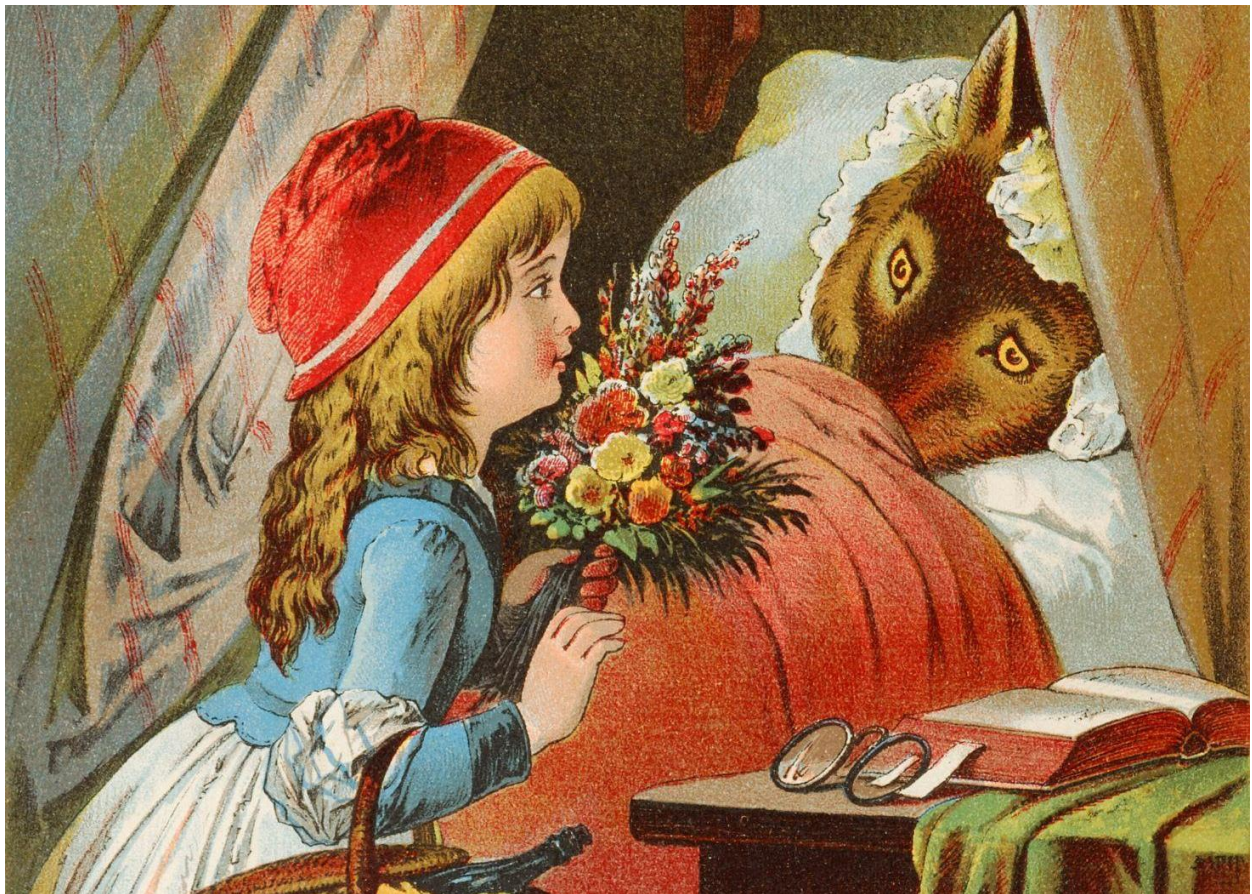


Svensk Barnreumatologisk Förening

Juvenil systemisk lupus erytematosus (jSLE)

Nationellt vårdprogram



Stefan Hagelberg, Johan Schöier, Maria Altman, Anders Fasth, Michele Compagno

(granskat av barnnefrolog Åsa Laestadius)

Version 3 (giltigt t o m 231101)

Till minne av Soley Omarsdottir,

så uppskattad och saknad

Sammanfattning

- Primär SLE-utredning kräver bred och strukturerad anamnes, status och provtagning för att kartlägga omfattningen av organengagemang samt utesluta infektioner och malignitet.
- Specifika autoantikroppar är avgörande för diagnosen.
- Avvikelse i prover föregår ofta de kliniska symtomen.
- Avvikande/oväntade provsvar kan bero på en läkemedelsreaktion/interaktion.
- Kliniska kontroller av patienter med jSLE bör ske var 3–6 månader, tätare vid skov. Samtliga organsystem bör gås igenom vid varje besök och sjukdomsaktivitet uppskattas (ex genom beräkning av SLEDAI).
- Alla patienter med jSLE registreras och följs i Svenska Barnreumaregistret (<https://childreg.carmona.se/>).
- Solskydd, tobaksförbud och undvikande av östrogeninnehållande läkemedel är, förutom god följsamhet till insatt behandling, viktiga skovförebyggande åtgärder.
- Behandlingen av jSLE skräddarsys för den individuella patienten och riktas mot engagerade organ. Man kan behöva prioritera bland målorganen för att nå bästa möjliga behandlingsresultat. Behandling av jSLE bör alltid diskuteras med erfaren barnreumatolog.
- Sjukdomen och dess behandling ger infektionskänslighet. Feber är ett symptom som ska föranleda akut bedömning, frikostig inläggning och antibiotikabehandling. Det kan vara uttryck för infektion, skov i sjukdomen eller komplicerande makrofagaktivering (MAS).
- Det är viktigt med ett adekvat vaccinationsskydd.
- Transition/överföring till vuxenvård bör förberedas och planeras tillsammans med vuxenreumatolog.

1. Förord

Detta vårdprogram syftar till att öka och bredda kunskapen om juvenil systemisk lupus erythematosus (jSLE). SLE bör betraktas som ett syndrom med flera olika fenotyper, snarare än en sjukdom med entydiga manifestationer. Varje patient med diagnosen SLE har sin egen sjukdomsprofil varför handläggningen är svår att inordna i en algoritm. Detta vårdprogram avser att ge en bakgrund till jSLE och dess behandlingsprinciper.

Eftersom jSLE är en ovanlig sjukdom så bör regelbunden bedömning ske vid ett regionalt centrum. 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, en form av lärande nätverk, bidrar kompetenscentrum och remittenterna till ett gemensamt lärande.

