

# Systemisk Lupus Erythematosus

En utmaning för både specialister och allmänläkare

*Lars Rönnblom*

*Seniorprofessor*

Institutionen för Medicinska Vetenskaper

Uppsala universitet

Uppsala Akademiska sjukhus



Jäv

AstraZeneca

Bayer

UCB

Biogen

BMS

# SLE epidemiologi

Prevalens i Sverige	1:1500
Afroamerikaner, kvinnor	1:350
Incidens	5/100.000
Debut	15-50 år

# Varför är SLE en svår sjukdom för doktorn?

Sjukdomen är mycket heterogen i sin kliniska bild  
både vid debut och i det fortsatta förloppet

Symtomen kan vara diffusa där allmänsymtom dominerar

Diagnostiska kriterier saknas  
vi har klassifikationskriterier (revideras ofta, senast 2019)

Behandlingssvaret varierar och är svårt att förutsäga

Många patienter får CNS påverkan – problem med compliance

# Klinik

## Allmänna manifestationer

- Fatigue
- Subfebrilitet
- Ledvärk
- Muskelvärk
- Sjukdomskänsla



**Ofta beskriver patienten symtom som vid långdragen influensa som inte vill gå över**

# Klinik SLE –leta fynd och fråga pat

## Hud (70%)

- Fjärilsexanthem
- Diskoid lupus
- Solkänslighet
- Sår mun och näsa
- Alopecia areata

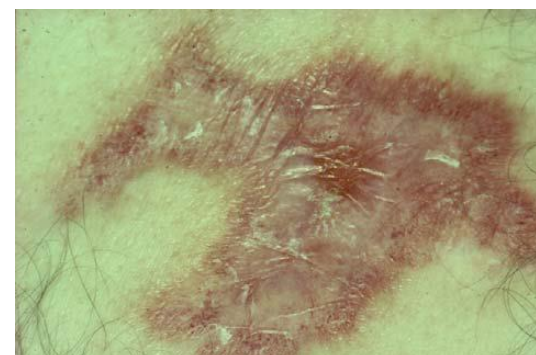
Fjärilsexanthem



Alopecia areata



Subakut kutan LE



Diskoid lupus med ärrbildning



Sår i gommen

# Klinik

- Artriter (80%)
  - Icke erosiv, vanligt debutsymtom
- Serositer (Pleurit/Perikardit) (40%)
  - Kolla tidigare sjukhistoria
- Lungemboli/djup ventrombos (fosfolipidantikroppar) (15%)
  - Missfall
- Libman-Sacks endokardit (fosfolipidantikroppar)



Artriter

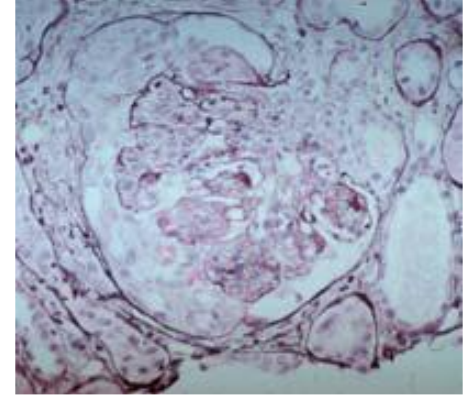


Libman-Sacks endokardit

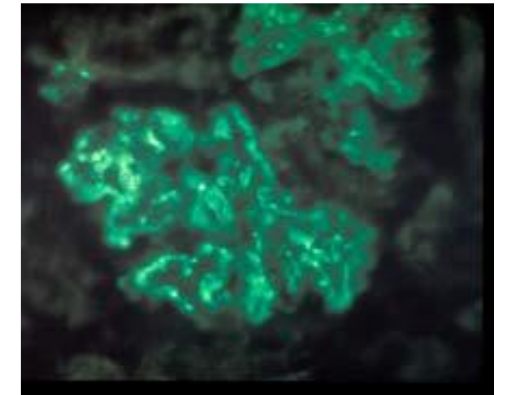
# Klinik

## Glomerulonefrit (35%)

- Ofta vid diagnos eller under de första åren
- Inga symtom initialt
- U-sticka (vid utredning + vid återbesök)
- Njurbiopsi



Glomerulonefrit vid SLE



Immunkomplex i glomeruli

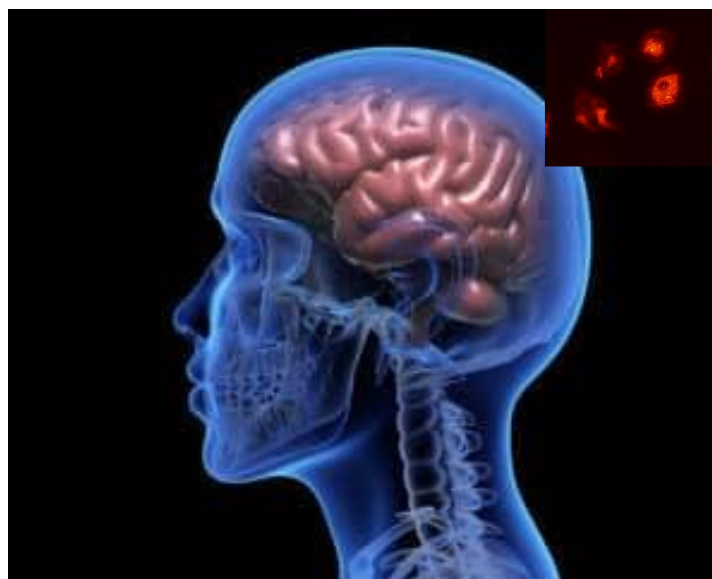


# Klinik

## Nervsystemet

- Psykos
- Kramper
- Stroke (10%)
- Huvudvärk
- Kognitiv dysfunktion
  - 50%

} 10%



# Klinik

## Andra manifestationer

- Raynaud
- Myosit
- Vaskulit
- Autoimmun hepatit
- Mononeuriter
- Siccasymtom (sekundär Sjögren)



