanya obat yang menyebabkan).
Kelainan imunologik	Kelainan imunologik didiagnosis berdasarkan temuan berupa antibodi terhadap DNA untai ganda (dsDNA), antibodi terhadap antigen Sm, atau hasil positif palsu dalam pemeriksaan serologik sifilis selama sedikitnya 6 bulan dengan uji imobilisasi treponema (TPI) atau uji antibodi treponema fluoresen (FTA) yang negatif, kadar antibodi antikardiolipin IgM atau IgG serum yang abnormal, atau uji lupus antikoagulan yang positif dengan penggunaan metode standar.
Antibodi antinuklear	Titer antibodi antinuklear yang abnormal pada pemeriksaan imunofluoresensi atau metode lain dan tanpa adanya obat yang diketahui terkait dengan sindrom lupus yang diinduksi obat.

Tan *et al* yang dikutip oleh Scully *et al*¹², titer 1:320 atau lebih dengan metode imunofluoresensi mempunyai spesifisitas hampir 97% untuk diagnosis SLE atau kondisi yang terkait seperti skleroderma dan penyakit jaringan ikat campuran. Titer ANA dan anti dsDNA yang tinggi (ANA >1:320; anti dsDNA >800 IU/mL) pada pasien ini mendukung diagnosis SLE.⁴

Pada pasien ditemukan limfadenopati. Limfadenopati dapat ditemukan pada dua pertiga kasus SLE dan lebih sering ditemukan pada pasien anak dibanding dewasa.^{3,12} Pada kasus ini, limfadenopati mungkin disebabkan oleh faktor lain, misalnya infeksi virus. Dugaan ini didukung dengan adanya riwayat demam dan limfositosis relatif pada hitung jenis leukosit sebelum terapi steroid.

King *et al* seperti dikutip oleh Hallegua *et al*¹⁵ menemukan pembesaran hati pada 26% pasien anak penderita SLE. Pada pasien ini ditemukan hepatosplenomegali. Keadaan ini mungkin terkait dengan anemia hemolitik yang disebabkan oleh hemolisis ekstravaskular yaitu di sistem retikuloendotelial.⁹

Oleh karena perikarditis sering menyertai SLE pada anak,⁷ maka disarankan untuk mencari adanya perikarditis. Gambaran radiologik menunjukkan adanya kardiomegali, tetapi dari hasil pemeriksaan ekokardiografi maupun elektrokardiografi tidak ditemukan kelainan jantung yang khas.

Pada *follow-up* hari ke-15 ditemukan peningkatan hitung leukosit dengan perubahan hitung jenis leukosit dari limfositosis menjadi neutrofilia karena pemberian terapi kortikosteroid yang menyebabkan penganakatan neutrofil dari *marginal pool*.¹¹ Hitung trombosit meningkat setelah mendapat terapi steroid. Ini menyokong bahwa trombositopenia disebabkan oleh proses imun. Selain itu, ditemukan nilai VER menjadi 73 fl dan HER 26 pg yang sesuai dengan anemia mikrositik hipokrom. Hasil pemeriksaan status besi menunjukkan peningkatan cadangan besi tubuh yang tampak dari nilai saturasi transferin dan kadar feritin yang tinggi. Menurut kepustakaan keadaan ini dapat disebabkan karena pemberian transfusi berulang,⁸ AIHA *warm type* yang destruksi eritrositnya terjadi di sistem retikuloendotelial (RES) dan gangguan sintesis hemoglobin.¹⁶

Hasil analisis hemoglobin menunjukkan peningkatan fraksi HbA2 dengan HbF normal yang sesuai dengan thalassemia beta trait. Hasil analisis hemoglobin ibu pasien menunjukkan peningkatan HbA2 dengan HbF normal, sehingga mendukung diagnosis thalassemia β -trait yang diturunkan pada pasien ini.¹⁷

Dengan diagnosis kerja SLE direncanakan untuk pemeriksaan C3 dan C4 untuk menilai aktivitas penyakit. Pada SLE biasanya ditemukan penurunan kadar komplemen yang ditunjukkan oleh penurunan aktivitas yang diukur dengan CH50, serta penurunan kadar C3 dan C4 akibat peningkatan kompleks imun yang beredar.¹⁸ Pada pasien ini ditemukan kadar C3 yang normal dengan C4 yang rendah. Keadaan ini dapat ditemukan pada penderita SLE.¹⁸ Salah satu kemungkinan adalah defisiensi parsial C4. Defisiensi C1q, C1r, C1s, C4 atau C4 parsial sering dijumpai pada kasus dengan SLE.^{18,19} Untuk mendukung dugaan tersebut, perlu dilakukan pemeriksaan C3 dan C4 secara serial terutama pada waktu penyakit tidak aktif. Jika terdapat defisiensi parsial C4, kadar C4 tetap rendah pada fase tidak aktif.¹⁸

SLE dapat ditemukan pada penderita thalassemia β -trait, walaupun tidak ditemukan hubungan yang bermakna. Ai et al²⁰ melaporkan satu kasus penderita thalassemia β dengan komorbiditas artritis reumatoid dan SLE. Marcolongo et al serta Montecucco et al sebagaimana dikutip oleh Ai et al²⁰ melaporkan tingginya prevalensi komorbiditas antara thalassemia β -trait dan artritis reumatoid (6,4%) serta penyakit jaringan ikat lain (2,15%). Castellino et al²¹ melaporkan frekuensi thalassemia β -trait sebesar 4% pada 240 penderita lupus di Italia, ini lebih rendah daripada frekuensi thalassemia β -trait pada populasi normal di tempat itu yang sebesar 13%. Sebaliknya, peneliti yang sama menemukan frekuensi thalassemia β -trait pada penderita artritis reumatoid jauh lebih tinggi, yaitu 19,8%. Belum ditemukan mekanisme yang mungkin menghubungkan antara thalassemia β -trait dengan penyakit reumatoid.²¹