2. Förekomst

SLE hos barn är ovanligt. Få goda undersökningar av incidens och prevalens finns. De flesta studier är äldre och anger data med varierande åldersspann varför angiven förekomst är svår att jämföra. Precis som hos vuxna spelar etnicitet, miljöfaktorer och socioekonomiska faktorer en viktig roll. Bland kaukasier varierar incidensen mellan 0.3 - 0.9/100 000 år och prevalensen mellan 3.3 - 8.8 per 100 000 barn (Kamphuis 2010). En studie från 2021 ger en incidens av 2,76 för koreanska barn. En annan undersökning från Nya Zeeland visade på en incidens av 0,31 för européer, 0,67 för ursprungsbefolkningen och 1,17 för barn med asiatiskt ursprung. Välkänt är också den högre förekomsten hos afroamerikaner. En incidenstopp ses i tidiga tonåren (11–13 års ålder) och sjukdomen är sällsynt före 5-årsåldern. Samma tydliga könsskillnad som hos vuxna med SLE ses vid insjuknande i tonåren, medan vid tidigt insjuknande är könsskillnaden inte lika uttalad. Precis som vid vuxenformen är sjukdomen betydligt vanligare hos flickor (80 %) (Hiraki 2008). Det är angeläget att överväga hereditära former vid tidigt insjuknande t.ex. komplementdefekter och andra monogena immunologiska sjukdomar.

3. Patogenes

Orsaken till SLE är multifaktoriell med ett samspel mellan genetik, immunologi och omgivningsfaktorer. Varianter (polymorfism) i många olika gener viktiga för inflammation ger förutsättningar för aktivering av immunsystemet. Epigenetiska faktorer anses spela roll för den sneda könsfördelningen. Omgivningsfaktorer t.ex. infektioner, UV-bestrålning, tobaksrök och olika läkemedel har betydelse (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. De förhöjda nivåerna av östrogen i puberteten kan förklara incidenstoppen under denna period i livet, liksom att höga nivåer kan förklara försämring under graviditet. Frisättande av interferon driver fortsatt aktivering av dessa olika inflammationssystem. Förståelse för denna komplexa utbredda inflammatoriska reaktion kan i framtiden komma att spela en stor roll vid valet av behandlingsregim.

Monogena komplementbrister i den klassiska aktiveringsvägen (nedärvd eller nymutation, absolut eller relativ) medför kraftigt ökad risk för s.k. monogen SLE.

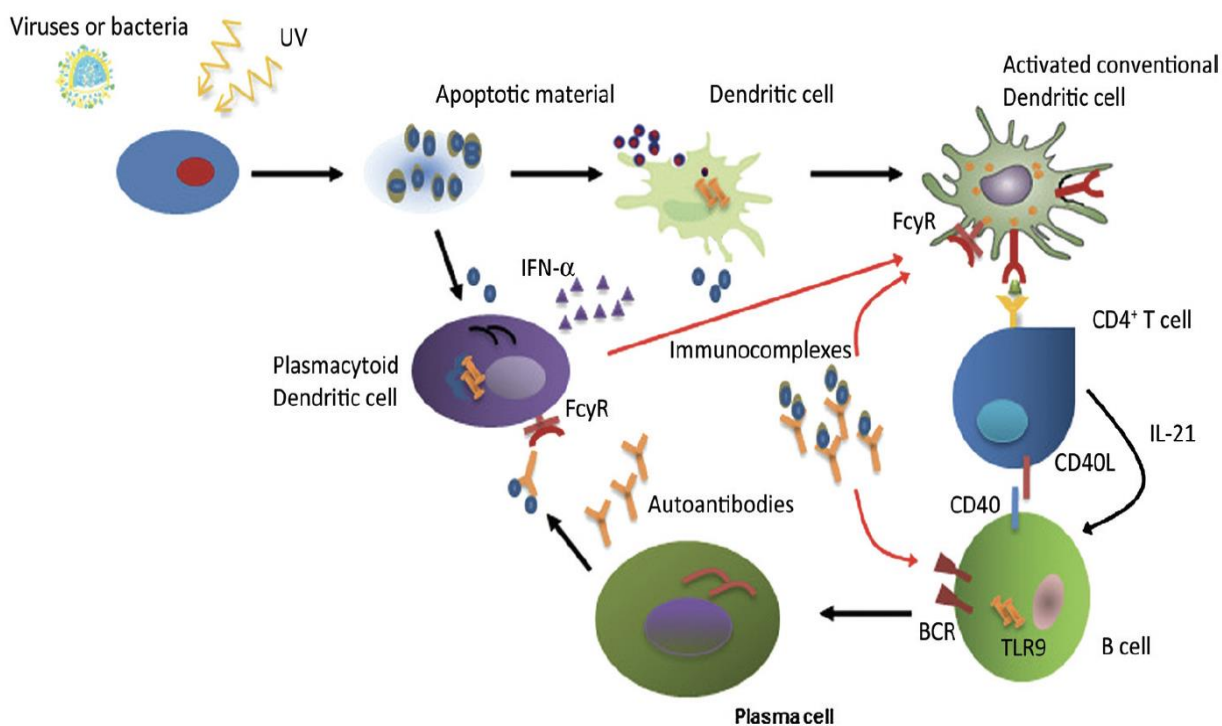


Bild 1. Patogenes vid SLE från Bertsias et al (2010) med tillstånd från förlaget.

4. Symtom

Sjukdomen visar 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- och/eller hudsymtom respektive hematologiska förändringar, medan ungefär hälften debuterar med oklar feber. 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 vanligt symptom är en uttalad

trötthet och sjukdomskänsla (fatigue) som inte kan vilas bort. Det kliniska spektrumet är mycket brett, från lindriga hud/slemhinne- eller ledsymtom till allvarlig inflammation i njurar, hjärna och blodkärl. SLE hos barn innebär generellt en svårare sjukdom än hos vuxna, med ökad risk för svåra komplikationer, men där kaukasier ofta får ett mildare förlopp än övriga etniska grupper.

Systemiska manifestationer

Trötthet, låggradig feber, matleda, viktnedgång och lymfadenopati är vanliga systemiska manifestationer vid sjukdomsdebut eller vid ökad sjukdomsaktivitet.

Muskuloskeletala manifestationer

Muskuloskeletala symtom drabbar majoriteten av patienter med jSLE, oftast med ledvärk och muskelvärk. Tenosynoviter är också vanligt förekommande. Artrit förekommer oftast som polyartrit med engagemang av både stora och små leder, men diffus utbredd artralgi/myalgi är vanligare. Erosiv artrit är ovanligt. Osteopeni och osteoporos är beskrivna vid jSLE, oberoende av steroidbehandling (Compeyrot-Lacassagne 2007). Avaskulär osteonekros förekommer framför allt hos patienter i behov av hög kumulativ steroidbehandling pga. inre organengagemang (Yang 2015).

