

Juvenil systemisk lupus erytematosus (JSLE)

Terapikompodium

Johan Schöier
Stefan Hagelberg

2014-05-02

Juvenil SLE

Innehållsförteckning

1. Förord
2. Förekomst
3. Patogenes
4. Symtom
5. Diagnos
6. Utredning
7. Differentialdiagnostik
8. Kliniska kontroller
9. Förebyggande behandling
10. Farmakologisk behandling
11. Komplikationer
12. Prognos
13. Referenser

Förord

Varje barn med diagnosen SLE har sin egen sjukdomsprofil, vilket gör att handläggningen svårligen låter sig inordnas i en algoritm. Detta vårdprogram avser att ge en bakgrund till sjukdomen SLE och att föreslå tillämpbara behandlingsprinciper.

För att öka den kliniska kunskapen om barn med SLE är det önskvärt med regelbunden bedömning vid ett regionalt kompetenscentrum som i samarbete med hemortskliniken sköter barnet. Genom detta ”lärande nätverk” byggs erfarenhet upp i regionen och kan återföras till länssjukhusets barnläkare som har det primära ansvaret.

Förekomst

SLE är en klassisk autoimmun sjukdom med produktion av autoantikroppar riktade mot olika kärnantigen. Sjukdomen kan drabba flertalet organ, och har ett mycket variabelt förlopp – från lindrig till livshotande sjukdom. SLE hos barn är ovanligt med en incidens på 0.3 - 0.9/100 000 barnår och en prevalens på 3.3 - 8.8 per 100 000 barn (1). En incidenstopp för debut under barndomen ses i tidig tonår (11-12 års ålder) och sjukdomen är sällsynt före 5-årsåldern. Precis som vid vuxenformen är sjukdomen betydligt vanligare hos flickor (80 %) (2).

Variationen i prevalens- och incidenssiffrorna avspeglar att sjukdomen är vanligare i vissa folkgrupper, såsom afrikaner, asiater och latinamerikaner (3).

Patogenes

Orsaken till SLE är multifaktoriell med ett samspel mellan genetik, immunologi och omgivningsfaktorer. En nyckelfaktor synes vara en defekt hantering av apoptotiska cellrester, vilka ger upphov till autoreaktiva lymfocyter och immunkomplex. Medfödd brist (absolut eller relativ) på vissa komplementfaktorer medför kraftigt ökad risk för SLE.

Hos den genetiskt predisponerade individen kan SLE aktiveras av endogena eller exogena faktorer. Solbestrålning, virusinfektioner och läkemedel (exempelvis sulfapreparat som sulfasalazin, guldpreparat samt östrogen) kan utlösa sjukdomsskov. Nivåer av könshormoner har också patogenetisk betydelse, vilket sannolikt förklarar en incidenstopp i puberteten. Dessutom beskrivs att SLE försämras vid graviditet, till skillnad från reumatoid artrit där sjukdomen ofta lindras.

Symtom

Sjukdomen presenterar sig på många olika sätt, och kan påminna om många andra sjukdomstillstånd. SLE har därför kommit att kallas ’den stora imitatören’. Det är därför viktigt att överväga SLE om man ställs inför en oklar sjukdomsbild, särskilt vid samtidigt engagemang från flera olika organ. Cirka 70 % av barn med SLE har led- eller hudsymtom respektive hematologiska förändringar, medan ungefär hälften debuterar med oklar feber (4). Mer än hälften drabbas av nefrit.

Sjukdomens svårighetsgrad varierar kraftigt över tid och mellan individer. SLE kan uttryckas allt från en mild form till en svårt förlöpande livshotande sjukdom med täta skov och organskada. Ett mycket vanligt symptom, som de flesta patienter lider av är en uttalad trötthet (fatigue) som inte kan vilas bort. Det kliniska spektrat är mycket brett, från lindriga hud/slemhinne- eller ledsymtom till allvarlig inflammation av njurar, hjärna eller blodkärl. SLE hos barn ger en generellt sett svårare sjukdom än hos vuxna, med ökad risk för svåra komplikationer, där kaukasier ofta får ett mildare förlopp (1).

Diagnosen baseras på följande klassifikationskriterier (5):

Hud:

1. Fjärilsexantem
2. Diskoida utslag
3. Nasoorala sår
4. Fotosensibilitet (ljuskänslig hud)

Leder:

5. Artrit i minst två leder, utan erosioner

Kardiopulmonellt:

6. Pleurit och/eller perikardit

Njurar:

7. Proteinuri (vg se nefritavsnitt)

CNS:

8. Kramper och/eller psykos

Hematologiskt:

9. Hemolytisk anemi och/eller leukopeni ($<4 \times 10^9/\text{liter}$) och/eller lymfopeni ($<1.5 \times 10^9/\text{liter}$) och/eller trombocytopeni ($<100 \times 10^9/\text{liter}$) – vid minst tre tillfällen

Immunologi:

10. Pos anti-DNA- och/eller pos anti-Sm- och/eller antifosfolipidantikroppar (kardiolipin-ak, lupusantikoagulans eller falskt positivt syfilistest)
11. Pos ANA – oftast i hög titer

(nästan alla SLE-patienter är ANA-positiva, *men* ANA förekommer i låg titer hos upp till 14 % i en normalpopulation (6), men då saknas specifika autoantikroppar)

Diagnos

Ovanstående **klassifikationskriterier** ger stöd för SLE-diagnosen. Ju fler organmanifestationer desto troligare är diagnosen. Om patienten uppfyller minst 4 av de 11 klassifikationskriterierna ger det 96 % sensitivitet och 92 % specificitet.

