

# Úlfur, úlfur

Guðmundur Vignir Sigurðsson<sup>1</sup> kandídat, Ásgeir Haraldsson<sup>1,2,3</sup> læknir, Jón R. Kristinsson<sup>1,2,3</sup> læknir

## ÁGRIP

Rauðir úlfar (*Systemic lupus erythematosus*) er sjaldgæfur sjúkdómur í börnum og unglingum. Einkenni sjúkdómsins í börnum eru oft almenn og óljós í fyrstu. Því þarf læknum að hugkvæmast möguleikinn á rauðum úlfum án mikilla sértækra einkenna. Ákjósanlegt er að hefja meðferð sem fyrst til að koma í veg fyrir eða seinka alvarlegum fylgikvillum sjúkdómsins. Í þessu tilfelli verður farið yfir sjúkrasögu ungs drengs sem kom á bráðamóttöku Barnaspítala Hringins vegna liðverkja, eitlastækkana og slappleika. Farið verður meðal annars yfir faraldsfræði, greiningarskilmerki, meðferð og horfur barna sem greinast með rauða úlfa.

## Tilfelli

<sup>1</sup>Landspítala,  
<sup>2</sup>Barnspítala Hringins,  
Landspítala, <sup>3</sup>læknadeild  
Háskóli Íslands.

Sextán ára drengur af spænskum uppruna (móðir er spænsk) kom á bráðamóttöku Barnaspítala Hringins vegna verkjar í vinstri öxl. Hann hafði auk þess fundið fyrir vaxandi slappleika í þrjár vikur sem náði hámarki viku fyrir komu. Matarlyst var lítil en hann drakk vel af vökva. Drengurinn hafði lést undanfarið um fjögur kg. Hann svitnaði talsvert og þá helst að nóttu til. Auk þess kvartaði hann um væga verki við djúpa innöndun vinstra megin í brjóstakassa.

Í heilsufarssögu kom fram að drengurinn hafði verið með fjölkjerfa barnaliðagigt (*systemic juvenile idiopathic arthritis*, SJIA). Hann náði sér að fullu og hafði ekki verið á meðferð síðan hann var 10 ára.

Við skoðun var drengurinn fölleitur og þreytulegur en alls ekki bráðveikindalegur. Það voru engin sýkingarmerki og var hann hitalaus. Hann var grannvaxinn og vóg 54 kg. Lífsmörk voru eðlileg.

Eitlar voru þreifanlegir undir kjálkabörðum beggja vegna og eitlakeður bæði framan og aftan við höfuðvendi (l. m. *sternocleidomastoideus*). Að auki voru eitlar ofan viðbeins og lítill eitill í hægri holhönd. Ekki var hægt að þreifa milta en smá eitlastækkar fundust í nára. Eymsli voru við þreifingu yfir lifrarstað. Ekki var að merkja eymsli í öxl, hvorki við hreyfingar né þreifingu. Lungnahlustun var hrein. Eistu voru eðlilega þétt og ekki að finna hnúta.

## Rannsóknir

### Blóðprufur

Hvít blóðkorn voru  $2,6 \times 10^9/L$  (viðmiðunargildi  $4-10,5 \times 10^9$ ), blóðrauði var  $99 \text{ g/L}$  (viðmið  $134-171 \text{ g/L}$ ) og blóðflögur  $105 \times 10^{10}/L$  (viðmið  $150-400 \times 10^{10}$ ). Önnur gildi blóðhags voru eðlileg. Sökk mældist  $99 \text{ mm/klst}$  (viðmið  $<15 \text{ mm/klst}$ ) og CRP var eðlilegt,  $8 \text{ mg/L}$ . Kreatínín mældist  $94 \mu\text{mól/L}$  (viðmið  $60-100 \mu\text{mól/L}$ ). Gildi fyrir lifrarpróf, járn, járnbindigetu og ferrítín voru eðlileg. Blóðsölt voru ekki mæld við fyrstu komu.

### Dvagransókn

Magn próteina var hækkað og albúmín/kreatínín-hlutfall aukið. Blóð var til staðar. Við smásjárskoðun sáust píplufrumur, kornaðar afsteypur og teikn um rauðblóðkornaafsteypur.

