



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

Sistemski Lupus Eritematozus

Različica

2. DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

2.1. Kako postavimo diagnozo bolezni?

Diagnozo SLE postavimo na osnovi kombinacije simptomov (kot npr. bolečina), znakov (kot npr. vročina) in rezultatov laboratorijskih preiskav krvi in urina, pri čemer moramo izključiti ostale bolezni. Simptomi in znaki niso vedno prisotni sočasno, zato je včasih diagnozo SLE težko postaviti zgodaj v poteku bolezni. Da bi lažje razločevali med SLE in ostalimi boleznimi, so zdravniki Ameriškega združenja za revmatologijo (angl. American College of Rheumatology) izdelali seznam 11. meril, ki nam pomagajo pri postavitvi diagnoze SLE.

Merila so sestavljena iz najpogostejših simptomov in nepravilnosti, ki so lahko prisotne pri bolnikih s SLE. Za končno postavitev diagnoze mora bolnik izpolnjevati vsaj 4 izmed 11 značilnih meril kadarkoli od začetka bolezni. Izkušeni zdravniki lahko včasih postavijo diagnozo tudi, če bolnik izpolnjuje manj kot 4 merila. Značilna merila so:

'Metuljast' izpuščaj

To je rdeč kožni izpuščaj, ki se pojavi na licih in poteka preko korena nosu.

Fotosenzitivnost

Fotosenzitivnost je prekomerna kožna reakcija po neposredni izpostavljenosti sončnim žarkom. Običajno je prizadeta samo izpostavljena koža, medtem ko so skriti deli kože pod obleko neprizadeti.

Diskoidni lupus

To je luščeč, dvignjen kožni izpuščaj v obliki kovanca, ki se pojavi na obrazu, lasišču, ušesih, prsnem košu in rokah. Ko se te spremembe zacelijo lahko ostane brazgotina. Diskoidni lupus je pogostejši pri črncih.

Sluznične razjede

To so drobne razjede, ki se lahko pojavijo v nosu ali na ustni sluznici. Običajno so neboleče, lahko pa povzročijo krvavitev iz nosu.

Artritis

Artritis oziroma vnetje sklepov se pojavi pri večini otrok s SLE. Kaže se z bolečinami in otekljami malih sklepov na prstih rok, zapestju, komolcih, kolenih, ali v ostalih sklepih zgornjih in spodnjih udov. Običajno so simetrično prizadeti sklepi na levi in desni strani telesa. Bolečina je lahko prehodna in se seli iz enega v drug sklep. Artritis pri SLE običajno ne povzroča trajnih okvar (deformacij) sklepov.

Plevritis

Plevritis je vnetje pljučne mreže, ki obdaja pljuča in perikarditis vnetje osrčnika, ki obdaja srce. Vnetje nežnih mrež lahko povzroči kopičenje tekočine okrog pljuč ali srca. Plevritis povzroči značilno bolečino v prsnem košu, ki se poslabša ob globokem dihanju.

Prizadetost ledvic

Prizadetost ledvic se pojavi skoraj pri vseh otrocih s SLE. Stopnja prizadetosti ledvic je zelo različna med posameznimi bolniki, od blage do zelo hude prizadetosti. Na začetku običajno ne povzroča nobenih simptomov in jo lahko odkrijemo samo s preiskavami urina in krvnimi preiskavami ledvične funkcije. Pri otrocih s hujšo prizadetostjo ledvic se lahko pojavijo beljakovine in/ali kri v urinu ter otekanje predvsem v predelu stopal in nog.

Centralni živčni sistem

Prizadetost centralnega živčnega sistema se kaže z glavobolom, epileptičnimi napadi in nevropsihiatričnimi znaki, kot so težave pri koncentraciji in pomnjenju, motnje čustvovanja, depresija in psihoza (resna duševna bolezen, pri kateri sta motena mišljenje in vedenje).

Padec števila krvnih celic

Padec števila krvnih celic povzročajo avtoprotitelesa, ki so usmerjena

proti različnim krvnim celicam. Propad rdečih krvnih celic (ki prenašajo kisik od pljuč do ostalih delov telesa) imenujemo hemoliza in lahko povzroči hemolitično anemijo. Propad rdečih krvnih celic je lahko blag in postopen ali pa zelo hiter in predstavlja nujno stanje.

