Krista Lundelin
LT, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri
Sisätautien poliklinikka, TYKS

Systeeminen lupus erytematosus

Systeeminen lupus erytematosus (SLE) on harvinaissairaus. Monilla eri aloilla työskentelevät lääkärit kuitenkin kohtaavat SLE potilaita, koska sairaudella on lukuisia ilmenemismuotoja. SLE on autoimmuunisairaus, jossa elimistön puolustusjärjestelmä erehtyy ja tuottaa autovasta-aineita ja immunokomplekseja omia kudoksia vastaan aiheuttaen tulehdusta. Sen kliininen kuva on vaihteleva ja sairaus saattaa ilmetä yhdessä tai useissa elinjärjestelmissä samanaikaisesti. Ihon, munuaisten, nivelten, verenkuvan ja hermoston muutokset ovat tyypillisimpiä. Sairauden kulku on krooninen ja aaltoileva. SLE on yleisin naisilla ja ei-valkoisella väestöllä. Sen heterogeenisuus hankaloittaa ja viivästyttää diagnoosia. SLE:n hoito tähtää sairauden aktiivisuuden vähentämiseen ja siihen pyritään immunomoduloivalla ja immunosupressiivisella hoidolla. Hoidon valintaa ohjaa sairastunut kohde-elin. SLE:n hoito on kehittynyt, mutta sairaus aiheuttaa edelleen huomattavaa haittaa ja lyhentää elinikää.

Johdanto

Tyyppiesimerkki SLE potilaasta on nuori nainen, jolla on kuumetta, väsymystä, useiden nivelten kipuja, ihomuutoksia ja positiiviset tumavasta-aineet. SLE on yleisin naisilla (9:1). Heillä tauti puhkeaa useimmiten hedelmällisten vuosien tai menopaussin tienoilla. Suomessa taudin ilmaantuvuus aikuisilla on 1,7-3,8/100 000 henkilöä/vuosi (1). SLE on yleisempi ja vakavampi tummaihoisilla potilailla.

Lukuisat geenit yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttavat taudin syntyyn. Tupakointi, hormonaaliset syyt, UV-valo ja virusinfektiot on yhdistetty SLE:n puhkeamiseen ja aktiivisuuteen (2).

> ” Huolimatta hoitojen kehittymisestä SLE:n liittyy edelleen kuolleisuuden lisääntyminen.

Diagnoosi

SLE:n multisysteemisen luonteen vuoksi on tärkeää, että SLE:tä epäiltäessä anamneesi on systemaattinen ja kattava (taulukko 1). Diagnoosi perustuu tyypilliseen taudinkuvaan, status- ja laboratoriolöydöksiin sekä autovasta-aineiden määritykseen ja se tehdään yleensä erikoissairaanhoidossa.

Luokittelukriteereitä (taulukko 3) voidaan käyttää diagnostiikan tukena ja apuna taudin erottelemiseksi muista autoimmuunisidekudossairauksista.

Ennuste

Huolimatta hoitojen kehittymisestä SLE:n liittyy edelleen kuolleisuuden lisääntyminen. Elossaoloennuste viiden vuoden kuluttua sairastumisesta on 95 %, 91 % 10 vuoden, 85 % 15 vuoden ja 78 % 20 vuoden kuluttua (3). Kuolemat sairauden alkuvaiheissa liittyvät usein aktiiviseen sairauteen ja infektioihin. Myöhemmin kuolemat liittyvät useimmiten sydän- ja verisuonisairauksiin, sairauden aiheuttamiin vaurioihin ja käytettyihin kortikosteroidi hoitoihin. Ainakin 10 prosentilla lupusnefriittiä sairastavista potilaista kehittyy loppuvaiheen munuaissairaus, johon liittyy elämänlaadun lasku ja suurentunut kuolleisuus (4).

Hoito

Kaikille SLE potilaille yhteisten hoitolinjojen (taulukko 2, mukaeltu viitteen 2 pohjalta) lisäksi valittu lääkehoito ohjautuu sairastuneen elimen mukaisesti. Hoidon tavoitteena on taudin saaminen remissioon

