

Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning

GRANS KOMPENDIUM I REVMATOLOGI FOR LEGER I SPESIALISTUTDANNING

ØYVIND PALM; RAGNAR GUNNARSSON; AND JAN TORE GRAN

Øyvind Palm, Ragnar Gunnarsson, Jan Tore Gran
Oslo



Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning Copyright © 2021 by Øyvind Palm, Ragnar Gunnarsson og Jan Tore Gran is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), except where otherwise noted.

CONTENTS

Forord til 10. og 9. utgave	xcvi
<i>Jan Tore Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning</i>	
<i>Forord til 10. utgave, versjon 2024 av Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning i revmatologi</i>	xcvi
Cover 2024	xcix

Part I. BASISKOMPETANSE (REV 001-005)

1. Kliniske læringsmål for Leger i Spesialisering (LIS) i Revmatologi	2
<i>BASISKOMPETANSE (Læringsmål REV 001- REV 005)</i>	2
<i>INFLAMMATORISKE ARTRITTSYKDOMMER (Læringsmål REV 006-REV 020)</i>	3
<i>INFLAMMATORISKE REVMATISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (Læringsmål REV 021-REV 033)</i>	5
<i>INFLAMMATORISKE REVMATISKE VASKULITTSYKDOMMER (Læringsmål REV 034-REV 052)</i>	7
<i>BARNEREVMATOLOGI (Læringsmål REV 053- REV 062)</i>	10
<i>ANDRE RELEVANTE TILSTANDER (Læringsmål REV 063-REV 077)</i>	11
<i>REVMATISK SYKDOM I UTVALGTE BEHANDLINGSGRUPPER (Læringsmål REV 078-REV 079)</i>	13
<i>HUDSYKDOMMER (REV 080)</i>	14
<i>ØYESYKDOMMER (Læringsmål REV 081)</i>	14
<i>FARMAKOLOGI (REV 082- REV 084 + REV 149)</i>	14
<i>IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING (REV 085- REV 090)</i>	15
<i>AKADEMISK KOMPETANSE (Læringsmål REV 091-092)</i>	16
<i>Akutt indremedisin (Læringsmål REV 094- REV 102)</i>	16
<i>Andre generelle læringsmål (REV 109)</i>	18
<i>Hjertesykdommer (REV 110- REV 124)</i>	18
<i>Lungesykdommer (REV 125- REV 131)</i>	20
<i>Nyresykdommer (REV 132-REV 149)</i>	21
<i>Fordøyelsesykdommer (REV 150- 161)</i>	23
<i>Endokrine tilstander (REV 162-REV 168)</i>	25
<i>Infeksjonssykdommer (REV 168- 185)</i>	26
<i>Blodsykdommer (REV 186- 193)</i>	28
<i>Nevrologi (REV 194-REV 197)</i>	29
<i>Psykatri (REV 198-REV 199)</i>	30
<i>Maligne sykdommer (REV 200-REV 201)</i>	30
<i>Komplett liste over Helsedirektoratets læringsmål for spesialistutdanning i Revmatologi (lenker til Helsedirektoratet)</i>	31

2. Anatomi, fysiologi, patologiske prosesser (REV 001-002)	33
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Ledd og leddsykdommer</i>	33
<i>Ryggsøylen</i>	40
<i>Bindevev og bindevevssykdommer</i>	40
<i>Blodårer, vaskulitt og vaskulittsykdommer</i>	42
3. Immunsystemets oppbygging og funksjon, immunologi. Autoimmune sykdommer, autoimmunitet og inflammasjon (REV 003)	44
<i>Immunsystemet oppbygning</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Immunsystemet; basale konsepter</i>	45
<i>Konklusjon for kliniske forhold</i>	59
<i>Litteratur</i>	60
4. Utredning, behandling og oppfølging av revmatiske sykdommer. eHelse (REV 004)	61
<i>Utredning, Behandling, Oppfølging av Revmatisk sykdom</i>	
Øyvind Palm	
<i>eHelsetjeneste</i>	69
5. Helhetlig vurdering helse- og sykdomssituasjon (REV 005)	71
<i>Helhetlig vurdering av revmatisk sykdom</i>	
Øyvind Palm	
6. Spesialistutdanningen for leger (LIS) og faget Revmatologi	74
<i>Spesialistutdanning og revmatologens oppgaver</i>	
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Definisjon av Revmatologi</i>	74
<i>Revmatologens arbeidsområder i Norge</i>	75
<i>Utdanningen i Revmatologi. Spesialistreglene</i>	76
<i>Litteratur</i>	79

Part II. ARTRITT (REV 006-REV 020)

7. Artritt og Spondyloartritt-sykdommer (REV 006, REV 007, REV 008)	84
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	84
<i>Epidemiologi</i>	85
<i>Genetikk</i>	86
<i>Patogenese</i>	87
<i>Sykdomsmanifestasjoner og kliniske uttrykksformer</i>	87
<i>Differensialdiagnoser ved artritt</i>	90
<i>Naturlig forløp, potensielle komplikasjoner, prognose</i>	90
<i>Litteratur</i>	90
8. Artralgi (leddsmerter). Artritt: monoartritt, oligoartritt, polyartritt. Differensialdiagnoser. Artritt ved systemiske bindevevssykdommer. (REV 008, REV 063, REV 070)	91
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Artralgi</i>	92
<i>Artritt</i>	94
9. Revmatologisk målrettet anamnese og klinisk presentasjon ved artritt. Inflammatorisk ryggsmerte. (REV 009)	104
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Revmatologisk anamnese ved artritt i perifere ledd</i>	104
10. Undersøkelse av ledd, rygg og relevante organsystemer (REV 010)	108
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	116

11. Ultralydundersøkelse av ledd, sener og tilgrensende strukturer (REV 011)	117
<i>Ultralyd av ledd og sener</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	118
<i>Ultralyd i revmatologi:</i>	120
<i>Injeksjonsteknikk med ultralyd</i>	125
<i>Retningslinjer</i>	125
<i>Litteratur</i>	126
12. Leddvæske: prøvetaking og mikroskopering, leddvæskediagnostikk, leddvæske ved krystallartritt (REV 012, REV 069)	127
<i>Leddvæske -Prøvetaking og Mikroskopering</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Leddvæskediagnostikk ved krystallartritt</i>	129
<i>Litteratur</i>	135
13. Laboratorieprøver. Tolkning ved artrittsykdommer (REV 013)	136
<i>Laboratorieprøver: Tolkning ved artrittsykdommer</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Rutineprøver</i>	136
<i>Immunologiske tester</i>	138
- <i>Revmatoide Faktorer (RF)</i>	138
- <i>CCP (cyclic citrullinated peptide) Antistoff /ACPA (antibodies against citrullinated proteins)</i>	138
- <i>ANA (Antinukleære antistoff)</i>	139
- <i>ANCA: Anti-Nøytrofilt Cytoplasmatisk Antistoff</i>	140
<i>Litteratur</i>	140

14. Bildediagnostikk ved utredning av ledd, columna og organmanifestasjoner (REV 014)	141
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Ultralydundersøkelser</i>	141
<i>Røntgenundersøkelser</i>	142
<i>Computertomografi (CT)</i>	143
<i>Magnettomografi (MR)</i>	144
<i>Skjelettscintigrafi</i>	146
<i>Positron emisjonstomografi (PET) kombinert med CT (PET/CT)</i>	146
<i>Litteratur</i>	148
15. Behandlingsretningslinjer for artritt (REV 015)	150
Retningslinjer for behandling av artritt	
Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	151
16. Kliniske verktøy og Skåringssystemer (REV 016)	153
Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	154
17. Punksjon og aspirasjon av ledd og injeksjonsbehandling, seneskjeder og bursa (REV 019, REV 020)	155
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Injeksjons-behandling</i>	156
<i>Punksjon, aspirasjon og injeksjon i seneskjeder og bursa</i>	159
18. Anamnese på tidligere behandling, komorbiditet (REV 017) og behandlingssvikt (REV 018) ved artritt	161
Øyvind Palm	

19. Ankyloserende spondylitt (AS), Bekhterevs Sykdom, aksial spondyloartritt (AxSpA) (REV 006)	164
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	165
<i>Historikk</i>	166
<i>Epidemiologi</i>	167
<i>Patologi</i>	168
<i>Genetikk</i>	168
<i>Symptomer</i>	169
<i>Undersøkelser</i>	170
<i>Differensialdiagnoser</i>	175
<i>Behandling</i>	179
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	181
<i>Prognose</i>	181
<i>Litteratur</i>	182
20. Artritt-Dermatitt syndrom, bowel bypass syndrome, BADAS (REV 008)	183
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
21. Bakers cyste (popliteal cyste) (REV 063)	187
<i>Bakers cyste</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	

22. Borrelia-artritt (Lyme Arthritis, Borreliose) (REV 008, REV 077)	191
<i>Borrelia</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	192
<i>Historikk</i>	192
<i>Mikrobiologi</i>	192
<i>Epidemiologi</i>	193
<i>Patogenese</i>	193
<i>Symptomer</i>	193
<i>Undersøkelser</i>	195
<i>Differensialdiagnoser</i>	195
<i>Behandling</i>	196
<i>Svangerskap</i>	196
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	196
<i>Litteratur</i>	196
23. Entesopati, entesitt (REV 010, REV 063)	198
<i>Entesitt / Entesopati</i>	
Øyvind Palm	
24. Feltys syndrom (REV 006)	203
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
25. IBD-relatert spondyloartritt. Enteropatisk artritt. Crohns, ulcerøs kolitt (REV 007)	208
Øyvind Palm	
<i>Ulcerøs kolitt</i>	209
<i>Crohns sykdom</i>	210
<i>Sykdomsmanifestasjoner og undersøkelser</i>	212
<i>Andre gastrointestinale manifestasjoner ved revmatisk sykdom</i>	216

26. Infeksiøs (septisk) artritt, infeksjon i ledd. Tuberkuløs (Tbc) artritt. Tuberkulose. Osteomyelitt (REV 077, REV 171) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	217
<i>Definisjon</i>	218
<i>Epidemiologi</i>	218
<i>Patogenese</i>	219
<i>Symptomer på infeksiøs artritt</i>	221
<i>Undersøkelser</i>	222
<i>Differensialdiagnoser</i>	223
<i>Behandling</i>	224
<i>Prognose</i>	224
<i>Mykobakterier / tuberkulose og revmatisk sykdom</i>	225
<i>Osteomyelitt</i>	227
<i>Litteratur</i>	228
27. Kondrokalsinose / Pyrofosfatartritt (pseudogikt) (REV 008) Øyvind Palm	230
<i>Pyrofosfat-artritt og kondrokalsinose (pseudogikt)</i>	
<i>Definisjon</i>	231
<i>Forekomst</i>	231
<i>Sykdomsårsaker</i>	231
<i>Symptomer</i>	232
<i>Utredning</i>	233
<i>Diagnosen</i>	234
<i>Differensialdiagnoser</i>	234
<i>Behandling</i>	234
<i>Prognose</i>	235
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	235
<i>Litteratur</i>	235
28. Infeksjoner i protester, graft og andre fremmedlegemer, biofilm (REV 182) Øyvind Palm	237

29. Palindrom revmatisme, palindrom artritt og Intermitterende hydroks (IH)(REV 008)	243
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
30. Krystallartritt (REV 008)	247
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
31. Pankreas Pannikulitt Polyartritt syndrom (PPP-syndrom) (REV 008)	250
Øyvind Palm	
32. Psoriasisartritt (PsA) (REV 006)	253
<i>Psoriasisartritt</i>	
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Definisjon</i>	254
<i>Historikk</i>	255
<i>Sykdomsårsak</i>	256
<i>Epidemiologi</i>	256
<i>Utredning</i>	259
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	260
<i>Differensialdiagnoser</i>	261
<i>Svangerskap</i>	263
<i>Behandling av psoriasisartritt</i>	264
<i>Prognose</i>	265
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	266
<i>Litteratur</i>	266
33. Pustulosis palmoplantaris, PPP-syndromet	267
Øyvind Palm	

34. Reaktiv Artritt (ReA) (REV 007)	270
<i>Reaktiv artritt og Reiters syndrom</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	271
<i>Historikk</i>	271
<i>Epidemiologi</i>	272
<i>Klassifikasjon</i>	273
<i>Sykdomsårsaker</i>	273
<i>Symptomer</i>	274
<i>Utredning</i>	276
<i>Diagnose</i>	277
<i>Differensialdiagnoser</i>	278
<i>Behandling</i>	279
<i>Prognose</i>	279
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	280
<i>Litteratur</i>	280

35. Revmatoid artritt (RA), leddgikt (REV 006)	281
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	282
<i>Historikk</i>	283
<i>Epidemiologi</i>	283
<i>Sykdomsårsaker</i>	284
<i>Patogenese</i>	286
<i>Symptomer</i>	287
<i>Utredning</i>	289
<i>Diagnose og klassifikasjonskriterier</i>	294
<i>Ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA</i>	296
<i>Differensialdiagnoser</i>	303
<i>Behandling</i>	305
<i>Svangerskap ved revmatoid artritt (RA)</i>	311
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	313
<i>Prognose</i>	314
<i>Litteratur</i>	315
36. RS3PE Syndrom. Remiterende Seronegativ Symmetrisk Synovitt med Pitting Ødem (REV 007)	316
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	

37. Spondyloartritter (SpA). Oversikt. REV 006, REV 007	321
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	322
<i>Historie</i>	322
<i>Epidemiologi</i>	323
<i>Genetikk</i>	323
<i>Symptomer</i>	323
<i>Undersøkelser</i>	323
<i>Klassifikasjon</i>	325
<i>Svangerskap</i>	329
<i>Behandling</i>	330
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	330
<i>Litteratur</i>	330
38. Stills sykdom i voksen alder (Adult onset Still's disease, AOSD) (REV 007)	332
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	333
<i>Historikk</i>	333
<i>Epidemiologi</i>	333
<i>Etiologi og patogenese</i>	334
<i>Genetikk</i>	334
<i>Symptomer</i>	334
<i>Utredning</i>	338
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	339
<i>Differensialdiagnoser til AOSD</i>	339
<i>Behandling</i>	340
<i>Prognose</i>	341
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	341
<i>Litteratur</i>	342

39. Urinsyregikt, gikt, urica (REV 008)	343
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	344
<i>Historikk</i>	344
<i>Forekomst</i>	344
<i>Sykdomsårsak</i>	345
<i>Utredning</i>	348
<i>Klassifikasjonskriterier (ACR/EULAR)</i>	349
<i>Differensialdiagnoser</i>	351
<i>Behandling</i>	351
<i>Prognose</i>	354
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	354
<i>Litteratur</i>	355
40. Virale, virusartritt (REV 008)	356
<i>Viral artritt</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	357
<i>Epidemiologi</i>	357
<i>Symptomer, diagnose og etiologi</i>	357

Part III. BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 021-033)

41. Epidemiologi, Genetikk, Patogenese og Manifestasjoner ved Systemiske Binde- vevssykdommer (REV 021)	366
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Epidemiologi</i>	366
<i>Genetiske forhold</i>	369
<i>Patogenese</i>	371
<i>Kliniske manifestasjoner</i>	372
<i>Litteratur</i>	372

42.	Medikament-induserte Bindevevssykdommer (REV 021)	373
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Litteratur</i>	376
43.	Kliniske sykdomsbilder ved Systemisk Bindevevssykdommer (REV 022)	377
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Det typiske kliniske sykdomsbildet</i>	377
	<i>Atypiske sykdomsbilder</i>	379
44.	Anamnese og kliniske problemstillinger ved Systemiske Bindevevssykdommer. Problemstillinger og differensialdiagnoser (REV 023)	380
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Definisjon</i>	380
	<i>Laboratorieprøver</i>	385
	<i>Manifestasjoner assosiert med revmatisk sykdom</i>	386
	<i>Differensialdiagnoser</i>	388
45.	Undersøkelse av organer ved systemiske bindevevssykdommer (REV 024)	390
	<i>Undersøke bindevevssykdommer</i>	
	Øyvind Palm	
46.	Utredning med rutine-blodprøver, antistoffer / biomarkører (ANA med flere), urinprøver, bildediagnostikk og vevsprøver ved Systemiske Bindevevssykdom- mer (REV 025)	395
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Blodprøver</i>	395
	<i>ANA (Antinukleære antistoff)</i>	396
	<i>Urinprøver</i>	402
	<i>Bilediagnostikk</i>	403
	<i>Organspesifikke vevsprøver</i>	403
47.	Kapillærmikroskopi, kapillaroskopi (REV 026)	406
	<i>Kapillaroskopi ved bindevevssykdommer</i>	
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
48.	Urin undersøkelser ved systemisk bindevevssykdommer og vaskulitt (REV 027)	411
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	

49. Bindevevssykdommer med behov for øyeblikkelig hjelp. Akutte tilstander (REV 029)	415
Øyvind Palm	
50. Organmanifestasjoner ved systemiske bindevevssykdommer (REV 030)	420
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Blodårer</i>	420
<i>GI-trakt</i>	421
<i>Hjerte</i>	421
<i>Hud</i>	421
<i>Ledd (artritt eller artralgi)</i>	421
<i>Lunger</i>	422
<i>Muskler</i>	422
<i>Nervesystem</i>	422
<i>Nyrer</i>	422
<i>Øyne og munn</i>	423
51. Nyoppståtte bindevevssykdommer. Behandling og behandlingsmål (REV 032)	424
<i>Tidlig systemisk bindevevssykdom</i>	
Øyvind Palm	
52. Behandlingsprinsipper og behandlings-retningslinjer ved bindevevssykdommer (REV 033)	430
<i>Behandlingsprinsipper ved bindevevssykdommer</i>	
Øyvind Palm	

53. Antifosfolipid syndrom (APS) / APLS og katastrofalt APS, CAPS (REV 021, REV 029)	432
<i>Antifosfolipid syndrom</i>	
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Definisjon</i>	433
<i>Historie</i>	434
<i>Patogenese</i>	434
<i>Epidemiologi</i>	434
<i>Sekundært APLS</i>	435
<i>Sykdomsmanifestasjoner</i>	436
<i>Undersøkelser</i>	438
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	440
<i>Differensialdiagnoser</i>	440
<i>Behandling av APS</i>	442
<i>Katastrofalt antifosfolipid syndrom (CAPS)</i>	445
<i>Prognose</i>	448
<i>Svangerskap ved antifosfolipid syndrom</i>	448
<i>Litteratur</i>	450

54. Antisyntetasesyndrom (ASS) (REV 021, REV 029)	451
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	452
<i>Historie</i>	452
<i>Patogenese</i>	452
<i>Epidemiologi</i>	453
<i>Symptomer</i>	453
<i>Utredning</i>	454
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	457
<i>Differensialdiagnoser</i>	458
<i>Svangerskap</i>	458
<i>Behandling</i>	459
<i>Prognose</i>	460
<i>Retningslinjer, anbefalinger, prosedyrer</i>	461
<i>Litteratur</i>	461
<i>Podcast</i>	461
55. Eosinofil Fasciitt / Shulmans syndrom (REV 022)	462
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	463
<i>Historie</i>	463
<i>Patogenese</i>	463
<i>Epidemiologi</i>	464
<i>Symptomer</i>	464
<i>Undersøkelser</i>	465
<i>Diagnostiske kriterier (Foreslåtte)</i>	466
<i>Differensialdiagnoser</i>	467
<i>Behandling</i>	468
<i>Prognose</i>	469
<i>Litteratur</i>	469

56. Inklusjonslegeme myositt (IBM) (REV 021)	470
<i>Inklusjonslegememyositt</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	471
<i>Historie</i>	471
<i>Patogenese</i>	471
<i>Epidemiologi</i>	473
<i>Symptomer</i>	473
<i>Undersøkelser</i>	474
<i>Diagnostiske kriterier</i>	476
<i>Differensialdiagnoser</i>	476
<i>Behandling</i>	477
<i>Oppfølging</i>	478
<i>Prognose</i>	478
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	478
<i>Litteratur</i>	478
57. Interstitiell pneumoni med autoimmune kjennetegn/features (IPAF) (REV 022)	479
Øyvind Palm	

58. MCTD Mixed connective tissue disease – Blandet bindevevssykdom (REV 021)	484
<i>MCTD, Blandet bindevevssykdom</i>	
Ragnar Gunnarsson	
	487
<i>Epidemiologi</i>	487
<i>Genetikk</i>	487
<i>Patogenese</i>	487
<i>Symptomer</i>	489
<i>Behandling av MCTD</i>	492
<i>Svangerskap</i>	494
<i>Prognose ved MCTD</i>	494
<i>Litteratur</i>	495
<i>Referanser:</i>	495

59. Myositt. Polymyositt og Dermatomyositt (REV 021)	506
<i>Myositt (Dermatomyositt og Polymyositt)</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	507
<i>Historie</i>	507
<i>Sykdomsårsaker</i>	508
<i>Epidemiologi</i>	508
<i>Symptomer og kliniske kjennetegn</i>	508
	509
<i>Undersøkelser</i>	513
<i>Diagnostiske kriterier/klassifikasjons kriterier</i>	519
<i>Spesielle myositt-undergrupper</i>	520
<i>Antisyntetase syndrom, ASS</i>	520
<i>Orbital/okulær myositt</i>	520
<i>Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)</i>	520
<i>Kreft-assosiert myositt</i>	521
<i>Anti-MDA5 myositt</i>	521
<i>Inklusjonslegeme myositt</i>	521
<i>Infeksjons-indusert myositt.</i>	522
<i>Svangerskap</i>	522
<i>Differensialdiagnoser</i>	522
<i>Behandling</i>	525
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	526
<i>Prognose</i>	526
<i>Litteratur</i>	527
<i>Podcast</i>	527
60. Silikonbrystproteser, bindevevssykdommer og annen revmatisk sykdom (REV 022)	528
Øyvind Palm	

61. Systemisk Lupus Erytematosus (SLE) (REV 021)	532
<i>Systemisk lupus erythematosus</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	533
<i>Historie</i>	533
<i>Epidemiologi</i>	534
<i>Patogenese</i>	535
<i>Symptomer</i>	536
<i>Utredning</i>	537
<i>Kliniske sykdomsmanifestasjoner</i>	539
<i>Diagnose</i>	548
<i>Differensialdiagnoser</i>	551
<i>Svangerskap ved SLE</i>	552
<i>Behandling</i>	556
<i>Oppfølging</i>	561
<i>Prognose</i>	562
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	563
<i>Litteratur</i>	563

62. Sjøgrens syndrom (REV 021)	564
<i>Sjøgrens syndrom</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	565
<i>Historie</i>	565
<i>Epidemiologi</i>	566
<i>Genetikk</i>	566
<i>Etiologi og patogenese</i>	567
<i>Symptomer og kliniske uttryksformer</i>	567
<i>Undersøkelser</i>	572
<i>Diagnose</i>	575
<i>Klassifikasjonskriterier 2016</i>	575
<i>Differensialdiagnoser</i>	576
<i>Svangerskap</i>	578
<i>Behandling</i>	579
<i>Prognose</i>	582
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	582
<i>Litteratur</i>	583

63. Systemisk sklerose (SSc). Sklerodermi (REV 021)	584
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	585
<i>Historikk</i>	585
<i>Etiologi</i>	586
<i>Patogenese</i>	586
<i>Symptomer</i>	588
<i>Undersøkelser</i>	594
<i>Ulike typer systemisk skleroser</i>	598
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	600
<i>Differensialdiagnoser</i>	600
<i>Svangerskap ved SSc</i>	602
<i>Behandling</i>	603
<i>Kontroll og oppfølging av SSc</i>	606
<i>Prognose</i>	606
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	607
<i>Litteratur</i>	607
64. UCTD - Udifferensiert systemisk bindevssykdom. Undifferentiated connective tissue disease (REV 021)	608
<i>Udifferensiert bindevevssykdom UCTD</i>	
Ragnar Gunnarsson and Jan Tore Gran	
<i>Definisjon</i>	609
<i>Epidemiologi</i>	609
<i>Behandling</i>	610
<i>Oppfølging</i>	610
<i>Svangerskap</i>	610
<i>Anbefalt litteratur:</i>	611
<i>Referanser</i>	611

Part IV. VASKULITT (REV 034-052)

65. Klassifisering av Vaskulitter REV 036	616
Øyvind Palm	
66. Klinisk undersøkelse ved vaskulitt. Planlegging og klinisk utførelse (REV 037)	620
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
67. Differensialdiagnoser til Vaskulitt (REV 038)	623
<i>Differensialdiagnoser ved Vaskulittsykdommer</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
68. Problemstillinger og prioriteringer ved vaskulitt (REV 039)	628
Øyvind Palm	
69. Utredning av symptomer og organmanifestasjoner ved vaskulitt (REV 040)	631
Øyvind Palm	
<i>Anamnese og klinisk undersøkelse</i>	632
<i>Vevsprøver/Biopsi</i>	634
<i>Primær og sekundær vaskulitt</i>	635
<i>Differensialdiagnoser</i>	635
70. Immunologiske prøver ved vaskulitt, ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) (REV 041)	636
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>ANCA: Anti-Nøytrofilt Cytoplasmatisk Antistoff</i>	636
<i>Litteratur</i>	638

71. Bildediagnostikk ved vaskulitt (REV 042)	639
<i>Bilediagnostikk ved Vaskulittsykdommer</i>	
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Fremstilling av blodkar</i>	640
<i>Konvensjonell angiografi</i>	640
<i>CT-angiografi</i>	640
<i>MR-angiografi</i>	640
<i>Ultralydundersøkelser</i>	640
<i>PET/CT</i>	641
<i>Kapillaroskopi</i>	641
<i>Bilediagnostikk av luftveier og orbita</i>	643
<i>Litteratur</i>	647
72. Ultralyd undersøkelse ved vaskulitt (REV 43)	648
Øyvind Palm	
73. Klinisk klassifisering av vaskulitt. Registre (REV 044)	651
74. Akuttmedisinske tilstander ved vaskulitt. NEWS (National Early Warning System) (REV 045)	653
Øyvind Palm	
<i>Akuttmedisinske tilstander ved vaskulitt</i>	653
<i>NEWS (National Early Warning System)</i>	657
<i>Litteratur</i>	660
75. Organmanifestasjoner ved vaskulitt, tverrfaglig samhandling. (REV 046)	661
76. Behandling av vaskulitt-sykdommer (REV 047, REV 048, REV 049, REV 050)	666
Øyvind Palm	
<i>Retningslinjer</i>	670
77. Skåring av sykdomsaktivitet og organskade. Kliniske verktøy (REV 051)	671
Øyvind Palm	
78. Behandling av vaskulitt utenfor godkjent indikasjon (REV 052)	674

79. ANCA – assosierte vaskulitter, AAV (REV 034)	675
Ragnar Gunnarsson	
<i>Historikk</i>	675
<i>Klassifikasjon</i>	676
<i>Ytterligere litteratur</i>	681
<i>Referanser</i>	681
80. Aneurismer (REV 046)	683
Øyvind Palm	
81. Arteritis Temporalis (AT) / Temporalis arteritt / Kjempecellearteritt (GCA) og ekstrakranial/non-kranial storkarsvaskulitt (REV 034)	690
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	691
<i>Epidemiologi</i>	692
<i>Etiologi</i>	693
<i>Patogenese</i>	693
<i>Symptomer</i>	694
<i>Undersøkelser</i>	698
<i>Kriterier for diagnose</i>	701
<i>Spesielle sykdomsgrupper</i>	702
<i>Differensialdiagnoser</i>	703
<i>Skåring av sykdomsaktivitet</i>	705
<i>Naturlig sykdomsforløp</i>	705
<i>Behandling</i>	705
<i>Retningslinjer / anbefalinger</i>	709
<i>Oppfølging</i>	709
<i>Prognose</i>	710
<i>Litteratur</i>	711

82. Behçets sykdom (REV 034)	712
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	712
<i>Historikk</i>	713
<i>Kriterier for diagnose</i>	714
<i>Vurdering av sykdomsaktivitet og livskvalitet ved Behçets syndrom</i>	715
<i>Epidemiologi</i>	716
<i>Patogenese og patologi</i>	716
<i>Kliniske manifestasjoner av Behçets syndrom</i>	718
<i>Sykdomsklynger assosiert til Behçets syndrom</i>	722
<i>Differensialdiagnoser ved Behçets sykdom</i>	722
<i>Diagnose</i>	723
<i>Svangerskap</i>	724
<i>Behandling av Behçets syndrom</i>	724
<i>Trygderettigheter i Norge:</i>	729
<i>Prognose</i>	729
<i>Anbefalt litteratur</i>	729
<i>REFERANSER</i>	730

83. Cerebral Angiitt, Primær (PACNS) (REV 036, REV 197)	735
<i>Cerebral Vaskulitt</i>	
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	736
<i>Historikk</i>	736
<i>Patogenese og patologi</i>	737
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	737
<i>Epidemiologi</i>	738
<i>Klinikk</i>	739
<i>Differensialdiagnoser ved PACNS og cPACNS</i>	739
<i>Undersøkelser</i>	740
<i>Diagnose</i>	742
<i>Behandling</i>	743
<i>Prognose</i>	744
<i>Referanser</i>	744
84. Cerebral iskemi, TIA, slag (REV 038)	746
Øyvind Palm	
<i>Symptomer</i>	748
<i>Undersøkelser</i>	749
<i>Diagnose-liste / Differensialdiagnoser ved cerebral iskemi</i>	751
<i>Behandling</i>	754
<i>Litteratur</i>	754

85. Cogans syndrom (REV 036)	756
<i>Cogans Syndrom</i>	
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	757
<i>Historikk</i>	757
<i>Epidemiologi</i>	757
<i>Patogenese og patologi</i>	757
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	758
<i>Klinikk</i>	758
<i>Differensialdiagnoser ved Cogans sykdom</i>	758
<i>Undersøkelser</i>	759
<i>Behandling</i>	760
<i>Prognose</i>	760
<i>Litteratur</i>	761
<i>Referanser</i>	761
86. Eosinofil granulomatøs polyangiitt (EGPA), Churg-Strauss vaskulitt (REV 034)	763
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	764
<i>Historikk</i>	764
<i>Genetikk</i>	764
<i>Patogenese</i>	765
<i>Klassifikasjon og sykdomsaktivitet</i>	766
<i>Kliniske symptomer ved EGPA</i>	769
<i>Differensial diagnoser ved EGPA</i>	770
<i>Behandling</i>	771
<i>Prognose ved EGPA</i>	776
<i>Anbefalte oversiktsartikler om EGPA</i>	777
<i>Referanser</i>	777

87. Fibromuskulær dysplasi, FMD (REV 038)	780
Øyvind Palm	
<i>Symptomer</i>	782
<i>Undersøkelser</i>	784
<i>Differensialdiagnoser</i>	784
<i>Behandling</i>	786
<i>Litteratur</i>	787
88. Goodpasture syndrom (GPS) eller anti-glomerulær basalmembran (anti-GBM) sykdom (REV 034)	788
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	789
<i>Historikk</i>	789
<i>Patogenese og patologi</i>	789
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	790
<i>Epidemiologi</i>	790
<i>Klinikk</i>	790
<i>Undersøkelser</i>	791
<i>Diagnosen</i>	791
<i>Differensialdiagnoser</i>	791
<i>Behandling</i>	791
<i>Prognose</i>	792
<i>Fordypningslitteratur</i>	793
<i>Referanser</i>	793

89. Granulomatose med polyangiit (GPA) tidligere Wegeners granulomatose (REV 034)	795
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	796
<i>Genetikk og patogenese</i>	796
<i>Epidemiologi</i>	797
<i>Kliniske forhold</i>	798
<i>Laboratoriefunn</i>	800
<i>Diagnose</i>	801
<i>Differensial diagnoser ved GPA</i>	801
<i>Klassifikasjon, estimering av sykdomsaktivitet og skade</i>	802
<i>Behandling</i>	805
<i>Svangerskap og fødsel</i>	812
<i>Anbefalt litteratur</i>	813
<i>Referanser</i>	813
90. Hud-vaskulitt, kutan vaskulitt (REV 038, REV 080)	818
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Definisjon</i>	818
<i>Sykdomsårsaker</i>	820
<i>Symptomer</i>	820
<i>Undersøkelser</i>	821
<i>Aktuelle diagnoser</i>	823
<i>Differensialdiagnoser</i>	825
<i>Legemiddelreaksjoner</i>	826
<i>Maligne sykdommer</i>	826
<i>Psoriasis</i>	826
<i>Erythema nodosum</i>	826
<i>Litteratur</i>	827

91. Hypersensitivitets- og leukocytoklastisk vaskulitt, urtikariell vaskulitt (REV 036, REV 080)	828
<i>Hypersensitivitetsvaskulitt</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	829
<i>Forekomst</i>	830
<i>Etiologi</i>	830
<i>Symptomer</i>	831
<i>Undersøkelser</i>	831
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	833
<i>Differensialdiagnoser</i>	833
<i>Behandling</i>	835
<i>Prognose</i>	835
<i>Litteratur</i>	835
92. IgA vaskulitt, Henoch-Schönleins purpura hos voksne (REV 034)	836
93. Iskemi i abdomen, tarm iskemi (REV 045, REV 046)	837
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	838
<i>Patogenese</i>	838
<i>Symptomer</i>	838
<i>Differensialdiagnoser</i>	843
<i>Behandling</i>	843
<i>Litteratur</i>	844

94. Iskemi i ekstremiteter, nekrose / gangren i fingre eller tær (REV 045, REV 046)	845
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	845
<i>Årsake til redusert blodsirkulasjon</i>	846
<i>Symptomer</i>	846
<i>Undersøkelser</i>	848
<i>Sykdommer med iskemi i ekstremiteter</i>	849
<i>Differensialdiagnoser</i>	851
<i>Behandling</i>	851
<i>Litteratur</i>	853
95. Kryoglobulin vaskulitt / syndrom (REV 034)	854
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	855
<i>Historikk</i>	855
<i>Patogenese og patologi</i>	856
<i>Klassifikasjon</i>	857
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	858
<i>Epidemiologi</i>	858
<i>Klinikk for mixed kryoglobulinemi syndrom og kryoglobulinemisk vaskulitt</i>	859
<i>Undersøkelser</i>	860
<i>Diagnosen</i>	860
<i>Behandling</i>	860
<i>Prognose</i>	861
<i>Referanser</i>	861
96. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome, MAGIC syndrom (REV 038)	863
Øyvind Palm	

97. Mikroskopisk polyangiitt (MPA) (REV 034)	866
Ragnar Gunnarsson	
<i>Historikk</i>	867
<i>Definisjon</i>	867
<i>Genetikk og patogenese</i>	867
<i>Epidemiologi</i>	868
<i>Klassifikasjon og estimering av sykdomsaktivitet og skade</i>	868
<i>Kliniske manifestasjoner</i>	871
<i>Laboratoriefunn</i>	872
<i>Diagnose</i>	872
<i>Differensial diagnoser ved MPA</i>	872
<i>Behandling</i>	873
<i>Prognose</i>	880
<i>Anbefalt litteratur</i>	880
<i>Referanser</i>	880
98. Moyamoya (REV 036)	884
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
99. Pannikulitt (REV 038)	890
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	891
<i>Symptomer</i>	891
<i>Undersøkelser</i>	892
<i>Vevsprøve</i>	893
<i>Behandling</i>	893
<i>Litteratur</i>	893
100. Periaortitt og inflammatorisk aortaaneurisme (REV 036, REV 038)	894
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	

