

Pediatrik systemisk lupus erytematosus (pSLE)

Vårdprogram

2019-04-05

Revideras senast 2021-04-05

Författare: Överläkare Johan Schöier, Västerås
Överläkare, Med. Dr. Stefan Hagelberg, Stockholm

Granskare: Professor Anders Fasth, Göteborg
Professor Ronald van Vollenhoven, Amsterdam

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

1. Förord

Detta vårdprogram syftar till att öka och bredda kunskapen om pediatrik systemisk lupus erythematosus (pSLE). Varje barn med diagnosen SLE har sin egen sjukdomsprofil varför handläggningen är svår att inordna i en algoritm. Vårdprogrammet avser att ge en bakgrund till sjukdomen SLE och att föreslå tillämpbara behandlingsprinciper.

Eftersom pSLE är en ovanlig sjukdom så bör regelbunden bedömning ske vid ett regionalt kompetenscentrum. En ökad mängd patienter stärker erfarenheten och den kliniska kompetensen centralt. Dessa kunskaper återförs till de remitterande klinikerna, som har det primära ansvaret för barnet med SLE. Genom denna modell, s.k. lärande nätverk, bidrar kompetenscentrumet och remittenterna till ett gemensamt lärande.

2. Förekomst

SLE är en klassisk autoimmun sjukdom med produktion av autoantikroppar riktade mot olika kärnantigen. Sjukdomen kan drabba alla organsystem och har ett mycket variabelt förlopp – från lindrig till livshotande sjukdom. SLE är ovanlig hos barn, med en incidens på 0.3 - 0.9/100 000 barnår (0-16 år) och en prevalens på 3.3 - 8.8 per 100 000 barn (1). En incidenstopp ses i tidiga tonåren (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).

3. Patogenes

Orsaken till SLE är multifaktoriell med ett samspel mellan genetik, immunologi och omgivningsfaktorer. Sjukdomen drivs genom en kaskad av flera olika uppgraderade inflammationssystem (se bild 1). En nyckelfaktor synes vara en defekt hantering av apoptotiska cellrester med frisättande av nukleära antigen, vilka ger upphov till autoreaktiva lymfocyter, bildandet av autoantikroppar, komplementaktivering och deposition av immunkomplex. Frisättande av interferon driver fortsatt aktivering av dessa olika inflammationssystem. Förståelse för denna komplexa utbredda inflammatoriska reaktion kan i framtiden komma att spela en allt större roll vid valet av behandlingsregim.

Genetisk brist (nedärvd eller nymutation) av vissa komplementfaktorer (absolut eller relativ) medför kraftigt ökad risk för s.k. monogen 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.