Mukokutana manifestationer

Hud och slemhinnor involveras i olika omfattning och olika tidigt i sjukdomens förlopp hos nästan samtliga patienter med jSLE. Samarbete med dermatolog rekommenderas för behandling och uppföljning av dessa manifestationer.

Ett icke-kliande utslag över kinder och näsa (ibland öron) (fjärilsexantem) är det vanligaste tecknet vid akut kutan lupus. En subakut mycket sällsynt variant av kutan lupus yttrar sig med mindre typiska utslag, ibland psoriasisliknande. Bland formerna av kronisk kutan lupus förekommer ärrbildande diskoid lupus erythematosus (DLE) mer sällan hos barn än hos vuxna, däremot kan den oftare utvecklas till SLE. Vanliga lokalisationer är hårda gommen och hjässan. Chillblain lupus och andra varianter av kronisk kutan lupus är ännu mer sällsynta.

Många patienter har dessutom ett antal mukokutana manifestationer som inte är specifika för SLE, såsom solöverkänslighet (fotosensitivitet), icke-ärrbildande alopeci (fläckvis eller utbredd), återkommande afteliknande sår i mun och näsa, Raynauds fenomen och hudvaskulit. Livedo reticularis förekommer oftast vid associerat anti-fosfolipid-syndrom (APS) (Chiewchengchol 2015).

Nefrologiska manifestationer

Njurengagemang är vanligare hos barn än hos vuxna och uppträder vanligen under de första två åren efter debut (Hiraki 2008). Njurengagemang är dessutom ett vanligt debutsymtom. Man räknar med att minst 2/3 av barn och ungdomar med SLE får glomerulonefrit.

Glomerulonefrit vid SLE är en allvarlig manifestation som beror på deposition av immunologiskt material (celler, antikroppar, komplementfaktorer) i glomeruli. Nefritens allvarlighetsgrad graderas enligt PAD klassifikation (I-VI) och behandlingsalgoritm väljs beroende på klassifikation, graden av aktivitet och/eller kronicitet i njurbiopsin. Andra SLE-associerade njurmanifestationer kan vara tubulär påverkan (elektrolytrubbningar), tubulointerstitiell nefrit eller mikroangiopati (Davidson 2016).

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

Rekommendationen är att överväga njurbiopsi hos samtliga patienter med nydiagnosticerad SLE, eftersom fynd vid laborieutredning kan korrelera dåligt med graden av nefrit. Även vid diskreta sedimentfynd kan nefrit förekomma (Gonzalez-Crespo 1996). Oavsett när i sjukdomsförloppet så ska fynd som proteinuri (>0,5 gram/24 timmar eller u-albumin/kreatininkvot >50 mg/mmol i morgonurinen), steril pyuri, cylindrar i sediment, mikroskopisk hematuri och hypertoni samt laboriefynd som vid nedsatt njurfunktion såsom stigande kreatinin, föranleda skyndsamt kontakt med barnnefrolog.

Vid tecken till begynnande njursvikt med nefrotiskt syndrom, stigande kreatinin och hypertoni utförs biopsin snarast möjligt.

Vid låggradig proteinuri är det viktigt att utesluta ortostatisk proteinuri och följaktligen analysera morgonurin som i sådana fall är utan avvikelser. Nefrotiskt syndrom, hypertoni och påverkad njurfunktion är tecken på allvarlig nefrit (grad III-IV).

PAD-klassifikation enligt International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (Bajema 2018):

Klass I	Lindrig mesangial nefrit
Klass II	Mesangieproliferativ nefrit
Klass III	Fokal nefrit
Klass IV	Diffus 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 kräver kraftfull immunmodulerande behandling. Immunsupprimerande behandling är i regel inte aktuell vid klass I och VI (Bertsias 2012). Vid otillräcklig behandlingseffekt bör

tidigare biopsi(er) eftergranskas då det kan föreligga intraindividuell variation mellan olika patologer, 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-antikroppar tyder på ökad inflammatorisk aktivitet.

Hematologiska manifestationer

Brister i en eller fler cellinjer förekommer hos upp till ¾ av patienter vid jSLE. Den bakomliggande orsaken kan vara en benmärgsdysfunktion (ex. aplasi) eller vara immunmedierad med autoantikroppar riktade mot erythrocyter (autoimmun hemolytisk anemi), leukocyter och trombocyter (ITP) i olika faser av deras mognadsprocess.

Anemi hos patienter med jSLE orsakas också av kronisk inflammation, järnbrist eller hemoglobinopatier. Leukopeni beror ofta på minskning av antalet lymfocyter. Trombocytopeni kan bero på associerat APS, medan trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är sällsynt.

Biverkningar av den farmakologiska behandlingen och ökad konsumtion/destruktion (t. ex hypersplenism) samt makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är andra orsaker till cytopenier.

Serosit-relaterade manifestationer

Upp till en tredjedel av patienter med jSLE drabbas av aseptiska serositer (pleurit, perikardit, ascites/peritonit), med eller utan påvisbar utgjutning. Typiska kliniska manifestationer innefattar bröstsmärta som förvärras vid inspiration/djupandning, buksmärta och tecken till inflammation (SR, CRP).

Neuropsykiatriska manifestationer

En eller flera olika neuropsykiatriska manifestationer förekommer hos upp till 2/3 av patienter med jSLE, med symtom och tecken från både det centrala och det perifera nervsystemet. Allvarligt CNS-engagemang, såsom psykos, kramper/epilepsi eller korea, ses hos ca 10 % av barn/ungdomar 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 DT med kontrast eller MRT ska göras för att utesluta intrakraniell tryckstegring, sinustrombos eller infarkt.

Andra beskrivna manifestationer vid engagemang av det centrala nervsystemet är terapieresistent huvudvärk (inkl. migrän), myelopati, aseptisk meningit, cerebrovaskulär sjukdom, ångest och depression. Det kan vara svårt att avgöra om psykiatriska symtom, som till exempel depression, är orsakad av SLE eller är en reaktion på sjukdomen. Samarbete med psykiater och psykolog är av värde vid svårtolkade symtom.

Det perifera nervsystemet kan drabbas i form av framförallt kranialnervsneuropati, mononeurit och polyneuropati (Benseler 2007).

Bedömning bör göras i nära samarbete med barnneurologiskt team.