101. Polyarteritis nodosa (PAN), Juvenil PAN, ADA2 mangel (DADA2) (REV 034)	897
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	897
<i>Historikk</i>	897
<i>Patogenese og patologi</i>	898
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	898
<i>Epidemiologi</i>	901
<i>Juvenil PAN</i>	902
<i>Kutan PAN</i>	902
<i>Lokalisert PAN</i>	902
<i>Klinikk</i>	903
<i>Undersøkelser</i>	904
<i>Diagnosen</i>	904
<i>Differensialdiagnoser ved PAN</i>	904
<i>Behandling</i>	905
<i>Prognose</i>	908
<i>Referanser</i>	908

102. Polymyalgia Revmatika (PMR) (REV 034)	912
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	913
<i>Historikk</i>	913
<i>Årsaksforhold</i>	913
<i>Patogenese</i>	914
<i>Epidemiologi</i>	914
<i>Symptomer</i>	914
<i>Undersøkelser</i>	916
<i>Diagnosen</i>	918
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	918
<i>Differensialdiagnoser</i>	920
<i>Behandling</i>	922
<i>Prognose</i>	926
<i>Retningslinjer</i>	927
<i>Litteratur</i>	928
103. Segmental arteriell mediolyse, SAM (REV 038)	929
Øyvind Palm	
104. Susac syndrom, retino-cochleo-cerebral vaskulopati, SICRET, RED-M (REV 038)	935
Øyvind Palm	

105. Takayasu Arteritt (TAK) (REV 034)	942
<i>Takayasu arteritt</i>	
Jan Tore Gran; Birgir Mar Gudbrandsson; and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	943
<i>Historie</i>	943
<i>Epidemiologi</i>	943
<i>Genetikk</i>	944
<i>Patogenese</i>	944
<i>Symptomer</i>	944
<i>Undersøkelser</i>	945
<i>Diagnosen</i>	947
<i>Differensialdiagnoser</i>	949
<i>Behandling</i>	950
<i>Svangerskap</i>	951
<i>Oppfølging</i>	952
<i>Prognose</i>	953
<i>Retningslinjer</i>	953
<i>Litteratur</i>	953
106. Trombangitis Obliterans (Buergers / Bürger's sykdom) (REV 036)	954
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Behandling</i>	957
<i>Prognose</i>	958
<i>Svangerskap</i>	958
<i>Litteratur</i>	958

107. VEXAS syndrom (REV 038)	959
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	959
<i>Etiologi/patogenese</i>	960
<i>Epidemiologi</i>	960
<i>Symptomer</i>	961
<i>Diagnostikk</i>	961
<i>Differensialdiagnoser</i>	961
<i>Behandling</i>	962
<i>Fordypningslitteratur</i>	963
<i>Referanser</i>	963

Part V. BARN MED REVMATISK SYKDOM. BARNEREVMATOLOGI (REV 053-062)

108. Diagnostikk og Behandling. Symptomer og funn hos Barn og Unge, forskjeller fra Voksne (REV 053, REV 054)	967
<i>Barn og Ungdom med Revmatisk Sykdom</i>	
Øyvind Palm	
109. Behandling med antirevmatiske medikamenter for juvenile revmatiske sykdommer (REV 055)	974
<i>Behandling med Medikamenter</i>	
Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	977
110. Differensialdiagnoser ved Revmatisk sykdom hos barn (REV 056)	978
Øyvind Palm	
111. Ledd og sener. Ultralyd og injeksjoner ved barneleddgikt (REV 057)	987
<i>Ultralyd av sener og ledd, injeksjoner ved Barneleddgikt</i>	
Øyvind Palm	
<i>Retningslinjer</i>	989
<i>Litteratur</i>	989

112.	Informasjon og opplæring av Barn og unge med Revmatisk sykdom og til de Pårørende. Psykososiale konsekvenser REV 058	990
	<i>Informasjon og opplæring for Barn og Unge med Revmatisk sykdom og for pårørende</i>	
	Øyvind Palm	
113.	Nasjonalt Kompetansesenter for Barn og Ungdom, NAKBUR (REV 059)	993
	Øyvind Palm	
114.	Vekstforstyrrelser hos barn med revmatisk sykdom (REV 060)	994
	<i>Vekstretardasjon hos Barn med Revmatisk Sykdom</i>	
	Øyvind Palm	
	<i>Definisjon</i>	994
	<i>Forekomst</i>	995
	<i>Årsaker</i>	995
	<i>Behandling</i>	995
	<i>Prognose</i>	996
	<i>Vekstforstyrrelser av andre årsaker (differensialdiagnoser)</i>	996
	<i>Litteratur</i>	997
115.	Voksne med Juvenile Revmatiske Sykdommer (REV 061)	998
	Øyvind Palm	
116.	Unge med Revmatisk Sykdom. Overgang til Voksenrevmatologien (REV 062)	1002
	Øyvind Palm	
117.	Barn som halter, halting (REV 056)	1006
	Øyvind Palm	
	<i>Litteratur</i>	1011

118. Autoinflammatoriske sykdommer, Periodiske febersyndromer. CAPS, CRMO, Familiær middelhavsfeber, FMF, PFAPA, TRAPS (REV 076)	1012
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1013
<i>Etiologi og patogenese</i>	1013
<i>Historie</i>	1014
<i>Symptomer</i>	1014
<i>Undersøkelser</i>	1016
<i>Behandling</i>	1016
<i>A20 Haploinsuffisiens (HA20), TNFAIP3 mutasjon</i>	1017
<i>Behcets sykdom</i>	1018
<i>Blau syndrom</i>	1018
<i>CANDLE</i>	1019
<i>CAPS (Cryopyrin assosierte febersyndromer)</i>	1020
<i>CINCA: Kronisk infantil nevrologisk kutant og artikulært syndrom (CINCA)</i>	1021
<i>CRMO (chronic multifocal osteomyelitis), CNO</i>	1022
<i>DEX (deficiency in ELF4, X-linked)</i>	1023
<i>DIRA (deficiency of the IL-1R antagonist)</i>	1023
<i>DITRA (Deficiency of interleukin-36 receptor antagonist)</i>	1023
<i>Disabling pansclerotic morphea (DPM)</i>	1024
<i>Familiær Middelhavsfeber (FMF)</i>	1025
<i>Hyper IgD syndrom (HIDS)</i>	1026
<i>JMP Joint contractures – muscle atrophy – microcytic anemia – panniculitis-induced lipodystrophy</i>	1027
<i>Muckle Wells syndrom</i>	1028
<i>Nakajo-Nishimuras sykdom (NNS)</i>	1028
<i>NLRP12-assosiert syndrom (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain)</i>	1029
<i>PAPA syndrom (Akne, steril artritt eller abscess, pyoderma gangrenosum)</i>	1029
<i>PFAPA (Periodisk feber, aftøs stomatitt, pharyngitt of adenopati syndrom)</i>	1030

<i>ROSAH syndrom (NF-κB-mediert)</i>	1031
<i>Schnitzlers syndrom</i>	1031
<i>Spondyloartritt</i>	1032
<i>Stills sykdom i voksen alder (adult Stills)</i>	1032
<i>TNF reseptor assosiert periodisk syndrom (TRAPS) (Hibernian fever)</i>	1032
<i>Urinsyregikt</i>	1033
<i>VEXAS syndrom</i>	1033
<i>Yao syndrom (YAOS)</i>	1033
<i>Retningslinjer</i>	1034
<i>Litteratur</i>	1034
<i>Podcast</i>	1034
119. Tumor i ledd og leddnære strukturer. Non-maligne bentumorer, Kondrodysplasi, Osteonekrose, Skleroserende skjelettsykdommer / Osteopetrose (REV 075)	1035
<i>Fibrøs Dysplasi, Non-maligne Bentumorer og Osteonekrose hos Barn og Unge</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Malignitet</i>	1036
<i>Non-maligne / benigne tumorer i skjelettet</i>	1037
<i>Kondrodysplasi</i>	1038
<i>Skleroserende Skjelettsykdommer</i>	1039
<i>Differensialdiagnoser ved økt bendannelse (osteosklerose, osteopetrose)</i>	1040
<i>Juvenil Osteochondrose / aseptisk bennekrose / osteonekrose</i>	1041
<i>Andre årsaker til osteonekrose</i>	1041
<i>Litteratur</i>	1042

120. IgA-vaskulitt - Henoch-Schönleins Purpura (REV 034)	1043
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	1043
<i>Epidemiologi</i>	1044
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	1045
<i>Patogenese og patologi</i>	1046
<i>Klinikk</i>	1047
<i>Differensialdiagnoser</i>	1048
<i>Undersøkelser</i>	1049
<i>Behandling</i>	1049
<i>Prognose</i>	1050
<i>Fordypningslitteratur:</i>	1051
121. Juvenil dermatomyositt, JDM (REV 021, REV 054)	1053
<i>Dermatomyositt hos barn (JDM)</i>	
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1054
<i>Epidemiologi og Genetikk</i>	1054
<i>Patogenese</i>	1054
<i>Symptomer</i>	1054
<i>Utredning</i>	1056
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	1059
<i>Behandling av JDM</i>	1059
<i>Prognose</i>	1059
<i>Retningslinjer</i>	1060
<i>Litteratur</i>	1060

122. Juvenil Idiopatisk Artritt, JIA, barneleddgikt (REV 054)	1061
<i>Barneleddgikt-Juvenil idiopatisk artritt (JIA)</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon av JIA</i>	1062
<i>Historikk</i>	1062
<i>Etiologi og genetikk</i>	1063
<i>Patogenese</i>	1063
<i>Epidemiologi</i>	1064
<i>Symptomer</i>	1065
<i>Utredning</i>	1066
<i>Differensialdiagnoser</i>	1067
<i>Behandling</i>	1068
<i>Svangerskap</i>	1069
<i>Retningslinjer</i>	1069
<i>Prognose</i>	1070
<i>Klassifikasjon</i>	1070
<i>Systemisk Juvenil Artritt (sJIA)</i>	1071
<i>Oligoartikulær / pauciartikulær JIA</i>	1074
<i>Polyartikulær JIA</i>	1076
<i>Entesitt-Relatert Artritt (eRA)</i>	1078
<i>Juvenil Psoriasisartritt (JPsA)</i>	1080
<i>Udifferensiert juvenil artritt</i>	1080
<i>ILAR-klassifisering av JIA</i>	1081
<i>Foreslått ny JIA- Klassifisering av 2019</i>	1082
<i>Litteratur</i>	1085
123. Juvenil Mixed Connective Tissue Disease (JMCTD). REV 021, REV 054	1086
Øyvind Palm	
124. Juvenilt Sjøgrens syndrom (Rev 054)	1091
Øyvind Palm	
<i>Differensialdiagnoser</i>	1094

125. Juvenil systemisk sklerose, JSSC, sklerodermi hos barn, lineær sklerodermi, morfea (REV 053, REV 054)	1096
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1096
1. Juvenil systemisk sklerose: En multiorgansykdom	1097
2. Lokalisert sklerodermi	1103
<i>Differensialdiagnoser</i>	1105
<i>Retningslinjer</i>	1105
<i>Litteratur</i>	1105
126. Kawasaki sykdom (REV 034)	1107
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	1108
<i>Historikk</i>	1108
<i>Epidemiologi</i>	1108
<i>Patogenese og patologi</i>	1109
<i>Symptomer</i>	1110
<i>Undersøkelser</i>	1111
<i>Diagnosen</i>	1112
<i>Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet</i>	1112
<i>Differensialdiagnoser ved Kawasaki sykdom</i>	1113
<i>Behandling</i>	1113
<i>Prognose</i>	1114
<i>Litteratur</i>	1114
<i>Referanser</i>	1115

127. Lysosomale lagringssykdommer. Fabry, Gaucher, Krabbe, Niemann-Pick, Sandhoff, Tay-Sachs, Pompe, Mukopolysakkaridose, Mukolipidose (REV 056)	1117
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1117
<i>Historikk</i>	1118
<i>Patogenese</i>	1118
<i>Epidemiologi</i>	1119
<i>Symptomer</i>	1119
<i>Undersøkelser</i>	1119
<i>Diagnose</i>	1120
<i>Behandling</i>	1120
<i>Lysosomale lagringssykdommer. Ulike typer</i>	1120
<i>Litteratur</i>	1124
128. Makrofag Aktiverings-Syndrom (MAS), Hemofagocytisk Lymfohistiocytose (HLH) (REV 029)	1126
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1127
<i>Historikk</i>	1127
<i>Epidemiologi</i>	1127
<i>Patogenese</i>	1127
<i>Symptomer</i>	1128
<i>Undersøkelser</i>	1128
<i>Diagnose</i>	1130
<i>Differensialdiagnoser</i>	1130
<i>Behandling</i>	1130
<i>Litteratur</i>	1131

129. Revmatisk feber, febris revmatica, giktfeber (REV 056)	1132
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1133
<i>Sykdomsårsaker</i>	1133
<i>Epidemiologi</i>	1133
<i>Symptomer</i>	1133
<i>Utredning</i>	1134
<i>Diagnostiske kriterier</i>	1135
<i>Differensialdiagnoser</i>	1135
<i>Behandling</i>	1136
<i>Prognose</i>	1136
<i>Litteratur</i>	1137
130. Systemisk Lupus Erythematosus hos barn (Juvenil Lupus, JSLE) (REV 021, REV 054)	1138
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1139
<i>Epidemiologi</i>	1139
<i>Symptomer</i>	1140
<i>Undersøkelser</i>	1142
<i>Spesielle former for juvenil systemisk lupus</i>	1144
<i>Klassifikasjon</i>	1145
<i>Differensialdiagnoser</i>	1145
<i>Behandling</i>	1146
<i>Prognose</i>	1147
<i>Retningslinjer</i>	1147
<i>Litteratur</i>	1148

Part VI. ANDRE SYKDOMMER (REV 063-REV 077)

131.	Akutt indremedisin (REV 094, REV 095, REV 096, REV 097, REV 098, REV 099, REV 100, REV 101, REV 102, REV 104, REV 105, REV 107, REV 108, Øyvind Palm	1155
132.	Algodystrofi, Refleksdystrofi, Komplekst regionalt smertesyndrom CRPS (REV 070, REV 072) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1162
133.	Alopeci, hårtap, håravfall (REV 022) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1167
134.	Amyloidose, amyloid avleiringssykdom (REV 073) <i>Amyloidose</i> Øyvind Palm <i>Klassifikasjon</i> <i>Symptomer</i> <i>Diagnose</i> <i>Differensialdiagnoser</i> <i>Behandling</i> <i>Prognose</i> <i>Litteratur</i>	1171 1173 1173 1174 1175 1176 1176 1177
135.	Anemi (REV 186) Jan Tore Gran and Øyvind Palm <i>Definisjon</i> <i>Utredning</i> <i>Behandling</i> <i>Litteratur</i>	1178 1178 1181 1183 1183

136. Artrose, osteoartrose, spondylose (REV 065, REV 066)	1184
<i>Artrose</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1185
<i>Historikk</i>	1186
<i>Patogenese</i>	1186
<i>Genetiske forhold</i>	1187
<i>Epidemiologi</i>	1187
<i>Diagnostisering</i>	1188
<i>Differensialdiagnoser</i>	1193
<i>Behandling</i>	1193
<i>Prognose</i>	1195
<i>Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer</i>	1195
<i>Litteratur</i>	1196

137. Blodsykdommer, trombose og lungeemboli, leukemi, MUGS, myelom, lymfom, transfusjon, (REV 186, REV 187, REV 188, REV 189, REV 190, REV 191, REV 193) Øyvind Palm	1197
<i>Anemi</i>	1198
<i>Blødningsrisiko og blødningskomplikasjoner</i>	1198
<i>DIC (disseminert intravaskuær koagulasjon)</i>	1201
<i>Hemokromatose</i>	1201
<i>Leukemier symptomer og utredning, akutt og kronisk leukemi</i>	1202
<i>Leukopeni</i>	1204
<i>Lungeemboli</i>	1205
<i>Lymfom</i>	1205
<i>MUGS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>	1207
<i>Myelomatose</i>	1208
<i>Myelofibrose</i>	1209
<i>Neutropeni</i>	1209
<i>Polycytemia vera</i>	1210
<i>Transfusjonsreaksjoner</i>	1212
<i>Tromboser og lungeemboli</i>	1213
<i>Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)</i>	1214
138. Castleman sykdom, angiofolliculær lymfeknutehyperplasi, lymfoid hamartom (REV 023) Øyvind Palm	1215

139. Cøliaki, og glutenrelaterte tilstander (REV 023)	1220
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1221
<i>Årsak</i>	1221
<i>Genetikk</i>	1221
<i>Symptomer</i>	1221
<i>Undersøkelser</i>	1222
<i>Diagnose</i>	1223
<i>Differensialdiagnoser</i>	1224
<i>Behandling</i>	1224
<i>Prognose</i>	1225
<i>Litteratur</i>	1225
140. Degos syndrom / Köhlmeier-Degos sykdom / Malign atrofisk papulose	1226
Øyvind Palm	
141. De Quervains tendinitt/senebetennelse (radial styloid tenosynovitt)	1230
Øyvind Palm	
142. Diabetes mellitus, diabetisk hånd, hyperglykemi, ketoacidose, hypoglykemi (REV 022, REV 073)	1233
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1234
<i>Revmatiske komplikasjoner av diabetes</i>	1235
<i>Differensialdiagnoser</i>	1237
<i>Litteratur</i>	1237

143. Differensialdiagnoser ved revmatisk sykdom, hepatomegali, skjelettsmerter, splenomegali, ødem (REV 023, REV 038, REV 056, REV 064)	1238
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Alopeci:</i>	1240
<i>Anemi:</i>	1240
<i>Aortaaneurismer</i>	1240
<i>Artralgi:</i>	1241
<i>Artritt:</i>	1241
<i>Carotidyni/karotidyni:</i>	1241
<i>Dysfagi:</i>	1241
<i>Dyspne:</i>	1241
<i>Eosinofili</i>	1241
<i>Erythema nodosum ("knuterosen"):</i>	1242
<i>Fatigue (utmattelse):</i>	1242
<i>Feber av ukjent årsak:</i>	1242
<i>Foetor ex-ore (halitosis, dårlig ånde)</i>	1242
<i>Frozen shoulder, Adhesiv kapsulitt:</i>	1243
<i>Gastrointestinale manifestasjoner</i>	1243
<i>Hemoptyse:</i>	1243
<i>Hepatomegali</i>	1243
<i>Hjertesykdommer</i>	1244
<i>Hud-manifestasjoner:</i>	1245
<i>Hypermobilitet</i>	1245
<i>Hørsel og balanse</i>	1246
<i>Infeksjoner, opportunistiske</i>	1246
<i>Iskemi</i>	1247
<i>Kalsinose</i>	1248
<i>Karpal tunnel syndrom</i>	1248
<i>Kvalme:</i>	1248
<i>Lungeblødning</i>	1249

<i>Lungeinfiltrater (ILD):</i>	1249
<i>Lungeemboli:</i>	1249
<i>Lungesykdommer</i>	1249
<i>Lyskesmerter og smerter i lårben</i>	1249
<i>Lymfeknutesvulst, lymfadenopati:</i>	1250
<i>Mage-tarm.</i>	1250
<i>Malignitet:</i>	1250
<i>Metabolske sykdommer</i>	1250
<i>Munn og svelg:</i>	1250
<i>Muskelsmerter:</i>	1250
<i>Muskelsvakhet, myopati:</i>	1251
<i>Myokarditt:</i>	1251
<i>Nevritt :</i>	1251
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	1251
<i>Noduli:</i>	1251
<i>Nyresykdom:</i>	1252
<i>Orale sår</i>	1252
<i>Palmart erythem, Erythema palmare:</i>	1252
<i>Pannikulitt:</i>	1252
<i>Pankreatitt:</i>	1253
<i>Periostitt</i>	1253
<i>Perikarditt:</i>	1253
<i>Petekkier:</i>	1253
<i>Pleuritt og pleuravæske:</i>	1253
<i>Polynevropati:</i>	1253
<i>Pruritus (generalisert kløe):</i>	1254
<i>Pulmonal hypertensjon:</i>	1254
<i>Pulmonal-renalt syndrom:</i>	1254
<i>Purpura:</i>	1254

<i>Pustler:</i>	1254
<i>Pyoderma gangrenosum:</i>	1255
<i>Raynauds fenomen:</i>	1255
<i>Rygg. og nakke symptomer</i>	1255
<i>Skjelettsmerter</i>	1255
<i>Smerter, kroniske.</i>	1256
<i>Soleksem, fotosensitivitet:</i>	1256
<i>Splenomegali</i>	1257
<i>Tarm og revmatisk sykdom:</i>	1257
<i>Trombocytose og trombocytopeni.</i>	1257
<i>Uveitt:</i>	1257
<i>Ødem</i>	1258
<i>Øre-Nese Hals:</i>	1258
<i>Øsofagusdysfunksjon</i>	1258
<i>Øyet:</i>	1259
144. <i>DISH, Diffus Idiopatisk Skjelett Hyperostose (Forestier -Rotes -Querol sykdom)</i> <i>(REV 065)</i> Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1260
145. <i>DRESS syndrom, legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom, DiHS. (REV</i> <i>023)</i> Øyvind Palm	1265
146. <i>Dupuytren's kontraktur, palmar fibromatose (REV 063)</i> Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1270

147. Ehlers-Danlos Syndrom (EDS)/hypermobilitetssyndrom. Hypermobilitet (REV 063-REV 76)	1274
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1275
<i>Sykdomsårsak</i>	1275
<i>Forekomst</i>	1275
<i>Symptomer</i>	1275
<i>Hypermobilitet</i>	1277
<i>Behandling av EDS og hypermobilitet</i>	1280
<i>Litteratur</i>	1280
148. Ekstranodalt NK/T-cellelymfom (ENKTCL-NT) av nasal type / Letalt midtlinje-granulom (REV 038)	1281
Øyvind Palm	
149. Encefalitt, autoimmun hjernebetennelse (REV 195)	1284
Øyvind Palm	
<i>Symptomer</i>	1285
<i>Undersøkelser</i>	1286
<i>Differensialdiagnoser</i>	1289
<i>Litteratur</i>	1290
150. Eosinofili (REV 064)	1291
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1291
<i>Årsaker</i>	1292
<i>Utredning av eosinofili</i>	1293
<i>Behandling</i>	1294
<i>Litteratur</i>	1294

151. Erythema nodosum, knuterosen (REV 080)	1295
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Sykdomsårsaker</i>	1297
<i>Differensialdiagnoser</i>	1297
<i>Behandling</i>	1298
<i>Prognose</i>	1298
<i>Litteratur</i>	1298
152. Erythromelalgi (REV 080, REV 196)	1299
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
153. Fabrys sykdom (REV 073)	1304
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
154. Fatigue, sykkelig utmattelse (REV 006, REV 023)	1309
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1309
<i>Epidemiologi</i>	1310
<i>Årsaker</i>	1312
<i>Symptomer</i>	1312
<i>Undersøkelser</i>	1312
<i>Tilstander med fatigue</i>	1313
<i>Behandling</i>	1314
<i>Retningslinjer/anbefalinger</i>	1315
<i>Litteratur</i>	1315

155. Feber av ukjent årsak (REV 064)	1316
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1316
<i>Historikk</i>	1317
<i>Patogenese</i>	1317
<i>Utredning av feber</i>	1317
<i>Sykdomsårsaker</i>	1320
<i>Differensialdiagnoser</i>	1321
<i>Litteratur</i>	1324
156. Fibromatose, Garrods puter/pads, Ledderhose sykdom, Peyronies sykdom, fibroblastisk Revmatisme (REV 063, REV 073)	1325
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1325
<i>Differensialdiagnoser</i>	1329
<i>Litteratur</i>	1329
157. Fibromyalgi (REV 071)	1330
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1331
<i>Etiologi og patogenese</i>	1332
<i>Epidemiologi</i>	1333
<i>Symptomer</i>	1333
<i>Undersøkelser</i>	1334
<i>Klassifikasjonskriterier</i>	1335
<i>Diagnose</i>	1338
<i>Differensialdiagnoser</i>	1338
<i>Behandling</i>	1339
<i>Prognose</i>	1340
<i>Retningslinjer</i>	1341
<i>Råd til allmennlegen</i>	1341
<i>Litteratur</i>	1341

158. Frozen Shoulder, Adhesiv kapsulitt i skulder (REV 063)	1342
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1343
<i>Sykdomsårsak</i>	1343
<i>Epidemiologi</i>	1343
<i>Undersøkelser</i>	1343
<i>Differensialdiagnoser</i>	1344
<i>Behandling</i>	1344
<i>Forløp</i>	1345
<i>Litteratur</i>	1345

159. Gastrointestinal (GI) sykdom (munn-mage-tarm), lever, fordøyelsessykdommer og revmatiske manifestasjoner (REV 150, REV 151, REV 153, REV 154, REV 155, REV 156, REV 157, REV 160, REV 161)	1346
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1346
<i>Abdominale smerter</i>	1347
<i>Antifosfolipid syndrom</i>	1347
<i>Artritt-Dermatitt syndrom</i>	1347
<i>Ascites</i>	1348
<i>Bakteriell overvekst</i>	1348
<i>Behcets sykdom</i>	1348
<i>Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt</i>	1349
<i>Blødning fra gastrointestinaltrakten</i>	1349
<i>Cholangitt:</i>	1350
<i>Crohns sykdom</i>	1351
<i>Cøliaki</i>	1351
<i>Diare</i>	1351
<i>Divertikkelsykdom</i>	1352
<i>Duodenum-sykdommer:</i>	1352
<i>Dysfagi:</i>	1352
<i>Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA, Churg-Strauss vaskulitt)</i>	1352
<i>Funksjonelle tilstander</i>	1353
<i>Galleveissykdommer</i>	1353
<i>Gastritt</i>	1354
<i>Hematemese:</i>	1354
<i>Helicobacter pylori</i>	1355
<i>Henoch-Schönlein purpura, IgA vaskulitt</i>	1355
<i>Hepatitt</i>	1355
<i>Ikterus</i>	1355
<i>Inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom</i>	1356

<i>Irritabel tarm-syndrom (IBS)</i>	1356
<i>Iskemisk abdominal smerte</i>	1356
<i>Kawasakis sykdom</i>	1356
<i>Kolitt</i>	1357
<i>Kreft i gastrointestinaltrakten</i>	1357
<i>Kvalme, oppkast, diaré og obstipasjon</i>	1359
<i>Leversykdommer og gallesykdommer</i>	1360
<i>Magesmerter, abdominale smerter</i>	1362
<i>Malabsorpsjon</i>	1364
<i>Medikamenter som påvirker abdominalorganer</i>	1365
<i>Melena:</i>	1365
<i>Myositt</i>	1365
<i>Orale sykdommer</i>	1366
<i>Pankreatitt</i>	1366
<i>Polyarteritis nodosa</i>	1367
<i>Reflukssykdom</i>	1367
<i>Revmatoid artritt</i>	1367
<i>Sjøgrens syndrom</i>	1367
<i>Svelgevansker:</i>	1368
<i>Systemisk lupus erythematosus (SLE)</i>	1368
<i>Systemisk sklerose</i>	1368
<i>Temporalis arteritt</i>	1368
<i>Tykk tarmsykdommer</i>	1369
<i>Tynntarm sykdommer</i>	1370
<i>Ulcerøs kolitt</i>	1370
<i>Ulcus ventriculi / magesår</i>	1371
<i>Ventrikkel og duodenum sykdommer</i>	1372
<i>Whipples sykdom</i>	1372
<i>Øsofagussykdommer og dysfunksjon</i>	1372

<i>Litteratur</i>	1373
160. Graft versus host disease (GVHD). Avstøtningsreaksjon (REV 022, REV 038) Øyvind Palm	1374
161. Hemokromatose (REV 073, REV 191) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1379
162. Histiocytose. Langerhans, Erdheim-Chesters, Multisentrisk retikulohistiocytose, Rosai-Dorfman (REV 063, REV 073) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1385
<i>Definisjon</i>	1386
<i>Forekomst</i>	1386
<i>Symptomer</i>	1386
<i>Diagnosen</i>	1387
<i>Ulike typer histiocytose</i>	1387
<i>Litteratur</i>	1393
163. HIV og Revmatisk sykdom (REV 183) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1394

164. Hjerte-manifestasjoner, hjertet, aterosklerose, kardiovaskulær sykdom, EKG, arytmier, endokarditt, koronar hjertesykdom, myokarditt, Takotsubo, hypertoni / hypertensjon / høyt blodtrykk (REV 094, REV 095, REV 097, REV 098, REV 099, REV 100, REV 110, REV 111, REV 112, REV 113, REV 114, REV 115, REV 116, REV 117, REV 118, REV 119, REV 129, REV 121, REV 122, REV 123, REV 124, REV 140, REV 146, REV 147)	1398
<i>Hjerte-manifestasjoner ved Revmatiske sykdommer</i>	
Øyvind Palm	
<i>Patogenese</i>	1400
<i>Symptomer</i>	1400
<i>Undersøkelser</i>	1400
<i>Retningslinjer</i>	1400
<i>Akutt Koronarsykdom</i>	1400
<i>AHLR; Avansert Hjerte-Lunge-Redning</i>	1401
<i>Angina pectoris</i>	1402
<i>Aortainsuffisiens</i>	1402
<i>Arytmier, rytmeforstyrrelser</i>	1402
<i>Aterosklerose</i>	1404
<i>Brystsmerter</i>	1406
<i>Dyslipidemi</i>	1407
<i>Dyspne</i>	1408
<i>EKG</i>	1408
<i>Endokarditt og hjerteklaffer</i>	1410
<i>Hjertefeil, medfødte</i>	1412
<i>Hjerteinfarkt</i>	1412
<i>Hjertestans og resuscitering</i>	1413
<i>Hjertesvikt</i>	1414
<i>Hypertoni / hypertensjon</i>	1416
<i>Koronar arteritt/vaskulitt</i>	1418
<i>Koronar hjertesykdom</i>	1418
<i>Livsstilsendringer</i>	1420

<i>Lungeødem, akutt</i>	1421
<i>Myxom (atrialt)</i>	1422
<i>Myokard</i>	1423
<i>Perikarditt, akutt</i>	1424
<i>Pulmonal hypertensjon</i>	1425
<i>Sjokk</i>	1425
<i>Synkope</i>	1427
<i>Tachykardi</i>	1427
<i>Takotsubo kardiomyopati (broken heart syndrom)</i>	1428
<i>Litteratur</i>	1429

165. Hudmanifestasjoner/kutane symptomer ved revmatiske sykdommer (REV 080)	1430
<i>Hudsymptomer ved revmatisk sykdom</i>	
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer</i>	1430
Akne	1431
Alopeci (Håravfall)	1431
Ekkymoser	1432
Erysipelas	1432
Erythem	1432
Erythema nodosum	1432
Hematom	1433
Kalsinose	1433
Kløe (generalisert), pruritus	1433
Kreft, hudkreft	1434
Köbner Fenomen	1435
Legemiddelreaksjoner	1435
Livedo reticularis og Livedo racemosa	1437
Macula	1438
Nekrotiserende fasciitt	1438
Noduli (kutane og subcutane knuter)	1438
Palmart erythem	1439
Pannikulitt	1439
Papel	1439
Patergi fenomen	1439
Petekker	1440
Pigmentforandringer	1441
Pitting scars	1441
Psoriasis	1441
Purpura	1442
Pustler, pustulose, blemmer	1443

<i>Pyoderma gangrenosum (PG)</i>	1444
<i>Rosacea</i>	1445
<i>Skleroserende forandringer i huden</i>	1446
<i>Soleksem, fotosensitivitet</i>	1446
<i>Teleangiektasier</i>	1447
<i>Ulcera / sår i hud</i>	1448
<i>Urticaria</i>	1449
<i>Vaskulitt i huden (kutan vaskulitt)</i>	1450
<i>Vesikler</i>	1450
<i>Revmatiske sykdommer med affeksjon i huden</i>	1450
<i>Litteratur</i>	1453
166. Hypereosinofilt syndrom, HES (REV 064)	1454
Øyvind Palm	
167. IgG4 Relatert sykdom (multifokal fibrosklerose) (REV 064)	1458
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1458
<i>Historie</i>	1459
<i>Patogenese</i>	1460
<i>Epidemiologi</i>	1461
<i>Symptomer</i>	1461
<i>Undersøkelser</i>	1462
<i>Kriterier for diagnose</i>	1466
<i>Differensialdiagnoser</i>	1467
<i>Behandling</i>	1468
<i>Oppfølging</i>	1469
<i>Retningslinjer</i>	1469
<i>Litteratur</i>	1470

168. Immunsvikt: ervervet (sekundær) (REV 183), primær immunsvikt, SCID, CVID, MBL-mangel	1471
<i>Ervervet Immunsvikt</i>	
Øyvind Palm	
<i>Primær immunsvikt</i>	1473
<i>Ervervet (sekundær) immunsvikt</i>	1475
<i>Mannose bindende lektin (MBL) -mangel (ICD-10 D84.8)</i>	1477
<i>RAG (Recombinase Activating Genes) -svikt</i>	1478
<i>Litteratur</i>	1479

169.	Infeksjoner; erysipelas, gastroenteritt, hepatitt, multiresistente mikrober, nekrotiserende fasciitt, opportunistiske infeksjoner, pneumoni, sepsis, sårinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, zoster-infeksjon, pneumoni, erysipelas, nekrotiserende fasciitt, hepatitt, opportunistiske (REV 169, REV 170, REV 171, REV 172, REV 173, REV 174, RE 175, REV 176, REV 177, REV 178, REV 179, REV 180, REV 181, REV 182, REV 183, REV 184, REV 185)	1480
	Øyvind Palm	
	<i>Skåringsverktøy</i>	1482
	<i>Smittevern</i>	1483
	<i>Aktuelle Infeksjoner (alfabetisk)</i>	1485
	<i>Erysipelas</i>	1485
	<i>Gastroenteritt</i>	1486
	<i>Clostridium difficile enterokolitt</i>	1488
	<i>Importdiaré</i>	1488
	<i>Hepatitt (viral)</i>	1489
	<i>Infeksjoner ved immunsvikt</i>	1494
	<i>Lungetuberkulose</i>	1494
	<i>Multiresistente mikrober</i>	1495
	<i>Nekrotiserende fasciitt</i>	1498
	<i>Oppportunistiske infeksjoner</i>	1499
	<i>Pneumoni</i>	1507
	<i>Protese-infeksjoner</i>	1509
	<i>Sepsis</i>	1509
	<i>Urinveisinfeksjoner</i>	1511
	<i>Urinveiskateter</i>	1512
	<i>Litteratur</i>	1513
170.	Kalsinose, Calcinose, subkutan kalk (REV 080)	1514
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Patogenese</i>	1516
	<i>Litteratur</i>	1517

171.	Kapillært lekkasje syndrom, Capillary leak syndrome (CLS)(REV 023) Øyvind Palm	1518
172.	Karpaltunnel syndrom, Carpal tunnel syndrom, Canalis carpi (REV 063) <i>Karpaltunnel syndrom, Canalis carpi</i> Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1521
173.	Kikuchi Fujimotos sykdom / KFS / histiocytisk nekrotiserende lymfadenitt (REV 022) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1526
174.	Kimura sykdom (REV 023) Øyvind Palm	1531
175.	Kuldeagglutininer og kuldeagglutinin sykdom (REV 038) Øyvind Palm	1535
176.	Leukocytose og leukopeni (REV 013) Øyvind Palm	1540
	<i>Definisjon</i>	1540
	<i>Symptomer</i>	1542
	<i>Utredning</i>	1542
	<i>Litteratur</i>	1543
177.	Loeys-Dietz syndrom (REV 063) Øyvind Palm	1544