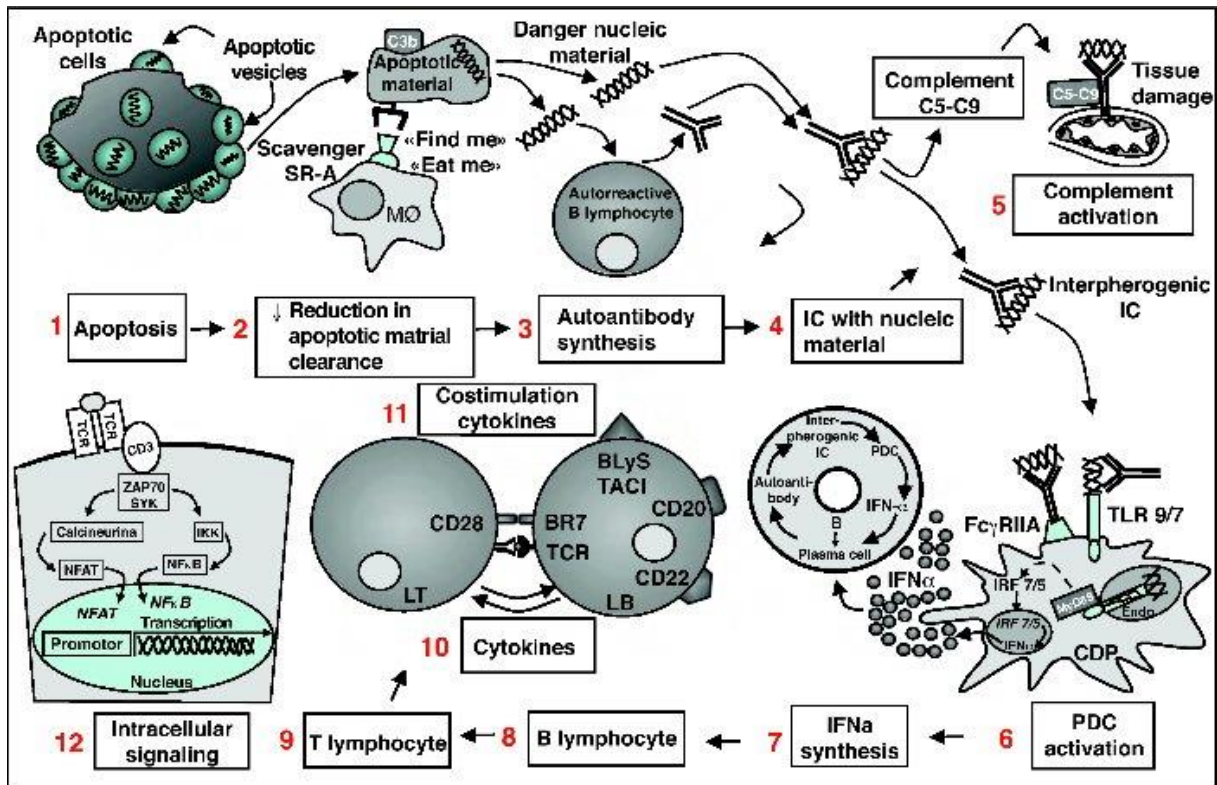


Bild 1. Giraldo et al 2012 (4)

4. Symtom

Sjukdomen presenterar sig på många olika sätt och kan påminna om andra sjukdomstillstånd. SLE har därför kommit att kallas 'den stora imitatören'. Det är viktigt att överväga SLE om man ställs inför en oklar sjukdomsbild, särskilt vid samtidigt engagemang av olika organsystem. Cirka 70 % av barn med SLE har led- eller hudsymtom respektive hematologiska förändringar, medan ungefär hälften debuterar med oklar feber (5). Mer än hälften drabbas av nefrit.

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

5. Diagnos

Diagnosen baseras på klassifikationskriterier. ACR-kriterierna är de mest vedertagna. EULAR och ACR har nyligen utarbetat förslag på nya klassifikationskriterier som sannolikt kommer att bli standard.

A. ACR (American College of Rheumatology 1997) kriterier (6):

1. Fjärilsexantem
2. Diskoida utslag

3. Nasoorala sår
4. Fotosensibilitet
5. Artrit i minst två leder, utan erosioner
6. Pleurit och/eller perikardit
7. Proteinuri (v.g. se nefritavsnitt)
8. Kramper och/eller psykos
9. Hemolytisk anemi och/eller leukopeni ($<4 \times 10^9$ /liter) och/eller lymfopeni ($<1.5 \times 10^9$ /liter) och/eller trombocytopeni ($<100 \times 10^9$ /liter) – vid minst tre tillfällen
10. anti-DNA- och/eller anti-Sm- och/eller antifosfolipidantikroppar
11. pos ANA

Ovanstående **klassifikationskriterier** ger stöd för SLE-diagnosen, men är inte en förutsättning för diagnosättning. De är ursprungligen framtagna för forskningsändamål. Ju fler organmanifestationer desto troligare är diagnosen. Om patienten uppfyller 4 av de 11 ACR-kriterierna ger det 96 % sensitivitet och 92 % specificitet.

Utöver klassifikationskriterierna så finns ett flertal **andra typiska symtom**: feber, håravfall, migrerande ledsmärtor, korea, kognitiva störningar (skolsvårigheter), depression, sömnrubbing, mardrömmar, opticusneuropati/retinal vaskulit, sinustrombos, antifosfolipidsyndrom, extrem trötthet, bröstsmärtor/andnöd, lungkapillärit/lungblödning, hepatosplenomegali, lymfadenopati, menstruationsrubbing och hypothyroidism.

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

B. SLICC (systemic lupus international collaborating clinics) criteria (7):

1. Kliniska kriterier

- Akut kutan lupus (fjärilsexantem, bullös lupus, fotosensitivitet, makulopapulärt utslag)
- Kronisk kutan lupus (diskoid lupus, pannikulit, chilblains)
- Nasoorala sår
- Alopeci utan ärr
- Synovit (minst 2 leder)
- Serosit
- Proteinuri eller hematuri
- Neurologiska symtom (kramp, psykos, mononeurit, neuropati, konfusion)
- Hemolytisk anemi
- Leukopeni ($<4 \times 10^9$ /liter) eller lymfopeni ($<1 \times 10^9$ /liter) vid minst ett tillfälle
- Trombocytopeni ($<100 \times 10^9$ /liter)

2. Immunologiska kriterier

- ANA
- Anti-dsDNA
- Anti-Sm
- Antifosfolipidantikroppar
- Lågt komplement (C3, C4 eller CH50)
- Positivt Coombs test

SLICC är alternativa klassifikationskriterier och ger stöd för SLE-diagnos om 4 kriterier är uppfyllda, varav minst ett är ett kliniskt respektive immunologiskt kriterium eller vid biopsiverifierad nefrit och samtidig förekomst av ANA eller anti-dsDNA. SLICC kriterierna har något bättre sensitivitet (8).

