www.printo.it/pediatric-rheumatology/HR/intro

# Sistemski Eritemski Lupus

Verzija 2016

## 2. DIJAGNOZA I LIJEČENJE

### 2.1 Kako se postavlja dijagnoza?

Dijagnoza SLE-a se zasniva na kombinaciji simptoma (poput boli), znakova (poput vrućice) i pretraga krvi i urina, uz isključenje drugih bolesti. Svi simptomi i znakovi nisu prisutni u svakom trenutku, što otežava brzo postavljanje dijagnoze SLE-a. Kako bi se SLE razlikovao od drugih bolesti, Američko reumatološko društvo je sastavio listu od 11 kriterija koji udruženi ukazuju na SLE.
Ove kriterije čine neki od češćih simptoma i poremećaja uočenih u bolesnika sa SLE-om. Da bi se i formalno postavila dijagnoza, bolesnik mora imati barem 4 od 11 kriterija u bilo kojem trenutku od početka bolesti. Ipak, vješti liječnici mogu postaviti dijagnozu SLE čak i ako su prisutna manje od 4 kriterija. Ovi kriteriji su:

#### „Leptirasti" osip

Riječ je o crvenom osipu koji se javlja na obrazima i nosu.

#### Fotosenzitivnost

Fotosenzitivnost je prekomjerna kožna reakcija na sunčevo svjetlo. Obično ne zahvaća kožu prekrivenu odjećom.

#### Diskoidni lupus

Ovo je ljuskavi, uzdignuti osip u obliku kovanica koji se javlja na licu, tjemenu, ušima, prsima i rukama. Kada ove lezije zacijele, mogu ostaviti ožiljke. Diskoidne lezije su češće u crne djece nego u djece drugih rasa.

#### Ulceracije sluznica

To su male ranice koje se javljaju u ustima i nosu. Obično su bezbolne, ali one u nosu mogu izazvati krvarenje.

### Artritis

Artritis pogađa većinu djece sa SLE-om. Izaziva bol i otekline šaka, ručnih zglobova, laktova, koljena i drugih zglobova ruku i nogu. Bol može biti migrirajuća, što znači da mijenja lokaciju od zgloba do zgloba, a može se javiti i u istom zglobu s obje strane tijela. Artritis u sklopu SLE obično ne izaziva trajne promjene (deformacije).

### Pleuritis

Pleuritis je upala pleure, plućne ovojnice, dok je perikarditis upala perikarda, srčane ovojnice. Upala ovih osjetljivih tkiva može izazvati nakupljanje tekućine oko srca i pluća. Pleuritis izaziva poseban tip bolova u prsima koja se pogoršava s disanjem.

### Bubrežna bolest

Bubrežna bolest je prisutna u gotovo sve djece sa SLE-om, u rasponu od vrlo blage do vrlo ozbiljne. U početku je obično asimptomatska i može se otkriti samo pretragama urina i krvnim testovima bubrežne funkcije. Djeca sa značajnim oštećenjem bubrega mogu imati bjelančevine i/ili krv u urinu i mogu imati otekline, osobito stopala i nogu.

### Središnji živčani sustav

Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava uključuje glavobolju, konvulzije i neuropsihijatrijske manifestacije poput poteškoća koncentracije i pamćenja, promjena raspoloženja, depresije i psihoze (ozbiljno mentalno stanje u sklopu kojeg su pogođeni razmišljanje i ponašanje).

### Poremećaji krvnih stanica

Ovi poremećaji su izazvani protutijelima koja napadaju krvne stanice. Proces razaranja crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik od pluća do drugih dijelova tijela) se zove hemoliza i može izazvati hemolitičku anemiju. Ovo razaranje može biti sporo i relativno blago ili vrlo brzo i biti uzrok hitnosti.
Smanjeni broj bijelih krvnih stanica se zove leukopenija i obično nije opasna u SLE-u.
Smanjeni broj trombocita se zove trombocitopenija. U djece sa

smanjenim brojem trombocita lako nastaju hematomi i krvarenja u različite dijelove tijela, poput probavnog sustava, mokraćnog sustava, maternice i mozga.

**Imunološki poremećaji**

Ovi poremećaji se odnose na protutijela usmjerena protiv vlastitog organizma koja se nalaze u krvi, a koja upućuju na SLE:
a) prisutnost antifosfolipidnih protutijela (dodatak 1);
b) anti-nativna DNK protutijela (protutijela usmjerena protiv genskog materijala u stanicama). Nalaze se primarno u SLE-u. Ovaj test se često ponavlja jer im se razina povećava kada je SLE aktivan, tako da test može pomoći liječnicima u procjeni stupnja aktivnosti bolesti.
c) anti-Sm protutijela: ime se odnosi na prvu pacijenticu (prezimena Smith) u čijoj krvi su otkrivena. Ova protutijela se nalaze gotovo isključivo u SLE-u i često pomažu potvrditi dijagnozu.