178. Lungesykdommer. Lunger og revmatisk sykdom, pulmonale manifestasjoner. NSIP, UIP, Lungecyster, LIP (REV 096, REV 125, REV 126, REV 127, REV 128, REV 128, REV 129, REV 130, REV 131)	1547
<i>Lungesykdom</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>ARDS</i>	1550
<i>Astma</i>	1551
<i>Bronkoskopi</i>	1552
<i>Dyspne</i>	1552
<i>Hoste</i>	1554
<i>KOLS</i>	1555
<i>Lungefunksjonsundersøkelser</i>	1556
<i>Pneumoni</i>	1556
<i>Respirasjonssvikt, akutt.</i>	1558
<i>Stridor</i>	1560
<i>Tuberkulose i lunger, pleuravæske, søvnapne, lungeinfeksjoner hos immunsup- primerte, fremmedlegemer</i>	1561
<i>Obstruktiv søvnapne</i>	1562
<i>Lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte</i>	1562
<i>Fremmedlegemer i luftveiene</i>	1562
<i>Lungesykdommer ved revmatiske tilstander. ILD, NSIP, UIP, OP/COP/BOOP, LIP</i>	1563
<i>Interstitiell lungesykdom (ILD)</i>	1563
<i>Ikke-interstitielle lungeforandringer</i>	1574
<i>Litteratur</i>	1575

179. Lymfadenopati, hovne lymfeknuter, lymfeknutesvulst (REV 030)	1576
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1576
<i>Årsaker</i>	1576
<i>Inndeling etter lokalisering</i>	1577
<i>Utredning av forstørrede lymfeknuter</i>	1579
<i>Behandling</i>	1580
<i>Litteratur</i>	1580
180. Malignitet/Kreft og revmatiske sykdommer. Cancermarkører. Sjekkpunkthem- mere (REV 075, REV 201, REV 200)	1581
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
<i>Symptomer som gjør at revmatologen bør mistenke kreft</i>	1582
<i>Utredning</i>	1585
<i>Kreftbehandling og revmatiske symptomer</i>	1587
<i>Antirevmatisk behandling ved kreft</i>	1588
<i>Revmatiske sykdommer som kan være forbundet med malignitet</i>	1589
<i>Retningslinjer</i>	1591
<i>Litteratur</i>	1592
181. Marfans syndrom (REV 063)	1593
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1594
<i>Genetikk og patogense</i>	1594
<i>Epidemiologi</i>	1595
<i>Symptomer og manifestasjoner</i>	1595
<i>Diagnosen</i>	1595
<i>Differensialdiagnoser</i>	1596
<i>Behandling</i>	1597
<i>Prognose</i>	1597
<i>Litteratur</i>	1598

Øyvind Palm

183. Metabolske og endokrine tilstander med revmatologiske symptomer, elektrolytter, syre-base, lipider (REV 073, REV 106, REV 107, REV 136, REV 162, REV 163, REV 165, REV 166, REV 167)	1605
<i>Metabolske sykdommer i revmatologi</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Addison sykdom (binyrebarksvikt)</i>	1606
<i>Akromegali</i>	1606
<i>Alkaptonuri (Okronose)</i>	1607
<i>Beinsykdommer</i>	1607
<i>Diabetes mellitus og revmatiske manifestasjoner</i>	1608
<i>Elektrolytt-forstyrrelser</i>	1608
<i>Fenylketonuri</i>	1609
<i>Feokromocytom</i>	1610
<i>Hemokromatose</i>	1610
<i>Hypo-, hyperglykemi og ketoacidose</i>	1611
<i>Hyperlipidemi</i>	1611
<i>Hyperparathyroidisme og Hypoparathyroidisme</i>	1613
<i>Lesch-Nyhans syndrom</i>	1614
<i>Lipodystrofi</i>	1614
<i>Metabolsk syndrom</i>	1617
<i>Mitokondriesykdommer</i>	1617
<i>Mukolipidoser</i>	1618
<i>Mukopolysakkaridoser</i>	1618
<i>Osteoporose, osteopeni</i>	1618
<i>Porfyri</i>	1619
<i>Purinmetabolisme</i>	1619
<i>Skjelettsykdommer</i>	1620
<i>Syre-base sykdommer</i>	1620
<i>Thyreoidea sykdommer</i>	1621
<i>Urinsyregikt</i>	1622

184. Munnsår, orale sår, stomatitt (REV 022, REV 038)	1623
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1624
<i>Forekomst</i>	1624
<i>Symptomer</i>	1624
<i>Sykdomsårsaker</i>	1625
<i>Aftøs stomatitt (munnskold/after)</i>	1625
<i>Amyloidose</i>	1625
<i>Atrofisk glossitt</i>	1625
<i>Autoinflammatorisk sykdom</i>	1626
<i>Avstøtningsreaksjon (kronisk graft-versus-host disease (GVHD))</i>	1626
<i>Behcets sykdom</i>	1626
<i>Bitt</i>	1626
<i>Brennende munn syndrom (Burning mouth syndrome)</i>	1626
<i>Cheilitt</i>	1627
<i>Crohns sykdom</i>	1627
<i>Diskoid lupus</i>	1627
<i>Epstein-Barr- virus (EBV)</i>	1627
<i>Erythema multiforme</i>	1627
<i>Erythroplaki</i>	1628
<i>Fibrose, Oral slimhinnefibrose (OSMF)</i>	1628
<i>Folat- / folsyre-mangel (vitamin B9) eller vitamin B12 mangel</i>	1628
<i>Forbrenning/ brannskade</i>	1628
<i>Fordyce spots</i>	1628
<i>Gingivastomatitt</i>	1628
<i>Herpes simpleks / labialis (forkjølelssår)</i>	1629
<i>Geografisk tunge</i>	1629
<i>Gonore</i>	1629
<i>HIV / AIDS</i>	1629
<i>Hånd-, fot- og munnsykdom (infeksjon med Coxsackie virus)</i>	1629

<i>Kokain</i>	1630
<i>Kompleks aftose</i>	1630
<i>Kreft i munnen / oral cancer</i>	1630
<i>Leukemi, Akutt myelogen leukemi (AML)</i>	1630
<i>Leukoplaki</i>	1630
<i>Lichen planus og lichenoid-lignende forandringer</i>	1630
<i>MAGIC syndrom (Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)</i>	1631
<i>Medikamenter</i>	1631
<i>Mukocele</i>	1631
<i>Pemfigus</i>	1632
<i>PFAPA syndromet (Periodic fever, aphthosis, pharyngitis, and adenitis).</i>	1632
<i>Sjøgrens syndrom</i>	1632
<i>Soppinfeksjon i munnen/candida/oral mykose (trøske)</i>	1632
<i>Steven Johnsen syndrom</i>	1632
<i>Sweets syndrom (neutrofil dermatose)</i>	1633
<i>Syfilis</i>	1633
<i>Syklisk neutropeni</i>	1633
<i>Systemisk lupus (SLE)</i>	1633
<i>Tannproteser</i>	1633
<i>Teleangiektasier</i>	1633
<i>Torus</i>	1634
<i>Tuberkulose</i>	1634
<i>Tungenekrose</i>	1634
<i>Behandling</i>	1635
<i>Litteratur</i>	1635
185. MUPS, Medisinsk Uforklarte fysiske (Physical) Symptomer (REV 064) Øyvind Palm	1637

186. Muskelsmerter / myalgi og muskelsvakhet: Differensialdiagnoser (REV 063, REV 064, REV 070)	1641
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1641
<i>Sykdomsårsaker</i>	1642
<i>Symptomer</i>	1642
<i>Undersøkelser</i>	1643
<i>Diagnosen</i>	1643
<i>Differensialdiagnoser</i>	1643
<i>Behandling</i>	1643
<i>Litteratur</i>	1651
187. Myopatii (non-inflammatoriske). Muskeldystrofier, Infeksiøs myopati, Toksisk myopati, Metabolsk myopati, Mitokodriemyopati (REV 073, REV 022)	1652
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
1) <i>Idiopatiske myopatii</i>	1654
2) <i>Infeksiøse myositter</i>	1654
3) <i>Kongenitale muskeldystrofier (merosin-mangel, central core, nemaline, dystroglykanopatii)</i>	1656
4) <i>Metabolske myopatii</i>	1656
5) <i>Mitokondrie-myopatii/mitokondriesykdom</i>	1662
6) <i>Muskeldystrofier (arvelige myopatii)</i>	1664
7) <i>Myopati sekundært til annen sykdom</i>	1670
8) <i>Toksisk / medikament-utløst myopati</i>	1672
188. Myopati ved lipidsenkende medikamenter. Statinmyopati (REV 022, REV 073, REV 082)	1675
Øyvind Palm	

189. Nevrologiske manifestasjoner ved revmatisk sykdom. Nervesykdommer.	1681
Nevropati. CNS. Kramper. Hodepine (REV 104, REV 105, REV 194, REV 195, REV 195, REV 196, REV197)	
<i>Nevrologiske manifestasjoner ved revmatisk sykdom</i>	
Øyvind Palm	
<i>Klinisk nevrologisk vurdering (orienterende)</i>	1681
<i>Cluster-hodepine</i>	1683
<i>Cerebrovaskulær sykdom</i>	1683
<i>CNS-vaskulitt, PACNS</i>	1684
<i>EEG og Nevrofysiologi</i>	1684
<i>Encefalopati, autoimmun</i>	1685
<i>Epilepsi</i>	1685
<i>Hjerneabscess</i>	1687
<i>Hjerneslag</i>	1688
<i>Hodepine syndromer</i>	1689
<i>Intrakranielt høyt trykk</i>	1691
<i>Koma</i>	1693
<i>Kramper, cerebrale</i>	1694
<i>Migrene</i>	1696
<i>Multiple sklerose (MS)</i>	1696
<i>Myastenia gravis</i>	1698
<i>Litteratur</i>	1704
<i>Nevromyelitis optica</i>	1704
<i>Parkinsons sykdom og parkinsonisme</i>	1704
<i>Polynevropati og Polynevritt</i>	1707
<i>Polyradikulitt (Guillain-Barré-Syndrom)</i>	1707
<i>PRES (posteriort reversibelt encefalopati syndrom)</i>	1708
<i>Sinusvenetrombose</i>	1708
<i>Slag</i>	1709
<i>Svimmelhet</i>	1709

	<i>Tverrsnittslasjon, truende</i>	1711
	<i>Tensjonshodepine</i>	1713
	<i>Trigeminusneuralgi</i>	1713
190.	Nevromyelitis optica (NMO), Inflammatorisk Opticusnevritt, Devics sykdom (REV 023, REV 038) Øyvind Palm	1714
191.	Noduli, revmatiske knuter i hud og underhud, subkutane noduli (REV 080) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1719
	<i>Ulike typer noduli</i>	1721
	<i>Litteratur</i>	1722
192.	Nyrer, nyresvikt, nyresykdom og revmatisk sykdom, nefritt, nefropati (REV 132, REV 133, REV 137, REV 138, REV 139, REV 142, REV 143, REV 144, REV 149) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1723
	<i>Nyresykdommer</i>	1723
	<i>Indikasjoner for henvisning til nefrolog</i>	1728
	<i>Nyresvikt</i>	1729
	<i>-Akutt tubulointerstitiell nefritt, akutt glomerulonefritt</i>	1732
	<i>-Manifest glomerulær nyresykdom:</i>	1733
	<i>-Terminal nyresvikt / End Stage Renal Disease (ERD):</i>	1733
	<i>Hypertensjon</i>	1737
	<i>Medikamenter og nyresykdom</i>	1737
	<i>Plasmaferese</i>	1738
	<i>Renal krise</i>	1738
	<i>Sykdommer assosiert med nyresykdom</i>	1738
	<i>Litteratur</i>	1742

193. Osteoporose og osteomalasi / rakitt (REV 165, REV 167)	1743
<i>Osteoporose</i>	
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1744
<i>Epidemiologi</i>	1745
<i>Patogenese og risikofaktorer</i>	1746
<i>Symptomer</i>	1748
<i>Undersøkelser</i>	1748
<i>Differensialdiagnoser</i>	1751
<i>Behandling</i>	1752
<i>Retningslinjer</i>	1757
<i>Litteratur</i>	1758
194. Paget Sykdom (Osteitis deformans) (REV 073)	1759
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
195. Paratyreoidea-sykdommer, hyperparatyreoidisme, hypoparatyreoidisme (REV 073)	1764
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Hyperparatyreoidisme</i>	1764
<i>Hypoparatyreoidisme</i>	1766
196. Perikarditt ved revmatisk sykdom (REV 117)	1768
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1768
<i>Forekomst</i>	1769
<i>Årsaker</i>	1769
<i>Symptomer</i>	1770
<i>Undersøkelser</i>	1771
<i>Differensialdiagnoser</i>	1772
<i>Behandling</i>	1773
<i>Prognose</i>	1773
<i>Litteratur</i>	1773

197.	Pigmentert Villonodulær Synovitt, tenosynovial kjempecelletumor (REV 075)	1774
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
198.	Pleuravæske, pleuraeffusjon, pleuritt (REV 129, REV 130)	1777
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Pleuravæske, pleuraeffusjoner, pleuritt</i>	1778
	<i>Årsaker til pleuravæske</i>	1780
	<i>Utredning</i>	1780
	<i>Differensialdiagnoser</i>	1781
	<i>Behandling</i>	1781
	<i>Litteratur</i>	1781
199.	POEMS Syndrom (REV 189)	1782
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
200.	Polynevropati, polynevritt (REV 197)	1786
	Øyvind Palm	
	<i>Definisjon</i>	1786
	<i>Epidemiologi</i>	1787
	<i>Sykdomsårsaker</i>	1787
	<i>Symptomer</i>	1787
	<i>Utredning</i>	1789
	<i>Behandling</i>	1790
	<i>Differensialdiagnoser</i>	1790
	<i>Litteratur</i>	1790
201.	Porfyri (REV 073)	1791
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
202.	PRES, Posterior reversibelt encefalopati syndrom (REV 195)	1794
	Øyvind Palm	

203. Psykiatri. Depresjon, angst, psykose, tvangsinnleggelse (REV 198, REV 199)	1798
Øyvind Palm	
<i>Depresjon</i>	1798
<i>Suicidalitet, vurdering av selvmordsrisiko</i>	1800
<i>Angst</i>	1801
<i>Psykose</i>	1802
204. Pulmonal hypertensjon (PH), Pulmonal Arteriell Hypertensjon (PAH) (REV 123)	1805
<i>Pulmonal (arteriell) hypertensjon</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
205. Pulmonal kapillaritt, diffus alveolær lungeblødning (REV 029, REV 045)	1813
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1814
<i>Årsaker</i>	1814
<i>Epidemiologi</i>	1815
<i>Symptomer</i>	1815
<i>Undersøkelser</i>	1815
<i>Differensialdiagnoser</i>	1816
<i>Behandling</i>	1816
<i>Prognose</i>	1817
<i>Litteratur</i>	1817
206. Raynauds Fenomen (REV 022)	1818
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
207. Relapsing/residiverende polykondritt (REV 023, REV 038)	1825
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	1830
208. Retroperitoneal fibrose (REV 144, REV 152)	1831
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	

209. Rhabdomyolyse, rabdomyolyse (REV 023, REV 144)	1836
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1837
<i>Historie</i>	1837
<i>Patogenese</i>	1837
<i>Sykdomsårsaker</i>	1837
<i>Symptomer</i>	1838
<i>Undersøkelser</i>	1839
<i>Differensialdiagnoser</i>	1840
<i>Behandling</i>	1840
<i>Prognose</i>	1841
<i>Litteratur</i>	1841
210. Ryggsmerter og Nakkesmerter. Lumbago, Prolaps og Isjas/Isjalgi, degenerativ ryggglidelse, cauda equina syndromet (REV 063)	1842
Øyvind Palm	
<i>Rygg- og nakkesmerter</i>	1842
<i>Cauda equina syndromet</i>	1845
<i>Degenerativ ryggglidelse</i>	1845
<i>Destruktiv ryggsykdom</i>	1846
<i>Inflammatorisk ryggsykdom</i>	1846
<i>Lumbago</i>	1847
<i>Isjas</i>	1848
<i>Kink i nakken</i>	1849
<i>Nakkeprolaps/skiveprolaps i nakken</i>	1849
<i>Spinal stenose.</i>	1850
<i>Retningslinjer</i>	1851
<i>Litteratur</i>	1851
211. SAPHO syndromet, (Synovitt - Akne- Pustulose - Hyperostose - Osteomyelitt). (REV 006, REV 080)	1852
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	

212. Sarkoidose (REV 074, REV 080)	1857
Ragnar Gunnarsson	
<i>Definisjon</i>	1858
<i>Historisk tilbakeblikk</i>	1858
<i>Epidemiologi</i>	1859
<i>Genetikk</i>	1859
<i>Patogenese</i>	1860
<i>Diagnostikk</i>	1861
<i>Differensial diagnoser ved sarkoidose:</i>	1864
<i>Behandling</i>	1873
<i>Prognose</i>	1877
<i>Litteratur</i>	1877
<i>Referanser</i>	1877
213. Schnitzlers syndrom (REV 076, REV 080, REV 189)	1882
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
214. Sklerødem, Sklerødem Buschke, scleredema adultorum of Buschke (REV 022)	1888
Øyvind Palm	
215. Smertetilstander, non-inflammatorisk revmatisk smerte (REV 070)	1892
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1893
216. Sneddon syndrom (REV 038, REV 103)	1898
Øyvind Palm	
217. Stiff person syndrom, stiff man syndrom, anti-GAD syndrom (REV 197)	1902
Øyvind Palm	
218. Sweets syndrom, akutt febril neutrofil dermatose (REV 038, REV 080, REV 201)	1907
Øyvind Palm and Jan Tore Gran	

219.	Tendinopati, tendinitt, tendinose, senebetennelse (REV 063)	1913
	Øyvind Palm	
	<i>Prognose</i>	1918
	<i>Tendinopati i overekstremiteter</i>	1918
	<i>Skulder</i>	1918
	<i>Albue</i>	1919
	<i>Hånd</i>	1920
	<i>Tendinopati i underekstremiteter</i>	1920
	<i>Differensialdiagnoser</i>	1921
	<i>Litteratur</i>	1922
220.	Thyreoidea sykdommer, tyreoiditt, skjodbruskkjertelbetennelse, hypothyreose, Hashimotos, hyperthyreose, Graves (REV 073)	1923
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Hypothyreose</i>	1924
	<i>Hypertyreose</i>	1926
	<i>Tyreoiditt</i>	1927
	<i>Litteratur</i>	1928
221.	TINU, tubulo-interstitiell nefritt og uveitt syndrom (REV 023, REV 081, REV 135)	1929
	Øyvind Palm	
222.	Tolosa-Hunt syndrom, smertefull oftalmoplegi (REV 081)	1932
	Øyvind Palm	
223.	Triggerfinger, stenoserende tenosynovitt, digitus saltans. (REV 063)	1936
	Øyvind Palm	
224.	Trombocytopeni og trombocytose (REV 189)	1939
	Øyvind Palm	
	<i>Trombocytopeni</i>	1939
	<i>Trombocytose</i>	1942
225.	Trombotisk trombocytopen purpura (TTP), Moschcowictz syndrom. Vaksineutløst immunologisk TTP; VITT (REV 188)	1945
	Øyvind Palm	

226.	Utmattelsessyndrom. Kronisk tretthetssyndrom, Chronic fatigue syndrom CFS / ME (REV 022) Øyvind Palm	1950
227.	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (REV 038, REV 197) Jan Tore Gran and Øyvind Palm	1957
228.	Whipples sykdom (REV 008, REV155) Øyvind Palm and Jan Tore Gran	1961
229.	Øre-, nese- og hals manifestasjoner ved revmatisk sykdom, hørsel, sinusitt, vertigo, fremmedlegeme i luftveiene, søvnapne (REV 038, REV 129) Øyvind Palm	1966
	<i>Revmatologiske sykdommer med ØNH-manifestasjoner</i>	1967
	<i>ØNH- tilstander:</i>	1968
	<i>Dysfagi</i>	1968
	<i>Fremmedlegemer i luftveiene</i>	1969
	<i>Hørselstap</i>	1970
	<i>Lymfeknutesvulst.</i>	1971
	<i>Orale manifestasjoner</i>	1971
	<i>Sinusitt</i>	1971
	<i>Søvnapné syndrom</i>	1972
	<i>Vertigo</i>	1973
	<i>Litteratur</i>	1974

230. Øyet, øyne og revmatisk sykdom. Uveitt, episkleritt, skleritt, synstap (REV 081)	1975
<i>Øye-manifestasjoner ved Revmatiske sykdommer</i>	
Øyvind Palm	
<i>Definisjon</i>	1975
<i>Arteritt/trombose med synsforstyrrelse</i>	1976
<i>Episkleritt og Skleritt</i>	1976
<i>Hovne øyelokk og eksem ved øyne</i>	1977
<i>Keratitt</i>	1978
<i>Konjunktivitt</i>	1979
<i>Nervus opticus sykdom</i>	1980
<i>Medikamenter og Øyesymptomer</i>	1981
<i>Orbital sykdom</i>	1982
<i>Rennende øyne</i>	1982
<i>Retinal vaskulitt</i>	1983
<i>Sicca-fenomener</i>	1983
<i>Smerte i øyet</i>	1984
<i>Tørre øyne (sicca-fenomener)</i>	1985
<i>Uveitt</i>	1985
<i>Litteratur</i>	1986

Part VII. BEHANDLING (REV 015, REV 033, REV 050, REV 055, REV 078, REV 079)

231. Analgetika, smertestillende legemidler (REV 015, REV 082)	1989
Øyvind Palm	
<i>Smertestillende medikamenter</i>	1990
<i>Non-opioide analgetika</i>	1990
<i>Opioide analgetika</i>	1991
<i>Retningslinjer</i>	1992
<i>Litteratur</i>	1992

232.	Behandlingssvikt, etterlevelse, compliance, non-respondere, behandlingsmål (REV 033) Øyvind Palm	1993
233.	Biologiske legemidler (bDMARDs) (REV 016, REV 033) Øyvind Palm	1997
234.	CAR-T cellebehandling, Kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi. BiTEs «Bispecific T-cell Engagers». Eksperimental immunosuppressiv behandling Øyvind Palm and Ragnar Gunnarsson	2004
	<i>Eksperimental immunosuppressiv behandling</i>	2004
	1. CAR-T cellebehandling	2004
	2. BiTEs «Bispecific T-cell Engagers» immunoterapi.	2007
235.	csDMARDs (conventional syntetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs). Azathioprin (Imurel), hydroksyklorokin (Plaquenil), metotreksat, mykofenolat (REV 015, REV 031, REV 050, REV 055) Øyvind Palm	2010
	<i>Kombinasjonsbehandling</i>	2014
	<i>Azathioprin (Imurel)</i>	2014
	<i>Hydroksyklorokin (Plaquenil)</i>	2015
	<i>Metotreksat</i>	2019
	<i>Mykofenolat (CellCept, Myfortic)</i>	2020
	<i>Retningslinjer og anbefalinger</i>	2021
	<i>Litteratur</i>	2021
236.	Ernæring, vekttap, kosthold (REV 109) Øyvind Palm	2022
	<i>Utredning av vekttap</i>	2023
	<i>Overvekt</i>	2024
	<i>Kosthold</i>	2025
237.	Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) for diffus systemisk sklerose i Norge (REV 031) Ragnar Gunnarsson	2029
238.	Immunglobuliner (IVIG) mot revmatisk sykdom (REV 015, REV 033) Øyvind Palm	2037

239.	JAK-hemmere (tsDMARDs) (REV 015, REV 033)	2042
	Øyvind Palm	
240.	Kortikosteroider systemisk og leddinjeksjoner. Glukokortikosteroider. Prednisolon (REV 015, REV 031, REV 050)	2045
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Systemisk behandling</i>	2046
	<i>Intravenøs behandling</i>	2047
	<i>Intraartikulære injeksjoner</i>	2047
	<i>Behandling av barn</i>	2048
	<i>Svangerskap</i>	2048
	<i>Retningslinjer/prosedyrer</i>	2048
	<i>Litteratur</i>	2048
241.	NSAIDs (REV 015, REV 031)	2049
	Øyvind Palm	
242.	Nyresykdom og legemiddelbehandling (REV 082, REV 142, REV 149)	2054
	Øyvind Palm	
243.	Oppfølging av revmatiske sykdommer, blodprøvekontroll (REV 013)	2058
	Øyvind Palm	
244.	Persontilpasset legemiddelbehandling, personalisert medisin (REV 082)	2064
	Øyvind Palm	
245.	Plasmaferese / plasmautskiftning (REV 141)	2070
	Øyvind Palm	
246.	Rehabilitering (REV 085, REV 087, REV 088, REV 089)	2073
	<i>Rehabilitering og opptrening ved revmatisk sykdom</i>	
	Øyvind Palm	
	<i>Innholdet i opptrening og rehabilitering av revmatisk sykdom</i>	2074
	<i>Opptrening ved revmatisk sykdom i varmt klima</i>	2075
	<i>Rehabilitering og opptrening av revmatisk sykdom i Norge</i>	2075
	<i>Et utvalg opptreningsinstitusjoner i Norge</i>	2075
	<i>Litteratur</i>	2076
247.	Revmakirurgi (REV 085, REV 086)	2077
	Øyvind Palm	

248.	Tverrfaglig behandling, helsepersonell med ulik bakgrunn (REV 089)	2084
	Øyvind Palm	
	<i>Ulike helseprofesjoners roller:</i>	2085
	<i>Pasientundervisning</i>	2086
	<i>Retningslinjer og litteratur</i>	2086
249.	Utprøvende behandling / behandling med legemidler utenfor godkjent indikasjon, off label (REV 015, REV 018, REV 033, REV 091)	2087
	Øyvind Palm	
	<i>Referanser</i>	2090

Part VIII. TILLEGG

250.	Bronkoskopi, BAL (REV 130)	2092
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
251.	Eldre og geriatriske pasienter med revmatisk sykdom. Alder (REV 079)	2096
	Øyvind Palm	
252.	Epidemiologi, forskning, statistikk, forskningspublikasjoner (REV 092)	2102
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
253.	Kloke valg i revmatologi (REV 005)	2112
	Øyvind Palm	
254.	Laboratorieprøver: Tolkning, diagnostisk betydning og oppfølging (REV 013, REV 025)	2116
	Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
	<i>Laboratorieprøver i oppfølging av revmatisk sykdom</i>	2126
255.	Kunstig intelligens (Artificial intelligence = AI, maskinlæring og "big data" i Revmatologi (REV 092)	2128
	Øyvind Palm	
256.	Lungefunksjonsundersøkelser / lungefunksjonstester, LFT (REV 126)	2132
	Øyvind Palm and Jan Tore Gran	
257.	Mikrobiota, tarmflora (REV 003)	2136
	Øyvind Palm	

258. NAVs tjenester, legeerklæringer, attester og spesialistuttalelser (REV 090)	2138
Øyvind Palm	
259. PET/CT i revmatologi (REV 042)	2141
Øyvind Palm	
260. Registre for kvalitetssikring og forskning (REV 091, REV 044)	2148
Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	2150
<i>Referanser</i>	2150
261. Retningslinjer for behandling, veiledere, prosedyrer og anbefalinger, evidence-based (REV 015), (REV 033)	2151
Øyvind Palm	
<i>Litteratur</i>	2155
262. Svangerskap og revmatisk sykdom (REV 078)	2156
Øyvind Palm	
<i>Svangerskap ved revmatisk sykdom</i>	2156
<i>Retningslinjer</i>	2166
<i>Litteratur</i>	2166
263. Helhetlig vurdering. Systemsykdommer i revmatologi (REV 001, REV 005)	2167
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
<i>Helhetlig vurdering</i>	2167
264. Tilsynssaker, juridisk hjelp	2172
Øyvind Palm	
265. Vaksiner (REV 083)	2174
Øyvind Palm	
<i>Retningslinjer og veiledere</i>	2179
<i>Litteratur</i>	2180
266. Vevstypeundersøkelse, HLA-B27 ved spondyloartritt (REV 006)	2181
<i>HLA-B27 og revmatisk sykdom</i>	
Jan Tore Gran and Øyvind Palm	
Appendix: Om forfatterne av kompendiet	2185

Jan Tore Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning

Forord til 10. utgave, versjon 2024 av Grans Kompendium i Revmatologi for leger i spesialistutdanning i revmatologi

Hensikten med Kompendiet

I 1997 så “Kompendium for assistentleger i revmatologi” dagens lys for første gang. Professor Jan Tore Gran, inspirert av underordnede leger ved Revmatologisk avdeling i Tromsø, skapte et verktøy som skulle være til hjelp for spesialistkandidater i fagfeltet.

Kompendiets mål var å tilby et praktisk supplement til den omfattende litteraturen som fantes, uten å erstatte den. Det skulle være en håndbok for det daglige kliniske arbeidet, en kilde til raskt tilgjengelig og relevant informasjon.

Denne intensjonen lever videre i dag. Kompendiet har gjennomgått flere revisjoner og oppdateringer og drar nytte av innspill fra kolleger og medarbeidere ved en rekke norske sykehus.

Senere utgaver bygger også på innspill fra kolleger og andre medarbeidere ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, St Olavs Hospital, Sørlandets sykehus, Haukeland Universitetssykehus, Diakonhjemmets Sykehus og Odontologisk fakultet ved UiO.

Digital utgave

Siden januar 2021 er Kompendiet blitt digitalt. Det byr på en rekke fordeler sammenlignet med den tradisjonelle papirversjonen. Spesielt er det blitt lettere å oppdatere innholdet, noe Øyvind Palm og Ragnar Gunnarsson sørger for regelmessig. Du finner rikelig med interne og eksterne digitale lenker til supplerende litteratur, retningslinjer og veiledere – alt bare et klikk unna. Kompendiets interne søkesystem på hver side hjelper deg å finne det du leter etter på et blunk.

Nå er Kompendiet tilgjengelig på alle enheter med internettforbindelse. Den digitale plattformen gjør det enkelt å holde seg oppdatert, og du kan være sikker på at du alltid har tilgang til den siste versjonen.



Læringsmålene for revmatologi

Kompendiet er strukturert i henhold til de sentrale [Læringsmål for revmatologi](#) definert av Helsedirektoratet som er en sentral del av [spesialistutdanningen i revmatologi](#). Lenker mellom læringsmålene og de relaterte kapitlene i boken skal gjøre det enkelt å finne relevant informasjon. I delen “[Basiskompetanse](#)” finner du et eget kapittel med samlet oversikt over de kliniske læringsmålene. For spesialistutdanningen krever Helsedirektoratet i tillegg at [felles kompetansemål](#) og at [anbefalte læringsmål](#) gjennomføres.

Non-profit prosjekt

Kompendiet er et faglig engasjement drevet av interesse for revmatologi. Vi har ingen økonomiske fordeler eller kommersielle eksterne tilknytninger. Boken tilbys gratis i digital form. Dessverre er en papirversjon er ikke tilgjengelig. Det nærmeste vi kommer et bokformat er pdf-utgaven som kan lastes ned via bokens hjemmeside (revmakompendium.no).

Kompendiet er publisert i henhold til lisensen “Attribution-NonCommercial 4.0 International ([CC BY-NC 4.0 DEED](#))”. Det innebærer at du står fritt til å kopiere, dele og tilpasse innholdet i boken som du selv vil under fire forutsetninger: 1) Du må angi Kompendiet og kapittelforfatteren som materialets opphav. 2) Du må legge ved en [lenke til lisensen](#). 3) Eventuelle endringer i opprinnelig tekst/materiale må vises. 4) Du kan ikke bruke materialet fra boken i kommersiell sammenheng.

Nytt i 2024

Kompendiet har gjennomgått en grundig revisjon i 2024. Vi har lagt til en del informasjon som vi håper kommer til nytte:

- Nye kapitler og oppdatert informasjon i eksisterende tekst for å gjenspeile den nyeste utviklingen i revmatologi.
- Supplerende illustrasjoner: Aktuelle sykdomsbilder med bakgrunnsinformasjon for lettere å gjenkjenne komplekse tilstander.
- Oppdaterte referanser: Henvisninger til nye og relevante forskningsstudier.
- Nye klassifikasjonskriterier: Inkludering av de siste klassifikasjonskriteriene for revmatiske sykdommer.

Takk til våre bidragsyttere

Vi er dypt takknemlige til alle faglig interesserte, oppdaterte og dyktige klinikere ved de mange revmatologiske avdelingene som har bidratt med diskusjoner og innspill til det faglige innholdet i denne utgaven av Kompendiet. Deres innsats har vært avgjørende for å sikre et høyt faglig nivå.

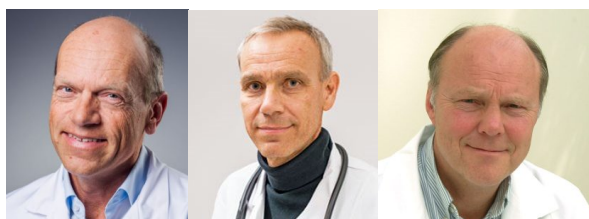
På OUS, Rikshospitalet har overlege PhD Birgir Gudbrandsson bidratt til kapitlet om [Takayasu arteritt](#). Tegninger i boken er laget av medisinsk illustratør Kari Toverud. Illustrasjoner på forsiden ved

DouglasOliver/iStock, JynMeyerDesign/iStock, BurbElkin/iStock og mr.suphochaipraserdumrongchai/iStock.

Fremtiden

Vi ønsker å forbedre Kompendiet ytterligere og er fortsatt avhengige av innspill fra våre kolleger innen revmatologi. Vi setter stor pris på alle tilbakemeldinger, både positive og negative. Din tilbakemelding er viktig for oss! Del dine tanker og ideer om Kompendiet. Gi oss beskjed om du finner feil eller mangler i teksten. Foreslå nye temaer eller kapitler du ønsker å se i fremtidige utgaver.

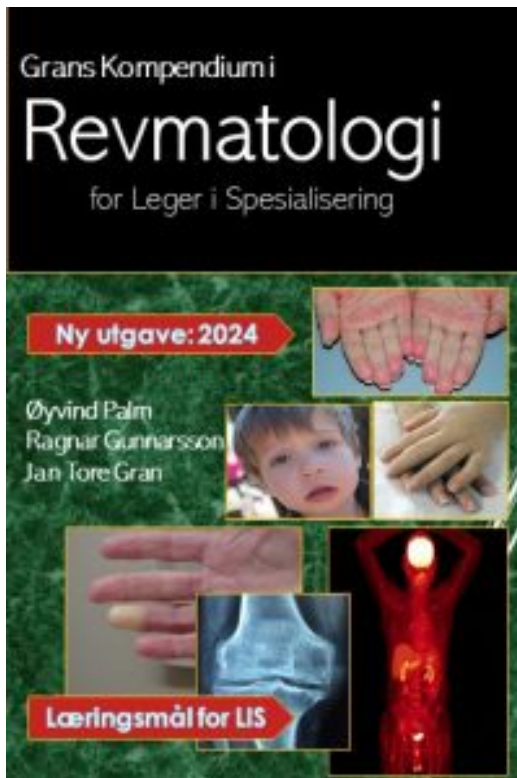
Kompendiet: –et effektivt verktøy for alle som ønsker relevant og oppdatert revmatologi på en brukervennlig måte. Sammen kan vi gjøre Kompendiet til et enda bedre verktøy for alle som jobber med revmatologi!