Såväl ACR- som SLICC-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.

6. Utredning

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

6.1 Anamnes

Sjukdomsaktiviteten kan bedömas standardiserat med hjälp av SLEDAI – ”SLE Disease Activity Index”, se Appendix (9). Användningen av SLEDAI gör att även de symtom 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

6.2 Status

Det är viktigt att utföra komplett fysikalisk undersökning vid varje läkarbesök.

AT:	Trötthet, feber, nedstämdhet, vikt (avmagring)
Hud:	Fjärilsexantem (som sparar nasolabialfårorna), håravfall, diskoida utslag, utslag på solbelyst hud, Raynauds fenomen, vaskulitsår (bedöm handflator och tår/fingrar), kapillära nagelbandsförändringar, blåmärken/hematom
MuskuloSkeletalt:	Ledsmärter/svullnader ofta snabbt migrerande, muskelsmärta/svaghet, avaskulär nekros i ledytor, kotkompression
MoS:	Slemhinnesår och enanthen (klassiskt i hårda gommen – smärtfritt), näsblödningar/sår
Ytliga lymfkörtlar:	Svullna, oömma
Thyroidea:	Svullnad
Cor:	Gnidningsljud, avlägsna hjärtljud + halsvenstas = tamponad
Blodtryck:	Hypertoni
Buk:	Palpationsömheter/peritonit, hepatosplenomegali

Neuro:	Kognitiva störningar, chorea, reflexbortfall, perifer svaghet, kranialnervspåverkan
Tillväxt/Pubertet:	Nutritionstatus, anorexi, amenorré
Ögonbotten:	Retinopati, retinal vaskulit, papillödem. (Färgseende ska bedömas av ögonläkare, se nedan)

6.3 Provtagning

6.3.1 Provtagning vid insjuknandet:

Hematologiskt:	Fullständigt blodstatus, retikulocyter
Koagulation:	APT-tid, lupus antikoagulans, DAT
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), komplementnivåer (C3, C4, C1q, C3d)
Inflammationsmarkörer:	SR, CRP, proteinelektrofores, ferritin
Lever och pancreas:	ALAT, ASAT, CK, LD, pancreas-amylas
Njurar:	urinsticka, kreatinin
Benmärgsundersökning:	Kan övervägas för att utesluta blodmalignitet, innan eventuell kortisonbehandling påbörjas

Nästan alla SLE-patienter är ANA-positiva, men ANA förekommer i låg titer hos upp till 14 % i en normalpopulation (10), men då saknas specifika autoantikroppar.

6.3.2 Provtagning inför återbesök

Blodstatus med differentialräkning, SR, CRP, ALAT, C3, C4, amylas, kreatinin och urinprov (testremsa). Utifrån aktuell behandling, kan annan provtagning bli aktuell.

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

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

6.3.3 Tolkningshjälp

Prov	Tolkning / kommentar
Urin	

	<p>Urinsticka som screening, och sediment om positivt fynd</p> <p>Även diskret proteinuri/hematuri kan bero på nefrit, och motivera biopsi</p> <p>Ta u-alb/krea-kvot. Urinsamling ej nödvändig</p>
Blod	
Cystatin - C	Approximerar GFR, men blir falskt för låg vid hög kortisonodos
CRP	Kan vara normal eller låg trots aktiv SLE. Om förhöjd: misstänk infektion!
SR	Hög vid aktiv SLE
Proteinelfores	Ofta hyper-IgG (delvis pga autoantikroppsproduktion)
Komplement	<p>C3, C4, C1q</p> <p>Låga värden kan bero på konsumtion eller medfödd brist (sistnämnda kan i sig predisponera för SLE).</p>
Leukocyter	<p>Låga av SLE eller medicineringen (kliniskt vägval: ge mer eller mindre farmaka?)</p> <p>Ta blodprov före kortisonodos, om den är hög – annars risk för falsk lymfopeni</p> <p>Om mycket låga leukocyter/lymfocyter: överväg antibiotikaproylax</p>
Trombocyter	Ofta låga
Hb	Ofta lågt – pga. inflammation och/eller hemolys
DAT	Positiv - om hemolys
ALAT	Ofta ospecifikt lätt förhöjt vid SLE, men överväg läkemedelsreaktion
ASAT/ CK	Uteslut myosit
Amylas	<p>Ofta ospecifikt lätt förhöjt vid SLE, men överväg läkemedelsreaktion</p> <p>Kontrollera pankreasspecifikt amylas</p>
Virusserologi:	Parvo B19 och EBV kan likna SLE. Varicella för handläggning av framtida exposition. CMV att ha som utgångsprov inför utredning av framtida leverpåverkan
ANA	Nästan alltid positivt vid SLE, men förekommer vid JIA och andra reumatiska sjukdomar, malignitet och även i låga titrar hos friska barn
ds-DNA-ak	Dubbelsträngat-DNA-antikroppar är specifika för SLE