Padec števila belih krvnih celic imenujemo levkopenija in pri SLE običajno ni nevarna.

Padec števila krvnih ploščic imenujemo trombocitopenija. Otroci z nizkim številom krvnih ploščic so bolj nagnjeni h krvavitvam in dobijo podplutbe že ob manjših udarcih. Lahko se pojavijo tudi krvavitve iz različnih delov telesa, kot npr. iz prebavil, sečil, rodil, ali pa krvavitve v možgane.

Imunološke motnje

Imunološke motnje se nanašajo na prisotnost značilnih avtoprotiteles v krvi pri bolnikih s SLE:

a) Prisotnost antifosfolipidnih protiteles (priloga 1)

b) Protitelesa proti dvojnoverižni DNA so avtoprotitelesa, ki so usmerjena proti genetskemu materialu v celici. Ta avtoprotitelesa se značilno pojavljajo predvsem pri SLE. Določitev protiteles proti dvojnoverižni DNA večkrat ponavljamo, ker nam njihova vrednost posredno kaže na aktivnost bolezni.

c) Anti-Sm protitelesa so dobila ime po začetnicah priimka prve bolnice, pri kateri so jih odkrili (ga. Smith). Ta avtoprotitelesa so prisotna skoraj izključno samo pri SLE in nam pomagajo pri potrditvi diagnoze.

Protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. antinuclear antibodies - ANA)

To so avtoprotitelesa, ki so usmerjena proti celičnemu jedru. Prisotna so skoraj pri vseh bolnikih s SLE. Pozitiven test ANA ne pomeni nujno, da ima bolnik SLE, ker so lahko ta avtoprotitelesa prisotna tudi pri ostalih boleznih in celo pri 5-15% zdravih otrok.

2.2 Kakšen je pomen laboratorijskih preiskav?

Laboratorijske preiskave nam pomagajo pri postavitvi diagnoze SLE in pri ugotavljanju prizadetosti posameznih organov. Redni kontrolni pregledi krvi in urina so pomembni za spremljanje aktivnosti in teže bolezni ter pri ugotavljanju morebitnih neželenih učinkov zdravil. Pri SLE moramo opraviti številne laboratorijske preiskave ob postavitvi

diagnoze za odločitev glede zdravljenja in kasneje za spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

Rutinske laboratorijske preiskave nam kažejo stopnjo sistemskega vnetja in prizadetost posameznih organov. Hitrost sedimentacije (SR) in C-reaktivni protein (CRP) sta kazalca stopnje vnetja. Vrednost CRP je lahko normalna pri SLE, medtem ko je SR povečana. Povečana vrednost CRP lahko kaže na dodatno prisotnost sveže okužbe. S hemogramom določimo število krvnih celic in nam lahko pokaže slabokrvnost ter znižane vrednosti belih krvnih celic ali krvnih ploščic. Določitev beljakovin v serumu z elektroforezo nam lahko odkrije povečane vrednosti gamaglobulinov (zaradi prisotnosti vnetja in produkcije avtoprotiteles). Albumini: zmanjšane vrednosti lahko kažejo na prizadetost ledvic. Z rutinskimi biokemičnimi preiskavami preverimo funkcijo ledvic (povečane vrednosti sečnine, kreatinina, motnje v koncentraciji elektrolitov), funkcijo jeter in morebitno prizadetost mišic (povečane vrednosti mišičnih encimov). Testi funkcije jeter in določanje vrednosti mišičnih encimov: če so prizadete mišice ali jetra, bodo vrednosti teh encimov povečane. Zelo pomembne pri postavitvi diagnoze in pri dolgoročnem spremljanju poteka SLE so preiskave urina. Analiza urina lahko pokaže različne znake vnetja, kot so prisotnost rdečih krvnih celic ali prekomerna količina beljakovin v urinu. Včasih pri otrocih s SLE opravimo analizo urina, zbranega v 24 urah. S takšno analizo lahko zgodaj in natančno opredelimo morebitno prizadetost ledvic. Nivo komplementa - Komplement je ime za skupino beljakovin v krvi, ki so del prirojenega imunskega sistema. Nekatere komponente komplementa (C3 in C4) se porabljajo pri imunskih reakcijah in njihova nizka vrednost kaže na aktivno bolezen, predvsem prizadetost ledvic. S številnimi ostalimi preiskavami lahko ugotavljamo prizadetost ostalih organov pri SLE. Pogosto je potrebno opraviti biopsijo ledvic (odvzem majhnega delčka tkiva ledvic), s katero lahko natančno ocenimo vrsto in stopnjo ledvične prizadetosti ter se odločimo glede ustreznega zdravljenja. Biopsija kože nam pomaga pri opredelitvi kožnih izpuščajev in postavitvi diagnoze kožnega vaskulitisa ali diskoidnega lupusa. Ostale preiskave vključujejo rentgensko slikanje (za oceno pljuč in srca), EKG in ultrazvočno preiskavo srca, preiskave pljučne funkcije, elektroencefalografijo (EEG), magnetno resonanco glave (MR) in različne biopsije prizadetih organov.