### Myndrannsóknir

Röntgenmynd af lungum var eðlileg.

Tölvusneiðmynd af brjóstakassa og kvið sýndi eitlastækkar í holhöndum, miðmæti, aftanskinubili (l. *retroperitoneum*) og garnahengi. Bæði lifur og milta reyndust stækkuð. Einnig mátti merkja örlitinn vökva í gollurshúsi, hliðlægt við hægri slegil.

### Uppvinnsla og meðferð

Líklegasta greiningin við komu var eitlfrumukrabba-mein. Til álita komu einnig ýmsar sýkingar og endurkoma á SJIA.

Eftir fyrstu blóðrannsóknir (sjá að ofan) fór drengurinn heim og frekari rannsóknir fyrirhugaðar tveimur dögum síðar. Hann fékk ávísað Naproxen-töflum,  $500 \text{ mg} \times 2$  vegna verkja í öxl.

Við næstu komu tveimur dögum síðar var gerð beinmergsástunga sem reyndist eðlileg. Nýjar blóðprufur leiddu í ljós að hann var með kalíumofgnótt (*hyperkalemia*)  $5,8 \text{ meq/L}$  (viðmið  $3,5-5 \text{ meq/L}$ ), kreatínín var nú  $175 \mu\text{mól/L}$  (viðmið  $60-100 \mu\text{mól/L}$ ) og þvagsýra  $665 \mu\text{mól/L}$  (viðmið  $230-480 \mu\text{mól/L}$ ). Drengurinn var þá lagður inn til frekari rannsókna og meðferðar vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Niðurstöður mótefnamælinga gegn ýmsum veirum í sermi, þeirra á meðal cytomegalovírus og Epstein-Barr vírus, voru neikvæðar. Eitlastækkar, lifrar- og miltisstækkar byggðust því ekki á sýkingum af völdum þessara veira.

Gigtarpróf sýndu hækun á ANA, ENA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-dsDNA og lækun á komplemendum C3, C4 og CH50. IgG var hækkað sem og IgG undirflokkarnir IgG1 og IgG4.

Barst: 27. júní 2011 –  
samþykkt til birtingar:  
19. október 2011.

Höfundar tiltaka engin  
hagsmunatengsl.

Tafla 1. Greiningarskilmerki fyrir rauða úlfa (SLE),

Greiningarskilmerki	Skilgreining
Kinnbeinaútbrot	Roði, flatur eða upphleyptur, yfir kinnbeinum, hlífir oftast nef- og varafellingum.
Helluroðaútbrot	Upphækkaður roði í flekkjum með keratíniseruðu hreistri og stíflun á hársökkjum, getur leitt til örmyndunar.
Viðkvæmni fyrir ljósi	Útbrot á húð eftir sólarljósi, haft eftir sjúklingi eða við skoðun hjá lækni.
Sár í munni	Sár í munni eða koki, venjulega sársaukalaus.
Liðbólur	Tveir eða fleiri liðir, einkennist af eymslum, bólgu og vökvæðun.
Fleiðru og gollurshúsbólga	Fleiðrubólga - sannfærandi saga um fleiðrubólguulikan verk, nuddhljóð eða sýnt fram á vökvæðun.
EDA	Gollurshúsbólga - sést á EKG, nuddhljóð við hlustun eða sýnt fram á vökvæðun.
Nýrnasjúkdómur	Viðvarandi próteinmiga >0,5 grömm á dag eða > 3+ á þvagstíxi.
EDA	Afsteypur í þvagi, geta verið rauðkorna, blóðrauða, kornlaga, sívalningslaga eða blandaðar.
Taugasjúkdómur	Flog - án þess að það sé af völdum lyfja eða efnaskiptabrenslunar, s.s. ketónsýringar, elektrólýtabrenslunar eða úremíu.
EDA	Geðrof - án þess að það sé af völdum lyfja eða efnaskiptabrenslunar, s.s. ketónsýringar, elektrólýtabrenslunar eða úremíu.
Blóðmeinasjúkdómur	Rauðkornarofsblóðleysi með netfrumaukningu.
EDA	Hvítkornafæð - <4,000/mm <sup>3</sup> í tveimur mælingum.
EDA	Eitilfrumufæð - <1,500/mm <sup>3</sup> í tveimur mælingum.
EDA	Blóðflögufæð - <100.000/mm <sup>3</sup> án þess að sé hægt að útskýra með lyfjanotkun.
Ónæmissjúkdómur	Anti-DNA - mótefni gegn eigin DNA í óeðlilegu magni.
EDA	Anti-SM - mótefni gegn Sm kjarnaviðtæki.
EDA	Mótefni gegn antiphospholipid með: 1. óeðlilegu magni af IgG eða IgM anticardiolipin mótefnum í sermi, 2. jákvæðu próf fyrir lupus anticoagulant eftir staðlaðri mæliaðferð, 3. falskt jákvæðu sárasóttarprófi í sex mánuði.
Jákvætt ANA-mótefni	Óeðlilegt magn af antinuclear mótefnum án þess að hægt sé að útskýra það með lyfjanotkun.