	Stigande titrar: ökad risk för nefritskov
Sm-ak	Smith-antikroppar är specifika för SLE
SSA/SSB-ak	(Ro/La i engelsk litteratur) Vid SLE, Sjögrens syndrom och neonatal lupus (NLE)
APTT	Ofta förlängd APT-tid även utan antifosfolipidsyndrom (APS)
Kardiolipin-ak	Vanligt vid SLE, även utan APS (ta om provet efter minst 6 veckor)
LAC	Lupusantikoagulans är vanligt vid SLE och kan bekräfta APS, men skall tas om efter 6 veckor
s-TSH	Hypothyreos är relativt vanligt vid SLE
Spinalvätska	Protein och cellantal ökad vid cerebral SLE (cerebrit), men vid kraftig cellökning bör infektion misstänkas. Avsätt extra likvor för analys av neuromarkörer

Obs: 1) Vid avvikande prover – tänk alltid på att det kan bero på en läkemedelsreaktion/interaktion
2) Avvikelser i proverna kan föregå de kliniska SLE-symtomen

6.4 Fysiologiska undersökningar

Det är viktigt att värdera kardiopulmonellt engagemang, varför EKG och ekokardiografi bör utföras som underlag vid diagnos (11).
EEG bör göras vid neuropsykiatriska symtom såsom kramp och psykos.

6.5 Bilddiagnostik

CNS

Nyttillkomna neuropsykiatriska symtom hos barn med SLE bör alltid föranleda MR-undersökning. Svår huvudvärk kan bero på sinustrombos och påvisas bäst med MR, medan CT kan vara negativ tidigt i förloppet.

Buk/Tarm

Vid buksymtom bör ultraljudsundersökning och eventuellt CT buk utföras.

Lungor

Lungröntgen ska utföras frikostigt vid luftvägssymtom eller bröstsmärta.
Vid misstanke om lungemboli (som tecken på antifosfolipidsyndrom) utförs HRCT thorax.

Blodkärl

MR(angio) kan bli aktuellt om vaskulit misstänks i hjärna eller annat organ.

6.6 Biopsi

Njurbiopsi är avgörande för att bedöma nefritens art och svårighetsgrad, vilket kommer att styra behandlingen. Överväg även biopsi av andra drabbade målorgan, såsom hud, tarm eller muskler för att

säkerställa diagnos, men det är oftast inte nödvändigt. Även biopsi av hjärnan kan i sällsynta fall vara motiverad.

6.7 Särskilda överväganden:

6.7.1 Nefrit:

Handläggning av lupus-nefrit görs i nära samarbete med barnnefrolog.

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 och ungdomar med SLE får glomerulonefrit.

Tröskeln för att genomföra njurbiopsi bör följaktligen vara låg, eftersom fynd vid labutredning kan korrelera dåligt med graden av nefrit. Vid förekomst av protein, cellcylindrar, dysmorfa röda blodkroppar eller leukocyter i urinsediment bör biopsi utföras 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 kvot $\geq 50 - 150$). Vid låggradig proteinuri är det viktigt att utesluta ortostatisk proteinuri och följaktligen omgående analysera morgonurin som i sådana fall är utan avvikelser. Nefrotiskt syndrom, hypertoni och påverkad njurfunktion indikerar allvarlig nefrit (grad III-IV).

PAD-klassifikation enligt International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (12):

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

Klass I – II räknas som lågaktiv icke-proliferativ sjukdom, medan klass III – IV räknas som högaktiv proliferativ sjukdom och fodrar kraftfull immunmodulerande behandling. Immunsupprimerande behandling blir i regel inte aktuell vid klass I och VI (13). Vid otillräcklig behandlingseffekt bör tidigare biopsi(er) eftergranskas då det kan föreligga intraindividuell variation mellan patologutlåtanden, och som nästa steg bör ny biopsi övervägas.