# Lab fynd

ANA	pos 98 %, prediktivt värde 11%
dsDNA	pos hos 60%, hög specificitet, kopplat till sjd aktivitet
SR	normal hos 50%
CRP	normal, om > 60 mg/l misstänk infekt, serosit, artrit el komplikation
Leukopeni	50%
Anemi	30%
RF+	20%

# Diagnos SLE ställs när man har

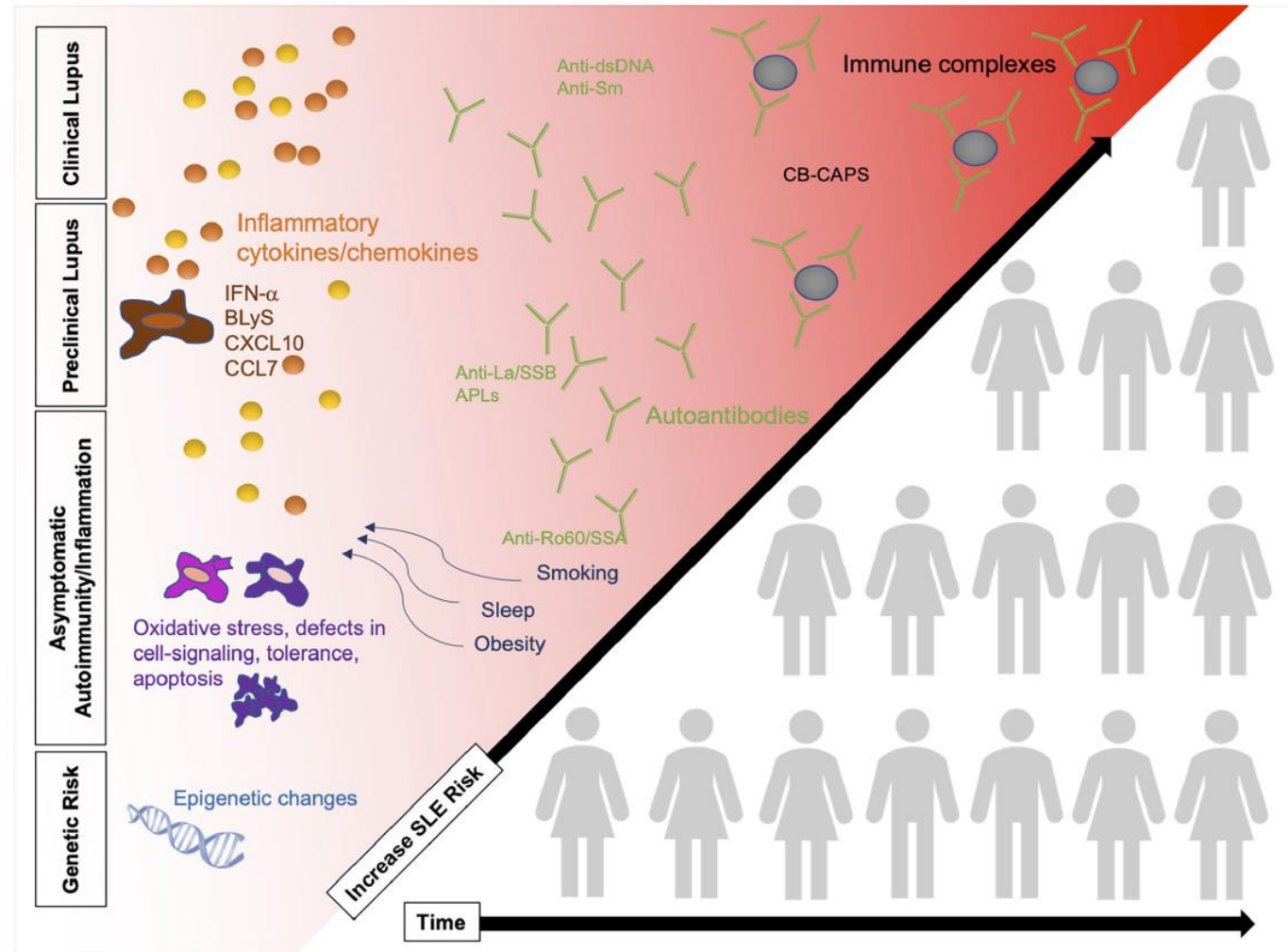
Typisk autoimmune serologi (ANA)

Tecken på systemsjukdom med engagemang av minst två organsystem

Frånvaro av bättre diagnosalternativ

# Etiopatogenes

# Varför drabbas en individ av SLE?



# Genetik

Kvinnligt kön                      K/M = 9/1

Familjär förekomst              ~10%

Monozygot konkordans            ~25%

Vanligare hos icke-Europeer, svårare sjukdom

# Genetik

Idag > 300 gener robust associerade till SLE

1. Ovanliga genvarianter med stort genomslag  
komplementdefekter (C1q), TREX1
2. Vanliga genvarianter (>1%) med litet genomslag  
GWAS, gener inom olika signalvägar
3. Kopietalsvariation, epigenetik, reglerande element



# Några praktiska konsekvenser

1. Ökar förståelsen av vilka signalvägar som är viktiga i sjukdomsprocessen
2. Hjälper oss att förklara sjukdomens heterogena klinik
3. Ger uppslag till ny terapi
4. Kan förklara varför traditionell behandling inte fungerar som förväntat