Niðurstöður vefjarannsóknar frá nýra sýndu dreifðar gauklabólur. Eftir flúrskinslitun var útlit þeirra talið samrýmast gauklabólum af völdum rauðra úlfa af gráðu IV.

Þegar þar var komið sögu lá greiningin fyrir. Meðferð sem jók útskilnað kalíums (Resonium<sup>®</sup>) leiðrétti kalíumofgnótt fljótt. Gauklabólga var meðhöndluð með háum steraskömmtum.

Greiningarskilmerki rauðra úlfa sem drengurinn uppfyllti voru fækkun á hvítum blóðkornum, nýrnabilun, gollurshúsbólga, sjálfsmótefni með jákvæðum ANA, anti-DNA, anti-Sm (tafla I).<sup>1</sup>

Hann var útskrifaður skömmu eftir greiningu og var ónæmisbælandi meðferð hafin með háum skömmtum af sterum (90 mg prednisólón daglega) í fjórar vikur. Í kjölfarið voru steraskammtarnir lækkaðir á fjórum vikum og tekur drengurinn enn 5 mg af prednisólón annan hvern dag ásamt mycophenolate mofetil (Cell-Cept<sup>®</sup>) 1000 mg tvisvar á dag. Með þessari meðferð hefur náðst að halda sjúkdómnum í skefjum.

### Umraður

Rauðir úlfar (SLE) er sjaldgæfur sjúkdómur meðal barna. Algengi SLE hjá öllum aldurshópum er 50-100/100.000 og af þeim greinast 15-20% sem börn eða unglingar.<sup>2</sup> Algengi eða nýgengi er því miður ekki þekkt hjá börnum og unglungum á Íslandi. Þessar tölur eru frá Bandaríkjunum.

Greining barna með SLE er oft gerð um 12-14 ára aldur, stúlkur eru í 3-5 sinnum meiri áhættu.<sup>3</sup> Fyrstu einkenni barna eru oft ósértæk, svo sem þreyta, bein- og vöðvaverkir, kraftleysi og þyngdartap. Húðútbrot, sérstaklega kinnbeinaútbrot (*Malar rash*) í andliti ásamt liðverkjum er helsta birtingarform sjúkdómsins. Sjaldgæfara er að sjúkdómurinn leggist á nýru, miðtaugakerfi og blóðmyndandi vef.<sup>3</sup>

Blóðprufur sem styðja greiningu eru meðal annars hækkað sökk og lágt eða eðlilegt CRP, oft með fækkun á hvítum blóðkornum. Ónæmisfræðilegar rannsóknir sýna oftast jákvætt ANA (70%). Jákvætt anti-dsDNA (90%) og anti-Sm sjálfsmótefni eru mjög sértæk fyrir SLE. Einnig er hægt að mæla lupus anticoagulant (29%) og anticardiolipin antibodies (47%) í blóði.<sup>3</sup>

Í tilfellinu sem hér er lýst eru ósértæk einkenni til staðar eins og oft er hjá börnum og unglungum, slappleiki, þyngdartap, lystarleysi og nætursviti. Þessi einkenni eru oft almenn og óljós en geta verið merki um alvarlegan blóðmeinasjúkdóm. Oft er aðeins um slappleika, þyngdartap og lystarleysi að ræða og getur greining tafist þar sem þunglyndi, átröskun eða síþreytufár (*chronic fatigue syndrome*) er ofar á mismunagreiningalistanum.<sup>3</sup> Í þessu tilfelli eru það einnig eitlastækkanir sem afvegaleiða í fyrstu en þeim hefur þó verið lýst í allt að 15% tilfella sem upphafseinkenni SLE, en þá oftast samhliða frávikum í blóðprufuniðurstöðum.<sup>4</sup>