2.3 Ali znamo bolezen zdraviti/pozdraviti?

Trenutno ne obstaja zdravilo, s katerim bi SLE pozdravili. Bolezen pa lahko pri večini otrok uspešno zdravimo tako, da umirimo simptome in znake bolezni ter preprečimo zaplete, kot so trajne okvare organov in tkiv. Ob postavitvi diagnoze je bolezen običajno zelo aktivna. V tem obdobju so potrebni večji odmerki zdravil, da bolezen umirimo in preprečimo okvaro organov. Pri večini otrok z ustreznim zdravljenjem preprečimo nove zagone in dosežemo umiritev bolezni (remisijo), ko lahko zelo zmanjšamo ali prekinemo dajanje zdravil.

2.4 Kako zdravimo to bolezen?

Trenutno ne obstaja nobeno zdravilo, ki bi bilo uradno registrirano za zdravljenje SLE pri otrocih. Večina simptomov SLE je posledica vnetja, zato je zdravljenje v prvi vrsti usmerjeno v umiritev vnetja. Pri zdravljenju otrok s SLE uporabljamo pet skupin zdravil:

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

NSAR kot npr. ibuprofen ali naproksen uporabljamo proti bolečinam ob vnetju sklepov. Običajno jih predpišemo za krajši čas in odmerek postopno znižujemo, ko se vnetje s strani sklepov umiri. V to skupino sodi veliko različnih zdravil, vključno z aspirinom. Aspirin danes redko predpišemo kot protivnetno zdravilo, pogosto pa ga predpišemo otrokom s povečanimi vrednostmi antifosfolipidnih protiteles za preprečevanje strjevanja krvi.

Zdravila proti malariji

Zdravila proti malariji kot npr. hidroksiklorokin uporabljamo predvsem pri zdravljenju kožnih izpuščajev, kot so diskoidni lupus in subakutne oblike izpuščajev pri SLE. Včasih je potrebno več mesecev, da se pokaže učinek teh zdravil. Če predpišemo ta zdravila zgodaj v poteku bolezni, lahko delujejo tako, da zmanjšajo število novih zagonov bolezni, zmanjšajo prizadetost s strani ledvic, varujejo srčno-žilni sistem in preprečujejo nastanek okvar na drugih organih. Med malarijo in SLE ne obstaja nobena povezava. Hidroksiklorokin pri SLE deluje tako, da zmanjša nepravilnosti v delovanju imunskega sistema, kar je sicer pomembno tudi pri osebah, ki imajo malarijo.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi kot npr. prednizon ali prednizolon delujejo protivnetno in zavirajo aktivnost imunskega sistema. To so osnovna zdravila pri zdravljenju SLE. Pri otrocih z blago obliko bolezni so lahko kortikosteroidi in antimalariki edina zdravila, ki so potrebna za zdravljenje bolezni. Če je bolezen težja in pride do prizadetosti ledvic ali ostalih notranjih organov, pa jih uporabljamo skupaj z imunosupresijskimi zdravili (glej spodaj). Na začetku bolezni je potrebno vsakodnevno jemanje kortikosteroidov več tednov ali mesecev in pri večini bolnikov je potrebno zdravljenje s temi zdravili nadaljevati več let. Začetni odmerek kortikosteroidov in pogostost dajanja sta odvisna od teže bolezni in prizadetosti organskih sistemov. Visoke odmerke oralnih ali intravenskih kortikosteroidov uporabljamo pri zdravljenju hude hemolitične anemije, prizadetosti centralnega živčnega sistema in hujši prizadetosti ledvic. Običajno pride do izboljšanja že v nekaj dneh po začetku zdravljenja s kortikosteroidi. Po začetni umiritvi bolezenskih simptomov odmerke kortikosteroidov znižujemo do najmanjšega odmerka, ob katerem bolezen ostane v umirjenem stanju. Nižanje odmerka kortikosteroidov mora biti postopno in ob tem večkrat opravljamo kontrolne preglede vključno z laboratorijskimi preiskavami, s katerimi spremljamo aktivnost bolezni.