Luftvägsmanifestationer

Förutom pleurit är engagemang av thorax/luftvägar/lungor ovanligt hos patienter med SLE, i synnerhet hos barn och ungdomar. Patienter som besväras av dyspné vid ansträngning bör genomgå spirometri och vid tecken till restriktiv lungsjukdom även analysera diffusionskapacitet. Oförklarlig dyspné, höga diafragmavalv vid lungröntgen och sänkta lungvolymmer utan tecken på interstitiell lungsjukdom kännetecknar det ovanliga shrinking lung syndromet (Jimenez 2021). Pneumonit drabbar enstaka patienter med jSLE.

Kärlengagemang kan leda till akut livshotande alveolär blödning och pulmonell hypertoni.

Kardiella manifestationer

Kardiella fynd i form av EKG-avvikelser har beskrivits hos upp till hälften av patienterna med jSLE (Al-Abbad 2001). Perikardit är vanligast och kan i värsta fall leda till hjärttamponad. Myokardit förekommer oftare vid jSLE än vid SLE hos vuxna. Endokardit drabbar enstaka patienter med jSLE, men ekokardiografi avslöjar relativt ofta milda klaffvitier.

Gastrointestinala manifestationer

Upp till 20% av patienter med jSLE drabbas av gastrointestinala manifestationer, framför allt i form av ascites, pankreatit och hepatit. Magtarmkanalen är det inre organ som är mest förskonad vid SLE, oberoende av åldern.

Antifosfolipidsyndrom

Antifosfolipidsyndrom (APS) diagnosticeras vid tromboemboliska händelser hos patienter med persisterande förekomst av antifosfolipidantikroppar (aPL). APS drabbar en minoritet av patienter med jSLE, s.k. sekundärt APS. Djup ventrombos är vanligast, men sinustrombos och lungemboli samt arteriell trombos förekommer ibland. Trombosrisken ökar om man har flera positiva aPL test. Engagemang av hjärtklaffar är vanligt hos patienter med aPL/APS. Neurologiska och psykiatriska symtom har också associerats till aPL/APS. Se kapitlet komplikationer.

5. Diagnos

Eftersom validerade diagnostiska kriterier för SLE/jSLE saknas är det viktigt att basera diagnosen på den samlade kliniska bilden. Noggrann anamnes, fullständig somatisk undersökning, bred laboratorieutredning och bilddiagnostik krävs oftast för att fastställa jSLE och utesluta en stor mängd differentialdiagnoser.

Diagnosen jSLE kan ställas hos patienter under 18 års ålder som har *samtliga* följande fynd:

- Symtom och tecken förenliga med jSLE från minst 2 olika organ/system eller 1 organ/system ihop med konstitutionella kliniska manifestationer (såsom feber, viktnedgång, uttalad trötthet)
- Immunologiska avvikelser (autoantikroppar, komplementaktivering) förenliga med jSLE
- Avsaknad av annan diagnos som förklaring till ovanstående

Klassifikationskriterier har funnits i flera decennier för selektion av homogena kohorter av patienter med SLE i vetenskapligt sammanhang men är inte fullt användbara i klinisk praxis. En ny revision av validerade internationella (EULAR & ACR:s) klassifikationskriterier för SLE baseras på en viktad summa av olika kliniska manifestationer och laborieprov. Minst 10 poäng krävs för att *klassificera* patientens diagnos som SLE. Positiv ANA är ett obligatoriskt kriterium (Aringer 2019).

Vid jSLE rekommenderas i nuläget att använda samma klassifikationskriterier, även om dessa har en något lägre specificitet jämfört med SLE hos vuxna patienter (Levinsky 2021).

6. Utredning

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

Sjukdomsaktiviteten kan med fördel bedömas standardiserat med hjälp av SLEDAI – ”SLE Disease Activity Index”- som ger en sammanvägd bild av anamnes, kliniska fynd och laborievärden.

Vi rekommenderar att den uppdaterade versionen, SLEDAI-2k (Gladman 2002), fylls i vid varje läkarbesök och registreras i SLE-modulen i barnreumaregistret.

Antalet poäng i SLEDAI varierar mellan 0 och 105. Grundprincipen är att ju fler poäng desto mer aktiv sjukdom men upp till 3 poäng är förenligt med inaktiv/lågaktiv sjukdom. Förändringar av SLEDAI med 1–2 poäng mellan olika mätningar brukar inte medföra behov av justering av den pågående behandlingen (Yee 2011). Tolkningen ska däremot värderas för varje enskilt fall, oberoende av SLEDAI.

6.1 Anamnes och status

Det är viktigt att ta upp en noggrann anamnes och att utföra en komplett somatisk 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, livedo reticularis, striae (kortisonbiverkan), håravfall

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

Munhåla och svalg: Slemhinnesår och enanthem i hårda gommen (smärtfritt), näsblödningar/sår

Ytliga lymfkörtlar: Svullna, oömma

Thyroidea: Svullnad

Hjärta: Gnidningsljud, avlägsna hjärtljud + halsvenstas = tamponad

Blodtryck: Hypertoni

Buk: Palpationsömhet/peritonit, hepatosplenomegali

Neuro: Kognitiva störningar, korea, reflexbortfall, perifer svaghet, kranialnervspåverkan

Tillväxt/Pubertet: Nutritionsstatus, anorexi, amenorré

Ögonbotten: Retinopati, retinal vaskulit, papillödem. (Färgseende ska bedömas av ögonläkare, se nedan)

6.2 Laboratorieprov

6.2.1 Provtagning vid insjuknandet:

Hematologiskt: Fullständigt blodstatus, retikulocyter

Koagulation: APT-tid, lupus antikoagulans, DAT/IAT, beta2-glykoprotein

Immunologiskt: ANA, ENA/specifika autoantikroppar (anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP och anti-Sm m.fl.), anti-dsDNA, kardiopalin-ak (IgM och IgG), β 2-glykoprotein (IgM och IgG), komplementnivåer (C3, C4, C1q, C3d), lupusantikoagulans

Inflammationsmarkörer: SR, CRP, proteinelektrofores (fraktionerade proteiner), ferritin

Lever och pankreas: ALAT, ASAT, CK, LD, pankreasamylas

Njurar: kreatinin, cystatin C, eGFR, Natrium, Kalium, Calcium, Fosfat, Magnesium, albumin, standardbikarbonat, urinsticka, sediment, u-albumin/kreatinin kvot (u-alb/krea)

Benmärgsundersökning: Bör övervägas för att utesluta blodmalignitet innan eventuell kortisonbehandling påbörjas

OBS! Nästan alla SLE-patienter är ANA-positiva, ANA förekommer i låg titer hos upp till 14 % i en normalpopulation (Pisetsky 2012), men då saknas specifika kärnautoantikroppar.