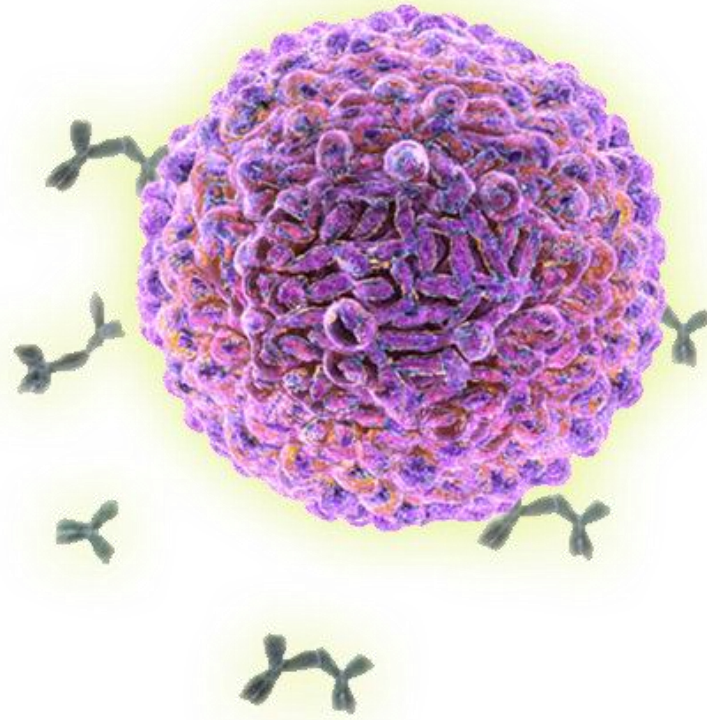
# Miljöfaktorer

Sol	UV-ljus (290-320 nm)
Virus	Flera olika virus, (EBV)
Läkemedel	Hydralazin, östrogen, sulfa IFN- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$
Föda	Alfa-alfa groddar - alkohol +
Övrigt	Rökning

Immunologi

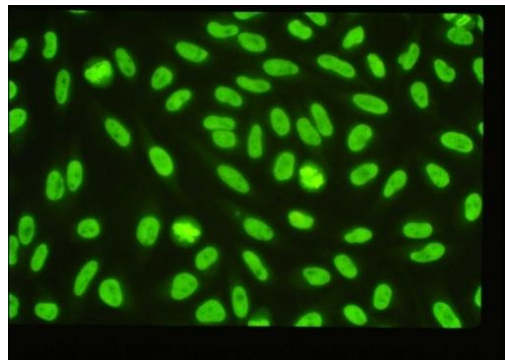
# Immunologi

B-cells aktivering med ca 100 olika autoantikroppar  
specificitet mot antigen som genereras vid apoptos

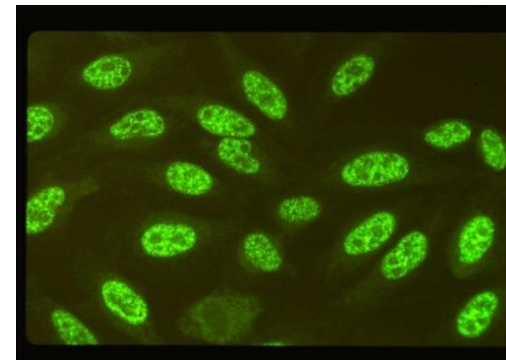


# Antinukleära antikroppar (ANA)

- Stor grupp antikroppar riktade mot olika kärnantigen
- SLE 98% positiv ANA
- Positiv ANA ses också vid andra systemsjukdomar
- Olika mönster



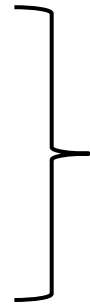
Homogent mönster



Kornigt mönster

# Autoantikroppar vid SLE

- ANA (98%)
- dsDNA (60%)
- Sm (14%)
- SSA (40%)
- SSB (20%)
- RNP (25%)