[Øyvind Palm, Ragnar Gunnarsson og Jan Tore Gran](#)

Oslo og Arendal, 2024.

mail: post@revmakompendum.no



PART I

BASISKOMPETANSE (REV 001-005)

BASISKOMPETANSE (Læringsmål REV 001- REV 005) med lenker til aktuelle kapitler

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i **Kompendium i Revmatologi**:

[REV 001 Anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser – revmatiske sykdommer](#)

- Ha god kunnskap om anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser relevant for revmatiske sykdommer, herunder beinmetabolisme, fatigue, inflammasjon, smertefysiologi og smertemekanismer.

[REV 002 Normal, mikroskopisk og makroskopisk patoanatomy og histologi](#)

- Ha god kunnskap om normal samt mikroskopisk og makroskopisk patoanatomy og histologi av organsystemer og vev relevant for revmatologiske sykdommer.

[REV 003 Immunsystemets oppbygning og funksjon](#)

- Ha god kunnskap om immunsystemets oppbygning og funksjon, herunder osteoimmunologi, mekanismer for toleranse og autoimmunitet.

[REV 004 Utredning, behandle og oppfølging](#)

- Selvstendig kunne starte utredning, behandle og følge opp alle revmatiske sykdommer.

[REV 005 Helhetlig vurdering av helse- og sykdomssituasjon](#)

- Selvstendig kunne foreta en helhetlig vurdering av en revmatisk pasients helse- og sykdomssituasjon.

1.

BASISKOMPETANSE (Læringsmål REV 001- REV 005)

Kliniske læringsmål for spesialistutdanning i revmatologi er definert av Helsedirektoratet. Nedenfor er lenke til Helsedirektoratets side og en liste med lenker til aktuelle kapitler i Kompendiet. Oppnåelse av læringsmål dokumenteres i Kompetanseportalen. Legg merke til at de kliniske læringsmålene utgjør den største delen, men at andre læringsmål omfatter [Felles Kompetansemål](#), [Anbefalte Læringsaktiviteter](#) (kurs og prosedyrer) og [Attester og Skjema](#).

Læringsmålene beskrevet nedenfor er sist oppdater fra Helsedirektoratet 08.07.2022 (gjeldende pr 06.10.2023).

- [Lenke til Helsedirektoratets side](#)
- [Lenke til Kompetanseportalen](#)

Liste med læringsmål og lenker til respektive kapitler i Kompendiet:

[REV 001 Anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser – revmatiske sykdommer](#)

- Ha god kunnskap om anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser relevant for revmatiske sykdommer, herunder beinmetabolisme, fatigue, inflammasjon, smertefysiologi og smertemekanismer.

[REV 002 Normal, mikroskopisk og makroskopisk pato-anatomi og histologi](#)

- Ha god kunnskap om normal samt mikroskopisk og makroskopisk pato-anatomi og histologi av organsystemer og vev relevant for revmatologiske sykdommer.

[REV 003 Immunsystemets oppbygning og funksjon](#)

- Ha god kunnskap om immunsystemets oppbygning og funksjon, herunder osteoimmunologi, mekanismer for toleranse og autoimmunitet.

[REV 004 Utredning, behandling og oppfølging](#)

- Selvstendig kunne starte utredning, behandle og følge opp alle revmatiske sykdommer.

REV 005 Helhetlig vurdering av helse- og sykdomssituasjon

- Selvstendig kunne foreta en helhetlig vurdering av en revmatisk pasients helse- og sykdomssituasjon.
-

INFLAMMATORISKE ARTRITTSYKDOMMER (Læringsmål REV 006-REV 020)

REV 006 RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondyloartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

- Ha god kunnskap om epidemiologi, genetik, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose.

REV 007 Palindrom revmatisme, Stills sykdom, RS3PE, IBD-relatert artritt, Reaktiv artritt.

- Ha god kunnskap om epidemiologi, genetik, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose

REV 008 Artrittsykdommene

Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder:

- De inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene
- Infeksiøs artritt
- Krystallartritt
- Paramalign artritt
- Artritter sekundært til infeksjon
- Artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

REV 009 Revmatologisk målrettet anamnese – klinisk presentasjon

- LÆRINGSMÅL: Beherske opptak av en målrettet revmatologisk anamnese basert på klinisk presentasjon, inkludert typiske symptomer ved inflammatoriske smerter, relevante symptomer fra andre organsystemer og komorbiditeter relevant for diagnostikk og videre behandling.

REV 010 Ledd, rygg og andre relevante organsystemer – klinisk revmatologisk undersøkelse

- LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne planlegge og utføre målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av ledd, rygg og andre relevante organsystemer, inkludert perifer nevrologisk undersøkelse og kartlegging av ekstraartikulære manifestasjoner.

[REV 011 Ledd, sener og tilgrensende strukturer – ultralydundersøkelse med standardprosjeksjoner](#)

- LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre ultralydundersøkelse av ledd, sener og tilgrensende strukturer med standardprosjeksjoner. Selvstendig kunne vurdere inflammatoriske, degenerative og andre strukturelle forandringer.

[REV 012 Leddvæske – prøvetaking og mikroskopering](#)

- LÆRINGSMÅL : Beherske aspirasjon og videre diagnostikk av leddvæske, herunder selvstendig kunne mikroskopere og vurdere tilstedeværelse av celler og krystaller. Selvstendig kunne sikre adekvat prøvetaking for mikrobiologisk undersøkelse

[REV 013 Laboratoriesvar. Tolkning ved artrittsykdommer](#)

- Ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder Selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

[REV 014 Bildediagnostikk utredning ved ledd, columna og organmanifestasjoner](#)

- LÆRINGSMÅL: Ha god kunnskap om indikasjon for bildediagnostisk utredning av perifere ledd, columna og andreorganmanifestasjoner. Selvstendig kunne velge egnet modalitet, herunder røntgen, CT, MR, PET, skjelettscintigrafi og andre metoder ved revmatisk sykdom.

[REV 015 Behandling og Behandlingsretningslinjer](#)

- Ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt.

[REV 016. Skåring av sykdomsaktivitet og organskade](#)

- Beherske kliniske verktøy og skåringssystemer for kartlegging av revmatologisk sykdomsaktivitet og/eller organskade.

[REV 017. Anamnese ved etablerte revmatiske sykdommer](#)

- Beherske opptak av målrettet revmatologisk anamnese av pasienter med etablert sykdom med fokus

på tidligere behandling, årsaker til endringer i tidligere behandlingsregimer og kompliserende komorbiditeter.

[REV 018. Utprøvende behandling](#)

- Beherske behandling av pasienter som ikke har respondert på konvensjonell behandling, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

[REV 019. Ledd – punksjon, aspirasjon og injeksjon](#)

- LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av fingerledd, håndledd, albue, skulder, hofte, kne, ankel og tå-ledd.

[REV 020 Seneskjeder og bursa – punksjon, aspirasjon og injeksjon](#)

- LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av seneskjeder og bursaer

INFLAMMATORISKE REVMATISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (Læringsmål REV 021-REV 033)

[REV 021](#)

Ha god kunnskap om epidemiologi, genetik, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttryksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder:

- [SLE](#)
- [Antifosfolipidsyndrom](#)
- [Sjögrens syndrom](#)
- [MCTD](#)
- [Systemisk sklerose](#)
- [Inflammatoriske myopater](#)

[REV 022 Symptomer og kliniske sykdomsbilder](#)

Ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diag-

noser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[REV 023 Utredning, diagnostisering og differensialdiagnoser](#)

- Selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[REV 024 Undersøkelse av organer](#)

- Beherske målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av organer relevant for bindevevssykdommer.

[REV 025 Blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver](#)

- Ha god kunnskap om metodene og tolkning av blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver relatert til inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[REV 026 Kapillærmikroskopi](#)

- Beherske utførelse og tolkning av funn ved kapillærmikroskopi.
Utdypende tekst Det vises til prosedyre. Minimum 50 prosedyrer er anbefalt.

[REV 027 Urinmikroskopi – nefrittsediment](#)

- Beherske urinmikroskopi og selvstendig kunne gjenkjenne et nefrittsediment og tolke funn i lys av sykehistorie og klinisk undersøkelse.

[REV 028 Ultralydundersøkelse – fysikk, teknikk og innstillinger](#)

- Ha kunnskap om fysikk, grunnleggende teknikk og innstillinger ved ultralydundersøkelse, herunder av kar, ledd og store spyttkjertler.

[REV 029 Akutte tilstander](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

[REV 030 Organmanifestasjoner ved Systemiske Bindevevssykdommer](#)

- Ha god kunnskap om organmanifestasjoner ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[REV 031 Behandling: Initiering og oppfølging ved Systemiske Bindevevssykdommer](#)

- Selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

[REV 032 Nyoppståtte bindevevssykdommer](#)

- Selvstendig kunne starte behandling, planlegge og gjennomføre oppfølging, herunder fastsetting av behandlingsmål, ved nyoppståtte bindevevssykdommer.

[REV 033 Behandling av bindevevssykdommer: Behandlingsanbefalinger](#)

- Ha god kunnskap om evidens og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon. Revmatologen skal ha god kunnskap innbefatter at legen behersker målstyrt legemiddelbehandling slik som angitt i behandlingsanbefalinger eller i henhold til akseptert og forsvarlig medisinsk praksis

INFLAMMATORISKE REVMATISKE VASKULITTSYKDOMMER (Læringsmål REV 034-REV 052)

REV 034 Polymyalgia revmatika, Takayasu arteritt, Kjempecellearteritt, Polymyalgia nodosa med flere

- Ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetik, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommene:
 - [Polymyalgia revmatika](#)
 - [Takayasu sykdom](#)
 - [Kjempecellearteritt](#)
 - [Polyarteritis nodosa](#)
 - [Kawasakis syndrom](#)
 - [Granulomatøs Polyangitt \(GPA\)](#)
 - [Eosinofil Granulomatøs Polyangitt \(EGPA\)](#)
 - [Mikroskopisk Polyangitt \(MPA\)](#)
 - [IgA vaskulitt \(Henoch-Schönlein\)](#)
 - [Kryoglobulin vaskulitt](#)
 - [Annen immunkompleks vaskulitt \(Goodpasture med flere\)](#)
 - [Mb. Behcets](#)
 - Uspesifisert nekrotiserende vaskulitter

[REV 035 Immunkompleks vaskulitt \(Goodpasture\)](#)

- Ha kjennskap til epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for annen immunkompleks vaskulitt (Goodpasture).

[REV 036 Klassifikasjon av vaskulittsykdommer](#)

- Ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

[REV 037 Klinisk undersøkelse](#)

- Beherske planlegging og utførelse av målrettet revmatisk klinisk undersøkelse av relevante organ som ledd, øye, hud og indre organer.

[REV 038 Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#)

- Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 039 Prioriteringer](#)

- Beherske identifiseringen av klinisk relevante problemstillinger og formulere en prioritering av disse, inkludert forklaringer/begrunnelse for valg ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 040 Utredning](#)

- Ha god kunnskap om metodene for utredning av systemiske vaskulittsykdommer, deres symptomer og organmanifestasjoner, herunder ved hjelp av: laboratorieprøver, bildediagnostikk, vevsprøver og andre organspesifikke undersøkelses metoder.

[REV 041 Immunologiske teknikker og tolkning av prøveresultater](#)

- Kjenne til immunologiske teknikker og selvstendig kunne tolke resultatet av immunologiske prøver benyttet i diagnostikk av inflammatoriske revmatiske bindevevssykdommer.

[REV 042 Bildediagnostikk](#)

- Ha god kunnskap om egnede modaliteter for bilde-diagnostisk utredning av revmatisk sykdom: CT, MR, PET og andre modaliteter.

[REV 043 Ultralyd-undersøkelse av blodkar](#)

- Beherske grunnleggende teknikk og tolkning av funn ved UL-undersøkelse av kar.

[REV 044 Klassifikasjonskriterier. REV 091 Registre for kvalitetssikring og Forskningsregistre](#)

- Beherske klinisk klassifisering av vaskulittsykdommer etter gjeldende og anerkjente klassifikasjonskriterier og registrere informasjon i lokale, regionale eller nasjonale registre.

[REV 045 Akutte og livstruende vaskulitt-tilstander](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

[REV 046 Organmanifestasjoner ved vaskulitt](#)

- Ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

[REV 047 Behandlingsstart og oppfølging](#)

- Selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for systemiske vaskulittsykdommer, inkludert fastsetting av behandlingsmål og målstyring av behandlingen.

[REV 048 Evidensbasert og erfaringsbasert behandling](#)

- Ha god kunnskap om ulike evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak i systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 049 Kombinasjonsbehandlinger](#)

- Beherske indikasjonene for bruk av ulike legemidler og kombinasjoner av legemidler i ulike faser av sykdomsforløpet i systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 050 Behandlingsstrategi](#)

- Beherske planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandling ved vaskulittsykdommer.

[REV 051 Skåringssystemer for sykdomsaktivitet og organskade](#)

- Selvstendig kunne bruke kliniske verktøy og skåringssystemer for kartlegging av sykdomsaktivitet og/

eller organskade inkludert bruk av relevante IKT- applikasjoner ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 052 Utprøvende behandling](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne pasienter med vaskulitt som ikke har respondert på konvensjonell behandling og kunne ta del i behandlingen av disse, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.
-

BARNEREVMATOLOGI (Læringsmål REV 053- REV 062)

[REV 053 Diagnostikk og behandling](#)

- Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle barn og unge med revmatisk sykdom i samarbeid med relevant spesialist.

[REV 054 Symptomer og funn, forskjeller fra voksne](#)

- Ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

[REV 055 Behandling med legemidler](#)

- Ha kjennskap til de viktigste anti – revmatiske legemidler hos barn og spesielle forhold ved legemiddelvalg og oppfølging av medisineringsen hos barn.

[REV 056 Differensialdiagnoser](#)

- Ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.

[REV 057 Ledd og sener. Ultralyd og injeksjoner](#)

- Ha god kunnskap om anatomiske forhold vedrørende ledd og sener hos barn i vekst. Under supervisjon kunne utføre en ultralydevaluering av ledd hos barn og unge og ha kunnskap om utførelse av ultralyd-veiledet leddinjeksjon på barn.

[REV 058 Informasjon til pasient og pårørende. Psykososiale konsekvenser](#)

- Ha god kunnskap om betydningen av pasient- og pårørende-opplæring. Selvstendig kunne identifisere behov og anvende metoder og pedagogiske prinsipper for å drive pasient- og pårørende-opplæring tilpasset pasientens alder. Ha god kunnskap om de psykososiale konsekvensene av å vokse opp med og leve med en kronisk revmatisk sykdom og ha kunnskap om mulighetene for tiltak.

[REV 059 Nasjonale kompetansesentre](#)

- Ha god kunnskap om relevante nasjonale kompetansesentre og deres tilbud.

[REV 060 Vekstforstyrrelser](#)

- Ha kunnskap om vekstforstyrrelser i revmatiske sykdommer hos barn.

[REV 061 Voksne med juvenile revmatiske sykdommer](#)

- Beherske igangsetting og kontinuerlig behandling/oppfølging av voksne pasienter med juvenile revmatiske sykdommer.

[REV 062 Unge med revmatisk sykdom. Overgang til voksenrevmatologien](#)

- Ha god kunnskap om utfordringer og muligheter for unge med revmatisk sykdom som går over til oppfølging i voksenrevmatologien.

ANDRE RELEVANTE TILSTANDER (Læringsmål REV 063-REV 077)

REV 063 Ikke-inflammatoriske ledd-, muskel og skjelettsymptomer. Innledende behandling

- Beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder:
 - [Lumbago](#)
 - [Isjias](#)
 - [Karpal tunnel syndrom](#)
 - [Bakers cyste](#)
 - [Entesopati](#)
 - [Peritendinitt \(seneskjedefbetennelse\)](#)
 - [Kapsulitt i skulder](#)

[REV 064 Differensialdiagnostikk av muskel-skjelettsykdommer](#)

- Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

[REV 065 Artrose. Bildediagnostikk og henvisningspraksis](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av degenerative leddsykdommer/artrose, med ultralyd og annen relevant bildediagnostikk, samt kjenne til kriterier for å henvise til annen relevant spesialist.

[REV 066 Artrose Behandling](#)

- Selvstendig kunne igangsette medikamentell behandling ved artrose, og ha kunnskap om og kunne henvise til ikke-medikamentell behandling av artrose.

[REV 067 Krystallartritter](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne og igangsette aktuell behandling av krystallartritter, herunder urinsyregikt og kalsiumpyrofosfatartritt.

[REV 068 Arthritis urica \(Urinsyregikt\) og komorbiditet](#)

- Beherske igangsetting av behandling og oppfølging av pasient med arthritis urica og betydelig kompliserende komorbiditet.

[REV 069 Urinsyrekrystaller og kondrokalsinose-krystaller; mikroskopi av leddvæske](#)

- Beherske utførelse av mikroskopi av leddvæske med tanke på undersøkelse for urinsyrekrystaller og kondrokalsinose-krystaller.

[REV 070 Smertetilstander](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

[REV 071 Fibromyalgi](#)

- Selvstendig kunne diagnostisere fibromyalgi og gi behandlingsråd til primærhelsetjenesten.

[REV 072 Regionalt Smertesyndrom](#)

- Ha kunnskap om og under supervisjon bidra til diagnostikken ved regionalt smertesyndrom.

[REV 073 Metabolske tilstander i revmatologi](#)

- Ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[REV 074 Løfgrens syndrom og annen sarkoidose](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne og igangsette diagnostikk og behandling ved Løfgrens syndrom. Selvstendig kunne gjenkjenne andre sykdomsmanifestasjoner ved sarkoidose og henvise til relevant spesialist.

[REV 075 Primærtumorer, leddnære](#)

- Selvstendig kunne oppdage primærtumorer i ledd og leddnære strukturer.

[REV 076 Autoinflammatoriske sykdommer](#)

- Ha god kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer som kronisk residiverende multifokal aseptisk osteomyelitt, familiær middelhavsfeber og andre autoinflammatoriske febersykdommer.

[REV 077 Septisk artritt](#)

Selvstendig kunne gjenkjenne septisk artritt, og bistå i diagnostikk og behandling av tilstanden.

REVMATISK SYKDOM I UTVALGTE BEHANDLINGSGRUPPER (Læringsmål REV 078-REV 079)

[Rev 078 Svangerskap, fødsel og amming](#)

- Ha kunnskap om behandlingsmuligheter under svangerskap, fødsel og amming og selvstendig kunne gi råd i forbindelse med svangerskapsplanlegging.

[REV 079 Geriatrike pasienter](#)

- Ha god kunnskap om geriatrike pasienter med revmatisk sykdom og selvstendig kunne gjøre vurderinger av polyfarmasi og palliasjon.
-

HUDSYKDOMMER (REV 080)

[REV 080 Hudmanifestasjoner](#)

- Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.
-

ØYESYKDOMMER (Læringsmål REV 081)

[REV 081 Øyemanifestasjoner](#)

- Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av øye manifestasjoner ved revmatiske sykdommer og ved bruk av antirevmatiske legemidler.
-

FARMAKOLOGI (REV 082- REV 084 + REV 149)

[REV 082 Tilpasset legemiddelbehandling](#)

- Beherske individuelt tilpasset legemiddelbehandling under hensyn til alder, kjønn, organfunksjon og komorbiditet og ha god kunnskap om legemiddelrelaterte problemer. Ha god kunnskap om virkningsmekanismer, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner, monitorering og legemiddelsikkerhet/bivirkninger av legemidler brukt i behandling av revmatiske sykdommer.

[REV 083 Vaksinasjon](#)

- Ha god kunnskap om retningslinjer for vaksinasjon, både av den generelle befolkning og av immun-supprimerte pasienter.

[REV 084 Behandlingssvikt](#)

- Ha god kunnskap om årsaker til primær og sekundær behandlingssvikt og implikasjoner for videre behandling, herunder kunnskap om prinsippene for medikamentmålinger i serum.

[REV 149 Medikamenter og Nyresykdom](#)

- Ha kunnskap om farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinstjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil / nefro-toksisitet.
-

IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING (REV 085-REV 090)

[REV 085 Evidens og erfaringsbasert behandling; Revmakirurgi og Rehabilitering](#)

- Ha god kunnskap om aktuelle evidens- og erfaringsbaserte ikke-medikamentelle revmatologiske behandlingsmuligheter, herunder funksjonsbevarende kirurgi og identifisering av rehabiliteringsbehov.

[REV 086 Revmakirurgi](#)

- Ha kjennskap til kirurgiske behandlingsmuligheter, indikasjon og komplikasjoner ved kirurgisk behandling av revmatisk sykdom og kunnskap om tilstander som bør henvises til revmakirurgi / ortoped.

[REV 087 Rehabilitering](#)

- Selvstendig kunne identifisere rehabiliteringsbehov hos enkeltpasienter og bidra til igangsettelse av rett rehabilitering på rett nivå.

[REV 088 Rehabilitering. Behandlingsprinsipper](#)

- Ha kunnskap om aktuelle behandlingsprinsipper benyttet ved rehabilitering i revmatologi.

[REV 089 Samarbeidende helsepersonell](#)

- Ha kjennskap til ikke-farmakologiske tiltak som også ytes fra samarbeidende helsepersonell.

[REV 090 NAVs tjenester](#)

- Selvstendig kunne gi sykdomsrelevante innspill til NAVs tjenester, herunder vurdering av arbeidsevne hos pasienter med revmatologisk sykdom, anskaffelse av hjelpemidler.
-

AKADEMISK KOMPETANSE (Læringsmål REV 091-092)

REV 091 Kvalitetsregistre

- Ha god kunnskap om lokale, regionale og nasjonale kvalitetsregistre for revmatiske sykdommer og hvordan en kan bidra til registreringen av disse og delta i arbeidet om hvordan resultatene kan anvendes.

REV 092 Forskningsprosjekter

- Ha god kunnskap om metodologiske og praktiske utfordringer ved gjennomføring av basalmedisinske og kliniske forskningsprosjekter og under veiledning bidra til forskningsaktivitet/kvalitetssikre informasjonsinnsamling.
-

Akutt indremedisin (Læringsmål REV 094- REV 102)

REV 094 Lede hjertestansteam

- Revmatologen skal beherske resuscitering ved hjertestans med bruk av gjeldende AHLR-algoritme. Selvstendig kunne lede hjertestansteam sammen med andre faggrupper i tråd med etablerte retningslinjer.

Læringsmål REV 095. Sirkulasjonssvikt

- Revmatologen skal ha god kunnskap om årsaker, patofysiologi og behandling av de ulike typer sirkulasjonssvikt (sjokk): kardiogent sjokk, hypovolemisk sjokk, septisk sjokk, anafylaktisk sjokk

Læringsmål REV 097. Akutt koronarsykdom

- Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling av akutt koronarsyndrom.

Læringsmål REV 098. Akutt lungeødem.

- Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved akutt lungeødem.

Læringsmål REV 099. Brystsmerter og dyspne

- Revmatologen skal selvstendig kunne utrede symptombilder med brystsmerter og dyspne med henblikk på kardiaale og ikke-kardiaale årsaker.

Læringsmål REV 100. Akutt arytmi

- Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og akuttbehandling av arytmier.

Læringsmål REV 101. Forgiftninger

- Revmatologen skal selvstendig kunne behandle akutte forgiftninger. Ha kunnskap om ABCDE-behandlingsprinsipp. Beherske samhandling med Giftinformasjonen.

Læringsmål REV 102. Allergiske reaksjoner

- Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne behandle de vanligste allergiske sykdomstilstandene. Selvstendig kunne gjenkjenne og initiere behandling av akuttallergiske reaksjoner, herunder anafylaksi og angioødem. Kjenne gjeldende behandlingsalgoritmer.

Læringsmål REV 103. Hjerneslag.

- Revmatologen skal ha god kunnskap om de tre hovedformer for hjerneslag – kardiaale, småkarsykdom og storkarsykdom. Selvstendig beherske diagnostikk, og under supervisjon kunne iverksette trombolysebehandling av hjerneslag og TIA. Selvstendig kunne henvise videre til nevreradiologisk intervensjon når indisert.

Læringsmål REV 104. Koma

- Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og håndtering av komatøse pasienter.

Læringsmål REV 105. Epilepsi-kramper

- Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved krampeanfall/epilepsi.

Læringsmål REV 106. Væske og elektrolytter

- Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, og initialt behandle med intravenøs væske, diuretika og elektrolytter. Ha kunnskap om følgende forstyrrelser: hyponatremi, inklusive kronisk hyponatremi, hypernatremi, hypokalemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi.

Læringsmål REV 107. syre-base, alkalose, acidose

- Revmatologen skal ha kunnskap om og vurderingskompetanse ved ulike syre-/baseforstyrrelser, herunder: respiratorisk acidose, respiratorisk alkalose, metabolsk acidose, metabolsk alkalose, «blandede typer».

Læringsmål REV 108. Parenteral ernæring

- Revmatologen skal under supervisjon kunne gi intravenøs væskebehandling og bruke parenteral ernæring hos alvorlig syke pasienter.

Andre generelle læringsmål (REV 109)

Læringsmål REV 109. Ernæring

- Revmatologen skal ha god kunnskap om vanlige ernæringsmessige problemer, herunder hos eldre. Selvstendig kunne identifisere ernæringsvikt ved hjelp av gjeldende screeningverktøy og ha god kunnskap om problemer knyttet til re-ernæring.

Hjertesykdommer (REV 110- REV 124)

Læringsmål REV 110. EKG

- Revmatologen skal under supervisjon kunne tolke EKG ved ulike presentasjonsformer av iskemisk hjertesykdom, arytmier, perikardsykdom og kardiomyopati. Under supervisjon kunne utføre og tolke arbeids-EKG.

Læringsmål REV 111. Koronarsykdom

- Revmatologen skal ha god kunnskap om patogenesen ved koronarsykdom, hvilke forhold som avgjør presentasjonsformen (stabil koronarsykdom, ustabil angina, NSTEMI og STEMI) og hvilken betydning dette har for prognose og behandling.

Læringsmål REV 112. Synkope

- Revmatologen skal beherske utredning og initial behandling av synkope.

Læringsmål REV 113. rytmeforstyrrelser

- Revmatologen skal under supervisjon kunne håndtere frekvens- og rytmebehandling ved atrieflimmer/-flutter, samt prinsippene for antikoagulasjonsbehandling.

[Læringsmål REV 115. hjerteklaffer](#)

- Revmatologen skal ha kjennskap til medisinsk behandling og oppfølging av pasienter med ulike klaffesykdommer, herunder endokardittprofylakse og antikoagulasjon ved klaffepoteser.

[Læringsmål REV 116. Endokarditt](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere pasienter som må utredes for endokarditt samt kjenne diagnostiske kriterier og starte utredning ved mistanke om endokarditt. Selvstendig kunne initiere empirisk antimikrobiell behandling ved endokarditt.

[Læringsmål REV 117. Perikarditt](#)

- Revmatologen skal beherske diagnostikk, utredning og behandling ved akutt perikarditt.

[Læringsmål REV 118. Hjertesvikt](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om patogenese, patofysiologi og årsaksforhold ved hjertesvikt. Beherske initial diagnostikk av hjertesvikt, herunder enkel ekkokardiografisk undersøkelse, vurdere røntgen thorax, EKG-forandringer og biokjemiske analyser.

[Læringsmål REV 119. Kronisk hjertesvikt-behandling](#)

- Revmatologen skal under supervisjon kunne håndtere medikamentell behandling av pasienter med kronisk hjertesvikt.

[Læringsmål REV 120. Dyslipidemi](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne utrede og behandle pasienter med dyslipidemi.

[Læringsmål REV 122. Hjertefeil](#)

- Revmatologen skal kjenne til de vanligste medfødte hjertefeil, herunder ASD, VSD, coarctatio.

[Læringsmål REV 123. Pulmonal hypertensjon](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om ulike årsaker til pulmonal hypertensjon og utredning av disse.

[Læringsmål REV 124. Forebyggende tiltak mot risikofaktorer](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon for og nytte av intervensjon ved: hypertensjon, røyking, dyslipidemi, diabetes mellitus, fysisk inaktivitet, overvekt og metabolsk syndrom.

Lungesykdommer (REV 125- REV 131)

[Læringsmål REV 125. Dyspne](#)

- Revmatologen skal kjenne de fysiologiske mekanismene bak de vanligste respirasjonsforstyrrelsene og kunne gjøre en selvstendig vurdering av pasienter med dyspnoe, stridor og andre respiratoriske symptomer, samt iverksette utredning og behandling. Kjenne de ekstrapulmonale årsakene til respirasjonssvikt.

[Læringsmål REV 126. Lungefunksjonstester](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon, nytte og begrensninger av PEF-måling og spirometri. Selvstendig kunne tolke flow-volumkurve og spirometri.

[Læringsmål REV 127. KOLS, Astma](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om KOLS og astma, og selvstendig kunne utføre diagnostikk og akuttbehandling.

[Læringsmål REV 128. Pneumoni](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om pneumoni/nedre luftveisinfeksjoner, samt selvstendig kunne utføre diagnostikk og akuttbehandling. Ha kunnskap om komplikasjoner som empyem og lungeabscess.

[Læringsmål REV 129. Tuberkulose i lunger, pleuravæske, søvnapne, lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte, fremmedlegeme](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om lungetuberkulose, pleuraeffusjoner, obstruktivt søvnapnesyndrom, lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte og fremmedlegeme i luftveier.

[Læringsmål REV 130. Bronkoskopi](#)

- Revmatologen skal kjenne til indikasjoner, kontraindikasjoner og komplikasjoner ved bronkoskopi og lunge- og pleurabiopsier.

[Læringsmål REV 131. CT thoraks](#)

- Ha god kunnskap om indikasjon, utførelse og begrensninger ved røntgen og CT av thorax, og ved røntgen thorax selvstendig kunne tolke funn av luftholdighet, fortetninger, interstitielt ødem, frakturer, subkutant emfysem og luft/væske i pleurahulen.

Nyresykdommer (REV 132-REV 149)

[Læringsmål REV 132. Tubulointerstitiell og glomerulær nyresykdom.](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om nyremedisinske symptombilder, og beherske initial utredning ved akutt tubulointerstitiell og glomerulær nyresykdom.

[Læringsmål REV 133. Nefritt](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og under supervisjon håndtere pasienter med nefrotisk og nefrittisk presentasjon og rask progredierende glomerulonefritt.

[Læringsmål REV 134. Kronisk nyresykdom, diagnostisere](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og klassifisere grad av kronisk nyresykdom.

[Læringsmål REV 135. Kronisk nyresykdom, komplikasjoner](#)

- Revmatologen skal kjenne prinsippene for hvordan begrense videre progresjon av kronisk nyresykdom. Ha kunnskap om komplikasjoner av kronisk nyresykdom, herunder kardiovaskulær sykkelighet.

[Læringsmål REV 136. Nyrer og metabolske komplikasjoner](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om de metabolske komplikasjonene ved nyresykdom, herunder elektrolyttforstyrrelser, syre-/baseforstyrrelser og forstyrrelser i mineralmetabolismen.

[Læringsmål REV 137. Henvise til nefrolog](#)

- Revmatologen skal under supervisjon kunne vurdere hvilke pasienter som skal henvises til videre oppfølging av spesialist i nyresykdommer samt hastegrad av oppfølg

[Læringsmål REV 138. Nyreskade påvise og behandle](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og klassifisere akutt nyreskade, samt påvise og

reversere pre- og postrenale årsaker. Ha kunnskap om medikamentelle, infeksjøs og toksiske årsaker til akutt nyreskade.

Læringsmål REV 139. Kronisk nyresykdom

- Revmatologen skal ha kunnskap om akutt på kronisk nyresykdom og under supervisjon kunne behandle dette.

Læringsmål REV 140. Hypertensjon

- Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede og behandle pasienter med hypertensjon. Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle hypertensive kriser, herunder oftalmoskopi for å identifisere papilleødem. Under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, samt identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

Læringsmål REV 141. Plasmaferese

- Revmatologen skal ha kjennskap til indikasjoner for og gjennomføring av plasmaferese.

Læringsmål REV 142. Farmakokinetikk

- Revmatologen skal ha god kunnskap om hvordan farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold endres ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinstjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil/nefrotoksitet.

Læringsmål REV 143. Akutt nyresykdom, diagnostisere

- Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og klassifisere akutt nyreskade.

Læringsmål REV 144. Akutt nyresykdom, behandle

- Revmatologen skal selvstendig kunne påvise og reversere pre- og postrenale årsaker til akutt nyreskade og eliminere andre bakenforliggende årsaker, herunder medikamenter, infeksjoner og toksiner.

Læringsmål REV 145. Kronisk nyresvikt, diagnostisere og behandle

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling ved akutt forverring av kronisk nyresykdom.

Læringsmål REV 146. Hypertensjon

- Revmatologens skal ha kunnskap om utredning og behandling av hypertensjon.

[Læringsmål REV 147. Hypertensjon, sekundær](#)

- Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, og kunne identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

[Læringsmål REV 149. Farmakokinetikk](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinstjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil/ nefrotoksisitet.

Fordøysessykdommer (REV 150- 161)

[Læringsmål REV 150. Blødning](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og initial behandling av gastrointestinal blødning ved hematemese, melena og anemi, herunder kartlegging av alvorlighetsgrad og vurdering av hastegrad for henvisning til endoskopi eller annen intervensjon. Under supervisjon kunne stabilisere pasienter med gastrointestinal blødning, herunder kunne korrigere koagulopati.

[Læringsmål REV 151. Kvalme, oppkast, diare](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med kvalme, oppkast, diaré og obstipasjon og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

[Læringsmål REV 152. Magesmerter](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med magesmerter, og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

[Læringsmål REV 153. Ikterus, ascites](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med ikterus og ascites, og under supervisjon kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

[Læringsmål REV 154. Øsofagus](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i øsofagus,

herunder reflukssykdom, varicer og motilitetsforstyrrelser. Ha kunnskap om tilstander som krever videre utredning av spesialist, herunder strikturer og stenoser.

[Læringsmål REV 155. Gastritt](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i ventrikkel og duodenum, herunder ulcus, gastritt, helicobacter-infeksjon og funksjonelle lidelser i øvre gastrointestinaltraktus.

[Læringsmål REV 156. cøliaki, tynntarm](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i tynntarm, herunder cøliaki og andre malabsorbsjonstilstander

[Læringsmål REV 157. Tykktarm](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i tykktarm, herunder inflammatorisk tarmsykdom. Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av irritable tarmsykdom, divertikkelsykdom og andre årsaker til tykktarmsbetennelse, herunder pseudomembranøs og mikroskopisk kolitt.

[Læringsmål REV 158. Leversykdommer](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av leversykdommer, herunder: alkoholbetingede, medikamentutløste og andre toksiske, fettleversykdom og andre metabolske, virushepatitter og andre infeksjøs, autoimmune, genetiske, vaskulære.

[Læringsmål REV 159. Galleveier](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i galleveiene, herunder gallestenssykdom og strikturer i galleveiene.

[Læringsmål REV 160. Gastrointestinal kreft](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk, utredning og behandling av kreftsykdommer i gastrointestinaltraktus, herunder karsinomer, nevroendokrine svulster og lymfomer.

[Læringsmål REV 161. Medikamentelle bivirkninger i mage-tarm](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av medikamentbivirkninger i mage og tarm, og kjenne til hvilke medikamenter som kan gi bivirkninger og organskade i hvilke abdomi-

nalorganer.