Dessa kriterier behöver inte vara uppfyllda samtidigt utan det viktiga är att de förekommit någon gång under sjukdomens förlopp. Behandling kan inledas utan att diagnosen är säkerställd, såsom vid tecken till allvarlig sjukdom och/eller kraftig inflammation.

Utöver klassifikationskriterierna så finns ett flertal **andra typiska symtom**: feber, håravfall, migrerande ledsmärtor, hudvaskulit/pannikulit, chorea, kognitiva störningar – skolsvårigheter, depression, sömnrubbing, mardrömmar, opticusneuropati/retinal vaskulit, polyneuropati, sinustrombos, antifosfolipidsyndrom, extrem trötthet, bröstsmärtor/andnöd, lungkapillarit/lungblödning, hepatosplenomegali, lymfadenopati, menstruationsrubbing, hypothyroidism etc.

CNS- respektive njurengagemang är förenat med sämre prognos och kräver kvalificerat omhändertagande och aggressivare behandling. Dessa barn bör alltid handläggas i samarbete med regionklinik med särskild kompetens.

Nefrit:

Njurengagemang är betydligt vanligare hos barn än hos vuxna och uppträder vanligen under de första två åren efter debut. Njurengagemang är dessutom ett vanligt debutsymtom. Man räknar med att minst 2/3 av barn med SLE får glomerulonefrit.

Tröskeln för att genomföra njurbiopsi bör följaktligen vara låg, eftersom fynd vid labutredning kan korrelera dåligt med graden av nefrit. Patienter med aktivt urinsediment (förekomst av protein,

cellcylindrar, dysmorfa röda blodkroppar eller leukocyter) bör biopsieras och vid tecken till begynnande njursvikt med förhöjt blodtryck eller stigande urea så brådskar biopsin. Man bör även överväga biopsi vid kvarstående proteinuri (Urin Albumin Kreatinin (UAC) kvot $\geq 50 - 150$)

PAD-klassifikation enligt International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (7):

Klass I	Lindrig mesangial nefrit
Klass II	Mesangieproliferativ nefrit
Klass III	Fokal nefrit
Klass IV	Diffus segmentell eller global nefrit
Klass V	Membranös nefrit
Klass VI	Avancerad skleroserande nefrit

Immunsupprimerande behandling blir i regel inte aktuell vid klass 1 och 6 (8). För övrig behandling var god se nedan.

Konstaterad nefrit motiverar täta kontroller och provtagning. Sjunkande nivåer av komplementfaktorer, som t.ex. C3, C4, C1q tyder på ökad inflammatorisk aktivitet.

Neuropsykiatrisk SLE:

Allvarliga symtom från CNS (såsom psykos, kramper eller chorea) uppträder hos ca 10 % av barn med SLE. Upp till 50 % av barnen kan ha neurokognitiva svårigheter (påverkan av minne, koncentration eller intellektuell förmåga) som kräver särskild uppmärksamhet och multidisciplinärt omhändertagande.

CNS-vaskulit kan ge svår ihållande huvudvärk, och MRT bör då övervägas för att utesluta intrakraniell tryckstegring, sinusventrombos eller infarkt.

Utredning

Den primära utredningen bör vara omfattande för att rätt kunna bedöma graden av organengagemang och utesluta annan bakomliggande genes.

Anamnes

Aktiviteten kan bedömas standardiserat med hjälp av SLEDAI - SLE Disease Activity Index, se Appendix (9). Användningen av SLEDAI gör att även de symptom som inte ingår i klassifikationskriterierna och som inte går att bedöma genom undersökning eller provtagning efterfrågas. Vi rekommenderar att SLEDAI fylls i vid varje läkarbesök.