Včasih želijo mladostniki prekiniti zdravljenje s kortikosteroidi ali zmanjšati ali povečati njihov dnevni odmerek; verjetno zaradi neželenih učinkov zdravil ali ker se bolje ali slabše počutijo. Pomembno je, da so otroci in njihovi starši seznanjeni z delovanjem kortikosteroidov in se zavedajo, da je prekinitev zdravljenja ali sprememba odmerka kortikosteroidov lahko nevarna. Telo namreč normalno proizvaja kortikosteroide (kortizon). Ko začnemo zdravljenje s kortikosteroidi, telo preneha s proizvodnjo lastnega kortizona v nadledvičnih žlezah, ki postanejo manj odzivne.

Če bolnik jemlje kortikosteroide dalj časa in potem zdravljenje naglo prekine, telo ni sposobno v kratkem času proizvesti dovolj kortizona. Posledica je lahko življenjsko nevarno pomanjkanje kortizona (adrenalna insuficienca). Poleg tega lahko prehitro zniževanje kortikosteroidov sproži nov zagon bolezni.

Ne-biološka imunosupresijska zdravila

V to skupino sodijo zdravila kot so azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil in ciklofosamid. Ta zdravila delujejo drugače kot kortikosteroidi

in zavirajo imunski odziv. Uporabljamo jih takrat, ko samo s kortikosteroidi ne moremo umiriti bolezni, poleg tega pa omogočajo zmanjšanje dnevnega odmerka kortikosteroidov in s tem zmanjšanje neželenih učinkov.

Mikofenolat mofetil in azatioprin sta na voljo v obliki tablet, ciklofosfamid pa lahko dajemo v obliki tablet ali intravenskih pulzov. Zdravljenje s ciklofosfamidom uporabljamo pri otrocih s hudo prizadetostjo s strani centralnega živčnega sistema. Metotreksat dajemo v obliki tablet ali podkožnih injekcij.

Biološka zdravila

Biološka zdravila delujejo tako, da zavirajo produkcijo avtoprotiteles ali učinek določene molekule. Eno izmed bioloških zdravil je rituksimab, ki se večinoma uporablja takrat, ko s standardnimi imunosupresijskimi zdravili ne dosežemo umiritve bolezni. Belimumab je biološko zdravilo, usmerjeno proti celicam B, ki proizvajajo protitelesa. To zdravilo je bilo že odobreno za zdravljenje SLE pri odraslih bolnikih. Pri otrocih in mladostnikih s SLE biološka zdravila zaenkrat uporabljamo samo poskusno.

Raziskovanje na področju avtoimunskih bolezni in posebej na področju SLE je zelo intenzivno. V prihodnosti želimo bolj natančno spoznati mehanizme vnetja in avtoimunskega odziva, da bi lahko proizvedli bolj usmerjena zdravila, s katerimi ne bi zavrli celotnega imunskega sistema. Trenutno poteka več kliničnih raziskav z novimi zdravili pri bolnikih s SLE. Z omenjenimi raziskavami novih zdravil pričakujemo, da bomo bolje razumeli mehanizme SLE pri otrocih in pričakujemo, da bodo nova spoznanja še dodatno izboljšala prognozo otrok s SLE.