6.2.2 Provtagning inför återbesök

Blodstatus med differentialräkning, SR, CRP, ALAT, C3, C4, pankreasamylas, kreatinin, cystatin C, urinprov (testremsa) och u-alb/krea. Utifrån aktuell behandling, kan annan provtagning bli aktuell.

Kontroll av blodtryck, blodstatus och urinprov rekommenderas åtminstone var 3–6 månad oavsett sjukdomsaktivitet.

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

6.2.3 Tolkningshjälp

Prov	Tolkning / kommentar
Urin	Urinsticka som screening, och sediment om positivt fynd Även diskret proteinuri/hematuri kan bero på nefrit, och motivera biopsi Ta morgon u-alb/krea-kvot. Urinsamling ej nödvändig
Blod	
Cystatin C	Approximerar GFR, men blir falskt lågt vid hög kortisonodos
CRP	Är ofta normal eller låg trots aktiv SLE med hög SR. Vid stegrad CRP misstänk infektion!
SR	Hög vid aktiv SLE
Proteinelfores (fraktionerade proteiner)	Ofta hyper-IgG (polyklonal ökning pga inflammatorisk reaktion i första hand pga autoantikroppsproduktion)

Komplement	C3, C4, C1q Låga värden kan bero på konsumtion eller medfödd brist (sistnämnda kan i sig predisponera för SLE)
Leukocyter	Låga vid SLE eller av medicineringen (kliniskt vägval: ge mer eller mindre farmaka?) Ta blodprov före kortisonodos, om den är hög – annars risk för falsk lymfopeni Om mycket låga leukocyter/lymfocyter: överväg antibiotikaproylax
Trombocyter	Ofta sänkt antal
Hb	Ofta lågt – pga. inflammation och/eller hemolys
DAT/IAT	Positivt - om hemolys
ALAT	Ofta ospecifikt lätt förhöjt vid SLE, men överväg läkemedelsreaktion och hepatit
ASAT/ CK	Uteslut myosit
Amylas	Ofta ospecifikt lätt förhöjt vid SLE, men överväg läkemedelsreaktion Kontrollera pankreasspecifik amylas
Virusserologi:	Infektion med erytrovirus (Parvovirus B19) och EBV kan likna SLE. Varicella för handläggning av framtida exposition och ställningstagande till vaccination. CMV att ha som utgångsprov inför utredning av framtida leverpåverkan.
ANA	Nästan alltid positivt vid SLE, men ANA förekommer också vid JIA och andra reumatiska sjukdomar, malignitet och även i låga titrar hos friska barn
ds-DNA-ak	Antikroppar mot dubbelsträngat-DNA 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. Ökar risk för neonatal lupus (NLE) om den gravida kvinnan har dessa antikroppar. Obs antikroppar mot SSA/SSB kan finnas lång tid före klinisk sjukdom
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 bör tas om efter 6 veckor
s-TSH	Hypotyreos är relativt vanligt vid SLE
Likvor	Protein och cellantal ökad vid cerebral SLE (cerebrit). Vid kraftig cellökning bör infektion misstänkas. Avsätt extra likvor för analys av neuromarkörer
s-transglutaminasantikroppar	Ökad risk för celiaki vid SLE

Obs: 1) Vid avvikande provsvar – tänk alltid på att det kan bero på en läkemedelsreaktion/interaktion

2) Avvikelser i proverna kan föregå de kliniska SLE-symtomen

6.3 Fysiologiska undersökningar

Det är viktigt att värdera om kardiopulmonellt engagemang finns, varför EKG och ekokardiografi bör utföras som underlag vid diagnos (Groot 2017).

EEG bör göras vid neuropsykiatriska symtom såsom kramp och psykos.

Spirometri vid andningssymtom.

6.4 Bilddiagnostik

CNS

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

Buk/Tarm

Vid buksymtom bör ultraljudsundersökning och eventuellt DT buk utföras.

Lungor

Lungröntgen ska utföras frikostigt vid luftvägssymtom eller bröstsmärta.

Vid misstanke om lungemboli (som tecken på antifosfolipidsyndrom) utförs DT-LA.

Blodkärl

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

6.5 Biopsi

Njurbiodpsi är avgörande för att bedöma nefritens art och svårighetsgrad, vilket kommer att styra behandlingen. Överväg även biopsi av andra drabbade organ, såsom hud, tarm eller muskler för att säkerställa diagnos, även om det är oftast inte nödvändigt. Även biopsi av hjärnan kan i sällsynta fall vara motiverad.

7. Differentialdiagnostik

7.1 Infektion

Erytrovirus (parvovirus B19) kan ge ansiktserytem och ledsymtom med en sjukdomsbild som kan vara svår att särskilja från SLE (Moore 1999). EBV kan ge systemsymtom såsom långdragen feber, påverkade levervärden, ledsymtom och avvikande blodbild. Reaktiv systeminflammation efter covid-infektion (MIS-C) kan övervägas vid atypisk, akut SLE.

7.2 Malignitet

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

7.3 Reumatologi

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

7.4 Nefrologi

Vid nydebuterad akut nefrit bör differentialdiagnoser som IgA nefropati, poststreptokock-glomerulonefrit, tubulointerstitiell nefrit 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 avsnitt 10.4.2.

8. Kliniska kontroller

Intervallerna mellan kontroller styrs av aktuell sjukdomsaktivitet. Maximalt 3–6 månader bör dock förlöpa mellan de kliniska kontrollerna eftersom skov kan komma smygande och bör måste upptäckas i god tid. Särskilt för den nydiagnosticerade patienten är det viktigt att hen ses tätare den första tiden för att ge familjen stöd i vilka symtom som man bör uppmärksamma. Vid hög inflammatorisk aktivitet och pågående skov måste provtagning och status utföras tätt, ibland varannan vecka. Vi rekommenderar att man vid varje mottagningsbesök ställer systematiska och riktade frågor, vg se del 6.2 Status, samt följer SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) för att bedöma engagemang av respektive organsystem. SLEDAI-poängen jämförs med 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.

Alla jSLE-patienter ska införas i Svenska Barnreumaregistret. Vid nyregistrering lägger den behandlande läkaren in sjukdomsmanifestationer och resultat av autoantikroppstest. Denna initiala registrering kan upprepas när det är relevant, tex vid årskontroller eller vid förändring av sjukdomsbilden. Informationen i registret blir en presentation av den enskilda patienten och dennas unika sjukdomsbild. I SLE-fliken finns också redskap för klinisk uppföljning med automatisk beräkning av sjukdomsaktivitet, SLEDAI 2K, och ett

mått på organskada, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) som kan uppdateras vid behov. Både SLEDAI och SLICC är viktiga mått på den longitudinella utvecklingen av SLE hos barn och ungdomar, eftersom den ofta kraftfulla behandlingen syftar till att förebygga skov, minska sjukdomsaktivitet och förhindra organskada.