Horfur barna með SLE hafa batnað verulega á síðustu áratugum með tilkomu nýrra lyfja og meiri þekkingu á sjúkdómnum.<sup>5</sup> Dánarhlutfall er sjaldan hærra en 10% eftir 10 ár með sjúkdómnum. Helstu dánarorsakir eru sýkingar vegna ónæmisbælandi meðferðar og með bættri lifun einnig síðkomnir hjarta- og æðasjúkdómar. Ekki er munur á kyni og kynþætti hvað varðar útkomu.<sup>3</sup>

Meðferð við SLE hjá börnum og unglungum er sérstaklega erfið og markmið hennar þríþætt: Halda sjúkdómsvirkninni í skefjum, fá góða meðferðarheldni og koma í veg fyrir skaða af völdum lyfjaukaverkana. Helsta meðferðin eru háskammtabarksterar og

þarf þá að hafa sérstaklega í huga hamlandi áhrif þeirra á vöxt og þroska. Líkamlegar aukaverkanir, svo sem offita, seinkaður kynþroski, vaxtarseinkun, húðslit og ofloðna (*hirsutism*), setja strik í reikninginn hvað varðar meðferðarheldni og þá sér í lagi hjá unglingum.<sup>3</sup>

Önnur ónæmisbælandi lyf sem eru notuð meðal annars til að minnka þörf á sterum eru cyclophosphamide og mycophenolate mofetil (CellCept®). Í dag er verið að skoða marga lyfjaflokka með ónæmismótandi eða hamlandi áhrif til meðhöndlunar á SLE, sem dæmi má nefna lyf sem beint er að B-frumum, T-frumum, complement kerfi og cytokín kerfi.<sup>5</sup>

Eins og sjá má er margt sem þarf að hafa í huga við greiningu á SLE hjá börnum. Í ofanálag við mikla og erfiða meðferð bætast unglingsárin og þroski einstaklingsins. Líðan drengsins í þessu

tilfelli er batnandi, hann þarf enn á meðferð að halda en vonandi næst sjúkdómshlé fyrr en varir.

Eins og tilfellið sýnir getur birting SLE-sjúkdóms verið lúmsk, ekki síst hjá börnum. Hafa þarf sjálfsonæmissjúkdóma í huga sem mismunagreiningar við grun um illkynja sjúkdóma eða sýkingar.

#### Heimildir

1. [www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/1997\\_update\\_of\\_the\\_1982\\_acr\\_revised\\_criteria\\_for\\_classification\\_of\\_sle.pdf](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/1997_update_of_the_1982_acr_revised_criteria_for_classification_of_sle.pdf) - nóvember 2011.
2. Houghton KM, Page J, Cabral DA, Petty RE, Tucker LB. Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American Native population of British Columbia. *J Rheumatol* 2006; 33: 161-3.
3. Kone-Paut I, Piram M, Guillaume S, Tran TA. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007; 16: 606-12.
4. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135: 500-5.
5. Macdermott EJ, Adams A, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus* 2007; 16: 677-83.

## ENGLISH SUMMARY

### Cry wolf

Sigurðsson GV, Haraldsson Á, Kristinsson JR

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an uncommon disease in children and adolescents but far from being unknown. The disease's symptoms are often non-specific and vague at first and clinicians must suspect SLE without the more specific symptoms. Treatment should be initiated as soon as possible to delay or prevent serious complications. This case demonstrates the history of a young boy who needed medical attention at the Children's Hospital of Iceland because of joint pain, swollen lymph nodes and fatigue. The epidemiology, diagnostic criteria, treatment and prognosis of children diagnosed with SLE are reviewed.

**Key words:** *Systemic Lupus Erythematosus, SLE, Lupus, symptoms, diagnostic criteria, treatment.*

**Correspondence:** Ásgeir Haraldsson, [asgeir@landspitali.is](mailto:asgeir@landspitali.is)