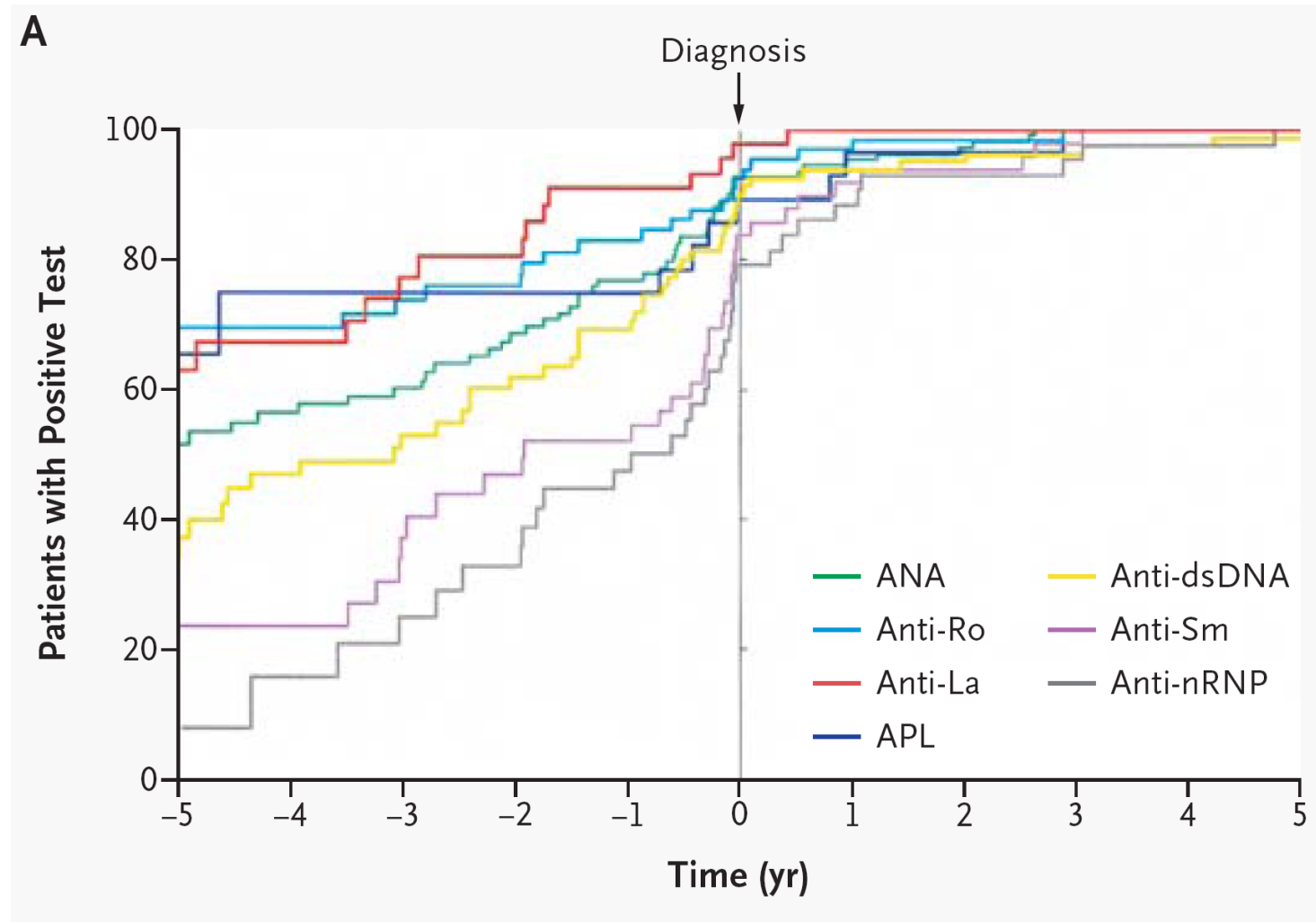


Ingår i klassifikationskriterier  
för SLE



ANA = antinukleära antikroppar, dsDNA = antikroppar mot dubbelsträngat DNA, Sm = anti-Smith antikroppar, SSA/B = anti Sjögren Syndrom A/B antikroppar, RNP = antikroppar mot nukleärt ribonukleoprotein.

# Autoantikroppar uppträder långt innan klinisk sjuk debut



# Immunologi

B-cells aktivering med ca 100 olika autoantikroppar  
specificitet mot antigen som genereras vid apoptos

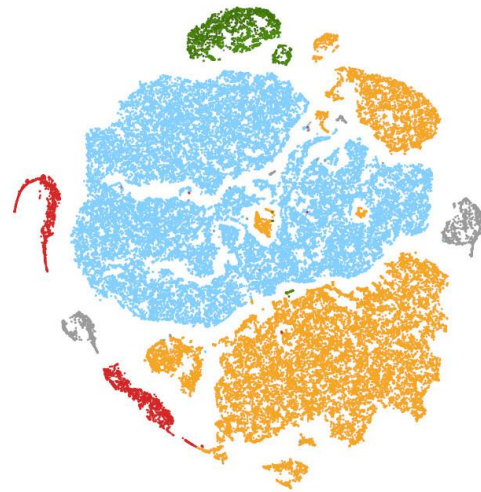
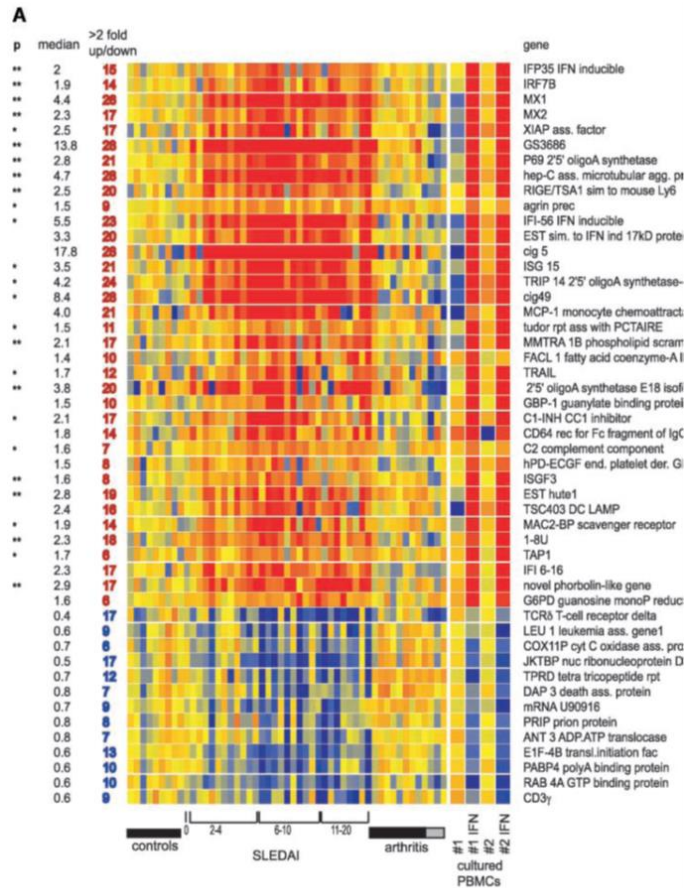
T-cellerna hyperreaktiva, defekt reglering

Monocyter/Makrofager har defekt clearance av  
apoptotiskt cellmaterial

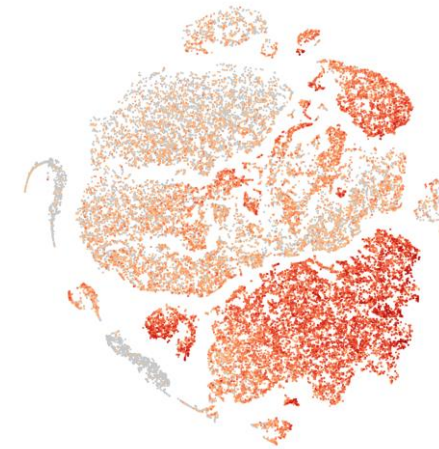
Ökad produktion av flera cytokiner, ffa IFN- $\alpha$ , BLyS, TNF- $\alpha$   
IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-21