Ingen aktivitet = SLEDAI 0

Mild aktivitet = SLEDAI 1-5

Måttlig aktivitet = SLEDAI = 6-10

Hög aktivitet = SLEDAI = 11-19

Mycket hög aktivitet = SLEDAI 20

Status

AT: Trötthet (vanligt), feber, apati, vikt (avmagring)

Hud: Fjärilsexantem (som sparar nasolabialfårorna), håravfall, diskoida utslag, utslag på solbelyst hud, Raynauds fenomen, hudvaskulit (bedöm handflator, tår/fingrar och nagelbandskapillärer)

MuskuloSkeletalt: Ledsmärtor/svullnader ofta snabbt migrerande, muskelsmärta, svaghet, avaskulär nekros i ledytor

MoS: Slemhinnesår (klassiskt i hårda gommen – smärtfri), näsblödningar/sår

Ytliga lymfkörtlar:	Svullna, oömma (kan komma och gå)
Thyroidea:	Svullnad
Cor:	Gnidningsljud, avlägsna hjärtljud + halsvenstas = tamponad
Blodtryck:	Hypertoni
Buk:	Ömhet/peritonit, hepatosplenomegali
Neuro:	Kognitiva rubbningar, chorea, reflexbortfall, perifer svaghet, kranialnervspåverkan.
Tillväxt/Pubertet:	Nutritionstatus, benskörhet, amenorré
Ögonbotten:	Retinopati – ”cotton-wool spots”, papillödem. Färgseende bör bedömas. (ögonundersökning bör utföras av ögonläkare)

Provtagning vid insjuknandet:

Hematologiskt: Blodstatus inklusive differentialräkning, DAT, retikulocyter

Koagulation: APTT, lupus antikoagulans

Immunologiskt: ANA, ENA/specifika autoantikroppar (anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP och anti-Sm m.fl.), anti-dsDNA, kardiolipin-ak (IgM och IgG), β 2-glykoprotein (IgM och IgG), anti-C1q-ak, komplementnivåer (C3, C4, C1q, C3d). (Konsumtion av komplement och ökning av anti-dsDNA är aktivitetsindikatorer.)

Inflammationsmarkörer: SR, CRP, proteinelektrofores, s-ferritin

Lever och pancreas: ALAT, ASAT, CK, LD, amylas

Njurar: u-Testremsa, UAC, u-sediment, cystatin-C, p-kreatinin, iohexolclearance

Benmärgsundersökning: Differentialdiagnostiskt för att utesluta blodmalignitet. Viktigt att överväga före inledning av kortisonbehandling.

Radiologi

Ekokardiografi och lungröntgen under frågeställning perikardit resp pleurit. Vid misstanke om lungemboli (som tecken på APS) utförs spiral-CT. Vid buksymtom bör ultraljudsundersökning och eventuellt CT buk utföras. MR(angio) kan bli aktuellt om vaskulit misstänks i hjärna eller annat organ.

Biopsi

Överväg alltid biopsi av drabbade målorgan, såsom njurar, tarm, muskler, hjärna eller hud för att säkerställa diagnos samt för att avgöra intensiteten på behandlingen.

Differentialdiagnostik

Infektion: Parvovirus B19 kan ge ansiktserytem och ledsymtom med en sjukdomsbild som kan vara svår att särskilja från SLE (10). EBV kan ge systemsymtom såsom långdragen feber, påverkade levervärden, ledsymtom och avvikande blodbild.

Malignitet: Vid cytopenier bör blodmalignitet utredas och benmärgsundersökning utföras.

Reumatologi: Systemisk JIA, systemisk vaskulit (såsom Granulomatos med polyangiit (Wegeners granulomatos) och Takayashus arterit), överlappssyndrom (over lap) som MCTD (Mixed Connective Tissue Disease) .

Nefrologi: Vid nydebuterad akut nefrit bör differentialdiagnoser som poststreptokock-glomerulonefrit eller ANCA-positiv vaskulit misstänkas utöver SLE.

Läkemedel: Läkemedelsutlöst lupus kan orsakas av sulfa, fenytoin, karbamazepin, isoniazid och minocyklin. Dessa symtom går i regress när utlösande läkemedel sätts ut.

Kliniska kontroller

Intervallet mellan nödvändiga kontroller styrs av aktuell sjukdomsaktivitet. Vi rekommenderar att man vid varje mottagningsbesök följer SLEDAI för att bedöma engagemang av respektive organsystem med riktade frågor. På så vis lär sig patienter och föräldrar att vara uppmärksamma på SLE-associerade symtom. SLEDAI-poängen jämförs med den vid föregående mottagningstillfälle för att värdera aktivitetsgraden. En ökning med mer än 3 poäng indikerar skov.

Det är viktigt att bedöma tillväxtkurvan, eftersom såväl inflammatorisk aktivitet som immunmodulerande läkemedel kan påverka patientens tillväxt och nutritionsstatus.

Provtagning inför återbesök

Blodstatus med diff, SR, CRP, ALAT, C3, C4, amylas, kreatinin och urinprov (testremsa och sediment).

Kontroll av blodstatus och urinprov rekommenderas åtminstone var 3-6 månad.

Utifrån aktuell behandling, kan annan provtagning bli aktuell.

Vid årskontroll utförs dessutom autoantikroppsscreening, som kan ge en indikation på förändrad sjukdomsaktivitet över tid.

Förebyggande behandling

Det är mycket viktigt med solskydd i form av kräm med hög solskyddsfaktor (SPF > 30) och skyddande klädsel. Även vårsol och vintersol med snöreflektion kan vara skadlig.