**Antinuklearna protutijela (ANA)**

Ova protutijela su usmjerena protiv stanične jezgre. Nalaze se u krvi gotovo svakog bolesnika sa SLE-om. Ipak, pozitivni ANA test sam za sebe nije dokaz SLE-a, budući da test može biti pozitivan i u drugim bolestima i blago pozitivan u oko 5 do 15% zdrave djece.

## 2.2 Koji je značaj testova?

Laboratorijski testovi mogu pomoći u postavljanju dijagnoze i utvrđivanju koji su organi zahvaćeni. Redovne pretrage krvi i urina su važne radi nadzora aktivnosti i ozbiljnosti bolesti i utvrđivanja podnošenja lijekova. Postoji nekoliko laboratorijskih testova koji mogu pomoći u postavljanju dijagnoze SLE-a i izboru lijekova, kao i u procjeni učinkovitosti lijekova koji se trenutno koriste u suzbijanju upalnog procesa izazvanog SLE-om.

Rutinski klinički testovi: otkrivaju prisutnost aktivne sistemske bolesti s višestrukim zahvaćanjem organa. Brzina sedimentacije eritrocita (SE) i razina C-reaktivnog proteina (CRP) su povišeni u upali. CRP može biti normalan, dok je SE uvijek ubrzana. Povišen CRP može ukazivati na dodatnu infektivnu komplikaciju. Kompletna krvna slika može pokazati anemiju te nizak broj trobocita i leukocita. Elektroforeza serumskih proteina može otkriti povišene vrijednosti gama globulina (aktivna

upala i pojačana proizvodnja protutijela). Albumin: niske razine mogu ukazivati na zahvaćenost bubrega. Rutinske biokemijske pretrage mogu otkriti zahvaćenost bubrega (porast razine uree i kreatinina, promjene u koncentraciji elektrolita), poremećaje jetrene funkcije, kao i povišene razine mišićnih enzima ako su zahvaćeni mišići. Testovi jetrene funkcije i mišićnih enzima: ako su zahvaćeni mišići ili jetra, razina ovih enzima biti će povišena. Pretrage urina su vrlo važne u vrijeme postavljanja dijagnoze SLE-a i tijekom praćenja bolesti kako bi se ustanovilo je li zahvaćen bubreg. Mogu pokazati različite znakove upalne bolesti bubrega poput eritrocita ili prekomjerne količine bjelančevina u urinu. Ponekad će djeca sa SLE-om morati skupljati 24-satni urin, koji može rano pokazati zahvaćenost bubrega bolešću. Razina komplementa – bjelančevine komplementa su dio prirođene komponente imunološkog sustava. Određene bjelančevine komplementa (C3 i C4) mogu se trošiti u imunološkim reakcijama, pa njihova niska razina može ukazati na prisutnost aktivne bolesti, osobito bubrežne. Danas su dostupne mnoge druge pretrage kojima se može pratiti učinak SLE-a na razne dijelove tijela. Biopsija (uzimanje dijelića tkiva) bubrega se često izvodi prilikom zahvaćenosti bubrega. Biopsija bubrega pruža vrijedne podatke o tipu, stupnju i starosti lezija izazvanih lupusom te je od velike pomoći u izboru liječenja. Biopsija kožnih lezija može pomoći u postavljanju dijagnoze vaskulitisa kože, diskoidnog lupusa i u određivanju prirode kožnih osipa u bolesnika sa SLE-om. Druge pretrage uključuju rendgenske snimke za srce i pluća, ultrazvučni pregled srca i elektrokadriogram (EKG), testove plućne funkcije, elektroencefalografiju (EEG), magnetsku rezonanciju (MR) ili druge slikovne pretrage mozga i po potrebi biopsije raznih tkiva i organa.

## 2.3 Može li se liječiti/izliječiti?

U ovom trenutku ne postoji specifični lijek kojim bi se izliječio SLE. Liječenje SLE-a će pomoći u kontroli znakova i simptoma bolesti, kao i sprečavanju nastanka komplikacija, uključujući trajno oštećenje organa i tkiva. Kod postavljanja dijagnoze SLE-a, bolest je obično vrlo aktivna. U tom stadiju mogu biti potrebne visoke doze lijekova da se bolest stavi pod nadzor i spriječi oštećenje organa. Kod brojne djece liječenje stavlja bolest pod nadzor i uvodi bolesnika u remisiju tijekom koje je potrebno liječenje s malo lijekova, ili pak uopće nije potrebno.