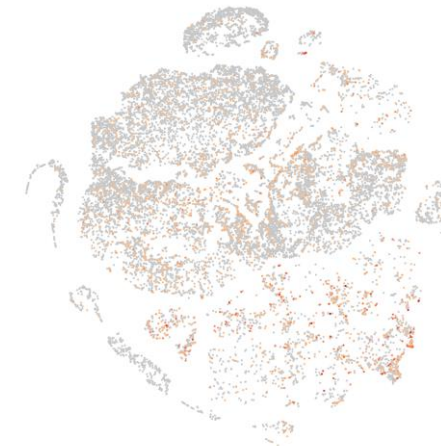
# SLE patienter har en IFN- $\alpha$ signatur



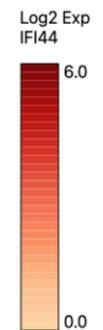
Genuttryck hos enskilda blodceller



SLE patient

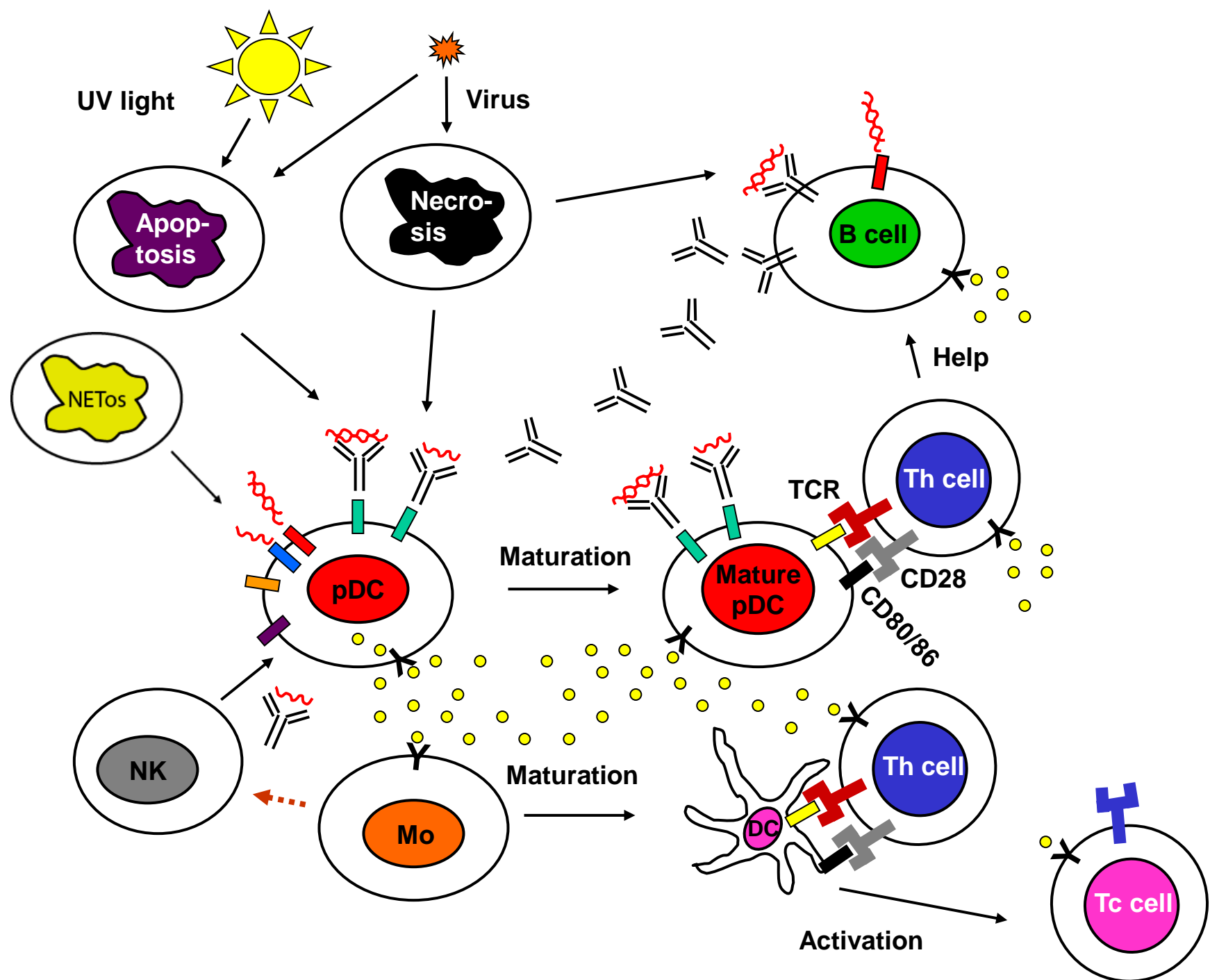


Frisk person



# Hur går detta till?

Etiopathogenes



# Konsekvenser

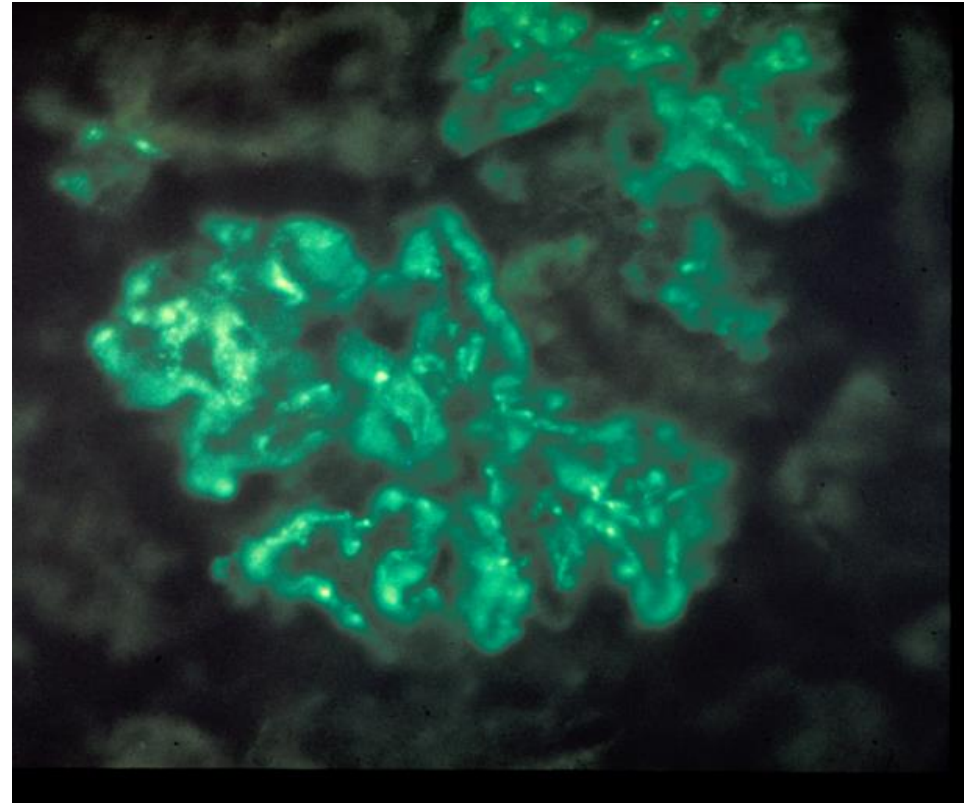
Immunkomplexbildning

Komplementkonsumtion

Vävnadsdeposition

Inflammation, destruktio

Organsvikt



# Konsekvenser

Immunkomplexbildning

Fri antikropp

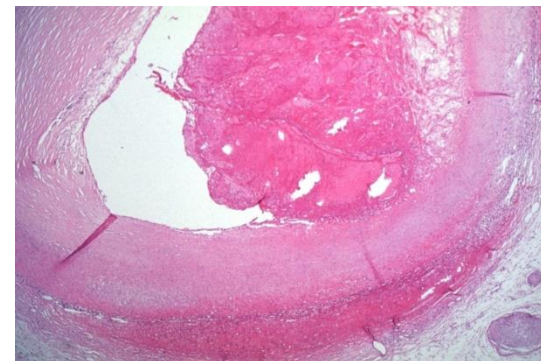
Komplementkonsumtion

Vävnadsdeposition  
Inflammation, destruktion

Bindning till protein  
Störd funktion

Organsvikt

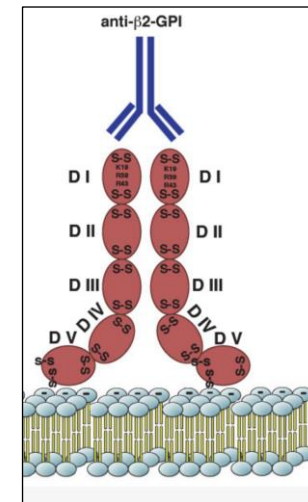
Fysiologisk konsekvens



# Antifosfolipidsyndrom (APS)

# Vad är APS?

- Autoantikroppar riktade mot fosfolipider och proteiner bundna till fosfolipider
- Antikroppar binder till  $\beta$ 2-glykoprotein I
- Aktiverar koagulationssystemet
- Trombosbildning