Vaksamhet vid bakteriella infektioner. SLE-patienter ska frikostigt vaccineras mot kapslade bakterier såsom pneumokocker och meningokocker, samt säsongsinfluensa, utöver ordinarie vaccinationsprogram. Levande vacciner bör däremot undvikas, om patienten står på immunosuppressiv behandling.

Patienten skall undvika stress och sömnbrist. När det gäller antikonception bör man undvika östrogenpreparat och istället välja gestageninnehållande.

Graviditet kräver regelbundna kontroller hos specialismödravård. Autoantikroppar mot SSA och SSB kan innebära ökad risk för fostret att drabbas av intrauterint hjärtblock, och postnalt sk neonatalt lupus syndrom.

Farmakologisk behandling

Eftersom sjukdomens svårighetsgrad varierar avsevärt mellan individer och över tid, blir valet av terapi mer komplicerat. Det finns ingen standardiserad behandlingstrappa, utan man väljer behandlingsstrategi efter sjukdomens intensitet och organengagemang. I praktiken behöver majoriteten kortisonbehandling för att uppnå inflammationskontroll och en betydligt större andel än vid vuxenformen av SLE behöver immunhämmande preparat.

Vid traditionell behandling av aktiv SLE med organengagemang används kortison och annan bred immunosuppression, men utvecklingen går nu mer och mer mot specifik immunhämning genom sk biologiska läkemedel (11). Vid val av behandling är det viktigt att även väga behandlingsnyttan mot risken för tillväxthämning, infertilitet och andra allvarliga biverkningar.

Induktionsbehandling syftar till att kontrollera sjukdomsaktivitet, antingen vid debut eller vid nya skov. Vid klinisk remission övergår man till *underhållsbehandling* för att bibehålla behandlingseffekten.

Klorokinpreparat

Hydroxyklorokin (Plaquenil®) är basen i modern SLE-behandling och ska övervägas till alla patienter, särskilt vid artrit eller hudengagemang. Hydroxyklorokin ger därtill minskad risk för skov samt begränsar produktionen av autoantikroppar samt risken för trombos.

Doseras i endos 5-6 mg/kg/dygn, men dosen bör inte överstiga 400 mg/dag. Det kan dröja 4-12 veckor innan full effekt nås.

Preparatet har få biverkningar. Vid en dos understigande 6.5 mg/kg idealkroppsvikt är risken för retinopati minimal (se PM svensk reumatologi). Färgseendet bör bedömas före behandlingsstart i samband med ögonundersökningen vid den primära utredningen. Efter 5 års behandling med klorokinpreparat bör förnyad undersökning av färgseende göras.

Cave: Överdosis i intoxikationssyfte kan vara letal och antidot finns inte.

NSAID och kortikosteroider

NSAID används vid lindrig sjukdom med framför allt ledsymtom och serositer.

Kortison har en bred immunsupprimerande effekt och skall användas för att snabbt dämpa sjukdomsskov och släcka ut inflammatorisk aktivitet. Vid tecken till lättare systemengagemang såsom blodbildspåverkan, mild nefrit (klass I-II) eller feber väljs lågdossteroider per os (initialt prednisolon 0,5 mg/kg/dygn och nedtrappning). Vid måttlig till svår SLE med systemengagemang, njurpåverkan eller CNS-symtom används steroider i högdos kombinerat med cytotatika som induktion.

Högdoskortison ges peroralt i form av prednisolon (motsv 2 mg/kg, max 60-80 mg/dag i nedtrappning under 6-8 veckor till underhåll 0,5 mg/kg, och därefter nedtrappning under noggrann klinisk kontroll) eller initialt metylprednisolon (Solu-Medrol®) intravenöst (30 mg/kg/dag, högst 1000 mg/dag i tre dagar). Detta brukar benämnas ”pulsterapi” eftersom man ger en hög dos under en kort infusionstid på c:a 2 timmar (under puls och blodtryckskontroll) åtföljt av peroralt prednisolon 1 mg/kg/dygn med nedtrappning enligt ovan. **Att avgöra optimal kortisondos och nedtrappningsschema kräver erfarenhet och bör ske i nära samråd med regionklinik.**

Immunosupprimerande behandling

Behöver ofta tillgripas för att kunna reducera kortison dosen och därigenom bibehålla normal tillväxt och få mindre steroidbiverkningar.

Metotrexat

Tillägg till hydroxyklorokin vid svårbehandlad led- eller hudsjukdom. Ingen effekt på inre-organ engagemang.

Doseras 10-15 mg/ m² *en* gång per vecka, peroralt eller subkutant. Obs. att dosen måste anpassas vid nedsatt njurfunktion.

Azathioprin (t.ex. Imurel®)

Är indicerat vid (I) måttlig sjukdomsaktivitet och otillräcklig behandlingseffekt med NSAID, hydroxyklorokin eller lågdos prednisolon, vid (II) underhållsbehandling efter genomgången svårt skov eller (III) kan övervägas som tillägg till lågdos kortison vid klass II nefrit.