Endokrine tilstander (REV 162-REV 168)

[Læringsmål REV 073. hemokromatose og beinsykdommer](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Læringsmål REV 106. Væske og elektrolytter](#)

- Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, og initialt behandle med intravenøs væske, diuretika og elektrolytter. Ha kunnskap om følgende forstyrrelser: hyponatremi, inklusive kronisk hyponatremi, hypernatremi, hypokalemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi.

[Læringsmål REV 107. Syre-base](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om og vurderingskompetanse ved ulike syre-/baseforstyrrelser, herunder: respiratorisk acidose, respiratorisk alkalose, metabolsk acidose, metabolsk alkalose, «blandede typer».

[Læringsmål REV 136. elektrolytter, syre-base](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om de metabolske komplikasjonene ved nyresykdom, herunder elektrolyttforstyrrelser, syre-/baseforstyrrelser og forstyrrelser i mineralmetabolismen

[Læringsmål REV 162. hypo- og hyperglykemi](#)

- Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

[Læringsmål REV 163. hyperosmolær koma](#)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om behandling av non-ketotisk hyperosmolært koma.

[Læringsmål REV 164. Binyrebarksvikt](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer/tegn ved akutt binyrebarksvikt (Addisons sykdom). Beherske initial behandling av akutt binyrebarksvikt og Addisonkrise.

[Læringsmål REV 165. Osteoporose](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om utredning og behandling av osteoporose.

[Læringsmål REV 166. Feokromocytom](#)

- Revmatologen skal ha kjennskap til symptomer og utredning ved feokromocytom.

[Læringsmål REV 167. beintetthetsmåling](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om undersøkelsesprinsippene og beherske tolking av beintetthetsmåling, samt annen utredning og behandling av osteoporose.

Infeksjonssykdommer (REV 168- 185)

[Læringsmål REV 168. Alvorlighetsgrad og skåringsverktøy](#)

- Selvstendig kunne vurdere klinisk alvorlighetsgrad av infeksjonssykdom ved bruk av gjeldende anerkjente skåringsverktøy.

[Læringsmål REV 169. Sepsis](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne bruke de rådende skåringskriteriene om faresignaler ved truede septisk sjokk. Selvstendig kunne finne sannsynlig fokus for sepsis og initiere adekvate videre undersøkelser. Selvstendig kunne iverksette initial antibiotikabehandling og støttebehandling ved sepsis.

[Læringsmål REV 170. Pneumoni](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne ta opp anamnese med hensyn til sannsynlige mikrober som årsak til pneumoni, særlig etter utenlandsopphold. Selvstendig kunne vurdere forventet følsomhet for antibiotika og iverksette behandling.

[Læringsmål REV 171. Lungetuberkulose](#)

- Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske symptomer og tegn som kan indikere lungetuberkulose. Ha god kunnskap om videre utredning og isolasjonsrutiner.

[Læringsmål REV 172. Smittevern ved lungeinfeksjon](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om smitteverntiltak ved særlig smittsomme lungeinfeksjoner.

Læringsmål REV 173. Urinveisinfeksjon

- Revmatologen skal selvstendig kunne vurdere klinisk mistanke om UVI og rekvirere relevante videre prøver og undersøkelser. Selvstendig kunne gjenkjenne tegn/prøveresultater som tilsier rask handling, samt iverksette behandling.

Læringsmål REV 174. Urinveiskateter

- Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjoner og kontraindikasjoner ved bruk av blærekateter og pyelostomikateter.

Læringsmål REV 175. Smittevern ved gastroenteritt

- Revmatologen skal ha god kunnskap om utredning, og selvstendig kunne behandle og iverksette smitteverntiltak ved akutt gastroenteritt.

Læringsmål REV 176. Clostridium

- Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, isolasjonsrutiner og behandling av Clostridium difficileenterokolitt. Ha kunnskap om symptomer og tegn på komplikasjoner.

Læringsmål REV 177. Smittevern ved virale hepatitter

- Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, smitteverntiltak og behandling av virale hepatitter.

Læringsmål REV 178. Erysipelas

- Revmatologen skal selvstendig kunne vurdere utredning og behandling samt differensialdiagnoser ved erysipelas/cellulitt.

Læringsmål REV 179. Nekrotiserende fasciitt

- Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske tegn ved nekrotiserende fasciitt, og selvstendig kunne iverksette nødvendige behandlingstiltak.

Læringsmål REV 180. Feber, infeksjon etter utenlandsopphold

- Revmatologen skal ha kunnskap om de hyppigste årsaker til feber, importdiaré og andre infeksjoner hos hjemvendte reisende, samt ha kunnskap om adekvate tiltak for videre utredning.

Læringsmål REV 181. Importsmitte, MRSA, VRE, ESBL

- Revmatologen skal ha god kunnskap om de til enhver tid gjeldende anbefalinger når det gjelder importsmitte av resistente mikrober herunder MRSA, VRE og ESBL. Ha god kunnskap om adekvate videre undersøkelser, prøvetaking og isolasjonsrutiner.

Læringsmål REV 182. Infeksjon i proteser og graft

- Revmatologen skal ha kjennskap til symptomer og tegn som indikerer infeksjon i protese, graft eller annet fremmedlegeme. Ha kjennskap til prinsipper for dannelse, forebygging og behandling av biofilm.

Læringsmål REV 183. Ervervet immunsvikt

- Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon fra spesialist kunne iverksette adekvat antimikrobiell og støttebehandling hos pasienter med ervervet immunsvikt på grunn av: HIV, kreftsykdom, nyresvikt, bruk av immunmodulerende legemidler som cytostatika og biologiske legemidler.

Læringsmål REV 184. Isolasjon og hygienetiltak

- Revmatologen skal ha god kunnskap om personlig smittevern og selvstendig kunne gjennomføre grunnleggende isolasjonsrutiner og hygienetiltak.

Læringsmål REV 185. Antibiotikaresistens

- Revmatologen skal ha god kunnskap om antibiotikaresistens. Selvstendig kunne velge rasjonell antibiotikabehandling ut fra rådende resistensforhold.

Blodsykdommer (REV 186- 193)

Læringsmål REV 186. Anemi

- Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere og behandle de vanligste anemier.

Læringsmål REV 187. Tromboemboli

- Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere og behandle venøse tromboser og lungeemboli. Ha god kunnskap om laboratorieovervåking, samt dosering og varighet av antikoagulasjonsbehandling.

Læringsmål REV 188. Blødningskomplikasjoner

- Revmatologen skal ha kjennskap til hvordan man behandler blødningskomplikasjoner, inkludert bruk av motmidler (antidot).

Læringsmål REV 189. leukemier, lymfom, myelomatose

- Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Læringsmål REV 190. Transfusjon

- Revmatologen skal ha god kunnskap om generelle indikasjoner og rutiner for transfusjon av blodprodukter, samt kjenne til og selvstendig kunne håndtere de viktigste transfusjonsreaksjoner.

Læringsmål REV 191. Hemokromatose

- Revmatologen skal ha kjennskap til utredning og behandling av hemokromatose.

Læringsmål REV 193. Transfusjon (duplikat av REV REV 190)

- Revmatologen skal ha god kunnskap om generelle indikasjoner og rutiner for transfusjon av blodprodukter, samt kjenne til og selvstendig kunne håndtere de viktigste transfusjonsreaksjoner.

Nevrologi (REV 194-REV 197)

Læringsmål REV 194. Nevrofysiologi

- Revmatologen skal selvstendig kunne utføre og tolke klinisk nevrologisk undersøkelse, med vekt på å skille perifere fra sentrale utfall, skille globale og fokale utfall og vurdere lateralisering av utfall. Selvstendig kunne utføre eller henviser til supplerende diagnostikk og kjenne til indikasjon for nevrofysiologiske undersøkelser, herunder EEG.

Læringsmål REV 195. Kramper-epilepsi

- Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfallet/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslasjon.

Læringsmål REV 196. Nevrologi med leddsymptomer

- Under supervisjon kunne gjenkjenne nevrologiske tilstander med leddsymptomer, og henwise til relevant spesialist.

[Læringsmål REV 197. Hodepine, MS, Parkinson, myasteni, svimmelhet](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Psykiatri (REV 198-REV 199)

[Læringsmål REV 198. Somatisk og psykisk sykdom](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om utfordringer som måtte oppstå hos pasienter med samtidig somatisk og psykisk sykdom.

[Læringsmål REV 199. Angst, depresjon, fatigue, psykose](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om depresjon, angst, fatigue, selvmordsrisiko, forvirring, psykose, rus og andre psykiske uttrykksformer.

Maligne sykdommer (REV 200-REV 201)

[Læringsmål REV 200. Kreftutredning](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om kreftutredning og under supervisjon kunne igangsette utredning av pasienter med mistanke om malign sykdom.

[Læringsmål REV 201. Revmatiske symptomer ved kreft](#)

- Revmatologen skal ha kunnskap om revmatiske symptomer ved maligne sykdommer.
-

Komplett liste over Helsedirektoratets læringsmål for spesialistutdanning i Revmatologi (lenker til Helsedirektoratet)

Komplett liste

- [Akademisk kompetanse](#)
- [Akutt indremedisin](#)
- [Andre generelle læringsmål](#)
- [Andre relevante tilstander](#)
- [Barnerevmatologi](#)
- [Basiskompetanse](#)
- [Blodsykdommer](#)
- [Endokrinologi](#)

- [Etikk](#) (felles kompetansemål)
- [Farmakologi](#)
- [Fordøyelsesykdommer](#)

- [Forskningsforståelse](#) (felles kompetansemål)
- [Hjertesykdommer](#)
- [Hudsykdommer](#)
- [Ikke-medikamentelle behandlingsmuligheter](#)
- [Indremedisin – basiskompetanse](#)
- [Infeksjonssykdommer](#)
- [Inflammatoriske artrittsykdommer](#)
- [Inflammatoriske revmatiske vaskulittsykdommer](#)
- [Inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Kommunikasjon](#) (felles kompetansemål)
- [Kunnskapshåndtering](#) (felles kompetansemål)
- [Kvalitet og pasientsikkerhet](#) (felles kompetansemål)
- [Lovverk](#) (felles kompetansemål)
- [Lungesykdommer](#)
- [Maligne sykdommer](#)
- [Nevrologi](#)
- [Nyresykdommer](#)
- [Pasient- og brukermedvirkning](#) (felles kompetansemål)
- [Pasient- og pårørende opplæring](#) (felles kompetansemål)
- [Psykiatri](#)

- [Revmatisk sykdom i utvalgte behandlingsgrupper](#)
- [Samhandling \(felles kompetansemål\)](#)
- [Systemforståelse, organisasjonsutvikling og ledelse](#)
- [Øyesykdommer](#)

2.

ANATOMI, FYSIOLOGI, PATOLOGISKE PROSESSER (REV 001-002)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 001](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser relevant for revmatiske sykdommer, herunder beinmetabolisme, fatigue, inflammasjon, smertefysiologi og smertemekanismer.

[Læringsmål REV 002](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om normal, samt mikroskopisk og makroskopisk pato-anatomi og histologi av organsystemer og vev relevant for revmatologiske sykdommer.

- **Benmetabolisme** er beskrevet i kapitlet om [osteoporose](#). **Fatigue** er omtalt i eget kapittel, **Inflammasjon** beskrives i kapitlet om immunsystemet og **smertefysiologi og smertemekanismer** er beskrevet i kapitlene om [smertetilstander](#), [fibromyalgi](#), [algodystrofi](#) og [analgetika](#).

Ledd og leddsykdommer

- [Immunsystemets oppbygging og patologiske prosesser er nærmere omtalt i neste kapittel.](#)

Et ledd er en bevegelig forbindelse mellom to eller flere ben. Leddene gir oss mulighet til å bevege oss, og de finnes i alle deler av kroppen. Det er tre hovedtyper ledd:

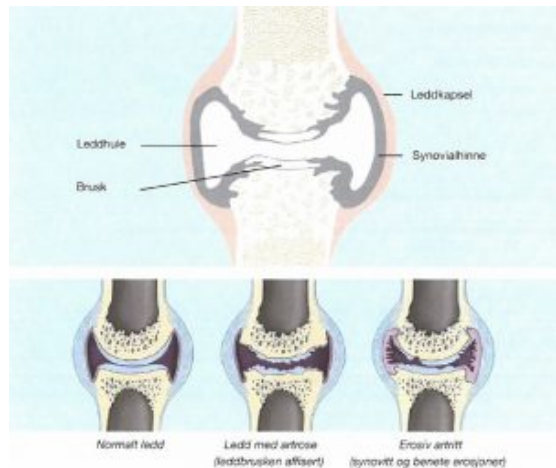
Ekte ledd: Disse leddene har en leddhule fylt med leddvæske. Leddvæske smører og nærer leddbrusk og andre strukturer i leddet. Ekte ledd er de mest bevegelige leddene i kroppen, for eksempel skulder-, albue, hofta og kneledd. Skulderleddet er også et eksempel på et sammensatt ledd, der flere ledd fungerer sammen.

Halvekte ledd: Disse leddene har en leddskive av fibrobrusk som deler leddet i to rom. Halvekte ledd er mindre bevegelige enn ekte ledd. Eksempler er kjeveledd og håndledd.

Uekte ledd: Disse leddene har ingen leddhule eller leddbrusk. Uekte ledd er de minst bevegelige leddene i kroppen. Forbindelsen mellom tenner og tannkjøtt er uekte ledd der tennene er festet med et ligament.

De forskjellige strukturene i et ledd jobber sammen for å gi bevegelse, stabilitet og støtte:

- **Leddflater og brusk.** Leddflater danner overflatene i ledd. De er dekket av leddbrusk.
- **Leddhulen** er et lukket rom mellom leddflatene. Leddhulen er fylt med leddvæske.
- **Leddkapselen** er en bindevevshinne som omgir leddet. Leddkapselen inneholder leddhulen og leddvæske.
- **Leddbånd** er sterke bånd av bindevev som forbinder leddbenene og stabiliserer leddet.
- **Sener** er bånd av bindevev som fester muskler til ben. Sener kan bidra til å bevege leddet.
- **Leddsquirer** (i halvekter ledd): En skive av fibrobrusk som deler leddet i to rom. Leddsquirer bidrar til å stabilisere leddet og fordele belastningen jevnt.
- **Menisker** (i kneleddet): En C-formet skive av fibrobrusk i kneleddet. Menisken bidrar til å stabilisere kneleddet og fordele belastningen jevnt.
- **Synovialvæske** er en tyktflytende væske som smører og nærer leddbrusk og andre strukturer i leddet.



Leddbrusk i friske og syke ledd (artrose og artritt). Legg merke til ved **artrose** (midtre bilde nederst) at *leddbrusken* primært skades, mens ved **artritt** (bilde nede til høyre) er *synovialhinnen* fortykket og inflammet, mens brusken skades sekundært. Illustrasjon: Toverud K..

I tillegg til disse kan ledd også inneholde andre strukturer, som for eksempel fettvev og blodkar.

Leddbrusk og bruskskade

Den viktigste funksjonen til brusken er å ta opp og fordele belastning over den underliggende benvevet. Brusken har en unik evne til å tåle kompresjon og gjenopprette sin opprinnelige form.

Oppbyggingen av brusk. Brusk er en sentral del av de fleste ledd og en viktig struktur i patogenesen av revmatiske sykdommer, som **revmatoid artritt (RA)** og **artrose**. Brusk består av celler (kondrocytter) liggende i en matrise av kollagen og grunnsubstans (proteoglykaner og vann). Brusken er avaskulær, alymfatisk, aneuronal og agenerende ([Holck P, snl, 2020](#)). Det aller meste, 85-90%, av kollagenet i brusk er av type II, i motsetning til type I som dominerer i benvev. Kollagen type III finnes i hud, synovium og karvegger.

Bruskskade. Flere mekanismer kan utløse bruskskade. Mest kjent er fysisk overbelastning ved skader, men også **inflammatoriske prosesser** ved revmatiske sykdommer kan føre til bruskskade. På cellenivå vil **cytokiner** som som **interlukin-1 (IL-1)**, **IL-6** og **tumor nekrose faktor -alfa (TNF-alfa)** indusere nedbryt-

ning av ekstracellulær matriks, kondrocytter og dermed brusken. Omfattende forskning pågår for å avklare mekanismene bak bruskskade mer detaljert. Et av målene med dette er å komme frem til effektive medikamenter ([Tateiwa D, 2019](#)).

Andre, ikke-revmatiske brusksykdommer omfatter [kondrodystrofier](#) (genetisk), svulster som [benigne kondromer](#) og sjeldnere malignt [kondrosarkom](#). Leddbrusken begrenset evne til regenerasjon, noe som ble gjenkjent allerede i 1743 av [John Hunter](#) som slo fast “once destroyed is not repaired”. Resultatet er at selv små defekter ikke repareres og kan degenerere “bare areas” til [artrose](#) over tid.

Behandling av bruskskade.

Tilpasset trening, vektreduksjon ved overvekt og smertelindring er de viktigste tiltakene ved bruskskade og [artrose](#) i vektbærende ledd ([Katz JN, 2022](#)). Regenerering av brusk er en stor utfordring:

- Kirurgisk behandling har ikke vist seg vellykket over tid for en stor del av pasientene, men vurderes i enkelte tilfeller.
- Stamceller fra benmarg kan muligens bidra til vellykket behandling i fremtiden ([Gorgan S, 2022](#); [Jeng L, 2011](#)).
- Injeksjoner med plateberiket plasma har usikker effekt ([Benell KL, 2021](#); [Ekås GR, 2015](#)).
- Vekstfaktorer og hormoner kan fremme bruskvekst, men mangler terapeutisk bruk i praksis ([Weng C, 2021](#)).

Leddhinnen (synovialhinnen, synovium) og leddvæsken

Leddhinnen med synovialt vev (synovialhinnen) omgir leddene og bidrar til stabilitet, beskyttelse, ernæring av brusk og smøring av leddet via synovialvæsken. En balanse mellom anabole og proteolytiske enzymer er avgjørende for kontroll over reparasjon og nedbrytning av brusk og ledd. Matriksdegraderende enzymer, som matrix metalloproteinaser (MMPs), forekommer i normal synovialvæske, men i høyere konsentrasjon ved [artritt](#) og artrose ([Tchetverikov I, 2005](#)).

Leddhinnen inneholder ingen epiteliale strukturer og dermed ingen basalmembran. Dette betyr at det ikke er noen barriere mellom leddvæske og synoviale blodkar. Synoviocyttene (cellene i leddhinnen) ligger i en matrise (et element som holder andre strukturer på plass) som består av fibrøse proteiner som kollagen, elastin og glykosaminoglykaner ([Martel-Pelletier J, 2016](#)). Ligamentene rundt leddet smelter sammen med ytre deler av kapselen.

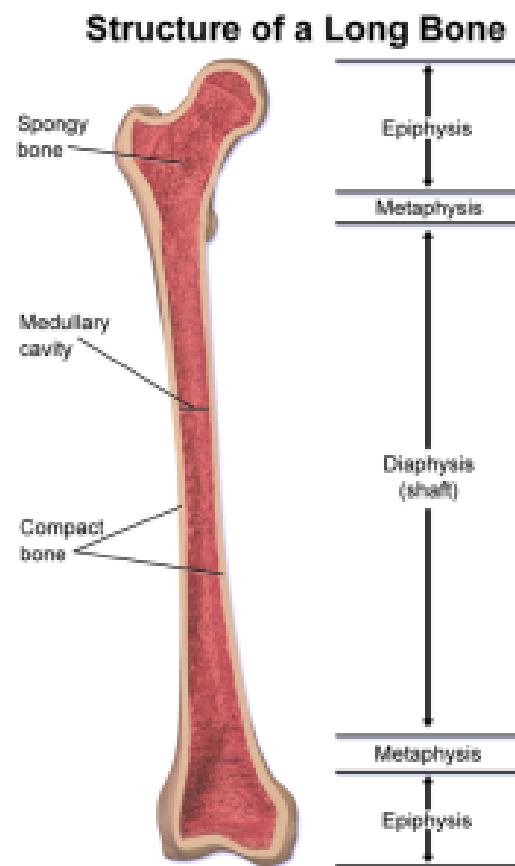
Leddvæske produseres i synovialhinnen. Den er til stede i små mengder for å dekke leddhinnens folder, fukte, smøre og ernære brusken, noe som reduserer friksjon og degenerasjon. Leddvæske gir også næring til leddbrusk, som ikke har noen blodtilførsel. I tillegg bidrar leddvæske til å fjerne avfallsstoffer fra leddene, og den har en viktig funksjon i å beskytter leddbrusk og andre strukturer i leddet mot infeksjoner. Det intraartikulære trykket er normalt negativt, men blir positivt ved hydrops (ansamling av væske i leddet) og øker ytterligere ved fleksjon/ekstensjon av leddet. Det laveste trykket oppnås ved 30-40° fleksjon.

Mange av de patologiske forandringen i synovialhinnen gjenspeiles i leddvæsken. Inflammasjon øker permeabiliteten i synovialt vev. Patologisk leddvæske ved [artritt](#) kjennetegnes av betydelig forhøyet nivå av [cytokiner](#) som både initierer og vedlikeholder synovial inflammasjon. Forskning på leddvæske har bidratt til utvikling av en rekke effektive medikamenter som spesifikt hemmer proinflammatoriske cytokiner ([McInnes IB, 2007](#); [Orr C, 2017](#)).

Ossøse deler

Epifyse (endedelen), **metafyse** (overgang mellom epifyse og diafyse) og **diafyse** (skaftet) er de tre hoveddelene av et rørformet ben. Metafyse-arterier ender i slyngede kar nær epifyselinjen.

Skade på benvev. En rekke inflammatoriske revmatiske sykdommer kan angripe ossøse deler av skjelettet. **Osteoporose**, uansett årsak, medfører redusert benmasse og dermed økt risiko for frakturer. **Revmatoid artritt** gjenkjennes ved usurerende skader i ledd. **Juvenil artritt (barneleddgikt)** kan føre til **overvekst** i epifyser i affiserte ledd. Hos barn rammes oftest metafysen av infeksjøs **osteomyelitt**. Større skjelettskader kan oppstå ved **histiocytose**, **Paget sykdom** og **osteomyelitt**. Ved **systemiske bindevevssykdommer**, for eksempel **systemisk lupus (SLE)**, ses derimot ofte non-destruktiv artritt. Selv etter uttalt og langvarig artritt med feilstillinger kan radiologiske tegn til skade på ossøse deler mangle.

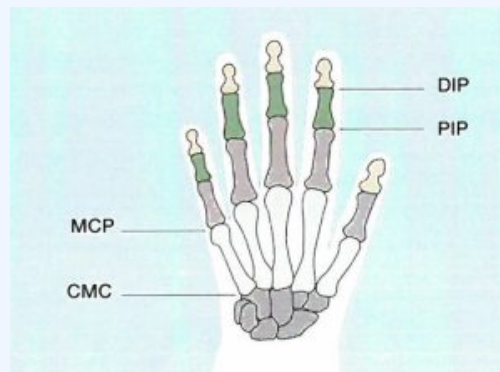


Knokkel med epifyser, metafysen og diafyse. Illustrasjon fra [Wikipedia](#).

Betegnelser på ledd

Hender

- Distale Inter-Phalangealledd (DIP)
 - Angripes ofte ved [artrose](#) og ved [psoriasisartritt](#), men ikke ved [revmatoid artritt \(RA\)](#)
- Proximale Inter-Phalangealledd (PIP)
 - Angripes ved artrose, RA og psoriasisartritt
- Meta Carpo Phalangealledd (MCP, grunnledd)
 - Angripes ved RA og psoriasisartritt, ikke ved artrose
- Carpo Metacarpo Phalangealledd (CMC)
 - CMC-1 (ved tommel) angripes ved artrose



DIP (Distale Inter-Phalangeal-ledd) og CMC (Carpo-Metacarpo-Phalangealledd), særlig ved tommelen skades ved artrose, mens MCP (Meta-Carpo-Phalangealledd) og PIP (Proximale-Inter-Phalangealledd).
 Illustrasjon:: Toverud K.

Føtter

- MetaTarso Phalangealledd (MTP) tilsvarer MCP (grunnledd) i hender
 - Hele MTP-rekken angripes ved RA, MTP-1 (store tå) ved artrose (hallux valgus)

Illustrasjon til høyre: [Ferrazzo KL, Osório LB, Ferrazzo VA – Case reports in dentistry \(2013\). CC BY 3.0](#)

Typer av ledd

Synoviale / diarthrodiale ledd. Artikulasjoner med fri bevegelse og synovial-membran (perifere ledd)

Synartroser er uekte ledd uten leddhule. Synartrose har svært redusert bevegelse. Artikulasjon der de benete delene er forbundet med sammenhengende fibrøst vev. Det finnes ulike former:

Symfyser er ben-deler som er separert av en skive. Leddet er bundet sammen av ligamenter (intervertebralt/pubis).

Synkondroser dekkes av brusk. Liten eller ingen synovialhinne eller leddhule (sternomanubrium). Synkondroser forbindes i løpet av oppveksten.

Syndesmose forbindes via bindevev. Ben-delene sammenholdes av ligamenter uten at det foreligger brusk (distal tibiofibular).

Synostoser er benbruer = ankylose som normalt utvikles blant annet mellom skallebena fra 40 års alder.

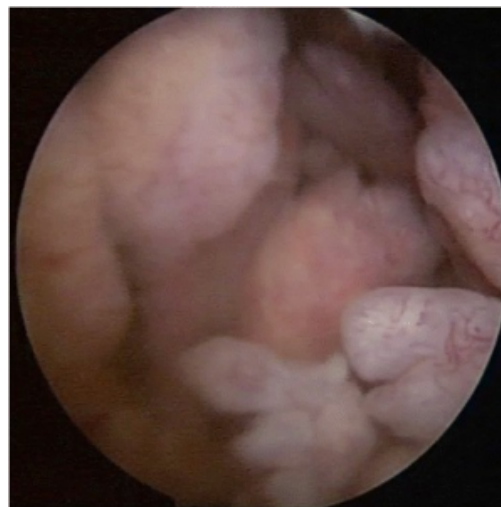
Embryologi: Proximale strukturer utvikles før distale (Proximodistal gradient). Kraniale strukturer dannes før kaudale (kranial til caudal gradient). Således vil overekstremiteten utvikles 24 timer før tilsvarende distale struktur. Dette har betydning ved fosterskader.



Artrose i fingres ytterledd (DIP) (piler: Heberden-artrose).

Artrittog synovitt

[Artritt](#) er en [inflammatorisk](#) tilstand i leddhinnen (synovitt). Synovialt vev, særlig fibroblast-lignende synoviocytter, er et hovedmålorgan for [immunologiske](#) angrep ved mange inflammatoriske revmatiske artritt-sykdommer, som [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#), men også ved [artrose](#) ([Orr C, 2017](#)). Histologisk ses mikroskopisk hyperplasi av cellelaget i synovialhinnen (synovitt). På cellenivå tilkommer en akkumulering av [inflammatoriske celler](#) slik som T- og B-lymfocytter, plasma-celler, makrofager, neutrofile, mast celler, killer cells og dendrittiske celler. Angiogenese bidrar til at synovialt vev transformeres til en invaderende “pannus” som kan skade både brusk og bensubstans ([Mullan RH, 2007](#)). Heterogenitet i synovialt vev med ulike immunologiske funksjoner på cellenivå kan forklare ulike fenotyper/uttrykksformer av [revmatoid artritt](#) ([Bhamidipati K, 2022](#)).



Synovitt i et kne (artroskopi). Synovia ses som polypp-lignende, villøse strukturer inn i leddhulen. Illustrasjon: [Dash KK, Gavai PV, Wade R, Rajani A – Journal of experimental orthopaedics \(2016\). CC BY-4.0.](#)

Mange av de patologiske forandringen i synovialhinnen gjen-speiles i leddvæsken. Økt intraartikulær væske (hydrops) med patologisk sammensetning og forhøyet trykk i leddet er karakteristisk. På cellenivå øker inflammasjon permeabiliteten i synovialt vev. Patologisk leddvæske ved artritt kjennetegnes av betydelig forhøyet nivå av [cytokiner](#) som både initierer og vedlikeholder synovial inflammasjon. Forskning på leddvæske har bidratt til utvikling av en rekke effektive medikamenter som spesifikt hemmer proinflammatoriske cytokiner ([McInnes IB, 2007](#); [Orr C, 2017](#)).

- [Symptomer på artritt og andre kliniske forhold er beskrevet i eget kapittel](#)

Pannus. Når inflammatorisk vev sprer seg fra leddhinnen (synovia) til brusk på en ekspansiv måte, kalles det pannus. Dette kan sees tydeligst ved direkte inspeksjon ([artroskopi](#)), MR eller ultralydundersøkelser. Pannus kan ved revmatoid artritt bestå av makrofager, fibroblast-lignende synoviocytter (FLS), dendrittiske eller plasmaceller og mastceller. Disse cellene spiller en rolle i å forårsake skade på brusk og benvev, noe som kan føre til erosjoner ([Jang S, 2022](#)).

Artritt-sykdommer. Typiske [autoimmune](#) artritt-sykdommer inkluderer [revmatoid artritt \(RA\)](#), [urinsyregikt](#), [juvenil artritt \(barneleddgikt\)](#) og [spondyloartritter](#) ([psoriasisartritt](#), [reaktiv artritt](#), [Bekhterevs /ankyloserende spondylitt](#) og [IBD-relatert artritt](#)). Artritt ved infeksjon omtales som [infeksiøs artritt eller septisk artritt](#).

- [Vennligst se også egen del i boken som omhandler artrittsykdommer.](#)

Ryggsøylen

Ryggsøylen (columna vertebralis), er en kompleks struktur som gir støtte, stabilitet og bevegelighet til kroppen. Den er bygd opp av vanligvis 24 virvler som er forbundet av ledd, muskler og ligamenter.

Ryggsøylen kan deles inn i fem seksjoner:

- 7 halsvirvler: Gir bevegelighet til hodet.
- 12 brystvirvler: Festet til ribbeina og danner brystkassen.
- 5 lendeirvler: Bærer mye av kroppens vekt.

Hver virvel har en kropp og en bue. Buen danner en ring som omslutter ryggmargen. Mellom virvlene er det bruskskiver som fungerer som støtdempere og gir bevegelighet.

Fasettleddene er synovialledd som finnes mellom de fleste virvlene. De er små ledd som gir bevegelighet i ryggraden, men begrenser også bevegelse for å beskytte ryggmargen. Fasettleddene er dekket av brusk og omgitt av en synovialhinne som produserer leddvæske.

Skiveleddene er mellomvirvelskivene som ligger mellom virvlene. De fungerer som støtdempere og gir bevegelighet i ryggraden. Skiveleddene er bygd opp av en geleaktig kjerne omgitt av en fibrøs ring.

Iliosakralledd er et synovialledd som forbinder korsbenet (sacrum) med hoftebeinet (ilium). Det er et kraftig ledd som gir stabilitet til bekkenet og ryggraden og absorberer støt. Iliosakralleddet er dekket av brusk og omgitt av en synovialhinne som produserer leddvæske. Inflammasjon i iliosakralledd (sakroiliitt) er essensielt ved [spondyloartritt](#).

Det er en rekke sykdommer som kan ramme ryggisøylen. Noen av de vanligste er [muskelspenninger](#), [slitasjegikt](#), [skiveprolaps](#) og [isjias](#) som er beskrevet i et eget kapittel. For revmatologen er også [spondyloartritt](#) en viktig sykdomsgruppe.

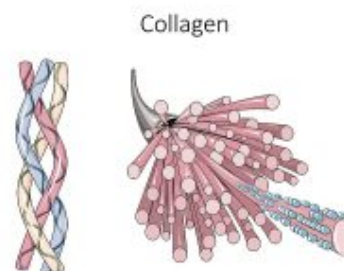
Bindevev og bindevevssykdommer

Bindevev er et av de viktigste vevene i kroppen. Det finnes i alle organer og systemer, og gir støtte, struktur og stabilitet til kroppen. Bindevev er bygd opp av forskjellige celler og fibre. Løst bindevev finnes mellom organer og vev, og gir støtte og fylling. Fast bindevev i sener, leddbånd og bein, og gir styrke og stabilitet. Spesielt bindevev inkluderer fettvev, blod og lymfe, og har forskjellige funksjoner i kroppen. Bindevev består hovedsakelig av den ekstracellulære matriks (ECM) som igjen består av proteinfibre (først og fremst kollagen) og grunnsubstans.

Kollagener er ekstra-cellulære polypeptider med en høy andel av aminosyrene prolin og hydroksyprolin. Type I utgjør 90 % av alt kollagen i organismen. Type III finnes i hud, synovium og blodkarvegg. Kollagen

syntetiseres fra pre-prokollagen til kollagen. Ved høy omsetning øker mengden av aminoterminal propeptide type III (PIIINP) og av type I (PINP), samt karboksyterminal peptid type I (PICP). I [osteoporose](#)-behandlingen er det nyttig å måle PINP, da det er den beste markøren for osteoblastaktivitet (oppbygging av bensubstans).

De lange kollagenfibrene er representert av kollagentypene I, II, III, IV og XI. De enkelte kollagenfibrene er bundet sammen av korte kollagenfibre (kollagen IX, XII og XIV). Kollagen VII binder kollagenfibrene til den basale lamina, en tynn membranliknende struktur som skiller ECM fra cellene. Kollagen inneholder mye av aminosyrene hydroksyprolin og hydrokсылysin.



Kollagen. [Wikimedia commons](#). CC BY-SA 3.0

Grunnstanser:

Glykosaminoglykaner, proteoglykaner og glyko-proteiner er grunnstanser i bindevevet. Disse forsterker ECM og bindes til bl.a. reseptorproteiner på overflaten av celler (integriner).

-Glykosamino-glykaner består av uronsyrer (glukuronsyre og iduronsyre) og heksosaminer (glukosamin og galaktosamin).

-Proteoglykaner består av et protein assosiert med glykosamino-glykaner som dermatan-, kondroitin-, keratin- og heparansulfat.

-Aggrecan er det dominerende proteoglykanet i bruskvev.

-Glykoproteiner. Eksempler på glykoproteiner er fibronektin og laminin.

Fibroblaster syntetiserer bl.a. kollagen, elastin, glykosaminoglykaner, proteoglykaner og vekstfaktorer. Disse cellene kan transformeres til myofibroblaster, som har trekk av både fibroblaster og glatte muskelceller.

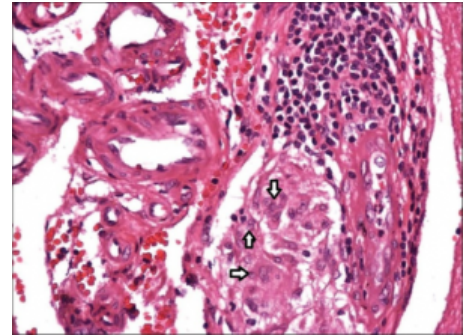
Systemiske bindevevssykdommer kan angripe ulike deler av bindevevet ved en autoimmun prosess. Symptomene på bindevevssykdommer kan variere mye avhengig av typen sykdom og hvilke organer som er rammet. Typiske systemiske bindevevssykdommer inkluderer [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [Sjøgrens sykdom](#), [MCTD](#), [myositt](#) og [systemisk sklerose](#).

- Vennligst les mer om [systemiske bindevevssykdommer i egen del av boken](#).