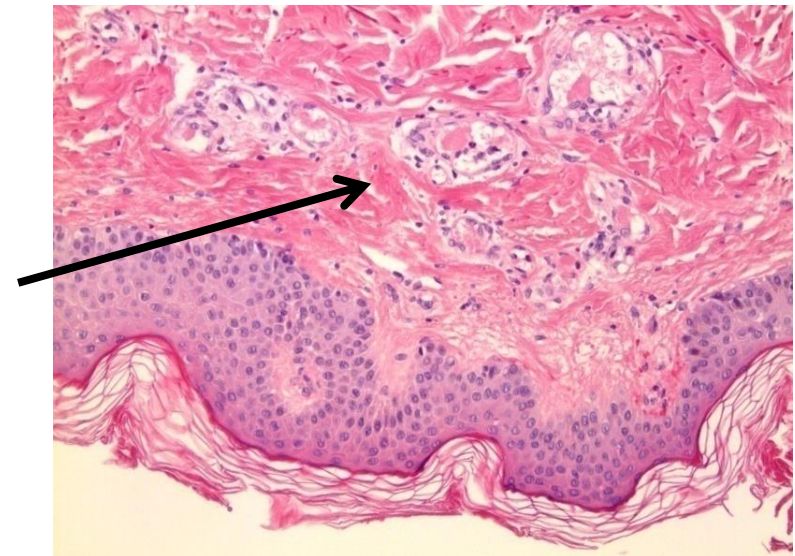


Anti- $\beta$ 2-GPI binder till proteinet  $\beta$ 2-GPI



# Antifosfolipidsyndrom (APS)

- Autoimmun systemsjukdom
  - Primär
  - Sekundär till SLE (20%)
- Tromboser i artärer och vener
  - Tänk på APS hos ung person utan uppenbar riskfaktor
- Missfall
- Spontant förlängd APTT
- Trombocytopeni





# Klinik APS

- Övriga manifestationer
  - Livedo retikularis
  - Migrän, epilepsi
  - Trombotisk mikroangiopati (TMA)
  - Trombocytopeni
  - Libman-Sachs endokardit



# Behandling SLE och APS

# Behandling I

- Information
  - Solskydd- högsta faktorn
  - Sulfapreparat - cave
  - P-piller med östrogen - cave
- Sluta röka
- Graviditet
  - Information om risker/möjligheter. Viktigt att pat är i remission
- Fysisk träning



# Behandling II

Organmanifestationer behandlas utifrån svårighetsgrad

## Läkemedel

Anti-malariamedel basterapi

Glukokortikosteroider

Cellhämmande läkemedel (azathioprine, mykofenolsyra)