## 2.4 Kako se liječi?

Ne postoje lijekovi za liječenje SLE-a koji su odobreni u djece. Većina simptoma SLE-a su posljedica upale zbog čega je liječenje usmjereno na ublažavanje upale. Slijedećih pet skupina lijekova se u pravilu koriste u liječenju SLE-a:

### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

NSAIL poput ibuprofena i naproksena koriste se za kontrolu bolova kod artritisa. Obično se koriste kratkotrajno uz uputu da se doza snižava kako se artritis poboljšava. Brojni lijekovi pripadaju ovoj skupini, uključujući i Aspirin koji se danas rijetko upotrebljava u protuupalne svrhe, ali se često koristi u djece s povišenim antifosfolipidnim protutijelima radi sprečavanja neželjenog zgrušavanja krvi.

### Antimalarici

Antimalarici poput hidroksiklorokina su vrlo učinkoviti u liječenju i kontroli fotosenzitivnih kožnih osipa poput diskoidnog ili subakutnog tipa osipa u SLE-u. Može proći i nekoliko mjeseci prije nego što ostvare učinak. Kada se rano primjene, čini se da smanjuju i učestalost pogoršanja bolesti, poboljšavaju kontrolu bubrežne bolesti i štite kardiovaskularni i druge organske sustave od oštećenja. Koliko je poznato ne postoji veza između SLE-a i malarije. Hidroksiklorokin vjerojatno pomaže u regulaciji imunoloških poremećaja u SLE-u, koji su također važni i u oboljelih od malarije.

### Glukokortikoidi

Glukokortikoidi poput prednizona ili prednizolona se koriste s ciljem smanjenja upale i potiskivanja aktivnosti imunološkog sustava. Oni su osnovna terapija SLE-a. U djece s blagom bolesti, glukokortikoidi s antimalaricima mogu biti dostatna terapija. U slučaju ozbiljnije bolesti sa zahvaćanjem bubrega ili unutarnjih organa, koriste se u kombinaciji s imunosupresivima (vidjeti dolje). Obično se početna kontrola bolesti ne može postići bez svakodnevne primjene glukokortikoida u trajanju od nekoliko tjedana ili mjeseci, a kod većine djece potrebna je višegodišnja primjena ovih lijekova. Početna doza i učestalost primjene glukokortikoida ovisi o težini bolesti i zahvaćenim organskim sustavima. Visoke doze glukokortikoida peroralno ili intravenski koriste se za liječenje teških hemolitičkih anemija, bolesti središnjeg živčanog

sustava i u težim oblicima bubrežne bolesti. Nakon nekoliko dana liječenja glukokortikoidima, djeca se subjektivno osjećaju dobro i pršte energijom. Nakon što se početne manifestacije bolesti stave pod kontrolu, glukokortikoidi se smanjuju na najnižu dozu koja održava bolest djeteta pod kontrolom. Doza se mora snižavati postupno uz česte nadzorne kontrole kako bismo bili sigurni da su klinički i laboratorijski znakovi bolesti suprimirani.
Ponekad adolescenti mogu doći u iskušenje da prekinu uzimati glukokortikoide, ili da snize, odnosno povise njihovu dozu, bilo iz razloga što im je dosta nuspojava ili zato što se osjećaju bolje ili pak lošije. Važno je da djeca i njihovi roditelji shvate način na koji glukokortikoidi djeluju i zašto je opasno prekinuti uzimati ili promijeniti lijek bez liječničkog nadzora. Naše tijelo normalno proizvodi neke glukokortikoide (kortizon). Kada se započne s liječenjem, tijelo zaustavlja vlastitu proizvodnju kortizona, a nadbubrežne žlijezde koje ga proizvode postaju trome i lijene.
Ako se glukokortikoidi uzimaju tijekom dužeg vremenskog razdoblja i onda iznenada prestanu uzimati, tijelo neće biti u stanju proizvoditi dostatne količine kortizona kroz neko vrijeme. Posljedično može doći do po život opasnog nedostaka kortizona (nadbubrežna insuficijencija). K tome, prebrzo smanjenje doze glukokortikoida može izazvati pogoršanje bolesti.