Blodårer, vaskulitt og vaskulittsykdommer

Blodårer er et nettverk av rør som transporterer blod, oksygen og næringsstoffer til alle deler av kroppen. De er avgjørende for kroppens funksjon og overlevelse. Blodårene kan deles inn i arterier, vener og kapillærer. De er alle bygd opp av tre lag:

- **Tunica intima:** Det innerste laget er laget av endotelceller, som er glatte celler som sørger for en jevn blodstrøm.
- **Tunica media:** Det midterste laget er laget av muskelceller og elastiske fibre, som gir blodårene styrke og fleksibilitet.
- **Tunica adventitia:** Det ytterste laget er laget av bindevev, som beskytter blodårene.



Kjempeceller (piler) og inflammatoriske, mononukleære celler ses ved flere typer vaskulitt (blant annet ved [arteritis temporalis](#), [Takayasu arteritt](#) og [granulomatøs polyangiitt](#)). Her ved [primær cerebral vaskulitt \(PACNS\)](#). Illustrasjon: [Bajaj BK, Pandey S, Ramanujam B, Wadhwa A – Journal of neurosciences in rural practice \(2015 Jul-Sep\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Blodårene har en rekke viktige funksjoner. De transporterer arterielt, oksygenrikt blod fra hjertet til alle deler av kroppen, næringsstoffer fra fordøyelsessystemet til vevene og avfallsstoffer fra vevene til lungene og nyrene, hvor de skiller ut fra kroppen. I tillegg transporteres hormoner fra kjertlene til målorganene. Blodårene hjelper også til med å regulere kroppstemperaturen ved å utvide eller trekke seg sammen.

Vaskulitt defineres som en [inflammasjon](#) av selve karveggen med eller uten nekrose, forsnævring av karlumen eller trombose. Vaskulitt kan være lokalisert overfladisk til hud ([kutan vaskulitt](#)) eller dypere hudlag og indre organer ([systemisk vaskulitt](#)). Ofte brukes betegnelsen synonymt med arteritt, men vaskulitt omfatter vegg-inflammasjon av alle typer kar, også vener.

Histologiske forandringer ved vaskulitt. Karakteristisk for vaskulitt er oppsvulmet endotel, fibrinutfelling i karveggen, granulocytter i karveggen, kjerne-fragmenter perivaskulært (leukocytoklase) og ekstravaserte erythrocytter. For diagnosen vaskulitt kreves betennesceller i karvegg og endotelskade. Beste bevis på endotelskade er ekstravasering. Med fibrinoid nekrose menes akkumulering av proteiner (fibrin) i karveggen som ses ved flere typer kar-skader.

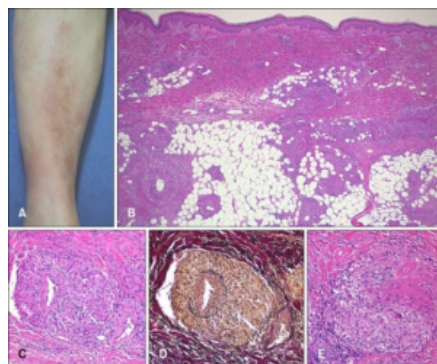
-**Kjempeceller** er store, flerkjernede celler kalles kjempeceller og ses blant annet ved [temporalis arteritt](#) (kjempecelle arteritt), uten å være spesifikke for denne sykdomsgruppen.

-**Leukocytoklastisk vaskulitt** betegner alle lesjoner hvor det kan påvises fragmenter av leukocytter (kjernestøv = nukleær dust) (leukocytoklase). Multiple årsaker ([Bouiller K, 2016](#)).

-**Nekrotiserende vaskulitt**. Nekrotiserende vaskulitt kjennetegnes ved destruksjon og fibrinoid degenerasjon, neutrofil infiltrasjon av celleveggen og perivaskulær blødning og leukocytoklase.

-**Granulomatøs arteritt og granulomer**. Et granulom er et fokalt område med granulomatøs betennelse. Granulomatøs arteritt karakteriseres av granulomer eller granulomatøs betennelse. Sistnevnte defineres som en kronisk betennelse hvor den dominerende cellytten er aktiverte [makrofager](#) med epitelliknende utseende (epiteloide celler). Granulomatøs betennelse ses ved [sarkoidose](#), [infeksjoner](#), [GPA](#) (sammen med fibrinoid nekrose).

- Vennligst les om [vaskulitt i en egen del av kompendiet](#).



En 57 år gammel kvinne med to måneders sykehistorie med erythem og hevelse i begge ben. Granulomer under huden, også med lymfocyt-infiltrat ved sarkoidose (A) med subkutane granulomer (B), rundt kar (C, D) som delvis okkluderer kar (E). Illustrasjon: [Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H – Annals of dermatology \(2014\). CC BY-NC 3.0](#)

3.

IMMUNSYSTEMETS OPPBYGGING OG FUNKSJON, IMMUNOLOGI. AUTOIMMUNE SYKDOMMER, AUTOIMMUNITET OG INFLAMMASJON (REV 003)

Immunsystemet oppbygning

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 003](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om immunsystemets oppbygning og funksjon, herunder osteoimmunologi, mekanismer for toleranse og autoimmunitet.

Immunologi er ofte grunnlaget for å forstå, diagnostisere og behandle revmatiske sykdommer. Revmatologer med solid kunnskap om immunologi er bedre rustet til å gi optimal behandling og omsorg til sine pasienter.

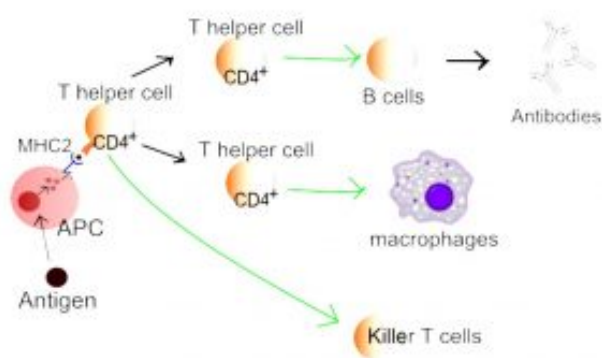
Immunsystemet; basale konsepter

Immunsystemet har som oppgave å beskytte oss mot [infeksjoner](#) forårsaket av invaderende mikrobielle agens (bakterier, virus, sopp og protozoer). Disse agens kalles *antigener* når de kan gjenkjennes av immunsystemet. Et velfungerende immunsystem er avhengig av et komplisert samspill mellom mange ulike celler og proteiner. Når immunsystemet i å bekjempe inntrengerne, sier vi at vi har overvunnet [infeksjonen](#). Et velfungerende immunsystem styres av ulike typer leukocytter. Disse stammer fra to umodne forløpere (progenitor-celler) i benmargen:

- [Myeloide progenitor celler](#) som gir opphav til cellene i det innate immunsystemet (se nedenfor); nøytrofile granulocytter, eosinofile, mastceller, makrofager, NK-celler og dendrittiske celler. Disse utløser den hurtige immunresponsen via det innate immunsystemet. Dette spiller en viktig patogenetisk rolle ved de [autoinflammatoriske \(feber-\) syndromene](#) og ved [systemisk juvenil artritt](#).
- [Lymfoide progenitor celler](#) som igjen utløper fra hematopoetiske stamceller. De lymfoide (lymfocytene) gir opphav til B- og T-cellene i det [adaptive/erhvervede immunsystemet](#) (se nedenfor). Disse cellene utgjør den senere fasen i en immunreaksjon.

Immunsystemet har en viktig funksjon i å beskytte kroppen mot fremmede inntrengere, som bakterier og virus. Samtidig må immunsystemet [tolerere](#) kroppens egne proteiner, for å unngå å angripe friskt vev. Denne toleransen kalles [immuntoleranse](#) eller [egentoleranse](#). Når immuntoleransen bryter sammen blir likevekten mellom egentoleranse og autoaggresjon forstyrret, immunsystemet kan ved en feil aktiveres og angripe vårt eget vev. Dermed oppstår [autoimmune sykdommer](#) (snl.no).

[Kryssreaktive autoantigener](#). I noen tilfeller kan immunsystemet reagere på proteiner som ligner på kroppens egne proteiner. Dette kan føre til at immunsystemet angriper friskt vev i flere organer, noe som forklarer hvorfor mange autoimmune sykdommer rammer flere organsystemer ([Yatim KM, 2015](#)).



Antigenpresenterende celle (APC) har inkludert antigen og bragt det til MHC 2 (HLA-klasse II) på sin overflate. Derfra aktiveres T-hjelper-celle (CD4+) som videre stimulerer B-celler til antistoffproduksjon. T-hjelper-cellen stimulerer også makrofager og Killer (NK)-celler som også driver immunreaksjonen videre via cytokinsekresjon (TNF- α med flere). Ved autoimmune revmatiske sykdommer er antigenet kroppens eget vev eller ukjent, men immunreaksjonen starter ved en feil likevel (tap av selvtoleranse). Ved kraftig immundempende behandling og ved [immunsvikt](#) synker antallet CD4+ T-celler. Autoimmune sykdommer blir da mindre aktive, men også evnen til å bekjempe infeksjoner avtar. Antall CD4+ T-celler under 200 celler/mL øker klart infeksjonsrisikoen. Illustrasjon: [Hägglström M](#), Public domain [CC0 10](#).

Nobelprisvinneren [Paul Ehrlich](#) beskrev autoimmunitet som “horror autotoxicus”, som betyr “selvforgiftningens gru”. Dette uttrykket illustrerer de alvorlige konsekvensene av ubehandlet autoimmun sykdom.

- De fleste immunreaksjoner starter med at et *antigen* (fremmed protein eller kroppens eget protein ved autoimmun sykdom) blir bearbejdet av antigen-presenterende celler (APC). Disse cellene presenterer antigenet for T-celler, som deretter kan reagere på antigenet (figuren ovenfor). Først da kan T-cellene reagere på antigenet. De viktigste APC-ene er dendritiske celler og makrofager. I noen tilfeller kan også B-celler fungere som APC ([snl.no](#)). En forutsetning for at en autoimmun reaksjon skal oppstå, er en nedsatt evne til å tolerere egne proteiner og vev (nedsatt selv-toleranse).

Den innate og den adaptive delen av immunsystemet

Immunsystemets reaksjon mot et invaderende agens kan inndeles i to ulike, men overlappende faser.

Fase I utløses av det medfødte, uspesifikke forsvaret, mens fase II involverer det ervervede, spesifikke forsvaret. Til det medfødte immunsystemet regnes også beskyttende barrierer som hud, flimmerhår, slim, magesyre, gallesyre og fordøyelsesenzymer.

Fase I: Det innate/medfødte immunsystemet ([Janeway Jr, TR, 2002](#))

- **Uspesifikt forsvar:** Dette er den første, hurtige fasen og er den samme uansett hvilket agens som invaderer kroppen.
- **Beskyttende barrierer:** Hud, flimmerhår, slim, magesyre, gallesyre og fordøyelsesenzymer er alle en del av det medfødte immunsystemet.
- **Aktivering:** Aktiveres av et lite antall konserverte mikrobiologiske strukturer.
- **Uendret respons:** Reagerer på samme måte hver gang det eksponeres for et agens.

Fase II: Det adaptive immunsystemet

- **Spesifikt forsvar:** Denne fasen er mer kompleks og gjenkjenner og angriper spesifikt agens.
- **Hukommelse:** Danner hukommelsesceller som gjør at immunsystemet reagerer raskere og mer effektivt ved neste eksponering for samme agens.
- **Effektivitet:** Tar 7-10 dager å bli fullt aktiv, men gir en kraftigere og mer målrettet respons.

Forskjeller mellom de to fasene:

- **Spesifisitet:** Det adaptive immunsystemet er mer spesifikt og gjenkjenner en distinkt del av et agens.
- **Hukommelse:** Det adaptive immunsystemet danner hukommelsesceller som gir raskere og mer effektiv respons ved neste eksponering.
- **Effektivitet:** Det adaptive immunsystemet tar lengre tid å bli aktivt, men gir en kraftigere respons.

Tabell. Man kan dele en del sykdommer inn etter om de hovedsakelig aktiveres av det innate immunsystemet (autoinflammatorisk) eller det adaptive immunsystemet (autoimmune sykdommer) ([Shimuzu J, 2023](#)).

Familiær middelhavsfeber (FMF), TRAPS	Autoinflammatoriske. Sjeldne monogene sykdommer/febersyndromer
Crohns sykdom (CD), ulcerøs kolitt (UC)	Autoinflammatoriske polygenetiske sykdommer
Behcets sykdom, ankyloserende spondylitt/Bekhterevs	Blandet autoinflammatorisk og autoimmunt mønster
Revmatoid artritt, systemisk lupus (SLE)	Klassiske autoimmune sykdommer
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS), immun dysregulert, polyendokrinopati enteropati, X-bundet syndrom (IPEX)	Autoimmune, sjeldne monogene sykdommer

Hvordan dannes en immunrespons?

For at immunforsvaret skal reagere på et antigen, må antigenet først passere kroppens fysiske barrierer. For eksempel må en tarmpatogen bakterie passere magesyre, slim og tarmens epitel før den møter immunsystemets celler.

De første cellene som møter antigenet er innate celler, ofte makrofager og dendritiske celler. Disse cellene har reseptorer (toll-like reseptorer, TLR) som gjenkjenner strukturelle komponenter i bakterier og virus. Når TLR binder seg til bakterien, aktiveres cellen. Den aktiverte cellen tar opp og bryter ned bakterien og produserer cytokiner som tiltrekker seg andre leukocytter og starter en lokal inflammasjon.

Dendritiske celler presenterer antigenet til T-celler: Etter aktivering av bakterien gjør den dendritiske cellen to ting:

1. Den viser fram peptider fra bakterien bundet til HLA klasse II molekyler på celleoverflaten.
2. Den beveger seg via lymfesystemet til nærmeste lymfeknute.

I lymfeknuten møter den en naiv T-celle som gjenkjenner komplekset av HLA klasse II og bakteriepeptid. Denne T-cellen aktiveres og deler seg i mange nye celler. Noen av de nye T-cellene blir til hukommelses T-celler, mens de fleste blir effektor celler som beveger seg tilbake til den betente tarmslimhinnen. Der kan de reaktiveres av bakterie-epitopen. De aktiverte T-cellene produserer cytokiner som aktiverer B-celler, dendritiske celler, endotelceller og flere.

T-celletyper: Aktiverte T-celler grupperes ofte etter hvilke cytokiner de produserer:

- **Th-1 celler:** Produserer betennelsesfremmende cytokiner (interferon).
- **Th2 celler:** Produserer B-celle hjelpende cytokiner (interleukin-4).
- **Regulatoriske T-celler:** Demper og kontrollerer immunresponsen (produserer IL-10 og TGF-

β)([Burzyn D, 2013](#)).

B-celler produserer antistoffer: I lymfeknuten finnes det også spesialiserte dendrittiske celler som viser fram hele proteiner fra bakterien til naive B-celler. Noen av disse B-cellene blir til hukommelses B-celler, mens andre, med hjelp fra T-celler, blir til plasmaceller som produserer antistoff rettet mot bakterien. Ved den primære immunresponsen er antistoffene av typen IgM.

Hukommelsesrespons: Ved fornyet eksponering for et antigen aktiveres hukommelses B-celler. Avhengig av miljøet og T-cellene, kan det dannes antistoffer av typen IgG, IgA eller IgE. Alle isotypene kan binde og nøytralisere antigen, men de har ulike virkningsmekanismer. For eksempel kan subtyper av IgG aktivere komplementsystemet, mens IgE kan bindes til mastceller og aktivere dem.

Immunregulering

Det spesifikke immunsystemet er basert på gjenkjennelse av proteiner. For å unngå at immunsystemet angriper kroppens egne proteiner, er det av avgjørende betydning at det finnes mekanismer for å hindre dette ([Long A, 2023](#)).

-Sentral toleranse: Den viktigste mekanismen er å fjerne T-celler som gjenkjenner peptider fra kroppens egne proteiner (autoreaktive T-celler). Denne prosessen, kalt negativ seleksjon, skjer under T-celle modningen i thymus ([Sprent J, 2005](#)).

-Perifer toleranse: Kontrollen i thymus er ikke perfekt, og noen autoreaktive T-celler dannes. Det er derfor nødvendig med ytterligere mekanismer for å holde disse cellene i sjakk. Dette kalles perifer toleranse, og mekanismene er ikke fullt ut forstått, men involverer trolig regulatoriske T-celler.

-Kontroll av B-celler: Kontrollen av autoreaktive B-celler er mindre streng enn for T-celler. Dette skyldes at autoreaktive B-celler er ufarlige så lenge de ikke får hjelp fra T-celler til å bli plasmaceller som produserer autoantistoffer.

Autoantistoffer kan noen ganger dannes hos friske personer, for eksempel ved infeksjoner, vevsskader eller iskemi ([Long A, 2023](#); [Kono H, 2008](#)).

Autoimmune sykdommer: Flere revmatologiske sykdommer er karakterisert ved:

- T-celle infiltrasjon i affiserte organer
- Forekomst av autoantistoffer
- Mangel på kjent, utløsende miljøfaktor

Denne gruppen av sykdommer (inkludert [revmatoid artritt](#), [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs/AxSpA](#), alle [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulittene](#) og flere andre) omtales ofte som **autoimmune sykdommer**.

Komponenter i immunsystemet

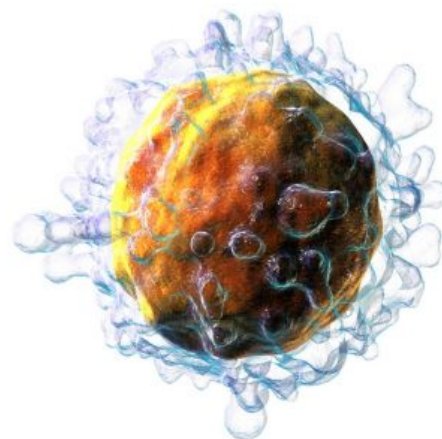
Det **innate immunsystemet** består av hud, magesyre, enzymer i tårevæske, fuktighet i huden og slimhinner, men også komplementsystemet. Sammen med andre kjemiske deler som interferon og interleukin-1 (IL-1) kan svært sterke immunreaksjoner utløses.

Det **ervervede, adaptive immunsystemet** består av en rekke celler og organer.

-**Leukocytter (hvite blodlegemer)** er en del av det adaptive immunsystemet og identifiserer og eliminerer antigen. Leukocytter omfatter makrofager som sammen med neutrofile- og dendrittske celler kan fagocyttere antigen.

-**Makrofager** utvikler seg fra monocytter og gjenfinnes i nærmest alt vev. Det finnes flere forskjellige sub-typer med ulike spesialiserte funksjoner. Makrofagene kan produsere cytokiner og er av betydning i det inate immunsystemet, men har også andre viktige funksjoner. I det adaptive immunsystemet presenterer de antigen (sammen med dendrittske celler) for T-celler slik at antistoffer kan dannes.

-**Mastceller, eosinofile og basofile leukocytter** har også spesielle oppgaver. Lymfocytene er beskrevet nedenfor. Illustrasjon: [Blausen Medical via Wikimedia / CC BY 3.0](#)



Lymfocytt (T-celle). [Blausen Medical via Wikimedia / CC BY 3.0](#)

-**Lymfocytter** er også undergrupper av leukocytter. De to typene lymfocytter, B-celler og T-celler, er viktige deler av immunsystemet. I likhet med andre blodceller utvikles de fra stamceller i benmargen. B-cellene og T-cellene gjennomgår en seleksjons og modningsprosess før de kommer ut i sirkulasjon som naive celler. B-cellene selekteres og modnes i benmargen, mens T-cellene selekteres og modnes i tymus. Benmarg og tymus omtales derfor som primære lymfoide organ.

B-celler. Når B-celler kommer i kontakt med et *antigen* (eksternt agens eller egne proteiner ved autoimmun sykdom), modnes de til plasmaceller som produserer *antistoffer* og immunoglobuliner (se nedenfor). Disse skal angripe bakterier og toksiner. Antistoff er spesifikke slik at de reagerer med ett bestemt antigen. Ved en del revmatiske sykdommer ([RA](#), [SLE](#), [Sjøgrens](#), [MCTD](#), [myositt](#), [Systemisk sklerose](#) og [ANCA-vaskulitt](#)) påvises karakteristiske antistoff uten at sykdomsmekanismene er eksakt klarlagt. På B-cellenes overflate sitter ulike reseptorer (CD19, CD20, CD22, BAFFR og andre) som er viktige i inflammasjonsprosessen og dermed målrettet behandling ([Wu F, 2021](#)).

T-celler har en regulerende, koordinerende funksjon i immunsystemet. De samarbeider med B-cellene og kan destruere infiserte celler og kreft-celler. Killer-T-celler (Natural Killer-cells= NK-celler) er en subgruppe som dreper infiserte og skadede celler. Hjelpe-T-celler (hjelper-celler) bidrar til å bestemme immunresponsen mot spesifikke antigen. Hjelpe-T-cellene har CD4 reseptorer på overflaten og kalles også CD4+ T-celler. Andre overflatestrukturer er T-cellerreseptorer, cytokinreseptorer og interferon-alfa reseptor. Ved de autoimmune revmatiske sykdommene rettes viktig immunsuppressiv behandling mot overaktive B- og T-celler og deres reseptorer ([Sun L, 2023](#)).

Benmargen produserer leukocytter (se mer nedenfor) og stamceller som begge er essensielle deler av immunsystemet.

Thymus. I thymus modnes T-celler slik at organet kan stimulere eller vedlikeholde produksjon av antistoff. Ved myastenia gravis produserer thymus patogene antistoff mot acetylkolin reseptorer i nervene.

Lymfoide organer

Immunsystemet vårt er organisert i lymfoide organer, som kan deles inn i to hovedtyper:

Primære lymfoide organer:

- **Benmarg:** Her produseres alle typer blodceller, inkludert lymfocytter.
- **Thymus:** Her modnes T-celler og får sin funksjonelle identitet.

Sekundære lymfoide organer:

- **Milt:** Filtrerer blodet og fjerner gamle blodceller og patogener.
- **Lymfeknuter:** Fanger opp og filtrerer lymfevæske for patogener.
- **Mucosa-assosiert lymfatisk vev (MALT):** Beskytter slimhinner i luftveiene, mage-tarmkanalen og andre steder. MALT inkluderer tonsiller, adenoider, appendiks og Peyerske plakk i tynntarmen.

-Funksjon: De sekundære lymfoide organene har en viktig funksjon i å samordne og koordinere adaptive immunresponser og sikre effektiv dannelse av hukommelsesceller mot patogener.

Immunglobuliner

Immunglobuliner, også kalt antistoffer, er proteiner laget av B-celler i immunsystemet. De spiller en viktig rolle i det adaptive eller ervervede immunforsvaret. [Immunglobuliner brukes også til behandling](#) av enkelte revmatiske sykdommer. Her er det viktigste å huske om immunglobuliner:

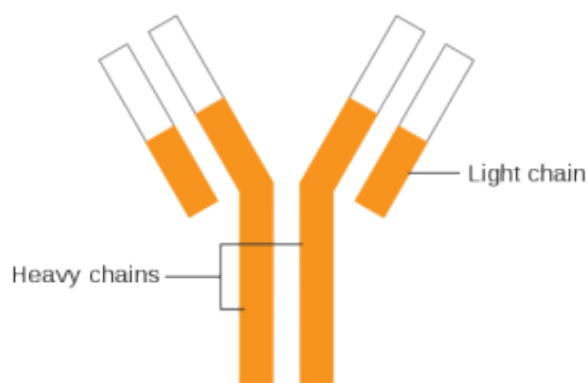
- **Gjenkjenner og nøytraliserer inntrengere:** Immunglobuliner kan feste seg til spesifikke molekyler på overflaten av virus, bakterier eller andre inntrengere. Dette hjelper immunsystemet med å gjenkjenne og fjerne dem.
- **Hukommelse:** Når kroppen har blitt utsatt for et inntrengende agens tidligere, kan B-cellene lage hukommelsesceller som produserer immunglobuliner spesifikt mot dette agens ved senere eksponeringer. Dette gir en raskere og mer effektiv immunrespons.
- **Flere typer:** Det finnes fem hovedtyper av immunglobuliner, hver med litt forskjellige egenskaper og funksjoner: IgM, IgG, IgA, IgE og IgD, hvorav IgM, IgG, IgE og IgA er av størst betydning i revmatologi.

-IgM er den første typen som produseres ved en infeksjon. De dannes før IgG ved antigen-stimulering. Fertile kvinner har noe høyere IgM. Ved høy IgM skiller en polyklonal, oligoklonal og monoklonal økning. Poly- eller oligoklonal høy IgM ses ved leversykdommer, infeksjoner (tidlig respons) og autoimmune sykdommer. Monoklonal økning gir mistanke om [makroglobulinemi \(Waldenstöms\)](#), AA [amyloidose](#) og [MUGS](#) (monoklonal udefinert gammopati av usikker signifikans). Lav IgM ses ved [primær og sekundær immunsvekt](#).

-IgG er det viktigste og vanligste immunglobulinet i beskyttelse mot infeksjoner. Det utgjør 75-80% av de sirkulerende immunglobulinene og har en halveringstid på 23 døgn. IgG dannes senere i sykdomsforløpet enn IgM ved infeksjoner. IgG kan i [svangerskap](#) passere placenta. Mange TNF-hemmere ([biologiske legemidler](#)) som brukes mot [reumatoid artritt](#) og andre revmatiske sykdommer, består av IgG, noe som er av betydning ved behandling i svangerskap. IgG er ofte polyklonalt forhøyet ved [Sjögrens sykdom](#). IgG inndeles i subklasser IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 med flere som har ulike funksjoner ([Salmon JE, 2001](#)). Ved [IgG4 relaterte sykdommer](#) er IgG4 ofte forhøyet i serum eller i vevet. Behandling med det [biologiske legemiddelet](#) rituksimab (mot [reumatoid artritt](#), [ANCA-vaskulitt](#) som [GPA](#), [MPA](#), [EGPA](#) og andre) kan redusere IgG og øke infeksjonsrisiko. Monoklonal IgG ses i serum-elektroforese ved [MUGS](#) (se nedenfor) og [myelomatose](#).

-IgE øker ved [allergiske reaksjoner](#), parasitt-sykdommer og enkelte revmatiske sykdommer slik som [EGPA \(eosinofil granulomatose med polyangiitt / Churg-Strauss vaskulitt\)](#) og [eosinofil fasciitt](#)).

-IgA finnes i slimhinner og kroppsvæsker som spytt og tårer, der den beskytter mot mikroorganismer. IgA avleires i nyrene ved IgA [nefritt](#) og i blodårer ved [IgA-vaskulitt \(Henoch-Scönleins purpura\)](#). IgA mangel ses hos 0,3% av befolkningen og disponerer blant annet for alvorlig forløp av [systemisk lupus \(SLE\)](#).



Immunglobuliner produseres (av plasmaceller som er stimulerte B-celler og finnes i ulike klasser. Immunglobulin G (IgG) er viktigst i forvaret mot infeksjoner. Illustrasjon: Cancer Research uploader UK. [CC BY-SA 4.0](#)

-IgD: Funksjon ukjent, finnes i små mengder i blodet.

Paraproteiner, monoklonale komponenter og MUGS. Hos 2% av alle personer over 50 års alder påvises monoklonal gammopati. De fleste tilfellene er ikke assosiert med sykdomstegn og er av usikker betydning (Monoclonal gammopathy of undetermined significance = MUGS) ([Ørstavik R, 2002](#)). Ved MUGS er mengden paraprotein mindre enn 30g/L, og plasmacellene utgjør mindre enn 10% ved undersøkelse av benmargen. Man påviser ikke relaterte skader i skjelettet, for høyt kalsium i blod, [anemi](#), [trombocytopeni](#) eller redusert [nyrefunksjon](#), og det er ikke tegn til annen B-celle proliferativ sykdom/lymfom. Ofte anbefales å gjenta blodprøve med protein elektroforese årlig. Dersom mengden monoklonalt protein øker, anbefales henvisning til spesialist i [blodsykdommer](#) (hematolog).

Autoimmunitet, antistoff og antigen

Autoimmune sykdommer angriper 3-5% av verdens befolkning og omtrent 80% er kvinner. Man har til nå kartlagt ca. 100 ulike spesifikke autoimmune sykdommer. Noen av sykdommene angriper bare ett organ (for eksempel primær biliær cholangitt, [psoriasis](#), [cøliaki](#), [thyreoiditt](#) og [multiple sklerose \(MS\)](#)), mens andre er multiorgansykdommer, slik som systemisk [lupus erythematosus \(SLE\)](#) og [revmatoid artritt \(RA\)](#). Sykdomsårsaken er ikke godt kartlagt, men en konkordans på 12-67% blant eneggede tvillinger tyder på at både genetikk og miljøfaktorer er avgjørende ([Wang L, 2015](#)). Autoimmune sykdommer kjennetegnes immunologisk ved at kroppens eget immunsystem er for aktivt og ved en feil angriper kroppen selv ([autoimmunitet](#)). I den prosessen dannes revmatisk betennelse (inflammasjon) som skilles fra infeksjon ved at det ikke er bakterier, virus, parasitter, sopp eller andre mikrober til stede. I noen tilfeller viser blodprøver tegn på betennelse med forhøyet CRP (C-reaktivt protein) og høy SR (senkningsreaksjon). Ved mange autoimmune sykdommer reagerer immunsystemet med å danne spesielle proteiner, såkalte [antistoff](#).

Polyautoimmunitet foreligger når flere autoimmune sykdommer koeksisterer i samme pasient. Oftest er autoimmun thyreoiditt en av disse tilstandene ([Bliddal S, 2017](#)).

Autoimmunt syndrom. Ved tre eller flere slike autoimmune sykdommer snakker vi om multippelt autoimmunt syndrom. Årsakene er felles [genetisk disposisjon](#) innen HLA-klasse II og klasse I og XX-kromosom (kvinner), men også miljøfaktorer som røking og [mikrobiota](#). De vanligste polyautoimmune sykdommer er autoimmun [thyreoiditt](#) og [Sjögrens syndrom](#) ([Roja-Villarraga A, 2012](#)). Også uten [antistoff](#) (seronegative) forekommer overhyppighet av ulike sykdommer hos samme pasient. Eksempler er [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#), psoriasis og [psoriasisartritt](#) ([David T, 2018](#)).

Antigen kan defineres som “alt” som kan stimulere produksjonen av antistoff.

Antistoff er veldig spesifikke, naturlig utviklede immunglobuliner som binder seg til antigen eller patologiske celler for å fjerne sykdom. Mange autoimmune sykdommer kjennetegnes ved [mer eller mindre spesifikke antistoff](#) som kan måles i blod og andre kroppsvæsker. Eksempler er anti-DNA ([SLE](#)), anti-CCP ([RA](#)), anti-gluten ([cøliaki](#)) og anti TPO eller TRAS ([thyreoiditt](#)). Andre tilstander er uten kjente antistoff

([psoriasis](#), [inflammatoriske tarmsykdommer](#), [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#)). [Biologiske legemidler](#) er monoklonale antistoff (mAbs) er enkelt-molekulære strukturer som er aktive mot et enkelt antigen-mål.

Inflammasjon

Definisjon. Inflammasjon er en reaksjon fra organismens side overfor enhver vevsskade. Den har som hovedoppgave å begrense skaden, samt å sørge for reparasjon. Komplementsystemet og prostaglandiner er viktige mediatorer i inflammasjonsprosessen. Ved autoimmune revmatiske sykdommer aktiveres inflammasjonsprosessen ved en feil og vev- og organskader kan oppstå ([Long A, 2023](#)). Hensikten med immun-suppressiva medikamenter ([kortikosteroider](#), [DMARDs](#), [JAK-hemmere](#), [biologiske legemidler](#)) er da å hemme inflammasjonsprosessen.

Akutt inflammasjon. Skade eller sykdom kan nesten umiddelbart utløse en akutt, kortvarig inflammasjon. Smerte, rødhet, redusert funksjon, hevelse og økt varme er klassiske symptomer, men kan være mer eller mindre fraværende ("silent inflammation"). [Utmattelse](#), [feber](#) og kvalme kan også foreligge. Akutt inflammasjon varer få dager, subakutt inflammasjon 2-6 uker. Immundepende medikamenter, inklusiv [biologiske legemidler](#) og [kortikosteroider](#), reduserer symptomene, noe som initialt kan vanskeliggjøre diagnostikken.

Akutt fase reaksjon. Inflammasjonen forårsaker er rekke endringer av plasmaproteinene som kalles akutt fase reaksjonen, slik en kan se ved serum-elektroforese. De fleste akutt fase proteiner produseres av hepatocytter som stimuleres hovedsakelig av Interleukin-1 (IL-1) og IL-6 og har en rekke biologiske funksjoner slik som koagulasjon, fibrinolyse, fagocytose m.m. Følgende substanser øker ved en betennelsesreaksjon: CRP, serum amyloid protein A, fibrinogen, haptoglobin, C3 og gammaglobulin. Albumin og transferrin synker.

[Inflammatorisk reaksjon kan deles inn i tre faser](#)

1. Vaskulær reaksjon
2. Eksudativ eller cellulær fase
3. Proliferativ (reparasjon) fase

Vaskulær reaksjon. Straks etter skaden eller tilsynkomst av et fremmed agens frigir mastceller og makrofager (det inate immunsystemet) kjemiske substanser som histamin, TNF og IL-1, IL-6). Disse stimulerer utvidelse av først venuler, deretter arterioler. Samtidig nedsettes gjennomblødningen i skadestedet med følge at blodvæske (plasma) siver ut i det skadede stedet.

Eksudativ eller cellulær fase. Neste skritt er en opphopning av leukocytter på skadestedet. Adhesjonsmolekyler på endotel i blodkar stimuleres slik at neutrofile granulocytter og monocytter fra blodet lettere kan passere gjennom blodåreveggen og infiltrere vevet. Monocyttene i vevet modner til makrofager som sammen med monocyttene fagocytter og eliminere agens. Også plasmaproteiner som komplement og fibrinogen infiltrerer vevet og angriper patogene agens.

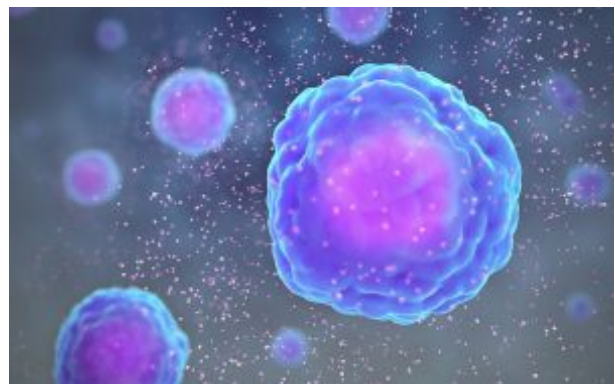
Proliferativ eller reparativ reaksjon. Reparasjonsprosessen skjer ved hjelp av celler som kan nydanne visse strukturer. Angioblaster vil for eksempel kunne danne nye blodkar, mens fibroblaster danner selve grunnsubstansen i arret. (Vaskulogenese – dannelse av kar fra progenitor-celler, Angiogenese – dannelse av kar fra preeksisterende kar “knoppsskyting”).

Kronisk inflammasjon. Når immunsystemet ikke reparerer akutt inflammasjon, utvikles kronisk inflammasjon som kan vare i måneder og år. Årsaker kan være autoimmune revmatiske sykdommer ([artritt-sykdommer](#), [bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#), [autoinflammatoriske sykdommer](#)) eller vedvarende sensitivitet for eksterne utløsere som fremmedlegemer og medikamenter.

Cytokiner og Interleukiner

Cytokiner er signalmolekyler i form av proteiner som kan være pro-inflammatoriske eller hemme inflammasjonen (anti-inflammatoriske).