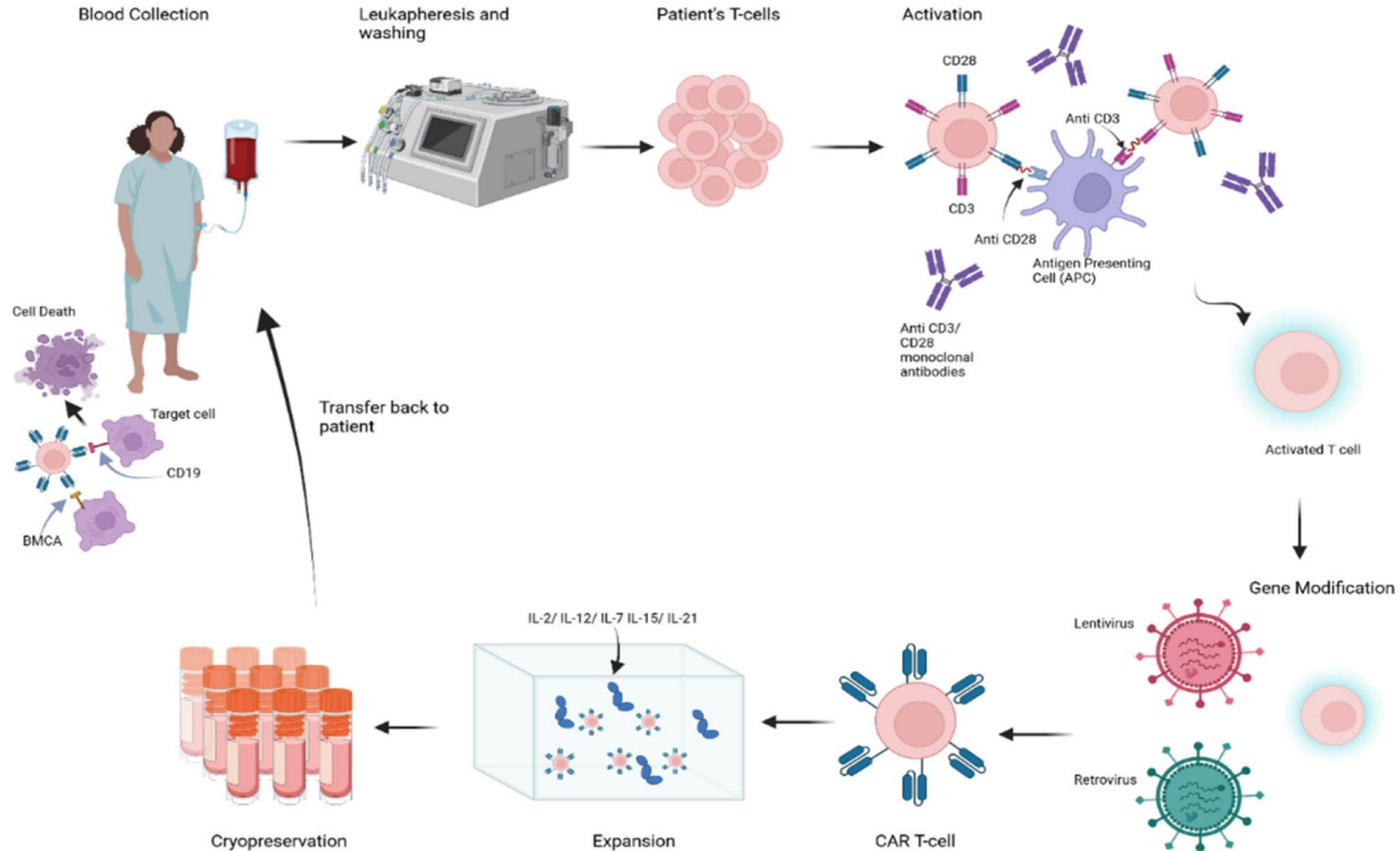
“Cellgifter” (cyklofosfamid)

Biologiska läkemedel (anti-interferon, anti-BLyS, anti-CD20)

Car-T-celler (chimär antigenreceptor)



# Car T-celler (chimeric antigen receptor)



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

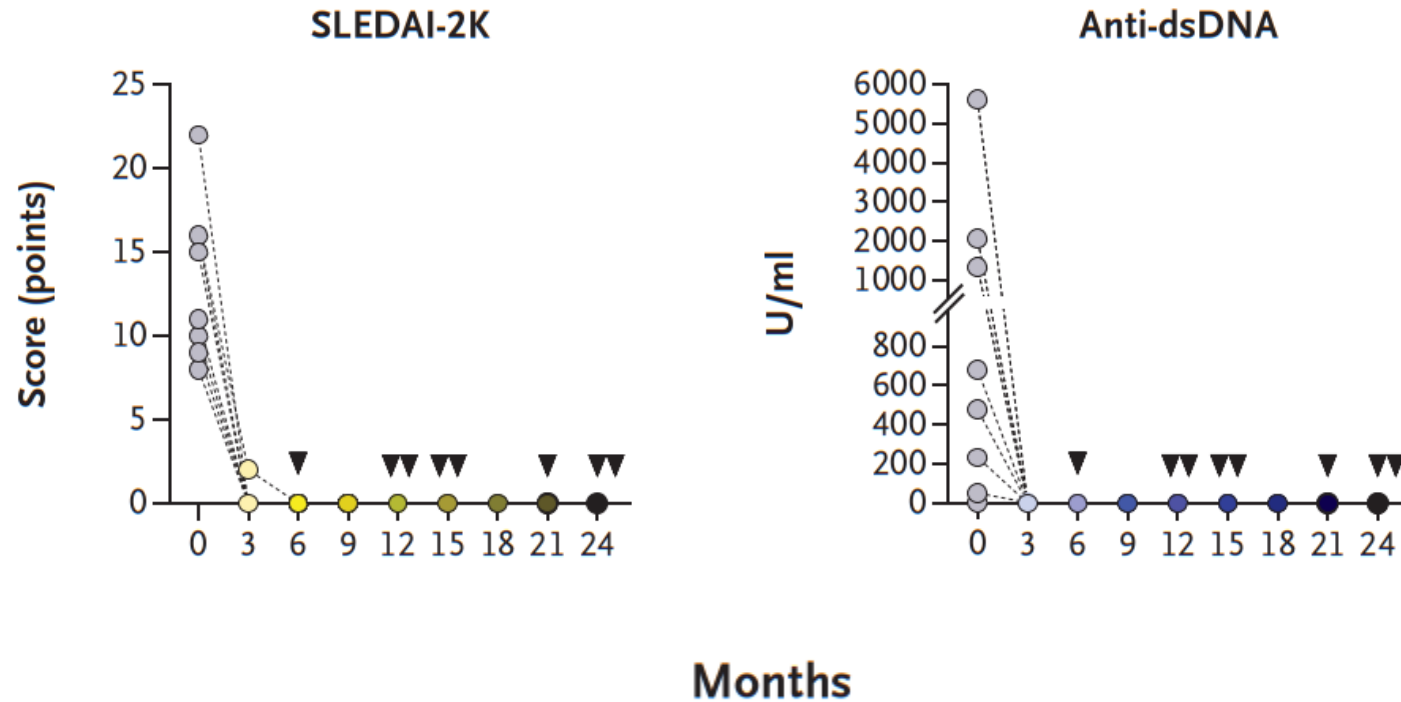
ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2024