Konstaterad nefrit motiverar täta kontroller och provtagning. Sjunkande nivåer av komplementfaktorer (C3, C4, C1q) och stigande dsDNA-Ak tyder på ökad inflammatorisk aktivitet.

6.7.2 Neuropsykiatrisk SLE:

Allvarliga symtom från CNS, såsom psykos, kramper eller korea, 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 ska göras för att utesluta intrakraniell tryckstegring, sinustrombos eller infarkt.

Bedömning bör göras i nära samarbete med barnneurologiskt team.

7. Differentialdiagnostik

7.1 Infektion:

Parvovirus B19 kan ge ansiktserytem och ledsymtom med en sjukdomsbild som kan vara svår att särskilja från SLE (14). EBV kan ge systemsymtom såsom långdragen feber, påverkade levervärden, ledsymtom och avvikande blodbild.

7.2 Malignitet:

Vid cytopenier utan andra tecken på SLE, bör blodmalignitet utredas och benmärgsundersökning utföras.

7.3 Reumatologi:

Systemisk JIA, systemisk vaskulit (såsom Granulomatos med polyangiit och Takayashu arterit), MCTD (Mixed Connective Tissue Disease).

7.4 Nefrologi:

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

7.5 Läkemedel:

Läkemedelsutlöst lupus kan orsakas av sulfa, fenytoin, karbamazepin, isoniazid och minocyklin. Symtomen går i regress när utlösande läkemedel sätts ut. Angående TNF-hämmare se stycke 10.4.2.

8. Kliniska kontroller

Intervall mellan kontroller styrs av aktuell sjukdomsaktivitet. Vid hög inflammatorisk aktivitet och pågående skov måste provtagning och status utföras tätt, inte sällan varannan vecka. 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.

9. Förebyggande behandling

Patienter med SLE bör undvika solexposition och ska rekommenderas solskydd i form av kräm med hög solskyddsfaktor (SPF > 30) och skyddande klädsel. Även vårsol och vintersol med snöreflektion kan vara skadlig.

Det är viktigt att informera kring ökad infektionskänslighet och att tidigt söka sjukvård vid feber eller sjukdomskänsla. 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 och högre doser kortison än 0.25 mg/kg och dag. Det är viktigt att bedöma uppnådd immunitet, senast inför överremittering till vuxenvården.

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

Graviditet kräver regelbundna kontroller hos specialistmödravård. Autoantikroppar mot SSA och SSB innebär ökad risk för fostret att drabbas av intrauterint hjärtblock och neonatal lupus erythematosus (NLE).

10. Farmakologisk behandling

Eftersom sjukdomens svårighetsgrad varierar avsevärt mellan individer och över tid, blir valet av terapi 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 immunsuppression. Biologisk läkemedelsbehandling har ännu inte samma plats i terapin som vid andra reumatiska sjukdomar. 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, både vid debut eller vid nya skov. Vid klinisk remission övergår man till underhållsbehandling för att bibehålla behandlingseffekten.

Vid utebliven behandlingseffekt är det mycket viktigt att kontrollera följsamhet innan man ändrar behandlingsstrategi!

Evidensbaserade behandlingsriktlinjer för pediatrik SLE och lupus-nefrit har publicerats (11, 15).

10.1 Klorokinpreparat

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

Behandlingen minskar också risken för trombos och har positiv effekt på blodfetter.

Doseras motsvarande 5-6 mg/kg/dygn, men dosen bör inte överstiga 400 mg/dag. Tabletterna på 200 mg är inte delbara och till mindre barn får man räkna ut veckodos. Det kan dröja 4-12 veckor innan full effekt nås.

Preparaten har få biverkningar. Vid en dos understigande 6.5 mg/kg idealkroppsvikt så är risken för retinopatiutveckling liten under uppväxten. Risken att utveckla retinopati ökar emellertid med tiden dvs. beroende av den kumulativa dosen. 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.

10.2 COX-hämmare (NSAID) och kortikosteroider

COX-hämmare används vid lindrig sjukdom mot framför allt artriter 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 i nedtrappning). Vid måttlig till svår SLE med systemengagemang, njurpåverkan eller CNS-symtom används steroider i högdos kombinerat med cytostatika som induktion. Högdoskortison ges peroralt i form av prednisolon motsvarande 2 mg/kg, max 80 mg/dag i nedtrappning (inledningsvis uppdelat på morgon och kvälldos med successiv övergång till enbart morgondos) 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 erfaren barnreumatolog.