Före insättning kan enzymaktiviteten TPMT (tiopurin metyltransferas) testas, där vissa polymorfismer innebär ökad risk för svåra biverkningar. Om det inte finns möjlighet till TPMT-test, så är det särskilt viktigt att följa biverkningsprover regelbundet och särskilt i initialskedet av behandlingen.

Doseras 1,5–2,5 (3,0) mg/kg/dygn

Biverkningar: Gastrointestinala bieffekter (illamående, munsår, diarré, buksmärta), leverpåverkan, benmärgspåverkan, pankreatit. Sällsynt biverkan är hepatospleniskt T-cellslymfom – särskilt ökad risk vid kombination med TNF-hämmare.

Mykofenolatmofetil (MMF; Cellcept®)

Flera studier på vuxna har visat att MMF är lika effektivt som intravenösa cyklofosfamidpulsar vid induktionsbehandling, och har dessutom betydligt mildare biverkningar. MMF är likaså ett alternativ till azathioprin vid underhållsbehandling av måttlig till svår SLE. Dock finns inga tillförlitliga studier på SLE hos barn.

MMF kan vara förstahandsval vid nefrit klass III-V, men kan också övervägas vid påverkan på hud eller blodbild.

Doseras 600-1200 mg/m²/dag (kontroll med AUC, area under the curve)

Biverkningar: gastrointestinala symtom, leukopeni, infektion, neuropsykiatriska störningar etc.

Cyklofosfamid (Sendoxan®)

Används som induktionsbehandling vid SLE-nefrit eller svåra neuropsykiatriska skov, samt vid livshotande organengagemang. Månatliga intravenösa pulsar är att föredra framför kontinuerlig peroral behandling pga mindre biverkningar och långsiktiga risker. Behandlingen pågår oftast i 6 månader innan underhållsbehandling påbörjas, men modifierade behandlingsregimer kan användas.

Intravenösa pulsar doseras 500 – 750 mg/m²

Biverkningar: infertilitet, malignitet, hemorragisk cystit och opportunistiska infektioner.

Biologiska läkemedel

Bör användas endast efter bedömning vid regionsklinik med särskild erfarenhet av preparaten.

B-cellshämning

Rituximab (MabThera®: anti-CD20 monoklonal antikropp) har indikation för vissa typer av lymfom, KLL, RA och vissa vaskuliter (GPA, MPA). Preparatet har inte indikation för SLE och inte heller för barn, men används off-label vid SLE. Den kliniska erfarenheten är relativt stor. Kan användas om standardbehandling inte är tillräcklig och även i kombination med cyklofosfamid vid svår sjukdom (12).

Belimumab (Benlysta® : human monoklonal antikropp mot B-cells aktiverande faktor) är det första biologiska läkemedlet som utvecklats för SLE. Det har indikation hos vuxna med SLE vars sjukdom fortfarande är högaktiv trots standardbehandling. Erfarenheten hos barn är mycket begränsad.

TNF-hämning

Dessa preparat som används vid behandling av JIA har ännu inte visats ha effekt vid SLE. Kan i undantagsfall prövas vid svår SLE-artrit med ofta god effekt. Farhågor finns att TNF-hämning skulle kunna försämra (eller orsaka) SLE, men den risken tycks vara mycket liten.

Andra interleukinhämmare

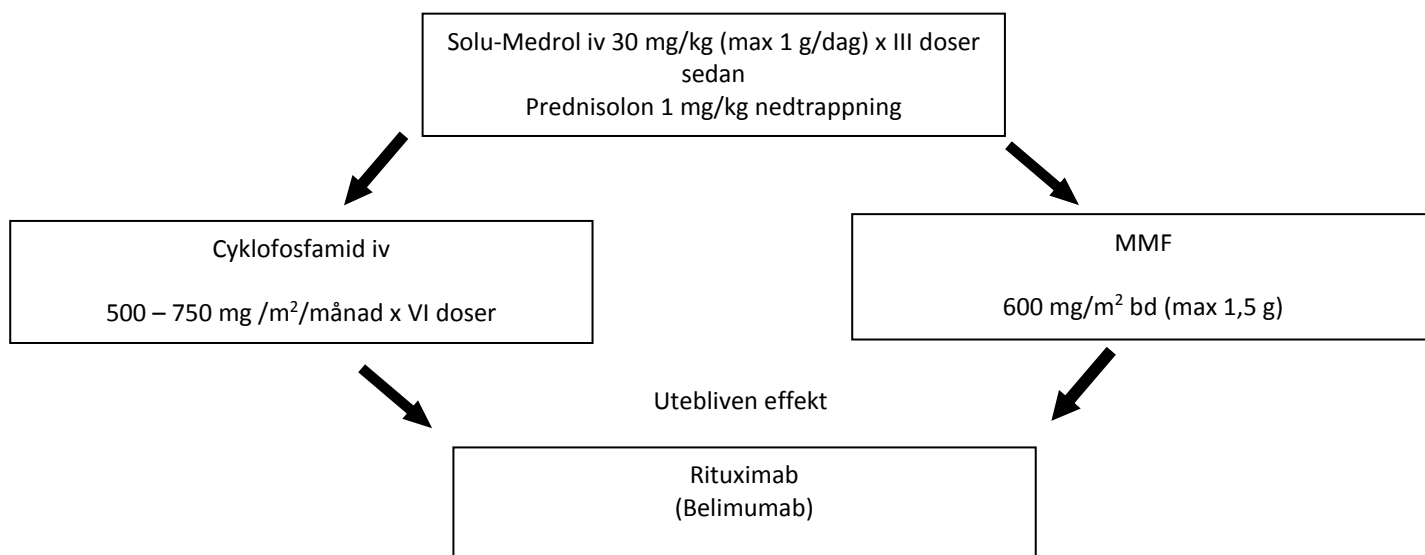
Tocilizumab (Roactemra®; humaniserad monoklonal anti-IL6) har prövats i fas1 studier hos vuxna (13) liksom IL10-hämning (14). Dessa terapier måste för närvarande betraktas som experimentella.