9. Förebyggande behandling

Patienter med SLE bör undvika solexposition eftersom det kan utlösa sjukdomsskov och de rekommenderas solskydd i form av kräm med hög solskyddsfaktor (SPF > 50) och skyddande klädsel. Även vårsol och vintersol med snöreflektion kan utlösa skov. Patienten skall undvika stress och sömnbrist samt varnas för tobaksbruk. När det gäller antikonception eller hormonbehandling för menstruationsbesvär så bör man undvika östrogenpreparat och istället välja gestageninnehållande preventivmedel eller hormonspiral. Remittera gärna till gynekolog som är kunnig i antikonception, annars finns det risk att patienterna går till barnmorskemottagning där man har sämre kunskap om SLE och att dessa patienter inte ska förskrivas östrogenpreparat. Ta gärna upp frågan om preventivmedel tidigt efter att diagnosen SLE ställts så att tonåringen/familjen kan planera för detta.

Det är viktigt att informera om ökad infektionskänslighet och att tidigt söka sjukvård vid feber eller sjukdomskänsla. Patienter med SLE bör vaccineras mot kapslade bakterier (pneumokocker, hemophilus och meningokocker) samt varicella, säsongsinfluensa och SARS-CoV-2, utöver ordinarie vaccinationsprogram. Levande vacciner bör däremot undvikas om patienten står på immunmodulerande behandling och högre doser kortison än 0.25 mg/kg/dag. Det rekommenderas att bedöma uppnådd immunitet, senast inför överremittering till vuxenvården.

Kvinnliga patienter med SLE behöver planera sin graviditet och genomgå regelbundna kontroller inom specialistmödravård. Autoantikroppar mot SSA och SSB innebär ökad risk för fostret att drabbas av intrauterint hjärtblock och neonatal lupus erythematosus (NLE). APS och njurpåverkan innebär ökad risk för missfall. Det rekommenderas att tidigt informera patienter med SLE om att de med största sannolikhet kommer att kunna skaffa barn men att det kräver mer planering än det gör för friska unga kvinnor.

10. Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling vid SLE bör sättas in efter kontakt med läkare som har erfarenhet av läkemedlen. Eftersom sjukdomens svårighetsgrad varierar avsevärt mellan individer och över tid, kan valet av behandling bli komplicerat och ska anpassas efter sjukdomens intensitet och organengagemang.

I praktiken behöver majoriteten av patienter med jSLE behandling med kortison och immunmodulerande läkemedel för att uppnå inflammationskontroll (induktionsbehandling) och bibehålla låg sjukdomsaktivitet (remissionsbehandling). 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.

Vid utebliven behandlingseffekt är det mycket viktigt att kontrollera följsamhet innan man ändrar behandlingsstrategi! Evidensbaserade behandlingsriktlinjer för pediatrik SLE och lupus-nefrit har publicerats (Groot 2017, Groot 2017).

10.1 Klorokinpreparat

Hydroxyklorokin (Plaquenil®) är basen i SLE-behandling och ska övervägas till alla patienter. Hydroxyklorokin är skovförebyggande och ger även på lång sikt minskad sjukdomsaktivitet, minskad organskada och förbättrad överlevnad. Behandlingen minskar också risken för trombos och har positiv effekt på blodfetter (Ruiz-Irastorza 2010, Akhavan 2013). Hydroxiklorokin kan därtill ha skyddande effekt mot hjärtblock hos fostret vid graviditet (Peart 2014). Plaquenil 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 kroppsvikt 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.

Observerat att överdos i intoxikationssyfte kan vara letal och att ingen antidot finns.

10.2 COX-hämmare (NSAID) och kortikosteroider

NSAID-preparat används vid lindrig sjukdom mot framför allt artrit och serositer. NSAID har ingen sjukdomsmodulerande effekt utan är symtomlindrande. Bör undvikas vid njurfunktion motsvarande GFR <30 ml/min/1.73m². För dosering se vårdprogram farmakologisk behandling vid JIA.

Kortison har en bred immunsupprimerande effekt och används 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 som komplement till kortisonsparende immunmodulerande läkemedel (se behandlingsalgoritm nedan). Högdoskortison kan ges peroralt i form av prednisolon (motsvarande 2 mg/kg, max 80 mg/dag) eller intravenöst med metylprednisolon som pulsterapi (Solu-Medrol® 30 mg/kg/dag, högst 1000 mg/dag i tre dagar, infusionstid 2 timmar). Kontrollera puls och blodtryck under infusionen.

Efterföljande dosnedtrappning bör ske långsamt under 6–8 veckor till underhållsdos 0,5 mg/kg (inledningsvis uppdelat på morgon och kvällsdos med successiv övergång till enbart morgondos) och därefter successiv dosminskning under noggrann klinisk kontroll.

Att avgöra optimal kortisondos och nedtrappningsschema kräver erfarenhet och bör ske i nära samråd med erfaren specialistläkare.

10.3 Immunmodulerande behandling

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

10.3.1 Metotrexat

Tilllägg 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 (från GFR <50 ml/min/1.73m²).**

Biverkningar: Illamående, leverpåverkan. Illamående kan ofta kuperas med ondansetron eller byte från tablett- till injektionsbehandling. Leverprover kontrolleras enligt samma rutin som vid JIA.

10.3.2 Azathioprin

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 lågdoskortison vid klass II nefrit.

Före insättande ska enzymaktiviteten TPMT (tiopurin metyltransferas) testas, där vissa polymorfismer innebär ökad risk för svåra biverkningar (benmärgspåverkan). 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. Bör dosanpassas om sänkt njurfunktion från GFR <50 ml/min/1.73m².

Biverkningar: Gastrointestinala bieffekter (illamående, munsår, diarré, buksmärtor), 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 cyklofosamidpulsar vid induktionsbehandling, och har dessutom betydligt mildare biverkningar. MMF är likaså ett alternativ till azatioprin vid underhållsbehandling av måttlig till svår SLE.

MMF är numer förstahandsval vid nefrit och annat organengagemang, MMF används också vid påverkan på hud, blodbild eller CNS för att inducera remission och förebygga skov. Endast vid svår CNS-sjukdom används cyklofosamid.