## Ne-biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)

U ovu skupinu lijekova spadaju azatioprin , metotreksat, mikofenolat mofetil i ciklofosfamid . Djeluju protuupalno na način različiit od glukokortikoida. Koriste se kada glukokortikoidi ne uspiju samostalno staviti SLE pod kontrolu i pomažu liječnicima sniziti dnevnu dozu glukokortikoida kako bi se smanjile njihove nuspojave.
Mikofenolat mofetil i azatioprin se uzimaju u obliku tableta, dok se ciklofosfamid može primjeniti u obliku tableta ili intravenskih pulseva. Ciklofosafmid se primjenjuje u djece s ozbiljnim zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava. Metotreksat se primjenjuje u obliku tableta ili potkožnih injekcija.

## Biološki DMARD-ovi

Biološki DMARD-ovi (često se koristi samo naziv biološki lijekovi) su lijekovi koji sprečavaju proizvodnju protutijela ili učinak određenih molekula. Jedan od njih je rituksimab, koji se koristi kada standardnim

liječenjem ne uspijemo postići kontrolu bolesti. Belimumab je biološki lijek usmjeren protiv B limfocita koji proizvode protutijela. Odobren je za liječenje odraslih pacijenata oboljelih od SLE-a. Općenito govoreći, upotreba bioloških lijekova u djece i adolescenata je još uvijek u eksperimetalnoj fazi.
Istraživanja autoimunih bolesti, osobito SLE-a, su intenzivna. Cilj je odrediti specifične mehanizme upale i autoimunosti, kako bi se dobila ciljana terapija koja neće suprimirati čitav imunološki sustav. U tijeku su brojne kliničke studije boledniks sa SLE-om, koje ispituju nove lijekove te se vrše istraživanja s ciljem boljeg razumijevanja različitih aspekata SLE-a dječje dobi. Ova istraživanja daju nadu da će budućnost biti svjetlija za djecu oboljelu od SLE-a.

## 2.5 Koje su nuspojave lijekova?

Lijekovi koji se koriste u liječenju SLE-a poprilično su učinkoviti u liječenju znakova i simptoma bolesti. Poput svih lijekova mogu izazvati razne nuspojave (za detaljan opis nuspojava, molimo vidjeti odjeljak o lijekovima ).

l=15*t1>NSAIL mogu uzrokovati nuspojave poput nelagode u trbuhu (zato se moraju uzimati nakon jela), lagano stvaranje hematoma i u rijetkim slučajevima promjene funkcije jetre ili bubrega. Antimalarici mogu izazvati promjene u mrežnici oka zbog čega moraju biti pod redovitim nadzorom specijalista za očne bolesti (oftalmologa).

Glukokortikoidi mogu izazvati široki raspon kako kratkoročnih, tako i dugoročnih nuspojava. Rizik nastanka nuspojava je veći što je viša doza glukokortikoida i što se duže koriste. Najčešće nuspojave su: Promjene u tjelesnom izgledu (npr. porast tjelesne mase, punašni obrazi, pojačana dlakavost, kožne promjene s ljubičastim strijama, aknama i laganim stvaranjem hematoma). Porast tjelesne mase se može kontrolirati niskokaloričnom dijetom i vježbanjem. Povećani rizik nastanka infekcija, osobito tuberkuloze i vodenih kozica. Dijete koje uzima glukokortikoide, a koje je izloženo vodenim kozicama trebalo bi se javiti liječniku što je prije moguće. Neposredna zaštita se može postići primjenom protutijela (pasivna imunizacija). Trbušni problemi poput dispepsije (smetnje probave) ili žgaravice mogu zahtjevati lijekove protiv ulkusa. Usporen rast. Rjeđe nuspojave su: Povišen

arterijski tlak Slabost mišića (djeca mogu imati poteškoće pri uspinjanju uz stepenice ili ustajanju iz stolice). Poremećaji metabolizma glukoze, osobito ako postoji genska predispozicija za dijabetes. Promjene raspoloženja uključujući depresiju. Očne tegobe poput zamućenje leće (katarakta) i glaukom. Stanjenje kostiju (osteoporoza). Ova nuspojava može se ublažiti vježbanjem, prehranom bogatom kalcijem i uzimanjem nadoknade kalcija i vitamina D. Ove preventivne mjere trebalo bi započeti odmah po uvođenju glukokortikoida. Važno je napomenuti kako je većina nuspojava glukokortikoida nestaje smanjenjem doze ili ukidanjem lijeka.
DMARD-ovi (biološki ili ne biološki) također izazivaju nuspojave koje mogu biti ozbiljne.