	Klorokinfosfat	Metotrexat	Azatioprin	Cyklofosfamid	MMF	Rituximab Belimumab	Kortison
Hud	X	X	X		X		
Leder	X	X	X				X
Njurar	X		X	X	X	X	X
Neuro	X		X	X	X	X	X
Induktion			X ¹	X	X ¹	X	X
Underhåll	X		X		X		X

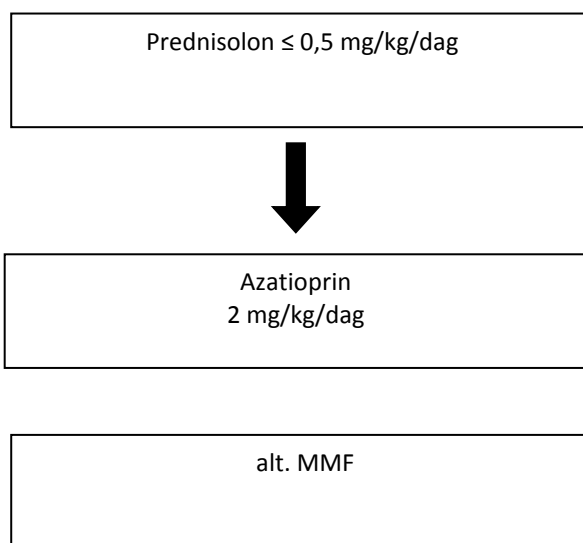
¹ i utvalda fall som induktionsbehandling, oftast ej i första hand

Behandlingsalgoritm vid svårt SLE-skov

Induktion:



Underhåll:



Icke-farmakologisk behandling

Svår SLE-sjukdom kan kräva behandling med plasmaferes. Understödjande terapi med dialys, respirator och/eller extracorporal membranoxygnering (ECMO) kan behöva användas. Cellterapi i form av autolog hematopoietisk stamcellstransplantation (AHSCT) kan få större betydelse i framtiden.

Komplikationer

Infektion

Bakteriella och opportunistiska infektioner är de ledande akuta dödsorsakerna vid SLE. Infektionsbenägenheten hos barn med SLE kan förklaras av selektiv IgG-brist, komplementbrist, funktionell aspleni, leukopeni samt immunmodulerande behandling.

Oklar feber hos en SLE-patient ska alltid tas på allvar. Liberal inläggning, blododling och antibiotikabehandling förordas.

SLE-patienter har en hämmad produktion av CRP, vilket gör det mindre användbart som aktivitetsmarkör för sjukdomen och infektion. Vid aktiv SLE kan därför SR vara kraftigt förhöjt, men CRP endast måttligt. Om CRP ändå stiger så bör invasiv infektion misstänkas.

Aktiv sjukdom är i sig en riskfaktor för septisk infektion, vilket naturligtvis tung immunosuppressiv behandling också är. I detta avseende bör man handlägga SLE-patienten som en onkologisk patient.

Cancer

Vid SLE finns en ökad risk för malignitet, framför allt lymfom (15). Symtomen vid lymfom kan likna SLE-skov (nedsatt AT med trötthet, feber/subfebrilitet, viktnedgång, förstörade lymfkörtlar och svettningar).

Trombos

Antifosfolipid-syndrom (APS) förekommer hos ca 10 % av alla SLE-patienter, medan isolerad förekomst av kardioprotein-ak är betydligt vanligare. APS definieras som trombos i närvaro av lupus antikoagulans, β 2-glykoproteinantikroppar eller kardioprotein-ak (två provtagningar med minst 12 veckors mellanrum). APTT är alltid förlängd. Förekomst av lupus antikoagulans är en större riskfaktor än kardioprotein-ak för utvecklande av trombosjukdom (16). Ju fler av de tre faktorerna som är positiva

desto större är risken att utveckla APS, vilket fodrar skärpt uppmärksamhet och kan motivera ASA-behandling som profylax. Vid fullt utvecklade APS krävs ofta warfarinbehandling. Tromboserna vid APS kan uppträda i såväl venösa som arteriella kärl och drabba vilket organ som helst. Vid CAPS (Catastrophic APS) drabbas minst tre organsystem och är ett tillstånd med hög mortalitet som kräver bl.a plasmaferes och cytostatika. APS kräver nära samarbete med koagulationscentrum.