Taulukko 1. Esimerkkejä systeemisen lupus erytematosuksen ilmenemismuodoista

Elinjärjestelmä	Oireet
Tuki- ja liikuntaelimet (85%)	Nivelkivut (yleisin), lihaskivut, tenosynoviitit Artriitti: yleensä symmetrinen, intermitentti, ei-erosioiva oligoartriitti, joka tyypyllisimmin affisoi käsiä, ranteita ja polvia. Jaccoudin artropatia
Iho (70%)	Epäspesifit: diffuusi, ei arpeuttava pälvikaljuisuus, suun ja nenänielun aftat, valoherkkyys Akuutti: kasvojen perhosihottuma Subakuutti: makulopapulaarinen lupus Krooninen: keskeltä arpeutuva diskoidi lupus Muut: livedo reticularis, telangectasiat, Raynaudin oire
Yleisoireet (70%)	Väsymys, kuume, ruokahaluttomuus, adenopatiat, splenomegalia
Hematologiset (35%)	Anemia: tulehdukseen, vuotoon, munuaisen vajaatoimintaan tai lääkityksiin liittyvä, harvoin autoimmuuni hemolyyttinen Leukopenia: tyypillisesti lymfopenia, mutta myös neutropenia Trombopenia
Neurologiset (20%)	Päänsärky ja lievä kognition lasku, delirium, psykoosi, kouristukset, polyneuropatia, aivohermolöydökset, demyeloiva oireyhtymä, aseptinen meningiitti jne
Ruuansulatuskanava (50%)	Epäspesifit: pahoinvointi, vatsakipu, ripuli; vatsakalvon tulehdus, ruokatorven oireet, vatsahaava, haima- ja maksatulehdus, suoliliepeen vaskuliitti ja tromboosi jne
Sydän- ja keuhko-oireet (40%)	Keuhko- ja sydänpussitulehdus, ateroskleroottinen sydänsairaus. Sydämen johtumis- ja rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, endokardiitti, sydämen läppien toimintahäiriöt
Silmät (33%)	Kuivasilmäisyys, retinopatia, retinan vaskuliitti jne
Munuaiset (20%)	Proteinuria, mikrohematuria, virtsan punasolulieriöt, akuutti munuaisten vajaatoiminta Lupus nefriitti: 10% taudin alkuvaiheessa, määrittelee ensisijaisesti taudin vaikeusasteen

Taulukko 2 Kaikkien SLE potilaiden hoidon yhteisiä suuntaviivoja

Hydroksiklorokiini
- Kaikille potilaille jos vasta-aihetta ei ole
- Säännölliset silmätarkastaukset

Ultraviolettivalolta suojautuminen
- Suoran auringonvalon välttäminen ja aurinkovoiteen käyttö

Kardiovaskulaariterveys ja tupakoinnin lopettaminen
- Painonhallinta, tupakoinnin lopettaminen, liikunta
- Riskitekijöiden aktiivinen hoito

Rokotukset
- Rokotustilanne kartoitetaan ennen immunosupressiivisen lääkityksen aloitusta
- Influenssa rokote vuosittain
- Harkitaan HPV ja herpes zoster rokotteita

Luuterveys
- Luuntiheysmittaukset jos glukokortikoidilääkitys käytössä
- D-vitamiinilisä

Fibromyalgia
- Fibromyalgian hoito

Lisääntymisterveys
- Ehkäisyn ja raskauksien suunnittelu
- Raskauden aikainen hoito

Antifosfolipidi oireyhtymä
- Antifosfolipidivasta-aineiden seulonta kaikilta potilailta
- Jos positiiviset mutta tromboottista tapahtumaa ei ole ollut matala-annos aspiriinin ja hydroksiklorokiinin yhdistelmää voidaan käyttää primaariprofylaksiana
- Antifosfolipidi oireyhtymän pitkäaikainen hoito warfariinilla

tai ainakin matalaan aktiivisuustasoon ja elinvaurioiden ehkäisy, joka johtaa elämänlaadun ja elinajan ennusteen paranemiseen (5,6). Tärkeää on lääkkeiden haittavaikutusten minimointi.

Riippumatta kohde-elimestä hydroksiklorokiinia suositellaan kaikille potilailla sairauden alusta asti, jos vatsa-aiheita ei ole (lähinnä retinopatia). Hydroksiklorokiini vähentää pahenemisvaiheita ja kohdeelinvauriota. Siitä on hyötyä kardiovaskulaarikomplikaatioiden ehkäisyssä ja se lisää elinaikaa (7). Yksinään se ei kuitenkaan ole useimmille potilaille riittävä hoito.

Lääkehoidon tehostaminen suunnitellaan yksilöllisesti. Monet potilaat tarvitsevat glukokortikoideja, mutta hoitojaksot pyritään pitämään lyhyinä ja annokset mahdollisimman matalina. Usein tarvitaan glukokortikoidiannosta säästävää imunosupressiivista lääkitystä kuten metotreksaattia, atsatiopriiniä, belimumabia tai anifrolumabia.