10.3 Immunsupprimerande behandling

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

10.3.1 Metotrexat

Tillägg till hydroxyklorokin vid svårbehandlad led- eller hudsjukdom, men har ingen effekt vid engagemang av inre organ.

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

10.3.2 Azathioprin (Imurel®)

Är indicerat vid:

(1) måttlig sjukdomsaktivitet och otillräcklig behandlingseffekt med NSAID, hydroxyklorokin eller lågdos prednisolon.

(2) underhållsbehandling efter genomgången svårt skov.

(3) kan övervägas som tillägg till lågdos kortison vid klass II nefrit.

Före insättande ska 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 (max 150 mg) per os uppdelat på två doser.

Biverkningar: Gastrointestinala bieffekter (illamående, munsår, diarré, buksmärter), leverpåverkan, benmärgspåverkan, pankreatit. En sällsynt biverkan är hepatospleniskt T-cellslymfom.

10.3.3 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.

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

Doseras 600-1200 mg/m²/dag (kontroll med AUC, area under the curve) per os uppdelat på två doser.

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

10.3.4 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.

10.4 Biologiska läkemedel

Bör endast sättas in efter bedömning vid regionklinik med särskild erfarenhet av preparaten.

10.4.1 B-cellshämning

Rituximab (MabThera®, Ritemvia®, Rixathon®; 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 har i studier visat god effekt och säkerhet vid pSLE (16). Den kliniska erfarenheten är relativt stor. Kan användas om standardbehandling inte har tillräcklig effekt och även i kombination med cyklofosfamid vid svår sjukdom (17).

Belimumab (Benlysta®; human monoklonal antikropp mot B-cellsaktiverande 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 fortfarande mycket begränsad.

10.4.2 TNF-hämning

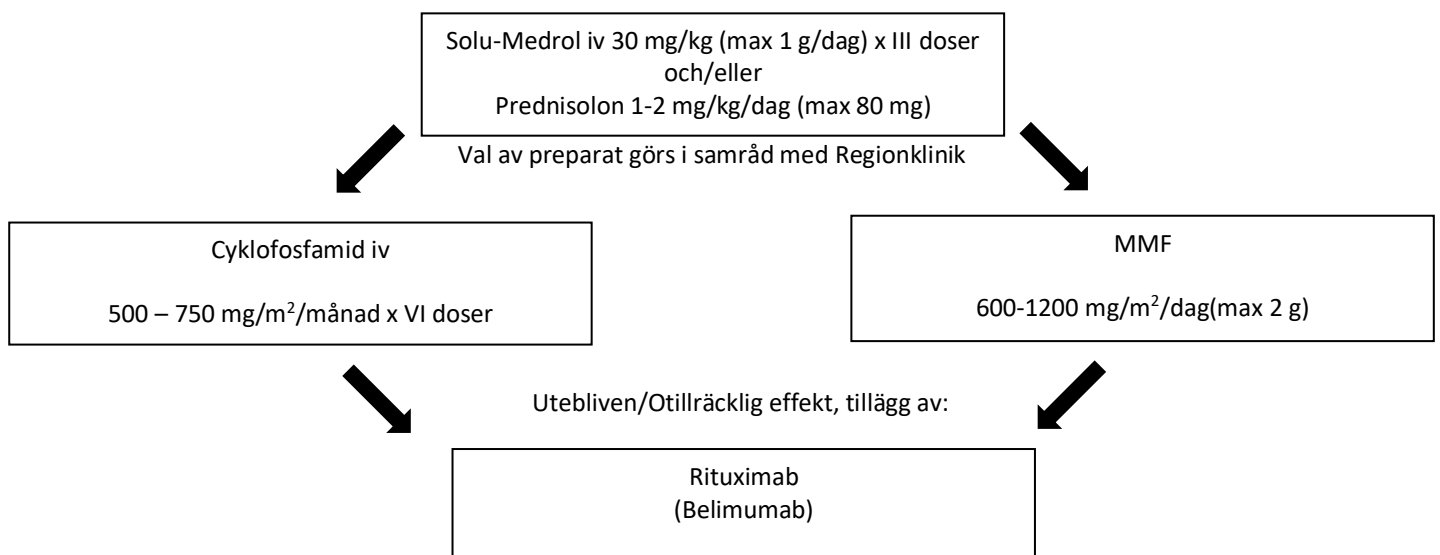
Dessa preparat som används vid behandling av JIA har ännu inte visats ha effekt vid SLE. Kan i undantagsfall prövas vid svår SLE-artrit. Farhågor finns att TNF-hämning skulle kunna försämra (eller orsaka) SLE, men den risken tycks vara mycket liten.