Doseras 600–1200 mg/m²/dag per os uppdelat på två doser (max 2 g/dag). Successiv dosökning under ca 3 veckor med kontroll av blodstatus och diff varje vecka, samt koncentrationsbestämning med AUC (area under the curve) efter >5 veckor. Bör dosanpassas om sänkt njurfunktion från GFR <29 ml/min/1.73m².

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

10.3.4 Cyklofosamid (Sendoxan®)

Används som induktionsbehandling vid 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 2–6 månader innan underhållsbehandling påbörjas, men modifierade behandlingsregimer kan användas.

Intravenösa pulsar doseras 500 – 750 mg/ m². Cyklofosfamid ska inte användas som underhållsbehandling.

Biverkningar: infertilitet, malignitet, hemorragisk cystit och opportunistiska infektioner. Risken för infertilitet gäller både kvinnor och män och risken ökar med stigande ålder och stigande dos.

10.4 Biologiska läkemedel

Ett flertal biologiska läkemedel har testats och utvärderats vid SLE och studier av nya preparat pågår. Hittills har inget biologiskt preparat visat en signifikant klinisk effekt förutom infliximab, som i en studie av 13 SLE-patienter hade god effekt på kort sikt men gav allvarliga biverkningar på lång sikt (Aringer 2009).

10.4.1 B-cellshämning

Belimumab (Benlysta®; human monoklonal antikropp mot B-cellsaktiverande faktor, BAFF) är det första biologiska läkemedlet som utvecklats specifikt för SLE. Det har indikation hos patienter med SLE från 5 års ålder vars sjukdom fortfarande är högaktiv trots standardbehandling. Erfarenheten hos barn är fortfarande begränsad (Brunner 2020). Man har främst studerat effekten av belimumab på hud, slemhinnor, leder och hematologi.

Doseras 10 mg/kg och ges intravenöst var 4:e vecka. Hos vuxna brukar man använda sig av subkutana injektioner på 200 mg som ges en gång i veckan.

Biverkningar: i några fall ses allvarliga infusionsbiverkningar varför observation efter de första infusionerna är viktigt. Biverkningsprofilen i övrigt är gynnsam.

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 på grund av att två stora randomiserade studier inte har nått sina primära utfall, men metodiken i dessa studier har varit omdiskuterad. Några observationsstudier har visat gynnsam effekt och rituximab rekommenderas av EULAR som monoterapi eller i kombination med MMF. En metaanalys av 12 fallserier inkluderande patienter med behandlingsrefraktär jSLE har visat acceptabel effekt på njurar, CNS, hematologi, sjukdomsaktivitet, komplement och dsDNA-nivåer samt säkerhet vid jSLE (Mahmoud 2017). Den kliniska erfarenheten är relativt stor. Kan användas om standardbehandling inte har tillräcklig effekt och även i kombination med cyklofosfamid/MMF vid mycket svår sjukdom (Marks 2010).

Biverkningar: infusionsrelaterade, reaktivering av hepatit B eller JC-virus, sent uppträdande leukopeni, hypogammaglobulinemi och svår covid-19 med förlängd SARS-CoV-2 positivitet.

Observera att behandling med rituximab ger en ökad risk för svår covid-19 och förlängd virusutsöndring. Familjen bör instrueras att söka frikostigt vid feber och har patienten en infektion med SARS-CoV-2 ges redan tidigt i förloppet behandling med Ronapreve® (annat namn Regen-Cov®), en cocktail av två monoklonaler (casirivimab och imdevimab) riktade mot viruset.

	HCQ	MTX	AZA	CYC	MMF	BEL	RTX	Kortison
Hud	X	X	X		X	X		X
Leder	X	X	X			X		X
Njurar	X		X		X	X	X	X
CNS	X			X	X	X	X	X
Induktion			X ¹	X	X		X	X
Underhåll	X		X		X	X		X

¹ I utvalda fall som induktionsbehandling, sällan förstahandsval

Behandlingsalgoritm vid svårt SLE-skov:

Induktion:

Solu-Medrol iv 30 mg/kg (max 1 g/dag) x III doser
och/eller
Prednisolon 1–2 mg/kg/dag (max 80 mg)

Val av preparat görs i samråd med Regionklinik

MMF förstahandsval

600–1200 mg/m²/dag (max 2 g)

Cyklofosamid iv *enbart vid mycket svårt organengagemang, t.ex. CNS*

500 – 750 mg/m²/månad x II-VI doser

Utebliven/Otillräcklig effekt, tillägg av:

Rituximab eller Belimumab

Underhåll:

Prednisolon 0,25–0,5 mg/kg/dag (max 30 mg/dag)

I nedtrappning

Val av preparat görs i samråd med Regionklinik

Azatioprin

2–3 mg/kg/dag (max 150 mg)

MMF

600–1200 mg/m² /dag (max 1,5 g)

Utebliven/Otillräcklig effekt

10.5 Icke-farmakologisk behandling

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

11. Komplikationer

11.1 Läkemedelstoxicitet

Det är viktigt att ha kännedom om immunmodulerande läkemedels kort- och långsiktiga biverkningar. Se avsnittet farmakologisk behandling. De flesta tonåringar har svårt att acceptera kortisonbiverkningar vilket kan bidra till bristande läkemedelsföljsamhet. Därför är det viktigt med steroidsparande behandling med MMF eller azatioprin.

11.2 Psykiatriska komplikationer

Att leva med kroniska sjukdomar som SLE kan orsaka en känsla av utanförskap och existentiella problem. Samtalskontakt med kurator eller psykolog bör erbjudas. Grundsjukdomen och medicineringen kan resultera i kognitiva problem och inlärningssvårigheter där samarbete mellan barnklinik, barnpsykiatri och skolhälsovård är betydelsefullt. Det är viktigt att uppmärksamma tecken till ångest och depression och frikostigt konsultera barnpsykiatrisk kompetens. Regelbunden psykologisk testning och bedömning av barn och ungdomar med psykiatriska symtom av SLE är önskvärt och till stor hjälp.

11.3 Infektion

Bakteriella och andra opportunistiska infektioner är de ledande akuta dödsorsakerna vid SLE. Patienter med SLE har en ökad risk för såväl allvarliga virala som bakteriella infektioner. Infektionsbenägenheten hos barn med SLE kan förklaras av selektiv IgG-brist, komplementbrist, funktionell aspleni, interferonopati, leukopeni samt biverkan av immunmodulerande behandling. I detta avseende bör man handlägga SLE-patienten som en immundefekt 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, medan CRP är endast måttligt förhöjt. Vid stigande CRP ska invasiv infektion misstänkas och antibiotikabehandling frikostigt påbörjas.