Vaikeissa sairauden muodoissa tarvitaan aluksi vahvasti immunosupressoivaa induktiohoitoa, kuten pulssisteroideja, ja jatkohoitoa yhdessä muiden lääkkeiden kuten mykofenolaatin, syklofosfamidin, rituximabin tai kalsineuriinin estäjien kanssa (6).

SLE lisää äidin ja sikiön riskiä raskauden aikana. Sekä äidin että lapsen ennuste paranevat jos sairaus on ollut rauhallinen ainakin kuusi kuukautta ennen raskauden alkua. Raskauden aikana tarvitaan moniammatillista, hoitosuositusten mukaista

Taulukko 3. SLE:n luokittelukriteerit EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/the American College of Rheumatoly) 2019

Kliiniset osa-alueet	Pisteet	Immunologiset osa-alueet	Pisteet
Yleisoireet		**Antifosfolipidi vasta-aineet**	
Kuume	2	Antikardiolipiini IgG > 40 tai beta2-göykoproteiini-1-IgG > 40 yks tai lupusantikoagulantti pos	2
Hematologiset löydökset		**Komplementtilöydökset**	
Leukopenia	3	Pieni C3- tai C4-pitoisuus	3
Trombosytopenia	4	pienet c3 ja C4-pitoisuudet	4
Autoimmuuni hemolyysi	4		
Neuropsykiatriset löydökset		**Erittäin spesifiset vasta-aineet**	
Delirium	2	dsDNA-vasta-aineita	6
Psykoosi	3	Sm-vasta-aineita	6
Epileptinen kohtaus	5		
Iholöydökset			
Ei-arpeuttava alopesia	2		
Suuhaavaumat	2		
Subakuutti kutaani tai diskoidi lupus	4		
Akuutti kutaani lupus	6		
Serosiitit			
Keuhko- tai sydänpussin nestekertymä	5		
Akuutti perikardiitti	6		
Nivellöydökset			
Niveltulehdus > 2 nivelessä tai arkuus > 2 nivelessä ja > 30 min kestävä aamujäykkyys	6		
Munuaislöydökset			
Proteinuria > 0,5 g/24 tuntia	4		
Luokan II tai V lupusnefriitti	8		
Luokan III tai IV lupusnefriitti	10		

Luokittelun periaatteet
Potilaalla tulee olla tumavasta-aineita > 1:80 titterillä (Hep2- tai vastaavalla testillä)
Löydöksiä ei selitä muu sairaus
Kriteerin esiintyminen lasketaan mukaan vain yhdessä kohdassa saman osa-alueen sisällä, mukaan lasketaan suurimmat pisteet
Mukana tulee olla pisteitä vähintään yhdeltä kliiniseltä osa-alueelta
Luokittelukriteerit täyttyvät, jos potilas saa lisäksi > 10 pistettä

sairauden tiivistä seurantaa ja hoitoa (8). Hydroksiklorokiinihoitoa jatketaan raskauden ja imetyksen ajan.

SLE:n monimuotoisuus haastaa uusien hoitojen kehittämistä. SLE lääketutkimukset eivät ole olleet samanlaista voittokulkua kuin joissain muissa reumasairauksissa. Hyvin erilaisiin vaikutusmekanismeihin perustuvia uusia lääkkeitä, kuten anifrolumab ja voclosopriini, on kuitenkin viime vuosina saatu SLE potilaiden käyttöön. Vaikeita, hoidolle resitenssejä tapauksia on hoidettu kantasolusiirroilla ja varhaisissa tutkimuksissa CAR-T soluhoidolla on päästy lääkkeettömään remissioon (9). SLE:n hoidossa on edelleen lukuisia haasteita, mutta nykyään sairauden patogeneesi tunnetaan paremmin, sairaus voidaan tunnistaa aiemmin ja käytössä on entistä tehokkaampia ja turvallisempia lääkehoitoja.

Kirjallisuutta

1. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, el al. Incidence of systemic lupus erythematosus in Finland, 2000-2007, a nationwide study. Clin Exp Rheumatol 2014; 32:953-5.
2. Durcan L, O´Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet 2019; 393:2332-43.
3. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 2006; 85:147-56.
4. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology 2016; 55:252–62.
5. Fanouririakis A, Kostapoulou M, Alumno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78:736-745.
6. Fanoiriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2021; 80:14-25.
7. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann Rheum Dis 2007; 66:1168-72.
8. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospolipid syndrome. Ann Rheum Dis 2017; 76:476.
9. Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D et al. Anti-CD19 CAT T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nature medicine 2022; 28:2124-2132