Makrofag Aktiverande Syndrom (MAS) / Hemofagocyterande Lymfocytos (HLH)

Vid misstanke om MAS/HLH är det viktigt att snabbt komma igång med behandling. Ta kontakt med regionskliniken! Ostillbar feber trots höga kortisondoser är ett varningstecken.

Autoimmuna systemsjukdomar som SLE kan kompliceras av störd okontrollerad hyperinflammation, med aktiva makrofager som fagocyterar andra blodceller. Detta är ett livshotande tillstånd. MAS klassificeras som en form av sekundär HLH, men klassifikationskriterierna skiljer sig något. S-ferritinnivåerna är ofta skyhöga (> 10 000-tals mikrogram/L). Mest känt är komplikationen hos barn med systemisk JIA, då man inte sällan ser s-ferritinvärden över 1000 mikrogram/L utan omedelbar risk för MAS, vilket gör att man måste sammanväga alla kliniska tecken och lab-prover. Nedanstående HLH-kriterier med s-ferritin > 500 mikrogram/L är ur reumatologisk synpunkt något lågt satta. Consensusmöte mellan barnreumatologer och barnonkologer är under planering.

Kliniska och labmässiga HLH-kriterier (5 av 8 för diagnos) (17):

1. **Feber**
2. **Mjältförstoring**
3. **Cytopenier** (påverkan på minst två av de tre celltyperna erythrocyter, leukocyter eller trombocyter)
4. **Hypertriglyceridemi** (faste-TG > 3 mmol/L) och/eller **hypofibrinogenemi** (fibrinogen < 1,5 g/L)
5. **Påvisande av hemofagocytos** i benmärg, mjälte, lymfkörtel, lever och/eller ryggvätska
6. **Låg NK-cellsaktivitet**
7. **Hög ferritinhalt** ($\geq 500 \mu\text{g/L}$)
8. Höga nivåer av det inflammatoriska ämnet löslig **interleukin-2 receptor** CD25 $\geq 2400 \text{ U/mL}$ (analyseras på Karolinska Universitetslaboratoriet)

Preliminära diagnostiska riktlinjer för MAS vid juvenil SLE (18):

Diagnosen MAS förutsätter samtidig förekomst av åtminstone 1 kliniskt kriterium och åtminstone 2 laboratoriekriterier. Benmärgsundersökning tillgrips endast i situationer där diagnosen är tveksam.

A. Kliniska kriterier:

1. **Feber** ($> 38^\circ\text{C}$)
2. **Hepatomegali** ($> 3 \text{ cm}$ nedom arcus)
3. **Splenomegali** ($> 3 \text{ cm}$ nedom arcus)
4. **Blödningsbenägenhet** (purpura, blåmärken eller slemhinneblödning)
5. **CNS-påverkan** (irritabilitet, desorientering, letargi, huvudvärk, kramp eller koma)

B. Laboratoriekriterier:

1. **Cytopeni** av minst två cellinjer (LPK $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$, Hb $< 90 \text{ gm/L}$ eller TPK $< 150 \times 10^9/\text{L}$)
2. **Förhöjt ASAT** ($> 0,68 \mu\text{kat/L}$)
3. **Förhöjt LD** ($> 9.5 \mu\text{kat/L}$)
4. **Hypofibrinogenemi** ($< 1.5 \text{ g/L}$)
5. **Hypertriglyceridemi** ($> 2.0 \text{ mmol/L}$)

6. *Hyperferritinemi* (>500 µg/L)

C. Histopatologiska kriterier:

Tecken till *makrofaghemofagocytos i benmärgsutstryk*.

Prognos

Att drabbas av SLE medför flerårig läkemedelsbehandling och täta kontroller på barnklinik. När det gäller prognostiska faktorer, innebär höga SLEDAI-poäng vid insjuknandet en ökad risk för CNS- och njurengagemang (19) och är även på sikt prognostiskt ogynnsamt med risk för permanenta skador (1). Utöver sjukdomsaktiviteten innebär de potenta läkemedlen risk för skadliga biverkningar. Relativt få patienter uppnår remission, dvs klarar sig helt utan medicinering över tid. Mer än 2/3 av ett patientmaterial stod kvar på peroral steroider efter i medel 16 år (20). SLE får följaktligen betraktas som en livslång sjukdom, även om prognosen för barn och ungdomar med SLE trots allt har förbättrats avsevärt under de sista decennierna.