-Proinflammatoriske cytokiner er viktige mediatorer i det inate immunsystemet. De produseres bl.a. av T-hjelper-celler, makrofager og dendrittiske celler og omfatter interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, TNF-alfa, interferon gamma og granulocytt-makrofag koloni stimulerende faktor (GM-CSF) ([Liu S, 2022](#)). Dersom det inate immunsystemet ikke fjerner stimulerende agens, øker inflammasjonen ved utskillelse av proinflammatoriske cytokiner, og det spesifikke, adaptive immunsystemet aktiveres. Dendrittiske celler (inate immunsystem) kan aktivere naive T-celler (adaptive immunsystem) via binding på T-celle-reseptorer og gjennom kostimulerende signaler. En kortvarig og hensiktsmessig inflammasjon etterlater ofte et arr, men ellers blir prosessen avsluttet.



En sky av cytokiner (signalmolekyler) som budbringere mellom lymfocytter. Illustrasjon: www.scientificanimations.com via Wikipedia / CC BY-SA 4.0)

-Anti-inflammatoriske cytokiner som IL-10, TGF-beta og IL-4 utskilles av ulike celler. Hemming av proinflammatoriske cytokiner er viktige mekanismer i behandling av inflammatoriske revmatiske sykdommer ([Liu S, 2022](#)).

En kronisk betennelse er prinsipielt av to typer. Ved den ene typen oppstår en feil i prosessen underveis, og reaksjonen tar uhensiktsmessig lang tid. Den andre typen er kronisk fra starten av, og det er denne typen vi ser ved de revmatiske sykdommene. Kronisk inflammasjon kjennetegnes ved et betydelig engasjement av celler og relativt lite opphopning av vevsvæske. Dessuten sees samtidig destruksjon og reparasjon.

Komplementsystemet

Komplementsystemet er i evolusjonen en av de eldste delene av det innate immunsystemet og er essensielt i eliminering av patogene agens, men uhensiktsmessig aktivering blant annet ved autoimmune sykdommer kan medføre alvorlige skader på vev og organer. Ved aktivering av komplementsystemet blir en serie plasmaproteiner aktivert og inngår i komplekser med hverandre. Under serie-reaksjonen dannes stadig mediatorer som hver for seg har spesifikke funksjoner. Komplement C4b vil for eksempel virke virusnøytraliserende, mens C8 og C9 har cytolytiske effekter.

-Den klassiske aktiveringsveien starter med at C1q reagerer med et antigen-antistoff kompleks. Så følger de andre komplement-faktorene på rad og rekke.

-Den alternative aktiveringsveien består av at C3 aktiveres direkte også lektin- og alternativ aktiveringsveiene ender via C3 og C5 med sluttproduktene som måles med TCC (Terminalt Complement Complex).

At komplementsystemet er aktivert, kan også måles med bestemmelse av komplement-aktiveringsprodukt, og mer direkte ved å bestemme serumkonsentrasjonene av C3 og C4 som forventes lave når komplement forbrukes.

- Vedvarende aktivering av komplementsystemet er kjennetegn ved mange inflammatoriske revmatiske sykdommer, slik som [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), katastrofalt antifosfolipid syndrom (CAPS), [revmatoid artritt \(RA\)](#) og [vaskulitt](#).

Ved [SLE](#) er komplement på den ene siden en viktig patogenetisk del av inflammasjons-kaskaden. For det andre forekommer kjente genetiske defekter for deler av komplement-systemet (C1q mangel) som disponerer for (alvorlig) SLE. Spesielt ved SLE påvises nedslag av komplement i [nyrer](#), [hud](#) og annet affisert vev. Måling av komplement C3 og C4 kan være nyttig i vurderingen av sykdomsaktivitet.

Behandlingsmessig har pasienter med C1q mangel vist god effekt av det [biologiske legemiddelet](#) eculizumab som hemmer komplement C5 ([Pickering MC, 2015](#); [Coppo R, 2015](#)). Mot [ANCA-vaskulitt](#) har utprøving av avacopan som hemmer C5a reseptor vist lovede resultater ([Jayne D, 2019](#)).

Apoptose

Definisjon. Ordet kommer fra gresk og karakteriserer kronbladenes fall fra blomsten. En aktiv prosess som fører til organisert ødeleggelse av cellen (programmert celledød). Dette er i utgangspunktet en normal prosess og dermed et viktig ledd i balansen mellom celleproliferasjon og celledød. En antar at 90 av cellene dør i apoptose, mens resten dør av nekrose (celleskade). Til forskjell fra nekrose skjer det ved apoptose lite utslipp av intracellulært materiale, og prosessen ledsages ikke av inflammasjon. Tvert imot, apoptotiske celler frigjør anti-inflammatoriske metabolitter (via panneksin 1-kanaler) ([Medina CB, 2020](#)).

Patogenese. Apoptose i en celle induseres ofte ved at Fas (“døds-reseptor”) på overflaten av cellen bindes til sin ligand Fas (FasL). Bindingen mellom Fas og FasL fører til aktivering av flere intracellulære signalveier, bl.a. en som involverer aktivering av ulike kaspaser. Kaspasene aktiverer endonukleaser (DNAser) og stimulerer til endringer av celleoverflaten. Kaspasene påvirkes av celledød-faktorer, fravær av overlevelses-faktorer, celledøds-skade og skade på DNA. Ved ikke-reparativ skade av DNA vil p53 (genomets vokter) indusere dannelsen av heterodimeren bcl-2 med apoptose av cellen til følge. Bcl-2 som er lokalisert til mitokondriemembranen, hemmer kaspasene og beskytter dermed mot apoptose. IL-1, TGF-beta og alfa- hemmer også apoptose. Fas-antigenet er et overflateprotein som tilhører TNF familien og er viktig for destruksjon av aktiverte T-lymfocytter.

Ved **SLE** er det påvist økte mengder apoptotiske celler i perifert blod. Dette er sannsynligvis et tegn på ned-satt evne til å fjerne slike celler. Hvis slike celler med tiden isteden destrueres ukontrollert, kan intracellulære antigener frigis. Mot slike antigener er det ikke utviklet immunologisk toleranse. På denne måten kan autoimmunitet induseres.

NETs (Neutrophil Extracellular Traps)

Definisjon. NETs er viktige når neutrofile leukocytter dreper bakterier. NETs består av store garnlignende strukturer som blant annet inneholder myeloperoksydase (MPO) og proteinase 3 (PR3) (jfr. [ANCA-vaskulitt](#) der antistoffer mot disse proteinene er sentrale i patogenesen).

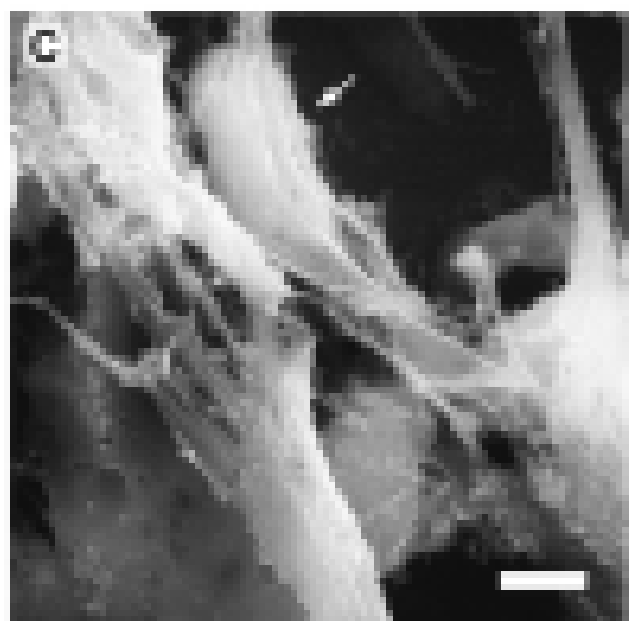
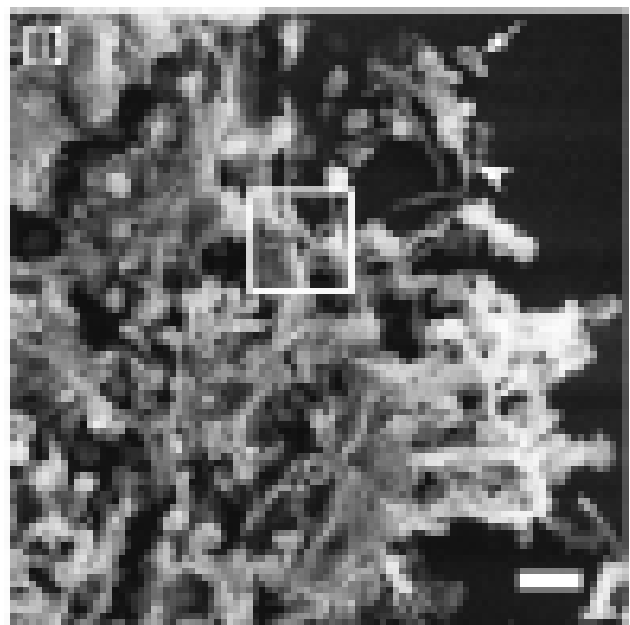
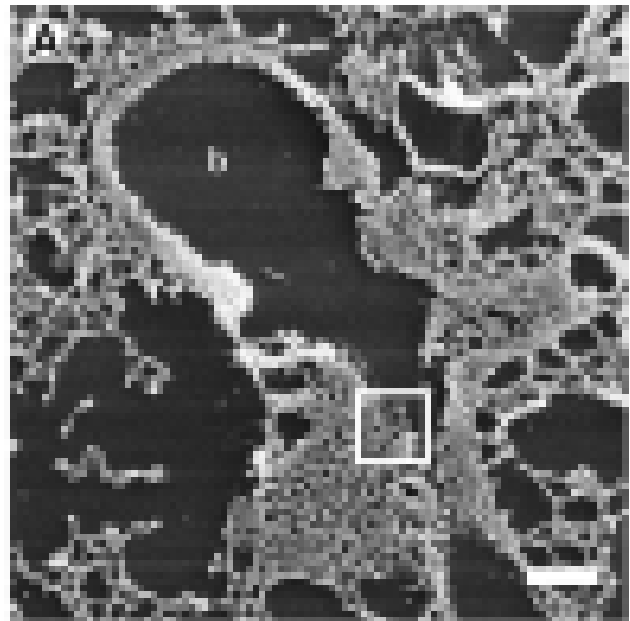
Patogenese. NETs brer seg ut i det ekstracellulære rom. Studier viser at NETs også er av betydning for utviklingen av autoimmune sykdommer ved at NETs leverer multiple autoantigener til immunsystemet slik at en inflammasjons-prosess utløses. Antakelig kan NETs også øke den inflammatoriske responsen ([He Y, 2018](#)).

Ekstracellulære vesikler

Definisjon. Ekstra-cellulære vesikler (EV) er viktige mediatorer i kommunikasjonen mellom alle typer celler. EV transporterer proteiner, mRNA, MiRNA og lipider. Tre typer EV er identifisert: eksosomer (< 100 nm.), mikrovesikler (100–1000 nm.) og apoptotiske legemer (1000–5000 nm.) som klassifiseres etter deres størrelse og funksjon.

Revmatiske sykdommer. EV er blitt isolert ved flere revmatiske sykdommer, inklusiv [Sjögrens sykdom](#), [reumatoid artritt](#) og [artrose](#). Pasienter med revmatiske sykdommer har økt nivå av EV assosiert til inflammasjon og komplement-aktivering.

Patogenese og terapeutisk potensiale. Flere cellyper i det inate immunsystemet kan utløse EV, inkludert NK celler, makrofager, monocytter og dendrittiske celler ([Aqrawi LA, 2019](#)). I tillegg til sine fysiologiske og patofysiologiske funksjoner, har EV terapeutisk potensiale ved at de kan tenkes å kunne frakte medikamenter til inflammatoriske celler ([Chen X-M, 2019](#)).



Prostaglandiner

Definisjon. Cellene som deltar i inflammasjonen, påvirker også produksjonen av en rekke mediatorer som kalles prostaglandiner. De ulike prostaglandinene har ulike virkninger, til dels motsatt rettede virkninger på cellene ([Wojcik P, 2021](#)).

NETS brer seg ut mellom cellene. NETS er en del av immunforsvaret og sannsynligvis også aktive i patogenesen av autoimmune sykdommer.

Illustrasjon: [Illustrasjon til høyre: NETS: Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, et al. 2009 PLoS Pathog 5\(10\). CC BY 2,5](#)

Patogenese. Først skjer en frigivelse av arakidonsyre fra celleveggen etter aktivering av fosfolipase A2. Ved hjelp av enzymer, som bl.a. cyklooksygenase (COX), dannes så prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin D2, prostacyclin PGI2 og leukotrien B-F4. [Feber](#) medieres ved at PGE2 påvirker neuroner i det preoptiske området, dorso-mediale hypothalamus og nucleus raphe pallidus (en samling av nevroner) i medulla oblongata. Deretter aktiveres det sympatiske nervesystemet som gir muskelskjelvinger og vasokonstriksjon i huden. PGE2 aktiveres av pyrogener, enten endogent (IL-1, IL-6 og TNF- α) eller eksogent (lipopolysakkarider fra bakterienes cellevegg). Smerte oppstår på grunn av prostaglandinenes effekt. Disse mediatorne virker ikke bare inflammasjonsfremskyndende, men også hemmende på den inflammatoriske reaksjonen.

COX- og COX-2. De fleste av [NSAIDs](#) hemmer syntesen av prostaglandiner enten ved å hemme Cox eller lipoksygenase. Det finnes to isomere former av førstnevnte, Cox-1 og Cox-2. Cox-1 medierer dannelsen av prostaglandiner som opprettholder normale fysiologiske funksjoner, mens Cox-2 medierer produksjonen av prostaglandiner ved inflammasjon. COX-2 finnes i få vev, men kan induseres av pro-inflammatoriske cytokiner, som f. eks. IL-1. Synovialhinnen har både COX-1 og COX-2.

Konklusjon for kliniske forhold

Inflammasjon er naturlig, hensiktsmessig og nødvendig. Kronisk inflammasjon er som oftest uhensiktsmessig. Å dempe en inflammasjon er oftest kun symptomatisk terapi, men kan holde den autoimmune sykdommen i sjakk så lenge behandlingen vedvarer. Å fjerne antigenet som utløste reaksjonen vil være kurativ behandling, forutsatt at antigenet er identifisert. Det er få revmatiske sykdommer med kjent antigen: [urinsyregikt](#), kolesterol-embolier, kreft-utløst [dermatomyositt](#), [avstøtningsreaksjon \(GVHD\)](#), infeksjoner som [septisk artritt](#), [borreliose](#) og [Whipples sykdom](#). Revmatologien har som mål å helbrede revmatiske sykdommer, men veien dit er lang. Med økende kjennskap til immunsystemets funksjoner har vi oppnådd medikamenter som kontrollerer inflammatoriske revmatiske sykdommer effektivt på en måte vi ikke har sett maken til tidligere. Enda mer kunnskap på dette område antas å kunne forbedre behandlingsmulighetene ytterligere.

Litteratur

[Scherer HU, 2020 \(etiologi ved revmatoid artritt\)](#)

[Zimmermann KA, 2018 \(Immune system, Lifescience\)](#)

[Yatim KM, 2015](#)

[Murphy, Travers & Wa/port. Janeway's Immunobiology. Garland Science.](#)

4.

UTREDNING, BEHANDLING OG OPPFØLGING AV REVMATISKE SYKDOMMER. EHELSE (REV 004)

Utredning, Behandling, Oppfølging av Revmatisk sykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 004](#). Revmatologen skal selvstendig kunne starte utredning, behandle og følge opp alle revmatiske sykdommer.

Definisjon.

Revmatiske sykdommer rammer muskler, ledd, sener, bein og bindevev. De kan deles inn i fire hovedgrupper:

1. **Inflammatoriske revmatiske sykdommer** omfatter a) [Artritt-sykdommer](#) (for eksempel [revmatoid artritt](#)), b) [Spondylitt](#) (for eksempel [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#)), c) [bindevevssykdommer](#) (for eksempel systemisk [lupus erythematosus/SLE](#)) og d) [vaskulitt](#) (for eksempel [granulomatose med polyangiitt/GPA](#)).
2. **Degenerative revmatiske sykdommer**. [Artrose](#) angriper ledd og er vanlig i den eldre befolkningen. Betennelse er ikke fremtredende. Hvis rygg- eller nakke (ryggsøylen, columna) er angrepet, snakker vi ofte om [spondylose](#) som tilsvarende artrose i rygg eller nakke.
3. **Bløtdelsrevmatisme** (smerter i muskler, sener og senefester) er de vanligste revmatiske tilstandene. Disse preges av smerter i muskler, sener, senefester og ledd uten at særlig betennelse kan påvises i blodet. [Fibromyalgi](#) er en form for bløtdelsrevmatisme som oftest angriper kvinner.



Inflammatoriske revmatiske sykdommer er ofte systemsykdommer. Mer enn ledd eller enkelt-organer rammes. Illustrasjon: Pxhere. CC0

4. **Revmatiske manifestasjoner ved primært ikke-revmatiske sykdommer.** [Thyreoida-sykdommer](#) og [diabetes](#) er eksempler.

Symptomer fra muskel-skjelettsystemet er utbredt i befolkningen. Norske data viser at 18% av menn og 27% av kvinner til enhver tid rapporterer muskel- og skjelettproblemer som har vart i seks måneder eller mer. De fleste tilfellene håndteres av fastlegen, men en betydelig andel (5-7%) oppsøker også spesialisthelsetjenesten ([Kinge JM, 2015](#)). Revmatologens oppgave er å kartlegge symptomene, utføre en klinisk undersøkelse og identifisere eventuelle underliggende sykdommer før behandling iverksettes. Vanligst stammer symptomene fra ledd, ligamenter, sener, muskler eller nerver. Symptomene kan stamme fra ledd, ligamenter, sener, muskler eller nerver, og kan være akutte eller kroniske. I revmatologisk praksis er inflammatoriske revmatiske sykdommene som [artritt-sykdommene](#), [bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#) vanlige. Uansett er det viktig å ta hensyn til pasientens forventninger med undersøkelsen.

Utredningen av pasienter med revmatisk sykdom starter med en grundig [anamnese](#), så følger den kliniske undersøkelsen som omfatter både en generell indremedisinsk vurdering og en målrettet revmatologisk undersøkelse av ledd, rygg, muskler og sener. Dersom det er mistanke om en spesifikk diagnose, rettes anamnesen og utredningen mot de forventede symptomene for denne tilstanden. Målrettet utredning, behandling og oppfølging for [artritt](#), [bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#) og [revmatisk sykdom hos barn](#) er beskrevet i de respektive kapitlene. Supplerende utredning omfatter [laboratorieprøver](#) (blod og urin), [immunologiske tester](#) og [bildediagnostikk](#).

Pasienten informeres, og det legges en plan for videre utredning, behandling og kontroll-opplegg.

Anamnese

Anamnesen er avgjørende for å diagnostisere muskel-skjelettproblemer basert på symptomene. Den gir grunnlag for å mistenke om symptomer stammer fra revmatisk sykdom, og i så fall hvilken undergruppe (inflammatorisk, degenerativ, bløtdelsrevmatisme, annen) den tilhører. Hvis en stille en klar diagnose ikke kan stilles, er det viktig med en presis beskrivelse av symptomene. Dette danner grunnlag for videre utredning og senere sammenligning ved oppfølgingen, enten for å vurdere behandlingseffekt eller sykdomsprogresjon.

-Forberedelse. Hver lege har sine metoder for å ta anamnese. De fleste foretrekker å være forberedt på hver enkelt pasient før konsultasjonen. Nylige journalnotater og oppsummeringer kan være nyttige for å få en rask oversikt. Forsøk å se situasjonen fra pasientens perspektiv. En kan starte samtalen med å oppsummere hva man anser som viktigst basert på henvisningsbrev eller tidligere notater.

-Pasientens versjon. Pasienten må få anledning til å bekrefte, supplere, korrigere og presentere sine symptomer og synspunkter. Det er relevant å gå nærmere inn på diagnose-relaterte symptomer og eventuelle endringer siden tidligere undersøkelser. Ved utredning av uklar diagnose beskrives symptomer og resultater av gjennomførte undersøkelser. Revmatiske symptomer omfatter smerte, stivhet og redusert bevegelse i

ledd, ryggrad og muskler. Det kan virke omstendelig å definere disse symptomene nøyaktig, men det kan gi et avgjørende grunnlag for videre utredning.

- Hvilke ledd, muskler, organer er (mest) smertefulle/symptomgivende?
- Har pasienten eller andre observert tydelige hevelser i leddene? (ev. hvilke?)
- Hvilke funksjoner (dagligliv, jobb, fritid) kan pasienten ikke lenger utføre på grunn av disse symptomene?
- Symptomer fra hud, nerver, inder organer?
- Beskriver pasienten kroniske, generaliserte smerter?
- [Feber](#), [vektttap](#) eller er allmenntilstanden påvirket på andre måter?
- Beskrives symptomer forenelig med depresjon eller annen [psykisk lidelse](#), eventuelt som sekundær lidelse?
- Foreligger individuell predisposisjon for aktuell sykdom, slik som yrkesmessig belastning, arvelige faktorer, overvekt, tidligere skader, kjente autoimmune sykdommer eller spesiell medikasjon?

-Spesifikke symptomer på mistenkt diagnose. Avhengig av bakgrunnen for konsultasjonen kan anamnesen omfatte symptomer fra [hud](#), [hår](#), [slimhinner](#), [øyne](#), [hørsel](#), [bihuler](#), [nervesystem](#) og indre organer ([lunger](#), [hjerne](#), [gastrointestinalt](#), [nyrer](#)). Aktuelle komorbiditeter kan også være av revmatologisk betydning, enten det er en patogenetisk sammenheng, de påvirker pasienten tilstand eller er av betydning for [persontilpasset behandling](#). Anamnesen følger dermed et klassisk indremedisinsk skjema ([meddec UiO](#)), fordi inflammatoriske revmatiske sykdommer er [systemsykdommer](#) som ofte angriper ulike organer. I tillegg gjøres en spesifikk, målrettet anamnese og undersøkelser rettet mot revmatiske symptomer og diagnose. Ved spesifikke problemstillinger er anamnesen målrettet: [anamnese ved artritt-sykdommer](#), [anamnese ved systemiske bindevevssykdommer](#) og [anamnese ved vaskulitt](#).

Ved mistanke om en spesifikk sykdom; Før undersøkelsen kan det være nyttig å sjekke symptom-beskrivelse eller klassifikasjonskriterier for tilstanden, slik at alle aktuelle punkter kommer med i anamnesen og undersøkelsene.

Omfang av anamnesen: Ved en omfattende ny utredning gjøres en bred anamnese. Ved kontrollundersøkelser blir anamnesen kortere og mer spesifikt rettet mot hensikten med konsultasjonen/innleggelsen.

Journal skriving: Ved bruk av på forhånd definerte fraser eller maler for journal skriving er det essensielt at de korrigeres, slik at de er individuelt tilpasset hvert enkelt tilfelle.

Problemstilling: En setning om årsaken til at pasienten møter eller er innlagt og hva som er pasientens forventning kan være en god innledning.

-Sosialt og familiært. Sivilstatus- og yrke. Sykmeldt eller ufør, bosituasjon, sosialt nettverk og eventuelle hjemmetjenester. Hjelpemidler. Relevante sykdommer hos førstegrads slektninger (foreldre, søsken og barn). Opphopning av bestemte sykdommer hos førstegrads slektninger ([psoriasis](#), [Bekhterevs](#), andre

[autoimmune sykdommer](#), [myopatii](#)). Blant fertile kvinner etterspørres om [svangerskap](#) foreligger eller er planlagt.

-Tidligere sykdommer. Bør listes opp med årstall for diagnose, gjennomført behandling og eventuell varig skade/sekvele, samt oppfølging.

-Aktuelt. Her redegjøres i detalj for pasientens aktuelle symptomer basert på den aktuelle problemstillingen. En bør få med hva som er gjort av relaterte undersøkelser og behandling til nå.

- Hvis det foreligger en kjent revmatisk sykdom, beskrives kort hva diagnosen bygger på. En kan bruke innholdet i klassifikasjonskriterier for tilstanden som utgangspunkt. Vennligst se også i [kapitlet om målrettet anamnese](#).

-Definer symptomer. Hvis pasienten angir dårlig appetitt og vektreduksjon, etterspørres antall kilo [vekttap](#) i en definert periode. Har det vært [feber](#) er antall grader og hyppighet av interesse. Ved nedsatt fysisk eller mental funksjon kan konkrete gjøremål som ikke lenger kan utføres etterspørres.

-Ledd. Ved pågående symptomer fra ledd angis om hevelse ([artritt?](#)) er observert, hvilke ledd det gjelder, ev. symmetrisk affeksjon, varighet og om symptomene er oppfattet som artritt (eller [artralgi](#)). [Vennligst les mer om målrettet anamnese ved ledd- og rygg symptomer i kapittel REV 009.](#)

-Rygg. Ved rygg smerter bør selv en generell anamnese angi om symptomene er forenelige med [inflammatorisk ryggsmerte](#) ([Målrettet anamnese ved ledd- og rygg symptomer i kapittel REV 009.](#))

-Bindevev og blodårer. [Muskelsmerter](#) og [muskelstyrke](#), eventuell varighet og utbredelse. Symptomer fra [hud](#) og indre organer ([luftveier](#), [hjerne](#), [nyrer](#), [mage/tarm](#)). [Nervesystem](#). Vennligst les mer i kapitlene om utredning av [bindevevssykdommer](#) og [vaskulitter](#).

-Hud, hår og slimhinner. Sykdomstegn nevnes sjelden spontant av pasienten. Spør spesifikt.

-Medikamenter. Faste medisiner og medisiner som tas ved behov; dosering i milligram og antall tabletter per dag. Hvis det ikke er opplagt hvilken indikasjon det er for behandling med de enkelte legemidlene, bør det angis. Pass på at medikamentlisten korrelerer med “Tidligere sykdommer” og “Aktuelt”, slik at årsaken til bruk av thyreoidea-hormoner, anti-diabetisk, antikoagulantia og antidepressiva kan gjenfinnes.

-Naturlige funksjoner. Avførings-mønster, vannlating, matlyst/vekt, søvn. Aktuelt vekt tap (konkret vekt på et tidligere tidspunkt og nå)

-Stimulantia. Sigaretter (røker nå, tidligere, aldri), snus, alkohol, narkotika og andre midler med misbrukspotensiale (for eksempel anabole steroider).

-Allergier. Kjente allergier, spesielt medikament-reaksjoner. Type reaksjon og alvorlighetsgrad angis.

Utredning

Status presens / Klinisk undersøkelse

Omfang av undersøkelsen.

- Ved øyeblikkelig hjelp noteres klokkeslett for undersøkelsen. [Bindevevssykdommer med behov for øyeblikkelig hjelp](#) er beskrevet i et eget kapittel.
- Ved en omfattende ny utredning, gjøres grundig og systematisk undersøkelse.
- Ved kontroll for et spesifikt problem kan undersøkelsen være kortere, men mer målrettet (se kapitlene om undersøkelser ved henholdsvis [artritt](#), [bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#)).

Undersøkelsen er i stor grad basert på sykehistorien (se ovenfor) og på diagnoserelaterte, mulige manifestasjoner. Hvis anamnesen gir mistanke om en inflammatorisk revmatisk sykdom, undersøkes slike symptomer nærmere. Dersom initial utredning ikke bekrefter mistanken, kan en utrede bredere og mot annen type revmatisk sykdom.

Eventuelle disponerende faktorer vektlegges. Kjønn og alder ved debut kan også være av betydning. [Barn med revmatisk sykdom](#) og [barn som halter](#) krever alltid spesiell oppmerksomhet ved undersøkelsen. [Systemisk lupus \(SLE\)](#), [MCTD](#), andre [systemiske bindevevssykdommer](#) og [Takayasu arteritt](#) debuterer oftest hos kvinner, men sjeldnere etter 50 års alder. [Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) og [urinsyregikt](#) ses mest hos menn. [Polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) og [arteritis temporalis](#) er nærmest fraværende før 50 års alder. [Artrose](#) og [osteoporose](#) er svært vanlig i høy alder og kan være primære årsaker til symptomer eller koeksisterende tilstander ([Loeser RF, 2017](#)). Pasienter som har fremhevet spesifikke symptomer forventer at disse blir vurdert ved undersøkelsen.

-Generell beskrivelse. Observer og noter bevegelsene (upåfallende bevegelsesmønster, stiv gange, preget av smerter, muskelsvakhet, klarer av- og påkledning, avhengig av hjelpemidler). Revmatiske symptomer kan også være del av en [systemsykdom](#): allmenntilstand (sliten, [feber](#), preget av sykdom), [ernæringstilstand](#), bevissthetsnivå, åpenbare symptomer i øyeblikket (smerter, [artritt](#), utslett, cyanose, ikterus, generell [lymfeknute-forstørrelser](#) eller perifere ødemer).

-Målinger. Blodtrykk (BT), puls, temp (klinisk afebril), høyde, vekt (for ev senere sammenligning).

-Resultater fra den kliniske undersøkelsen kan sorteres fra kranialt til kaudalt:

-Collum. Palpable lymfeknuter ([sarkoidose](#), [Kikuchis sykdom](#), [systemisk bindevevssykdom](#)/inflammasjon, [infeksjon](#), [lymfom](#), [metastase](#)), [struma](#) eller bilyder over karotidene ([Takayasu](#) eller [annen vaskulitt i store kar](#))?

-Gl. parotis og submandibularis. Tårekjertler (over øyelokk), ([Sjögrens sykdom](#), [IgG4 relatert sykdom](#))

-Cor/Hjertet. Vurder om det er rene toner, regelmessig (eller uregelmessig) hjerteaksjon, bilyder (systolisk

eller diastolisk, punctum maxium). Auskultasjon gjøres vanligvis over aortaklaff, pulmonalklaff triskupidalklaff og mitralklaff. Hvis man hører en bilyd, lytter man også etter utstråling mot aksillen og mot halskar.

-Pulm/Lunger. Vurder respirasjonslyden og angi eventuelle fremmedlyder ved auskultasjon. Ved revmatisk relatert lungefibrose ([Antisyntetase syndrom](#), [systemisk sklerose](#), [IPAF](#)) høres ofte krepitasjoner i form av tørr knistring basalt over begge lunger ved auskultasjon. Normale lungegrenser ved perkusjon (eller tegn til pleuravæske,/høytstående diafragma)?

-Abdomen. Bløt og uøm buk ved palpasjon, ingen hepato-splenomegali ([Feltys syndrom](#), [Adult Stills](#), [amyloidose](#)) eller palpable patologiske resistenser, ikke banke-ømmе nyrelosjer, symmetriske lyskepulser?

-Rektaleksplorasjon gjøres ved aktuelle symptomer fra endetarm eller prostata. Hos menn vurderes prostata ved aktuell problemstilling (normal stor, bevart midtfure, klart avgrenset, jevn overflate, fast og elastisk konsistens, ikke øm?).

-Genitalia externa undersøkes ved symptomer ([Behcets syndrom](#)): Menn: Sår eller sekvele på skrotum eller penis? Kvinner: dersom symptomer: Sår på vulva, sekvele etter sår?

-Ekstremiteter. Ankelødemer ([nyre](#)– eller [hjerte-manifestasjoner](#)) [hud-forandringer](#). Puls distalt i alle fire ekstremiteter (a. radialis og i a. dorsalis pedis eller a. tibialis posterior bilateralt: [vaskulitt](#), [tromboemboli](#), [aterosklerose](#)?)

-Orienterende nevrologi. Ved [spinale eller perifere nevrogene symptomer](#) ([SLE](#), [vaskulitt](#), [isjas](#)): Patellar- og akilles-reflekser, samt plantar-reflekser. Koordinerte bevegelser med armer og ben, god kraft, og ingen sensibilitetsutfall ([polynevropati](#), mononevritt: [vaskulitt](#)?). Tegn til pareser?

-Ledd-undersøkelse. [Artritt eller artralgi](#). Utbredelse og intensitet. En bør kunne skille muskel-/senesmerter fra leddsmerter/artritt. Vennligst les om [Klinisk undersøkelse av perifere ledd i eget kapittel \(REV 010\)](#), ev. supplert med [ultralydundersøkelse og leddvæskeundersøkelse \(REV 011, REV 012\)](#)

-Ryggundersøkelse. Columna: Normale krumninger og normal ryggbevegelighet? Tegn til cervical affeksjon ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) eller [juvenil artritt \(JIA\)](#)? Ingen palpasjons-smerter? [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#)? Vennligst les om [Klinisk undersøkelse av rygg i eget kapittel \(REV 010\)](#).

Laboratorieprøver

- Dersom resultat av laboratorieprøver foreligger ved konsultasjonen, er det naturlig å tolke disse for pasienten under konsultasjonen. Hvis prøvene tas i ettertid forsikres pasienten om at uventede resultater vil bli meddelt.

Laboratorieprøver undersøkes rutinemessig for å måle tegn til [systemisk inflammasjon](#) (CRP, senkningsreaksjon/SR, trombocytter) som er vanlig ved sykdomsaktivitet i de inflammatoriske revmatiske syk-

dommene. [Cytopenier og cytoser](#) (Hb, leukocytter med differensial-telling, [trombocytter](#)) ses også ved sykdomsaktivitet. Cytopenier kan også ses ved medikamentbivirkninger og ved sykdom i benmarg. Unormale [elektrolytter](#) (Na, K, Ca) av ulike årsaker kan påvirke [muskelstyrke](#) og andre organfunksjoner. Manifestasjoner i indre organer (leverenzymmer, nyrefunksjonsprøver, thyreoidea-funksjon) kan være relatert til den revmatiske sykdommen, medikament-bruk eller den bakenforliggende revmatiske sykdommen.

- [Vennligst les mer i kapittel om laboratorieprøver i oppfølging av revmatisk sykdom](#). og om [blodprøver ved systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Spesifikke immunologiske prøver](#) kan hjelpe i differensiering av ulike inflammatoriske revmatiske sykdommer.
- For laboratorieprøver relatert til oppstart og kontroll av immunsuppressiv behandling ([DMARDs](#), [JAK-hemmere](#) og [biologiske legemidler](#)), vennligst se [eget](#)

Bilediagnostikk

[Bilediagnostikk](#) er viktig ved sykdommer i ledd, rygg og indre organer. Hvis nye resultater foreligger ved konsultasjonen, tolkes og meddeles disse.

Supplerende utredning

[Leddvæske](#) undersøkes ved diagnostikk av artritt.

[Lungefunksjonsundersøkelser / spirometri](#) ved mistanke om [lunge-manifestasjon](#). Biopsier kan sikre diagnoser. I tillegg skal alltid [differensialdiagnoser](#) vurderes.

Behandlingsprinsipper

Behandling følger i utgangspunktet internasjonale [retningslinjer](#), [veiledere](#), [anbefalinger](#) og [nasjonale råd](#).

Ingen sykdommer forløper likt, heller ikke innen samme diagnose. [Persontilpasset behandling](#) er helt avgjørende for et godt resultat. Det krever blant annet at en kjenner organfunksjoner, inflammasjonstegn, symptomer og erfaring med tidligere behandling i hvert enkelt tilfelle.