	Hydroxyklorokin	Metotrexat	Azatioprin	Cyklofosfamid	MMF	Rituximab Belimumab	Kortison
Hud	X	X	X		X		X
Leder	X	X	X				X
Njurar	X		X	X	X	X	X
CNS	X			X	X	X	X
Induktion			X ¹	X	X ¹	X	X
Underhåll	X		X		X		X

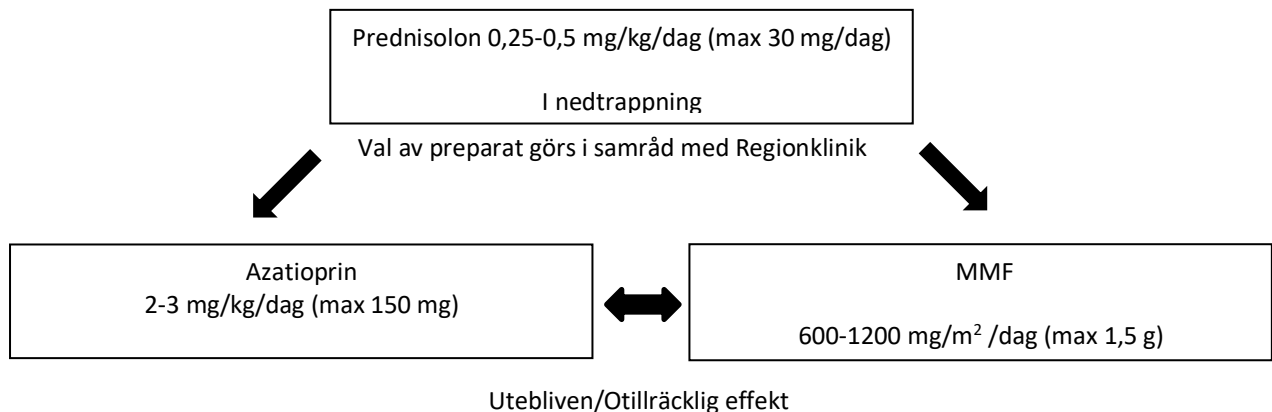
¹I utvalda fall som induktionsbehandling, sällan förstahandsval

Behandlingsalgoritm vid svårt SLE-skov

Induktion:



Underhåll:



10.5 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 hematopoetisk stamcellstransplantation (AHSCT) kan få ökad betydelse i framtiden.

11. Komplikationer

11.1 Infektion

Bakteriella och andra 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 biverkan av immunmodulerande behandling. I detta avseende bör man handlägga SLE-patienten som en onkologisk/immunodefekt patient.

Oklar feber hos en SLE-patient fordrar akut handläggning. Liberal inläggning, blododling och antibiotikabehandling förordas.

SLE-patienter kan ha nedsatt 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. Vid stigande CRP ska invasiv infektion misstänkas och antibiotikabehandling frikostigt påbörjas.

11.2 Cancer

SLE innebär en viss ökad malignitetsrisk (18). Symtom vid lymfom kan likna SLE-skov (nedsatt AT med trötthet, feber/subfebrilitet, viktnedgång, förstörade lymfkörtlar och svettningar).

11.3 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 kardioproteinantikroppar (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 (19). Ju fler av de tre faktorerna som är positiva desto större är risken att utveckla APS, vilket fordrar skärpt uppmärksamhet och kan motivera ASA-behandling som profylax. Vid fullt utvecklad APS krävs heparinbehandling följt av

warfarinbehandling. Tillståndet ska handläggas i samråd med barnreumatolog och koagulationscentrum.

Tromboserna vid APS kan uppträda i såväl venösa som arteriella kärl och drabba alla kroppens organ. Vid CAPS (Catastrophic APS) drabbas minst tre organsystem och är ett tillstånd med hög mortalitet som kräver intensivvård med bl.a. plasmaferes och cytostatika.

11.4 Makrofagaktiverande syndrom (MAS)

Vid misstanke om MAS är det viktigt att snabbt komma igång med behandling. MAS med CNS-symtom kräver urakut handläggning. Ta kontakt med regionklinik! Ostillbar feber trots höga kortisondoser är ett varningstecken.