Referenser

1. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev*. 2010; 6:538-46.
2. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008; Apr; 152(4):550-6.
3. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN et al. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36:2539-46.
4. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May; 146(5):648-53.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
6. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*. 2012 Sep; 76(3):223-8.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb; 65(2):521-30. *Rheumatol* 2012 Mar; 24(2):177-81.
8. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov; 71(11):1771-82.
9. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
10. Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM et al. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Semin Arthritis Rheumatol*. 1999; 28:314-18.
11. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jan; 1247:138-52.

12. Marks SD, Tullus K. *Acta Paediatr.* Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2010 Jul; 99(7):967-74.
13. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb; 62(2):542-52.
14. Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43(8):1790-800.
15. Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R et al. Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin*
16. Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Jun; 38(4):348-52.
17. Henter JI, Horne A, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb; 48(2):124-31.
18. Parodi A, Davi S, Pringe AB et al. Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. A Multinational Multicenter Study of Thirty-Eight Patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11); 3388–99
19. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrell PN et al. Clinical and laboratory Characteristics and long-term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: a longitudinal study. *J. Pediatr* 2008; 152:550-6.
20. Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:13-20.

SLEDAI POÄNG

Bedöm varje symtomgrupp efter aktuella symptom (vid besök eller föregående 10 dagar)

Poäng	Organ	Symtom	Definition
8	Neuro	Kramp	Nydebuterad krampsjukdom Uteslut metabol, infektiös eller läkemedelsutlöst orsak
8	Neuro	Psykos	Funktionsinskränkning pga störd verklighetsuppfattning såsom hallucinationer, ologiskt tänkande, katatoni, tankelöshet eller uttalat ologiskt, bisarrt alt oorganiserat tankeinnehåll Uteslut bakomliggande uremi eller läkemedelsorsak
8	Neuro	Hjärnpåverkan	Försämrad mental förmåga med påverkad orienteringsförmåga, minne eller annan kognitiv påverkan, med hastig debut och fluktuerande förlopp. Inbegriper medvetandepåverkan med nedsatt koncentrationförmåga, och oförmåga att bibehålla uppmärksamhet till omgivningen, samt minst två av följande: perceptionsstörning, osammanhängande tal, sömnlöshet, fatigue eller ökad alt minskad psykomotorisk aktivitet Uteslut metabol, infektiös eller läkemedelsutlöst orsak
8	Neuro	Syn- störning	Näthinneförändringar: cytoïd kroppar, retinal blödning, seröst exudat. Blödning i sclera eller opticusneurit. Uteslut förhöjt blodtryck, infektion eller läkemedelsorsak
8	Neuro	Kranialnervs- påverkan	Nydebuterad motorisk eller sensorisk neuropati, som engagerar kranialnerver
8	Neuro	Lupus Huvudvärk	Svår ihållande handikappande huvudvärk: kan påminna om migrän men med utebliven behandlingseffekt av potenta analgetika
8	Neuro	CVA	Nydebuterad CVA (cerebrovaskulär accident/händelse) Uteslut arterioskleros
8	Kärl	Vaskulit	Sår, gangrän, ömmande fingerknutor, nagelbandsinfarkt, blödningar i nagelbädden alt biopsi- eller angiografiverifierad vaskulit
4	Leder	Artrit	Mer än 2 leder med smärta och inflammationstecken (dvs ömhet, svullnad eller utgjutning). Ofta migrerande artralgi

4	Muskler	Myosit	Proximal muskelvärk eller svaghet, med förhöjt CK/aldolas, EMG-förändringar eller myosit vid biopsi
4	Njurar	Urinsediment	Korniga cylindrar eller erythrocytcylindrar i sediment
4	Njurar	Hematuri	> 5 röda blodkroppar/synfält Uteslut njursten, UVI eller annan genes
4	Njurar	Proteinuri	> 500 mg/24 timmar
4	Njurar	Pyuri	> 5 vita blodkroppar/synfält Uteslut UVI
2	Hud	Nya utslag	Nydebuterad eller recidiv av inflammatoriska hudutslag
2	Hud/Hår	Alopeci	Nydebuterat eller återkommande håravfall
2	Hud	Slemhinnesår	Nydebuterande eller återkommande sår i mun- eller nässlemhinna
2	Pulm	Pleurit	Bröstsmärtor med pleural utgjutning, förtjockning eller gnidningsljud
2	Kardio	Perikardit	Bröstsmärta (tryck/ont över bröstet) med minst 1 av följande: gnidningsljud, utgjutning eller EKG-förändringar
2	Immun	Komplementbrist	Sänkning av CH50, C3, eller C4 (under referensområdet)
2	Immun	Anti-dsDNA	Förhöjda anti-dsDNA-antikroppar
1	Feber	Feber	>38°C utan infektion
1	Blod	Trombocytopeni	<100,000 TPK/mm ³
1	Blod	Leukopeni	<3,000 LPK/mm ³ Uteslut läkemedelsutlöst orsak
TOTAL POÄNG (Summan av poängsatta organområden)			