Untuk pemantauan perjalanan penyakit, disarankan untuk pemeriksaan biopsi ginjal, kadar albumin serum, kadar komplemen, serta uji fungsi ginjal setiap 3 bulan dengan pemeriksaan urin lengkap dan bersihan kreatinin, serta ACA IgG dan

IgM. Pada pasien dengan nefritis lupus perlu dilakukan biopsi ginjal. Tindakan biopsi ginjal dimaksudkan untuk menentukan derajat kelainan ginjal sebagai dasar untuk penetapan terapi dan prognosis.¹³ Selain itu, direncanakan untuk pemeriksaan kadar albumin serum, karena ekskresinya meningkat dalam urin, agar dapat diketahui bila terjadi hipoalbuminemia. Pada 65% anak dan remaja penderita SLE dapat ditemukan antibodi antikardiolipin.²² Antibodi antikardiolipin dikaitkan dengan kejadian tromboemboli yang merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien SLE.^{23,24} Oleh sebab itu perlu dievaluasi pemeriksaan imunologik pada pasien ini berupa pemeriksaan ACA IgG dan IgM.

Juga direncanakan pemantauan kelainan hematologi dengan pemeriksaan darah perifer lengkap (DPL). Keberhasilan terapi dipantau dengan pemeriksaan anti dsDNA.²

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus lupus nefritis dengan thalassemia β -trait pada anak usia 9 tahun yang dirawat di RSCM yang datang dengan manifestasi awal berupa AIHA *warm type* dengan trombositopenia. Pada pemantauan selama dan setelah perawatan, didapatkan 4 kriteria ACR yang menyokong diagnosis SLE, yaitu adanya kelainan hematologik, ANA, dan anti dsDNA positif serta proteinuria yang sesuai dengan lupus nefritis. Dari pemeriksaan laboratorium pasien kemudian terdiagnosis sebagai penderita thalassemia β -trait.

Kasus ini menarik karena tidak didapatkan gambaran klinis yang khas dari kriteria ACR dan merupakan kasus yang jarang terdiagnosis sebelum usia 16 tahun. Selain itu, pada kasus ini juga didapatkan thalassemia beta trait, yang sering dikaitkan dengan penyakit autoimun lain, yaitu artritis reumatoid.

KEPUSTAKAAN

1. Klein-Gitelman MS. Systemic Lupus Erythematosus. Available from <http://www.emedicine.com/ped/topic2199.htm>.
2. Sack KE, Fye KH. Rheumatic diseases. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. Medical Immunology, 10th ed, McGraw-Hill, Boston, 2001: 401-405.

3. Font J, Cervera R, Espinosa G. 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: 456-59.
4. Lehman TJA. Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:863-84.
5. *Anonymous*. Childhood lupus. Available from: <http://www.lupusmn.org/Education/Articles/childhood-lupus.htm>.
6. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J. Pediatr.* 1999; 135(4): 500-5.
7. Babhari S, Al Sabban E, Al Rashed A, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in 60 Saudi children. *Annals of Saudi Medicine* 1997; 17(6): 612-15.
8. Dotson MA. Multiparameter hematology instruments. In: Stienne-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA (eds). *Clinical Hematology. Principles, procedures, correlations*, 2nded, Lippincott, Philadelphia, 1998:541.
9. Wells JV, Isbister JP. Hematologic diseases. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. *Medical Immunology*, 10th ed, McGraw-Hill, Boston, 2001: 436-40.
10. Gandasoebrata R. Penuntun Laboratorium Klinik, Dian Rakyat, Jakarta; 1992: 98-101.
11. Quismorio FP. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 793-819.
12. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH, Ellender SM. Case record of the Massachusetts General Hospital #14-1999. *N Engl J Med* 1999, 340 (19):1491-97.
13. Kashgarian M. Lupus nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlations and prognosis. In: WallaceDJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 1061-76.
14. Arbuckle MA, Rubertone MV, James, JA. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003, 349 (16):1526-33.
15. Hallegua DS, Wallace DL. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: WallaceDJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:844-61.
16. McKenzie SB. Anemia of defective heme synthesis. In: *Textbook of Hematology*, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore; 1996: 123-30.
17. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Genetic disorders of haemoglobin. In: *Essential haematology*, 4th ed, Blackwell Science, Oxford, 2001: 71-90.
18. Schur PH, Klickstein L. Complement and systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 243-59.
19. Hohler T, Meyer zum Buschenfelde KH. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994; 331:1235
20. Ai MX, Zeng XF, Tian XP, Li XH. Coexistence of α -thalassemia with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a rare occurrence. *Chin Sept J* 2001; 114(9): 10-14.
21. Castellino G, Govoni M, Trotta F. Rheumatoid arthritis in β -thalassaemia trait. *Rheumatology* 2000; 39: 1286-87.
22. Tucker LB. Controversies and advances in the management of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16(3): 471-80
23. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027-32.
24. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77-82.