## 2.6 Koliko treba trajati liječenje?

Liječenje bi trebalo trajati onoliko dugo koliko je bolest aktivna. Općenito se smatra kako je bolesnicima sa SLE-om jako teško u potpunosti ukinuti glukokortikoide. Dugotrajna terapija održavanja čak i vrlo niskim dozama glukokortikoida može smanjiti rizik nastanka pogoršanja i držati bolest pod kontrolom. Za mnoge bolesnike to može biti najbolji način prevencije pogoršanja bolesti. Niske doze glukokortikoida imaju vrlo malo nuspojava koje su u pravilu blage.

## 2.7 Što je s nekonvencionalnim i komplementarnim liječenjem?

Dostupne su brojne komplementarne i alternativne metode liječenja, što može biti zbunjujuće za bolesnike i njihove obitelji. Dobro razmislite o rizicima i dobrobitima ovih metoda liječenja s obzirom da je malo dokazanih koristi, a mogu vas stajati izgubljenog vremena, novca i opterećenja za dijete. Ako ipak želite razmotriti komplementarne i alternativne metode liječenja, raspravite o njima sa svojim pedijatrijskim reumatologom. Neke od njih mogu utjecati na konvencionalno liječenje. Većina liječnika neće se protiviti ovim metodama ako slijedite liječničke upute. Veoma je važno nastaviti uzimati propisane lijekove. Može biti vrlo opasno prestati uzimati lijekove ako su potrebni da bi se držalo aktivnu bolest pod kontrolom. Molimo raspravite dvojbe o lijekovima s liječnikom svog djeteta.

## 2.8 Koje su kontrole potrebne?

Česte kontrole važne su stoga što se se mnoga stanja koja se mogu pojaviti u SLE-u mogu spriječiti i lakše liječiti ako se otkriju ranije. Općenito, djecu sa SLE-om reumatolog treba pregledati barem jednom u 3 mjeseca. U slučaju potrebe, mogu se potražiti savjeti i drugih specijalista: pedijatrijskog dermatologa (njega kože), pedijatrijskog hematologa (bolesti krvi) ili pedijatrijskog nefrologa (bolesti bubrega). U skrb djeteta sa SLE-om mogu biti uključeni i socijalni radnik, psiholog, nutricionist i drugi zdravstveni djelatnici.

Djeci sa SLE-om bi trebala redovito kontrolirati tlak, urin, kompletnu krvnu sliku, glukozu u krvi, koagulacijske testove i razine komplementa i anti – DNA protutijela. Povremene kontrole krvi su neophodne tijekom liječenja imunosupresivima kako bismo bili sigurni da krvne stanice proizvedene u koštanoj srži nisu pale prenisko.

## 2.9 Koliko će bolest trajati?

Kao što je gore navedeno, ne postoji lijek za SLE. Znakovi i simptomi SLE-a mogu biti minimalni ili čak i odsutni ukoliko se lijekovi uzimaju redovito prema uputi pedijatrijskog reumatologa. Neredovito uzimanje lijekova, infekcije, stres i sunčeva svjetlost između ostalog mogu uzrokovati pogoršanje, odnosno „egzacerbaciju" SLE-a. Često je teško predvidjeti tijek bolesti.

## 2.10 Kakav je dugoročni tijek (prognoza) bolesti?

Ishod bolesti se značajno poboljšava s ranom i dugotrajnom kontrolom bolesti, što se može postići upotrebom hidroksiklorokina, glukokortikoida i DMARD-ova. SLE koji je započeo u dječjoj dobi imat će u većine pacijenata povoljan ishod. Ipak, bolest može biti ozbiljna i ugrožavati život te može ostati aktivna tijekom adolescencije do odrasle dobi.

Prognoza SLE-a dječje dobi ovisi o stupnju zahvaćenosti unutarnjih organa. Djeca sa značajnom bolešću bubrega ili središnjeg živčanog sustava zahtijevaju agresivno liječenje. Nasuprot tome, blagi osip i artritis mogu se lako staviti pod kontrolu. Ipak, prognoza svakog pojedinog djeteta relativno je nepredvidiva.

## 2.11 Je li moguć potpuni oporavak?

Ako se rano postavi dijagnoza bolesti i započne prikladno liječenje, u pravilu dolazi do smirivanja i remisije bolesti (odsutnost svih znakova i simptoma SLE-a). Ipak, kao što je i ranije navedeno, SLE je nepredvidiva kronična bolest zbog čega djeca sa SLE-om u pravilu ostaju pod liječničkim nadzorom uz trajno uzimanje lijekova. Često specijalisti za odrasle nastavljaju pratiti bolesnike nakon što postanu punoljetni.