VOL. 390 NO. 8

## CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-up

### B Long-Term Outcomes in Patients with SLE (N=8)



# Behandling i praktiken

- Mild sjukdom (hud och leder)
  - Hydroxiklorokin (Plaquenil®) (alla ska ha detta läkemedel)
  - Prednisolon 25-7,5 mg/d
- Medelsvår sjukdom (serosit, hemolytisk anemi)
  - Akut: prednisolon 30-40 mg/d, nedtrappning
  - Azatioprin (Imurel®)
  - Belimumab (Benlysta®) sc/iv
- Svår sjukdom (nefrit, CNS)
  - Akut Metylprednisolon (Solu-Medrol®) iv 3 d, sen prednisolon med nedtrappning
  - Cyklofosfamid (Sendoxan®) iv (induktionsbehandling)
  - Mykofenolsyra (Cellcept®)
  - Rituximab (Mabthera®) iv



39-årig kvinna med terapirefraktära hudutslag





39-årig kvinna med terapirefraktära hudutslag



Behandling med interferonblockad i 5 månader

# Behandling III

## **Beakta och behandla följande tillstånd**

Osteoporos – benspecifik beh, kalk och D-vitamintillskott

Hypertoni – särskilt vid njurpåverkan (ACE-hämmare)

Vaccinationer – ej levande vacciner, iö OK

Tänk på att SLE patienter ofta har läkemedel-  
överkänslighet, ibuprofen kan ge meningit

# Behandling APS

- Waran livslång behandling (ej DOAK)
- Ev. Hydroxiklorokin (Plaquenil®)
- Vid graviditet ges lågdos ASA o lågmolekylärt heparin



Undvik trombogena och kärlskadande faktorer:

rökning, P-piller, hypertoni, höga blodfetter, onödiga biopsier och kirurgi

# Uppföljning av SLE patienter

Uppföljning ska ske hos specialist i reumatologi eller kollega med särskild kunskap av sjukdomen

Åb intervall och provtagning anpassas efter sjukdomsaktivitet och organmanifestationer

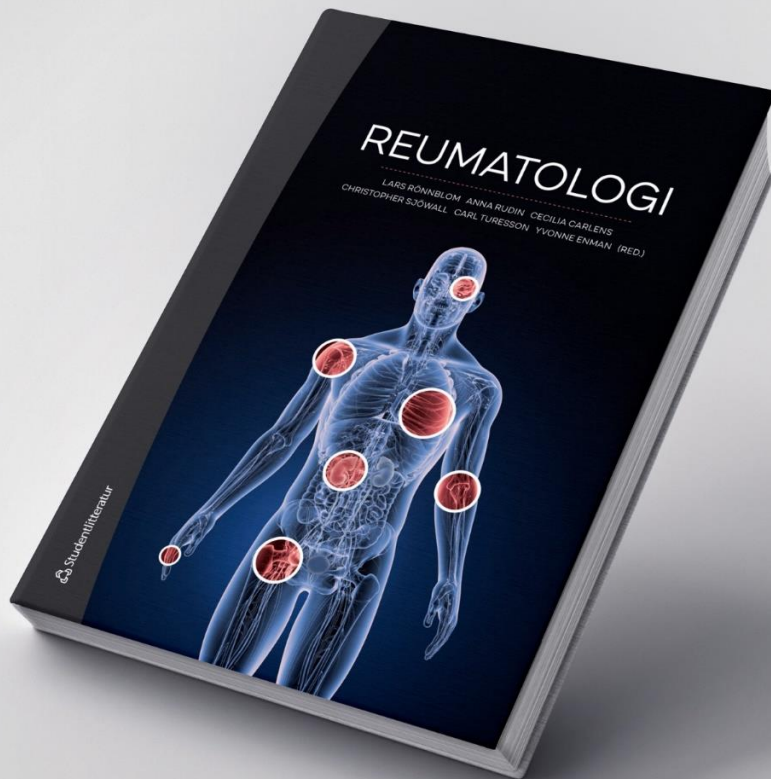
Viktigt att följa upp steroiddosen

Bevaka utvecklingen av eventuell organskada

# Prognos

- God prognos, 5-årsöverlevnaden 95%
- Risk för
  - Hjärt-kärlsjukdom (2-3 ggr ökad)
  - Infektioner
  - Osteoporos
  - Organskador (p.g.a. SLE och kortisonbiverkan)
  - Malignitet (lymfom)

Tack för uppmärksamheten



<https://riktlinjer.svenskreumatologi.se/riktlinjer-och-rekommendationer/riktlinjer-for-behandling-av-systemisk-lupus-erytematosus-sle/>