2.5 Kakšni so neželeni učinki zdravil?

Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju SLE so zelo učinkovita pri zdravljenju simptomov in znakov bolezni, vendar lahko kot vsa ostala zdravila povzročijo različne neželene učinke (natančen opis neželenih učinkov je naveden v posebnem poglavju o zdravilih).

NSAR lahko povzročijo bolečine v trebuhu (bolniki jih morajo jemati po obroku), nagnjenost h krvavitvam in redko spremembe v funkciji ledvic ali jeter. Zdravila proti malariji lahko povzročijo spremembe v očesni mrežnici, zato morajo bolniki opravljati redne kontrolne preglede pri

okulistu (oftalmologu).

Kortikosteroidi lahko povzročijo različne kratkoročne in dolgoročne neželene učinke. Tveganje za nastanek neželenih učinkov je večje pri uporabi večjih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju. Glavni neželeni učinki kortikosteroidov so: Spremenjen zunanji izgled (npr. dvig telesne teže, okrogel obraz, prekomerna poraščenost, spremembe na koži kot so strije, akne in nagnjenost k podplutbam). Prekomeren porast telesne teže lahko preprečimo z ustrežno nizkokalorično dietno prehrano in telesno aktivnostjo. Večje tveganje za okužbe, predvsem tuberkulozo in norice. Če otrok, ki jemlje kortikosteroide pride v stik z noricami, je potrebno takoj obvestiti zdravnika. V primeru, če otrok še ni prebolel noric, mora dobiti zaščito z aplikacijo protiteles proti noricam (pasivna imunizacija). Težave z želodcem in zgaga. Zaradi teh težav je včasih potrebno zaščitno zdravljenje z zdravili proti želodčni razjedi. Zastoj v rasti Manj pogosti neželeni učinki so: Visok krvni tlak Mišična slabost (otroci imajo težave pri hoji po stopnicah ali pri vstajanju s stola). Motnje v presnovi glukoze, predvsem če so otroci genetsko nagnjeni za razvoj sladkorne bolezni. Motnje v čustvovanju, vključno z depresijo in nihanjem razpoloženja. Težave s strani oči, kot so siva mrena (katarakta) in glavkom. Zmanjšanje kostne gostote (osteoporoza). Ta neželeni učinek lahko zmanjšamo z rednimi vajami, z dietno prehrano bogato s kalcijem in z dodatkom kalcija in vitamina D v obliki tablet. S temi preventivnimi ukrepi moramo začeti takoj ob uvedbi zdravljenja z visokimi odmerki kortikosteroidov. Pomembno je poudariti, da je večina neželenih učinkov kortikosteroidov prehodnih in postopno izzvenijo, ko zmanjšujemo odmerek, ali ko prekinemo zdravljenje. Imunosupresijska zdravila imajo prav tako lahko resne neželene učinke. Natančen opis neželenih učinkov imunosupresijskih zdravil je naveden v posebnem poglavju o zdravilih.

2.6 Kako dolgo traja zdravljenje?

Zdravljenje traja tako dolgo, dokler traja bolezen. Večina otrok mora redno prejemati kortikosteroide še več let po začetku bolezni. Dolgotrajno jemanje nizkih, vzdrževalnih odmerkov kortikosteroidov zmanjša verjetnost za ponoven zagon bolezni in omogoča nadzor nad boleznijo. Pri večini bolnikov je boljše nadaljevati zdravljenje z nizkimi odmerki kortikosteroidov, kot pa tvegati morebiten ponoven zagon.

Vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki kortikosteroidov ima malo in večinoma blage neželene učinke.