11.4 Cancer

SLE i sig innebär en viss ökad malignitetsrisk (Bernatsky 2012). Symtom vid lymfom kan likna SLE-skov (nedsatt AT med trötthet, feber/subfebrilitet, viktnedgång, förstörade lymfkörtlar och svettningar).

11.5 Trombos

Antifosfolipidsyndrom (APS) förekommer hos ca 10 % av alla SLE-patienter, medan isolerad förekomst av kardiolipinantikroppar är betydligt vanligare. APS definieras som trombos i närvaro av lupus-antikoagulans, β 2-glykoproteinantikroppar eller kardiolipinantikroppar (två provtagningar med minst 12 veckors mellanrum). APTT är oftast förlängd. Förekomst av lupusantikoagulans är en större riskfaktor än kardiolipinantikroppar för utvecklande av trombosjukdom (Galli 2012). Ju fler av de tre laboriemarkörerna som är avvikande 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 peroral antikoagulantibehandling. Tillståndet ska handläggas i samråd med reumatolog och koagulationskunnig läkare.

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

11.6 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 laborieprover. I typfallet tillstöter ihållande feber med påverkat allmäntillstånd och en plötslig förändring av blodbild och inflammationsmarkörer.

Ferritinnivåerna är ofta extremt höga (> 10 000 mikrogram/L). Vid misstanke uppmanas till omedelbar kontakt med barnreumatolog (eller pediatrik bakjour) på universitetskliniken.

Diagnostiska riktlinjer för MAS vid pediatrik SLE (Parodi, 2009; Borgia, 2018):

Diagnosen MAS förutsätter samtidig förekomst av åtminstone 1 kliniskt kriterium och åtminstone 2 laboratoriekriterier. 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, huvudvärk, kramp eller koma |

B. Laboratoriekriterier:

- | | |
|------------------------------------|---|
| 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 ìkat/L |
| 3. Förhöjt LD | > 9,5 ìkat/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**.

Det är viktigt att följa laboratorieproverna över tid. Vid svåra SLE-skov kan förhöjda LPK, SR och fibrinogenvärden noteras men om värdena plötsligt sjunker eller normaliseras utan förklaring så bör man reagera, särskilt vid samtidig klinisk försämring.

12. Transition

Det kan vara svårt för barn, ungdomar och deras familjer att leva med SLE. Tonårstiden är tuff för många ungdomar och att då leva med en kronisk sjukdom och långvarig läkemedelsbehandling är krävande för många och utmanande för sjukvården. Det är viktigt att se transitionen som en process över flera år och inte enbart som en överlämning av ungdomen till vuxenvården. Transitionsåren har som syfte att göra ungdomen med SLE självständig, undervisa om sjukdomen och läkemedelsbehandling, samt stämma av kring vaccinationskydd, livsstilsfrågor och preventivmedel.

I syfte att skapa en jämlik överföring kan det vara värdefullt med checklistor där nedanstående frågor diskuteras vid givna tidpunkter:

- Tonåringens egna tankar kring vuxenlivet och vad man önskar av överföringen
- Självständighet (enskilda läkarbesök, kontaktvägar med sjukvård, recepthantering)
- Risker med drogmissbruk
- Kontrollera vaccinationsstatus
- Tonåringens kunskap om sin sjukdom och läkemedelsbehandling
- Information kring graviditet och preventivmedel

En strukturerad överföring till vuxensjukvården rekommenderas för att bibehålla förtroende och läkemedelsföljsamhet samt undvika skov. Det är ofta värdefullt att olika professioner sinsemellan rapporterar muntligt inför överföringen. Vi rekommenderar gemensam bedömning av barnreumatolog och vuxenreumatolog i samband med överföring till vuxenvård.

ACR (american college of rheumatology) har utvecklat guidelines och formulär som stöd för överföring (www.rheumatology.org/Practice-Quality/Pediatric-to-Adult-Rheumatology-Care-Transition).

13. Prognos

Att drabbas av jSLE 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 (Hiraki, 2008) 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 komplett remission utan behov av läkemedel. Mer än 2/3 av ett patientmaterial stod kvar på perorala steroider efter 16 år (Hersh 2009). Debut av SLE under barndomen

(jSLE) har i studier visat sig vara en prediktor för ökad mortalitet (Hersh 2010). jSLE är en svår sjukdom med viss mortalitetsrisk även om överlevnaden förbättrats avsevärt senaste decennierna (Miettunen, 2014).

14. Referenser

Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):831-41.

Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S, Sandor GG, Seear M, Petty RE, Malleson PN. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(1):32-7.

Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, Steiner G, Smolen JS. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov;48(11):1451-4.

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-12.

Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789-796.

Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71.

Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R et al. Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin* 2012 Mar; 24(2):177-81.

Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603-11.

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.

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.

Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, Calderon JE, Chasnyk VG, Ferrandiz MA, Keltsev V, Paz Gastanaga ME, Shishov M, Boteanu AL, Henrickson M, Bass D, Clark K, Hammer A, Ji BN, Nino A, Roth DA, Struemper H, Wang ML, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1340-48.

Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jan 5;13:1.

Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, Silverman ED. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1966-73.

Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(3):143-53.

Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jun; 38(4): 348-52.

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.

Gonzalez-Crespo Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Aug;26(1):468–76.

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. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1965–73.

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. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1788-96.

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

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.

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.

Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev*. 2010; 6:538-46.

Levinsky Y, Broide M, Kagan S, Goldberg O, Scheuerman O, Tal R, Tirosh I, Butbul Y, Furst DE, Harel L, Amarilyo G. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a pediatric population - a multicenter study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 9:keab140.

Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I et al. Efficacy and safety of Rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Pediatr*. 2017; 187: 213-9.

Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatr*. 2010 Jul; 99(7): 967-74.

Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty R, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, Ensworth S and Tucker LB. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004; 31(8): 1650-54.

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.

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.

Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Mar;26(2):118-23.

Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol.* 2012 Sep; 76(3): 223-8.

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010 Oct 30;376(9751):1498-509.

Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, Ahmad Y, Rahman A, Prabu A, Akil M, McHugh N, Edwards C, D'Cruz D, Khamashta MA, Gordon C. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011 May;50(5):982-8.

Yang et al.: Risk factors for symptomatic avascular necrosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2015; 42: 2304–2309.

15. 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 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 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	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	Slemhinne-sår	Nydebuterande eller återkommande sår i mun- eller nässlemhinna

2	Pulm	Pleurit	Bröstmärtor med pleural utgjutning, förtjockning eller gnidningsljud
2	Kardio	Perikardit	Bröstmärta (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)			