Autoimmuna systemsjukdomar som SLE kan kompliceras av störd och okontrollerad hyperinflammation, med aktiva makrofager som fagocyterar andra blodceller. Detta är ett livshotande tillstånd. Diagnosen baseras på en sammanvägning av kliniska tecken och lab-prover. I typfallet tillstöter ihållande feber med påverkat allmäntillstånd och en plötslig förändring av blodbild och inflammationsmarkörer. Ferritinnivåerna är ofta skyhöga (> 10 000 mikrogram/L). Vid misstanke uppmanas till omedelbar kontakt med barnreumatolog (eller pediatrik bakjour) på universitetsklinik.

Diagnostiska riktlinjer för MAS vid pediatrik SLE (20, 21):

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

A. Kliniska kriterier:

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Feber | >38°C |
| 2. Hepatomegali | > 3 cm under revbenskanten |
| 3. Splenomegali | > 3 cm under revbenskanten |
| 4. Blödningsbenägenhet | purpura, blåmärken eller slemhinneblödning |
| 5. CNS-påverkan | irritabilitet, desorientering, letargi, huvudvärk, kramp eller koma |

B. Laboriekriterier:

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. Cytopeni av minst två cellinjer | LPK <4.0x10 ⁹ /L, Hb <90 g/L eller TPK <150x10 ⁹ /L |
| 2. Förhöjt ASAT | > 0,7 µkat/L |
| 3. Förhöjt LD | > 9,5 µkat/L |
| 4. Hypofibrinogenemi | <1,5 g/L |
| 5. Hypertriglyceridemi | > 2,0 mmol/L |
| 6. Hyperferritinemi | >500 µg/L |

C. Histopatologiska kriterier

Tecken till **makrofaghemofagocytos i benmärgsutstryk**.

12. Prognos

Att drabbas av pSLE medför flerårig läkemedelsbehandling och täta kontroller på barnklinik och senare på vuxenklinik. När det gäller prognostiska faktorer, innebär höga SLEDAI-poäng vid insjuknandet en ökad risk för CNS- och njurengagemang (22) och är även på sikt prognostiskt ogynnsamt med ökad risk för permanenta skador (1). Utöver sjukdomsaktiviteten innebär även läkemedelsbehandlingen risk för bestående skador.

Relativt få patienter uppnår remission, dvs klarar sig helt utan medicinering över tid. Mer än 2/3 av ett patientmaterial stod kvar på perorala steroider efter 16 år (23). Debut av SLE under barndomen (pSLE) har i studier visat sig vara en prediktor för ökad mortalitet (24). SLE får följaktligen betraktas

som en livslång sjukdom, även om prognosen för barn och ungdomar med SLE trots allt har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna.

13. 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. Giraldo WA, Garcia Villaneuva MJ, Boteanu AL et al. New therapeutic targets in systemic lupus. *Reumatol Clin* 2012; 8(4): 201-7.
5. 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.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep; 40(9):1725.
7. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arth & Rheum* 2012; 64(8): 2677-86.
8. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MIC, Land MGP et al. Comparison between three systems of classification criteria in pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2015; 54:241-47.
9. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 2002 Feb; 29(2):288-91.
10. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol.* 2012 Sep; 76(3): 223-8.
11. Groot N, de Graeff N, Avcin T et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Anna Rheum Dis.* 2017; 76: 1788-96.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Groot N, de Graeff N, Marks SD et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Anna Rheum Dis.* 2017; 76: 1965-73.
16. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I et al. Efficacy and safety if Rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: a systemic review. *J Pediatr.* 2017; 187: 213-9.
17. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatr.* 2010 Jul; 99(7): 967-74.
18. Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R et al. Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin*
19. Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Jun; 38(4): 348-52.
20. Parodi A, Davi S, Alejandra, Pringe AB et al. Macrophage Activation Syndrome in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. A Multinational Multicenter Study of Thirty-Eight Patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11): 3388–99
21. Borgia R, Gerstein M, Levy DM. Features, Treatment and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Apr; 70(4): 616-24.
22. 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.
23. 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.
24. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010 Aug; 62(8): 1152-9

14. Bilaga

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, tankeslöhet eller uttalat ologiskt, bisarrt alt oorganiserat tankeinhåll 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 koncentrationsförmåga, 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	Synstörning	Näthinneförändringar: cytoid kroppar, retinal blödning, seröst exudat. Blödning i sclera eller opticusneurit. Uteslut förhöjt blodtryck, infektion eller läkemedelsorsak
8	Neuro	Kranialnervspåverkan	Nydebuterad motorisk eller sensorisk neuropati, som engagerar kranialnerv
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)			