2.7 Kaj pa alternativno/komplementarno zdravljenje?

Obstaja več vrst alternativnega in komplementarnega zdravljenja, kar lahko zbega bolnike in njihove družine. Dobro premislite možna tveganja in potencialne koristi teh terapij, ker ne obstajajo dokazi o njihovi uspešnosti, ob tem pa so te terapije drage in predstavljajo časovno obremenitev tako za otroka, kot za družino. Če želite poskusiti komplementarno in alternativno zdravljenje, priporočamo, da se prej posvetujete z lečečim pediatričnim revmatologom. Nekatere tovrstne terapije namreč lahko povzročijo težave ob sočasnem zdravljenju s konvencionalnimi zdravili. Večina zdravnikov sicer ne nasprotuje alternativnim oblikam zdravljenja, če upoštevate njihova navodila. Predvsem je pomembno, da ne prenehate z jemanjem predpisanih zdravil. Nagla prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi lahko pri bolniku z aktivno boleznijo povzroči resnejše težave.

2.8 Kakšni kontrolni pregledi so potrebni?

Za spremljanje aktivnosti bolezni so potrebni redni kontrolni pregledi, da lahko zgodaj odkrijemo morebitno poslabšanje stanja ali nove zaplete. Običajno morajo otroci s SLE opraviti kontrolni pregled pri revmatologu vsaj enkrat na 3 mesece. Glede na otrokovo stanje so lahko potrebni pregledi pri ostalih specialistih: pediatrični dermatology pri prizadetosti kože, pediatrični hematolog pri boleznih krvi, ali pediatrični nefrolog pri prizadetosti ledvic. Pri celostni obravnavi otroka s SLE sodelujejo tudi socialni delavci, psihologi, dietetiki in ostali zdravstveni sodelavci.

Otroci s SLE morajo imeti redne kontrole krvnega tlaka, preglede urina, števila krvnih celic, vrednosti krvnega sladkorja, teste strjevanja krvi in preiskave vrednosti komplementa in protiteles proti dvojnoverižni DNA. Kontrolni pregledi krvi so potrebni tudi za spremljanje neželenih učinkov imunosupresijskih zdravil, ki lahko znižajo proizvodnjo krvnih celic v kostnem mozgu.

2.9 Kako dolgo traja bolezen?

Kot je navedeno zgoraj, zaenkrat ne poznamo zdravila, s katerim bi lahko pozdravili SLE. Če bolnik redno prejema zdravila, ki jih je predpisal pediatrični revmatolog, so lahko simptomi in znaki bolezni minimalni, ali pa celo povsem izzvenijo. Bolezen ima lahko kadarkoli nov zagon, ki je lahko povezan s prenehanjem jemanja zdravil, okužbami, stresnimi dejavniki ali izpostavljenostjo sončnim žarkom. Pogosto je zelo težko oceniti, kako bo bolezen potekala pri posameznem bolniku.

2.10 Kakšna je dolgoročna prognoza bolezni?

Prognoza otrok s SLE se je izrazito izboljšala po uvedbi zgodnjega in dolgotrajnega zdravljenja s hidroklorokinom, kortikosteroidi in imunosupresivnimi zdravili. Veliko otrok s SLE lahko živi skoraj normalno življenje. Po drugi strani je bolezen lahko tudi zelo huda, življenje ogrožajoča in se nadaljuje še v odrasli dobi.

Prognoza SLE v otroštvu je odvisna od prizadetosti notranjih organov. Otroci s hudo prizadetostjo ledvic ali centralnega živčnega sistema potrebujejo agresivno zdravljenje. Obratno otroci z blagim kožnim izpuščajem in vnetjem sklepov potrebujejo manj agresivno zdravljenje za nadzor nad boleznijo. Prognozo za posameznega otroka je zelo težko napovedati.

2.11 Ali je možna popolna ozdravitev?

Če SLE zgodaj prepoznamo in ga ustrezno zdravimo, večinoma pride do umiritve bolezni in remisije (odsotnost vseh znakov in simptomov SLE). Kot smo že omenili zgoraj pa je SLE nepredvidljiva, dolgotrajna bolezen in otroci s SLE morajo redno jemati zdravila in ostati pod nadzorom zdravnikov. Ko otrok s SLE odraste, je potrebno nadaljnje vodenje bolezni pri internistu revmatologu.