- De vanligste forskrivningsfeil skyldes feil dosering, oversette kontraindikasjoner og interaksjoner med andre medikamenter. Eksempler er ACE-hemmer + [NSAIDs](#) (økt risiko for akutt nyresvikt), acetylsalisylsyre/ ASS + ibuprofen (nedsetter trombocyttaggregasjonshemmende virkning av ASS), allopurinol + [azathioprin/Imurel](#) (risiko for benmargsskade hvis ikke azathioprin-dosen er ca. 75% redusert ([interaksjoner.no](#))), metotreksat doseres daglig i stedet for ukentlig (benmargstoksitet).



[Pleuravæske](#) i tidlig sykdomsfase av [revmatoid artritt \(RA\)](#).

[Lunge-manifestasjoner](#) er sjelden så tydelige som her og overses lett. Illustrasjon: [Yokosuka T, Suda A, Sugisaki M, Suzuki M, Narato R, Saito H, Enomoto T, Kobayashi T, Nomura K – Respiratory medicine case reports \(2013\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Hvis en supplerer [NSAIDs](#) med [prednisolon](#) firedobles risikoen for ulcus ventriculi. Om nødvendig, bør profylaktisk protonpumpehemmer vurderes.

- For [geriatiske pasienter](#) og ved [svangerskap](#) er spesielle forholdsregler essensielle. Uansett tilpasses behandlingen hvert tilfelle ([persontilpasset behandling](#)).
- Dersom en anbefaler [medikamenter utenfor godkjent indikasjon](#) kreves spesiell oppmerksomhet.
- Behandlingsmålet må være klart definert (“Treat To Target”).
- Pasienten må være informert om hensikten med behandlingen (indikasjonen), risiko for bivirkninger og [behov for oppfølging](#). Dette også for å redusere risiko for [behandlingssvikt](#).

Hver pasient skal informeres om sykdommen og grunnlaget for anbefalt behandling. Skriftlig informasjon om legemiddel er nyttig supplerer til muntlig informasjon. Bruk gjerne [Norsk Revmatologisk Forenings informasjons-ark om medikamenter](#).

Oppfølging

Spesielt utsatt for komplikasjoner i forløpet er pasienter over 65 års alder, de med nedsatt nyrefunksjon og ved multimorbiditet og polyfarmasi.

Før behandlingsstart undersøkes om andre sykdommer (komorbiditet) av betydning (kontraindikasjon) foreligger:

- Alkoholisme (sykehistorie, blodprøver).
- [Azathioprin \(Imurel\)](#): Sjekk [TPMT genotype](#) før behandling.
- [Cytopeni](#): Redusert produksjon av blodlegemer (benmargs-skade: celletellinger i blod og ev benmarg).
- [Immunsvikt](#) (sykehistorie, blodprøver)
 - [Immunglobulin G \(IgG\)](#) (primær eller sekundær for eksempel etter rituksimab)
 - [HIV](#) test vurderes
 - CD4 celler (T-celle lymfocytt subpopulasjon)
 - Mindre enn 200 μ /L CD4+ celler /L øker infeksjons risiko betydelig Referanseområde 500-1400)
- Leversykdom (Blodprøver, inklusiv [Hepatitt B](#) antistoff)
- [Lungesykdom](#) (CT av lunger, lungefunksjonstester)
- [Nyresykdom](#) (urin-undersøkelse, kreatinin i blodprøve)
- [Tuberkulose](#) (IGRA test, CT av lunger, urin-undersøkelse)

Blant revmatologens oppgaver er å vurdere om behandlingen er tilpasset den enkelte pasients sykdomsaktivitet, komorbiditet og ønsker, samt om tegn til bivirkninger foreligger ([persontilpasset](#)). Disse endres over tid og pasienter, allmennleger og annet helsepersonell har ikke alltid tilstrekkelig kompetanse til å vurdere dem:

Spesialistoppgaver:

- Vurdere om medikamentdosene kan reduseres eller behandlingen avsluttes dersom sykdommen har falt til ro.
- Vurdere om medikamentene har mistet sin virkning over tid og behandlingen bør endres.
- Vurdere nødvendige endringer i medikamenter hos yngre kvinner som ønsker å bli [gravide](#).
- Være oppmerksom på at [eldre personer](#) ofte får andre sykdommer og bruker flere medikamenter, noe som kan påvirke effekten av de anti-revmatiske legemidlene. Spesialisten kan forandre behandlingen for å unngå overdosering eller tap av virkning.
- Oppfølging: Når sykdommen er i en stabil fase uten spesielle medikamenter, er det ikke behov for oppfølging hos spesialist.

- [Vennligst les også eget kapittel om oppfølging under medikamentell behandling.](#)

Avsluttende ord ved konsultasjonen

Gjennomfør en kort oppsummering av det viktigste for pasienten. Sjekk at pasienten har forstått budskapet. Journalfør at informasjon (muntlig og/eller skriftlig) er gitt. Husk at pasienter ikke alltid husker alt fra legekonsultasjonen.

eHelsetjeneste

En eHelsetjeneste kan defineres som et sett av programmerte funksjoner som støtter arbeidsflyten i møtet mellom pasient og behandler. eHelsetjenester kan oppsummeres ved:

- Gjenbruk av data
- Automatisering av rutineoppgaver
- Relevant beslutningsstøtte
- Oppsummert informasjon til neste ledd i behandlingsskjeden

eHelsetjeneste er dermed et elektronisk hjelpemiddel som kan hjelpe med registrering og formidling av anamnese, undersøkelsesfunn og pasientinformasjon. De kan dermed være et element i en forbedret helsetjeneste ([Prøsch SM, 2020](#)).

Direktoratet for ehelse var tenkt å koordinere en rekke ehelse-produkter i Norge ([ehelse.no](#)). Dette omfattet kodeverk (ICD-10), Helsedata og Akson. Sistnevnte er et stort prosjekt som skal samordne alle kommunale helsetjenestene i ett felles system. Direktoratet ble imidlertid slått sammen med Helsedirektoratet 1. januar 2024.

Litteratur: [Ronquillo Y, 2021](#); [ehelse.no](#)

Retningslinjer og anbefalinger for oppfølging

[Generelt om retningslinjer i eget kapittel](#)

[EULAR anbefalinger om håndtering av ulike revmatiske sykdommer](#)

[EULAR anbefalinger; Smolen JS 2017 \(RA oppfølging ved DMARDs og biologisk behandling\)](#)

[Norsk revmatologisk forening \(Behandling og oppfølging av RA\)](#)

Litteratur

[Russel AS, Oxford Textbook of Medicine, 2011](#)

[Herold G, Innere Medisin, 2024](#)

5.

HELHETLIG VURDERING HELSE- OG SYKDOMSSITUASJON (REV 005)

Helhetlig vurdering av revmatisk sykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 005](#). Revmatologen skal selvstendig kunne foreta en helhetlig vurdering av en revmatisk pasients helse- og sykdomssituasjon.

Revmatiske sykdommer omfatter sykdom i muskelskjelettsystemet som [artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#). Disse er [systemsykdommer](#) som kan påvirke flere organer.

Revmatologen forventes å håndtere mange sider av sykdommene, men ikke alle aspekter. For å gjøre en selvstendig og helhetlig vurdering av en pasients helse- og sykdomssituasjon består undersøkelsen av [forberedelse, anamnese, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser](#). Når tilstrekkelige resultater foreligger, gjøres en vurdering basert på revmatologens kunnskap, eventuelt data fra aktuell litteratur og konferering med andre kolleger ved behov.

Revmatologen har ofte en koordinerende funksjon mellom fastlege, andre spesialister og [tverrfaglig personell](#). Dette sikrer at alle relevante manifestasjoner utredes, behandles og følges opp ved behov. I tillegg skal revmatologen ta hensyn til at slike kroniske sykdommer påvirker livskvalitet, arbeidsevne, mulighet til fysisk aktivitet, sosiale ferdigheter og samliv. Behandling av revmatiske sykdommer skal være tilpasset den enkelte pasient ([persontilpasset behandling](#)).

Helhetlige tjenester

Helsetjenesten driver i liten grad oppsøkende virksomhet. Dette kan medføre barrierer for god og effektiv pasientbehandling, spesielt for de svakeste. Revmatologens pasientgrupper med kronisk revmatisk sykdom har ofte behov for helhetlige og sammenhengende tjenester på tvers av kommune- og spesialisthelsetjenesten. Disse pasientene kan være sårbare i den organiserte helse- og omsorgstjenesten ([Helsedirektoratet](#)).

Livskvalitet

Kronisk revmatisk sykdom øker risikoen for depresjon, som kan forsterke smerter og redusere generell mestringsevne.

En helhetlig vurdering av helse og sykdomssituasjon kan vurdering av pasientens livskvalitet. Det finnes flere spørreskjema som pasientene kan besvare, slik som [SF-36](#), [EQ-5D](#), og [RAND-36](#).

I henhold til [Helsedirektoratets](#) vurdering av livskvalitet og trivsel har livskvalitet både subjektive (oppleves av den enkelte) og objektive sider (objektiv helsetilstand og funksjonsevne, materielle levekår, arbeidsoppgaver og fritidssysler). Noen av faktorene som reduserer livskvaliteten overlapper med risiko for [depresjon](#), [angst](#) og lignende psykiske symptomer.



Kronisk revmatisk sykdom øker risiko for [depresjon](#), som kan forsterke smerter og redusere generell mestringsevne ytterligere. Foto: [PxHere](#). [CC0](#)

Kronisk revmatisk sykdom som medfører smerte, påvirker generell helse og reduser funksjonsevnen. Dette er disponerende for depresjon, som man ser ved [revmatoid artritt](#) og ved [psoriasisartritt](#) ([Michelsen B, 2018](#)).

Andre faktorer av betydning for livskvalitet er [gener](#) og personlighet, mestrings-ressurser, sosial støtte, positive og negative livshendelser, tilknytningsforhold, kultur og objektive faktorer som samfunnsforhold og økonomi ([Klak A, 2016](#)).

Tiltak som legger til rette for positive faktorer, som opplevelse av glede, sosial deltagelse, mestring, autonomi og mening, kan bidra til bedre helse, ikke minst for pasienter med revmatiske sykdommer.

[Depresjon ved revmatiske sykdommer](#)

-Alvorlig [depresjon](#) ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) forekommer hos 16,8% ([Matchan F, Rheumatology, 2013](#))

-Ved Systemisk lupus ([SLE](#)) ses alvorlig depresjon hos 24% og alvorlig angsttilstand hos 37% ([Zhang L, BMC Psychiatry, 2017](#))

-Ved [barneleddgikt \(JIA\)](#) er depresjon eller angst rapportert hos 7-64% [Fair DC, Open Access Rheumatology, 2019](#)

Alder, sosiale og helsemessige forhold

En helhetlig vurdering innebærer også en individtilpasset vurdering, basert på om [pasienten er et barn](#) eller

[ungdom med revmatisk sykdom](#), [gravid](#), har [høy alder](#), spesielle sosiale forhold eller komorbiditet. [Ungdom som skal overføres til voksen-revmatologisk oppfølging](#) er også i en sårbar fase. [Medikamenter](#), komorbiditet og [høy alder](#) tilsier [reduisert immunsystem](#) og krever høy oppmerksomhet omkring [infeksjonsfare](#). [Tilpasset legemiddelbehandling](#) er viktig. Tegn på affeksjon av indre organer som [lunger-](#) og [hjerte- nyrer-](#) og annen [systemsykdom](#) skal prioriteres høyt og akutte tilstander må håndteres raskt.

En skal ikke glemme at mange kan ha bedre nytte av andre tiltak enn legemidler. [Rehabilitering ved opp-
trening sinstitusjoner](#), [tverrfaglig tilnærming](#), [revmakirurgi](#) og hjelpemidler eller andre tiltak fra [NAV](#) kan være aktuelt å vurdere.

Litteratur

[Helsedirektoratet \(Rapport IS-2765\)](#)

[Klak A, 2016](#)

6.

SPESIALISTUTDANNINGEN FOR LEGER (LIS) OG FAGET REVMATOLOGI

Spesialistutdanning og revmatologens oppgaver

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

[Grans Kompendium i Revmatologi](#) omhandler [de kliniske læringsmålene](#) for spesialistutdanningen i revmatologi. I tillegg krever Helsedirektoratet at [felles kompetansemål](#) og at [anbefalte læringsmål](#) gjennomføres.

Definisjon av Revmatologi

I henhold til [Verdens Helseorganisasjon \(WHO\)](#) dekker fagfeltet revmatologi diagnostikk og behandling av smertefulle tilstander i bevegelsesapparatet (ledd, skjelett og muskler) og i bindevev.

Klassifikasjon av Revmatiske sykdommer

1. Inflammatoriske revmatiske sykdommer
2. Degenerative revmatiske sykdommer
3. Bløtdelsrevmatisme
4. Revmatiske manifestasjoner ved primært ikke-revmatiske sykdommer



Foto: PxHere. CC0

Artritt- Systemiske bindevevssykdommer- Vaskulitt- Sykdommer hos barn

Artritt: Defineres om inflammasjon i [leddhinner \(synovitt\)](#). Klinisk foreligger hevelse, redusert bevegelighet, økt varme over leddet og rødhet i noen tilfeller. Artritt er en del av mange revmatiske sykdommer ([NHI, 2022](#)). Vennligst les om [artritt-sykdommene i en egen del av boken](#).

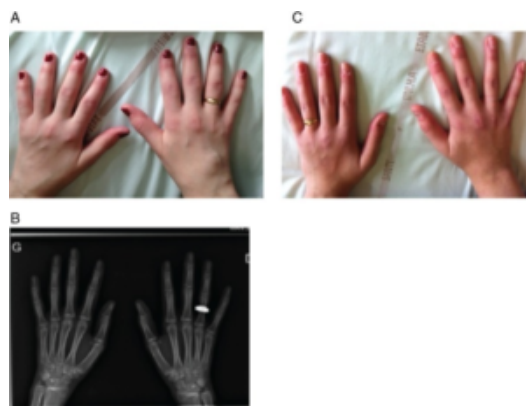
[Systemiske bindevevssykdommer](#) er [systemsykdommer](#) der [ledd](#), [hud](#), [blod](#), [nervesystem](#) og indre organer kan angripes. Tilstandene preges av aktivert [immunsystem og inflammasjon](#) som gjenspeiles i blodprøver. [Anti-nukleære antistoff \(ANA\) med subgrupper](#) er ofte økt. [Bindevevssykdommer er omtalt i en egen del av boken](#).

[Vaskulitt](#) defineres som inflammasjon i selve blodkarveggen.

Dersom dette medfører redusert eller opphørt blodsirkulasjon, kan [ulcerasjoner og nekroser oppstå i hud](#) eller ulike andre organer. Også [vaskulitt preges av tegn på inflammasjon og er omtalt i en egen del av boken](#).

[Inflammatoriske sykdommer hos barn](#) omfatter [juvenil artritt \(barneleddgikt\)](#) i forskjellige former, men også bindevevssykdommer og vaskulitt. [Revmatiske sykdommer hos barn er beskrevet i nærmere i boken](#).

Illustrasjon: [Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, Larbre J-P, Lega J-C, Fabien N, Belot A, 2016. CC BY-NC 4.0](#)



Inflammasjon i hender: Artritt i fingerledd og synovitt-tegn ved ekstensor-sene ved [MCTD \(mixed connective tissue disease\)](#). Artritt ved systemiske bindevevssykdommer som MCTD eller systemisk lupus (SLE) er sjelden erosiv. Til forskjell fra [reumatoid artritt \(RA\)](#) og [artrose](#) forblir røntgenbilder normale.

Revmatologens arbeidsområder i Norge

Diagnose-grupper. Diagnostikk, behandling og kontroll av inflammatoriske sykdommer (gruppe 1. i klassifikasjonen ovenfor) har høyest prioritet. Gruppe 2 (degenerative) og gruppe 3 (bløtdelsrevmatologi) er også innenfor faget, men sykdommenes natur gjør at de generelt prioriteres lavere enn gruppe 1. Degenerative sykdommer som [artrose](#) og bløtdelsrevmatologi, slik som [fibromyalgi](#) tas også hånd om av allmennleger/fastleger, ortopedier og fysikalsk medisinere. Ansvar for oppfølging av pasienter i gruppe 3 faller oftest på allmennlegene. Gruppe 4 (revmatiske manifestasjoner ved primært ikke-revmatiske sykdommer) betjenes av revmatologer på konsulentbasis og administreres og oftest følges opp av spesialiteten på grunnsykdommen som kan være indremedisin, nevrologi, oftalmologi, ØNH, dermatologi og andre.

Kompetansesentre. Funksjonsområdene varierer fra avdeling til avdeling. De fleste avdelinger dekker hele fagfeltet, men har i tillegg spesialisert seg på enkelte områder som [rygglidelser](#) eller [osteoporose](#). [Kompetansesenteret for svangerskap og fødsel hos revmatikere](#) er Iagt til St. Olavs Hospital i Trondheim, for kompleks [Revmatologisk rehabilitering til Diakonhjemmets sykehus](#) i Oslo og for [Revmatisk sykdom hos](#)

[barn og ungdom](#) til OUS, Rikshospitalet i Oslo. Utover dette er det ikke etablert formelle lands-funksjoner i revmatologi.

Funksjonsfordeling i Oslo. I Østlandsområdet har man fra mars 2004 funksjonsfordelt slik at Diakonhjemmets sykehus har regionsansvar i Helse Sør-Øst for [inflammatoriske leddsykdommer](#), [degenerative leddlidelser](#), [bløtdelsrevmatisme](#) og [rehabilitering](#). Rikshospitalet har regionsansvar for [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) og revmatisk sykdom med start i barne- og ungdomsårene, samt komplekse [artrittsykdommer](#) i denne helseregionen. Både Diakonhjemmet og OUS, Rikshospitalet driver utstrakt undervisning og har bygget opp betydelig forskning innen de respektive delene av revmatologi.

Utdanningen i Revmatologi. Spesialistreglene

For å bli spesialist i revmatologi kreves (fra 1. mars 2019):

Norsk autorisasjon som lege

1. Gjennomført LIS (Lege i spesialisering) del 1 (erstatte tidligere sykehus- og distrikt-slegeturnus)
2. LIS del 2
3. LIS del 3

Indremedisinsk erfaring. Tjenesten skal omfatte arbeid på en indremedisinsk avdeling i tillegg til revmatologi og detaljert beskrevne læringsmål.

Varighet. Til sammen vil spesialistutdanningen i revmatologi vare minst fem år. For å sikre bred erfaring omfatter vanligvis tjenesten erfaring både fra lokale- og mer spesialiserte, sentrale revmatologiske avdelinger.

Supervisjon og veiledere. I løpet av tjenesten skal utdanningskandidaten ha minst en bestemt supervisor som gir faglige råd i det daglige arbeidet. I tillegg oppnevnes en veileder som bidrar til å hjelpe med den strukturerte utdanningen. Avdeling/seksjonsleder skal tilrettelegge for at kandidaten kan gjennomføre spesialistutdannelsen.

Sykdommene. Noen av kapitlene i dette kompendiet beskrives sykdommer og undersøkelser generelt, andre utdyper de enkelte sykdommene, lignende sykdommer og andre differensialdiagnoser.

Læringsmål. Helsedirektoratet definerer konkrete læringsmål som skal oppnås for å kunne bli godkjent spesialist i revmatologi. I [kapittel 1 i Kompendiet](#) er sentrale læringsmål og lenker til kapitler som omhandler disse. Oppnåelse av ferdigheter i henhold til læringsmålene

kan dokumenteres i Helsedirektoratets "[Kompetanseportalen](#)". En fullstendig liste over [læringsmålene finnes på Helsedirektoratets hjemmesider](#).

Utdanning.no beskriver spesialiseringen slik:

Legespesialiseringen begynner etter at en er ferdig med medisinstudiet og har fått autorisasjon som lege. I praksis vil alle nyutdannede leger fortsette i et spesialiseringssløp. Spesialiseringen varer i seks og et halvt år. Den første delen er felles for alle spesialitetene og varer i halvannet år. Den består av ett års praksis på et sykehus og et halvt års praksis i en kommune.

De neste fem årene er spesialisering innen retningen en har valgt. De fleste finner ut hva slags spesialist de vil bli når de går på medisinstudiet, og mange bytter også spesialisering underveis i spesialistutdanningen. Spesialistutdanningen foregår mens en jobber som lege.

Som revmatolog behandler en betennelse og andre lidelser i kroppens organer, ofte i [ledd](#) og [ryggstøyle](#).

En revmatolog er en lege som har spesialisering på det medisinske fagfeltet revmatologi. Revmatisk betennelse skyldes feil i kroppens [immunsystem](#), slik at kroppen "angriper seg selv". De vanligste betennelsene er i ledd og ryggstøyle, men alle kroppens organer kan angripes. Som revmatolog må en holde seg oppdatert på ny [forskning](#) som gir nye behandlingsmuligheter.

Revmatologen utreder pasienten ved å lytte til [pasientens fortelling](#) om sine plager, foreta [grundig undersøkelse](#) av pasienten, ta blodprøver, urinprøver og ulike [billediagnostiske undersøkelser](#) som røntgen, ultralyd, CT, MR og [PET-scan](#). Ultralyd brukes mye både i diagnostikk, oppfølging og medisinerings av pasienter. Revmatologen bruker [ultralyd til å se på ledd, sener, blodkar](#) og muskulatur. Revmatologen samarbeider tett med andre legespesialiteter, siden den revmatiske betennelsen kan påvirke flere organer.

Revmatologen arbeider med mange ulike sykdommer, som [leddgikt](#), [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#) og [bindevevssykdommer](#) som [lupus](#), [muskelbetennelser](#) og [betennelser i spyttkjertel eller tårekjertel](#). Også forløpsformer av [beinskjørhet](#) og smertetilstander som [fibromyalgi](#) er sykdommer revmatologen arbeider med.

Anbefalte kurs som bør inngå i spesialistutdanningen per 01.11.2023

- Barnerevmatologi (3 dager)
- Klinisk immunologi, laboratoriediagnostikk (5)
- Inflammatoriske leddsykdommer hos voksne (3 dager)
- Bindevevssykdommer og vaskulitter (3 dager)
- Moderne bildediagnostikk (3 dager)
- Ultralyddiagnostikk del 1: Sonoanatomisk (3 dager)
- Ultralyddiagnostikk del 2: Sonopatologi (3 dager)
- Farmakologi ved revmatiske sykdommer (2 dager)



Sklerodaktyli ved [systemisk sklerose \(sklerodermi\)](#) hos en ungdom med symptomer i to år. Mistanke om en slik diagnose kan ha store konsekvenser for pasienten. Illustrasjon: [Russo RA, Katsicas MM – Pediatric rheumatology online journal \(2007\). CC BY 2.0](#)

Vanlige arbeidsoppgaver for revmatologen. En revmatolog håndterer for en stor del kroniske, smertefulle og funksjonshemmende sykdommer, blant barn, unge, middelaldrende og eldre personer. For å oppnå god [etterlevelse](#) av behandlingstiltak er tilpasset informasjon essensielt. Også for å kunne skape tillit er gode kommunikasjonsevner viktig. Arbeidsoppgavene er brede ([Lauvsnes MB, 2023](#)) og omfatter:

- Revmatologen utreder oftest henviste pasienter. De fleste er henvist fra fastlege, legevakt eller interne tilsyn fra andre avdelinger.
- Å stille diagnose og forberede behandling er sentrale oppgaver. Ved inflammasjon er det særlig viktig å skille mulig [infeksjon](#) fra [revmatisk inflammasjon](#).
- Revmatologen behandler med medisiner og injeksjoner i ledd eller ved sener. Indikasjon for immundempende behandling ved revmatisk sykdom, [leddpunksjon](#), [leddvæskeanalyser](#) og injeksjonsbehandling i ledd er vanlige revmatolog-oppgaver.
- Å følge pasienten opp over tid for å vurdere sykdomsforløp og justere behandling etter forløpet gjøres ved behov.
- Å gi råd og veiledning til pasienter og pårørende inngår også i arbeidsoppgavene.
- Gjøre administrativt arbeid er en nødvendighet.
- Revmatologen er pålagt å holde seg oppdatert innen faget.
- Revmatologen underviser, utdanner helsepersonell og driver med [forskning](#) og utvikling av faget.

Revmatologi har nær tilknytning til mange andre spesialiteter som [indremedisin](#), [fysikalsk medisin](#), [ortopedi](#), [nevrologi](#), [pediatri](#) og [psykiatri](#).

Hvor jobber revmatologer? De aller fleste revmatologer jobber ved revmatologiske avdelinger ved sykehus eller kompetansesentre for revmatiske sykdommer. Det er også noen privatpraktiserende revmatologer som har offentlig driftstilskudd, mens andre baserer virksomheten på full finansiering fra pasientenes egen betaling.

Norsk revmatologisk forening. Fagmedisinsk tilhører revmatologene i Norge [Norsk Revmatologisk Forening](#) som er en underavdeling av [Den norske legeforening](#).

EULAR School of Rheumatology. [European Alliance of Associations for Rheumatology \(EULAR\)](#), den internasjonale, europeiske revmatologiske foreningen, tilbyr siden 2017 tilbudt et bredt [utdanningstilbud](#) for leger med interesse for revmatologi. Mange av [kursene er online](#).

Litteratur

[Helsedirektoratet](#) (pr 2023)

[Spriggs BB, 2019 \(Medical news today\)](#)



Artrose (Heberden) i fingres ytterledd (DIP). Diagnostisering av artrose i hender, skille denne fra [reumatoid artritt](#) og gi informasjon er viktige revmatologiske oppgaver.

Illustrasjon: [Marshall M, Jonsson H, Helgadottir GP, Nicholls E, van der Windt D, Myers H, Dziedzic K \(2014\). CC BY 3.0](#)

PART II

ARTRITT (REV 006-REV 020)

Læringsmål for Artrittsykdommer med lenker til de aktuelle kapitlene

Helsedirektoratets læringsmål (Inflammatoriske artrittsykdommer)

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i **Kompendium i Revmatologi**:

REV 006

Ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose.

- [RA](#)
- [Psoriasisartritt](#)
- Aksial og [perifer spondyloartritt](#)
 - herunder [ankyloserende spondylitt](#)

REV 007

Ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved

- [Palindrom revmatisme](#)
- [Stills sykdom](#)
- [RS3PE](#)
- [IBD-relatert artritt](#)
- [Reaktiv artritt](#)

REV 008 Artrittsykdommene

Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artritt-sykdommene, herunder:



[Revmatoid artritt](#) i PIP-ledd bilateralt og ekstensor-sene venstre håndrygg hos en 29 år gammel kvinne med symptomer siste to måneder. Illustrasjon: [Ruparelia PB, Shah DS, Ruparelia K, Sutaria SP, Pathak D – Case reports in dentistry \(2014\). CC BY 3.0](#)

- [De inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene](#)
- [Infeksiøs artritt](#)
- [Krystallartritt](#)
- [Paramalign artritt](#)
- [Artritter sekundært til infeksjon](#)
- [Artritter ved systemiske bindevevssykdom](#) mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

REV 009 Revmatologisk anamnese – klinisk presentasjon

LÆRINGSMÅL: Beherske opptak av en målrettet revmatologisk anamnese basert på klinisk presentasjon, inkludert typiske symptomer ved inflammatoriske smerter, relevante symptomer fra andre organsystemer og komorbiditeter relevant for diagnostikk og videre behandling.

REV 010 Ledd, rygg og andre relevante organsystemer – klinisk revmatologisk undersøkelse

LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne planlegge og utføre målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av ledd, rygg og andre relevante organsystemer, inkludert perifer nevrologisk undersøkelse og kartlegging av ekstraartikulære manifestasjoner.

REV 011 Ledd, sener og tilgrensende strukturer – ultralydundersøkelse med standardprosjeksjoner

LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre ultralydundersøkelse av ledd, sener og tilgrensende strukturer med standardprosjeksjoner. Selvstendig kunne vurdere inflammatoriske, degenerative og andre strukturelle forandringer.

REV 012 Leddvæske – prøvetaking og mikroskopering

LÆRINGSMÅL : Beherske aspirasjon og videre diagnostikk av leddvæske, herunder selvstendig kunne mikroskopere og vurdere tilstedeværelse av celler og krystaller. Selvstendig kunne sikre adekvat prøvetaking for mikrobiologisk undersøkelse

REV 013 Immunologiske undersøkelser relevant for artrittsykdommer

Ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder Selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

REV 014 Bildediagnostisk utredning ved ledd, columna og organmanifestasjoner

LÆRINGSMÅL: Ha god kunnskap om indikasjon for bildediagnostisk utredning av perifere ledd, columna og andreorganmanifestasjoner. Selvstendig kunne velge egnet modalitet, herunder røntgen, CT, MR, PET, skjelettscintigrafi og andre metoder ved revmatisk sykdom.

REV 015 Behandling og Behandlingsretningslinjer

Ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt.

REV 016 Skåring av sykdomsaktivitet og organskade

Beherske kliniske verktøy og skåringsystemer for kartlegging av revmatologisk sykdomsaktivitet og/eller organskade.

REV 017 Anamnese

Beherske opptak av målrettet revmatologisk anamnese av pasienter med etablert sykdom med fokus på tidligere behandling, årsaker til endringer i tidligere behandlingsregimer og kompliserende komorbiditeter.

REV 018 Utprøvende behandling

Beherske behandling av pasienter som ikke har respondert på konvensjonell behandling, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

REV 019 Ledd – punksjon, aspirasjon og injeksjon

LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av fingerledd, håndledd, albue, skulder, hofte, kne, ankel og tå-ledd.

REV 020 Seneskjeder og bursae – punksjon, aspirasjon og injeksjon

LÆRINGSMÅL: Selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av seneskjeder og bursa

Diagnosekapitler (Artritt):

[21. Bekhterevs Sykdom \(Ankyloserende spondylitt\) og Aksial spondyloartritt \(REV 006\)](#)

[22. Borrelia Artritt \(Lyme Arthritis, Borreliose\) \(REV 077\)](#)

[23. Feltys syndrom \(REV 006\)](#)

[24. IBD-relatert artritt. Enteropatisk artritt \(REV 006\)](#)

[25. Infeksiøs \(septisk\) artritt, infeksjon i ledd. Tuberkuløs \(Tbc\) artritt. Osteomyelitt \(REV 077\)](#)

[26. Infeksjoner i protoster, graft og andre fremmedlegemer, biofilm \(REV 182\)](#)

[27. Kondrokalsinose \(Pyrofosfat artritt, Pseudogikt\) \(REV 08\)](#)

[28. Krystallartritt \(REV 08\)](#)

[29. Palindrom Revmatisme \(REV 007\)](#)

[30. Psoriasisartritt \(PsA\) \(REV 006\)](#)

[31. Reaktiv Artritt \(ReA\) \(REV 006, REV 007, REV 008\)](#)

[32. Revmatoid artritt \(RA\), leddgikt \(REV 008\)](#)

[33. RS3PE Syndrom. Remiterende Seronegativ Symmetrisk Synovitt med Pitting Ødem \(REV 007\)](#)

[34. Spondyloartritter \(SpA\). Oversikt](#)

[35. Stills sykdom i voksen alder \(Adult onset Still's disease, AOSD\) \(REV 007\)](#)

[36. Urinsyregikt, urica \(REV 008\)](#)

[37. Virale artritter \(REV 008\)](#)

7.

ARTRITT OG SPONDYLOARTRITT-SYKDOMMER (REV 006, REV 007, REV 008)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetik, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

[Læringsmål REV 007](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetik, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved palindrom revmatisme, Stills sykdom, RS3PE, IBD-relatert artritt, reaktiv artritt.

Definisjon

[Artritt](#) og [spondylartritt](#) er to grupper av inflammatoriske sykdommer. Artrittsykdommer angriper hovedsakelig perifere ledd, atlanto-occipitale (cervikale) ledd, hofteladd og kjeveladd, mens spondylartritt i større grad også omfatter inflammasjon i columna (gresk “spodylos” = virvel), iliosakralledd, [enteser](#) (senefester) og i [øyne](#). Ved spondylartritt forventes normale [revmafaktorer \(RF\)](#), [anti-CCP](#), [ANA](#) og [ANCA](#) (“sero-negativ”), men ofte relasjon til den genetiske vevstypen [HLA-B27](#).

Nomenklatur. Spondylartritt/spondyloartritt. Spondylartritt utelukker ikke at også perifere ledd kan affiseres. En bruker derfor ofte begrepet spondyloartritt som er sammensatt av spondylartritt og artritt og indikerer at spondyloartritt kan angripe både rygg (spondyl-) og perifere ledd -artritt).

Epidemiologi

Den samlede [prevalensen](#) av artrittsykdommer settes sammen av de ulike tilstandene, hvorav [revmatoid artritt \(RA\)](#), [psoriasisartritt](#) og [urinsyregikt](#) er blant de vanligste.

[Artritt](#). Omtrent 2-5% av befolkningen har eller har hatt en artrittsykdom.

- [Revmatoid artritt](#). Den vanligste kroniske artritt-sykdommen, [revmatoid artritt \(RA\)](#) forekommer hos 0,5-1% av befolkningen ([Pedersen JK, 2011](#)) i alle aldre, men vanligst fra 55 år. Interessant nok, viser studier at RA var omtrent dobbelt så hyppig på 1950-tallet som 50 år senere ([Uhlig T, 2004](#)). Samtidig har overlevelsen ved RA økt betraktelig. Mer om [artritt kan leses i eget kapittel](#).

[Spondyloartritt](#) angriper ca. 0,45% av befolkningen.

- [Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#) er genetisk relatert til forekomsten av [HLA-B27](#) som er høyere i Nord- enn i Sør-Europa. I Nord-Norge er det rapportert en relativt stabil insidens over en 34 års periode fra 1970-2004. Prevalensen var 0,26% ([Bakland G, 2005](#)). Typisk er inflammatorisk ryggsmerte med gradvis debut før 45 års alder. En mer detaljert oversikt finnes i [eget kapittel om spondyloartritt](#).
- [Psoriasisartritt](#) i en norsk studie forelå hos 0,1-0,2% av befolkningen ([Madland TM, 2005](#)). En svensk studie fant at [psoriasisartritt](#) utgjør mer enn 50% av spondyloartrittene ([Haglund E, 2010](#)). Sykdommen er vanligst i aldersgruppen 40-59 år ([Madland TM, 2005](#)) med ganske lik fordeling mellom kjønnene. Omtrent 10-30% med hudsykdommen utvikler psoriasisartritt ([Alinaghi F, 2019](#)). Vennligst les mer i [kapittelet og psoriasisartritt](#).

Litteratur: [Gabriel SE, 2009](#)

Genetikk

De inflammatoriske, autoimmune revmatiske sykdommene har multigenetisk (polygenetisk) årsak. Dette er til forskjell fra de fleste [autoinflammatoriske \(feber-\) syndromer](#) og [Marfans sykdom](#) der mutasjon i ett gen er ansvarlig (monogen sykdom). For sykdomsutvikling er i tillegg er et samspill mellom genetikk og ulike miljøfaktorer som alder, kjønn, [infeksjoner](#) og [ernæring](#) avgjørende.

[Tvillingstudier](#) er nyttige for å vise betydning av genetikk og miljø-faktorer. Eneggede tvillinger er genetisk identiske og har dermed i utgangspunktet lik risiko for utvikling av revmatisk sykdom. To-eggede tvillinger er genetisk forskjellige som andre søsken. Ved monogene genetiske sykdommer forventes at eneggede tvillinger nesten alltid utvikler samme sykdom (nær 100% konkordanse). For multigenetiske sykdommer, varierer forekomsten av samme sykdom hos begge en-eggede tvillinger mellom 5 og 70% og er lavere for to-eggede, noe som illustrerer betydningen av både genetikk og miljøfaktorer.

Ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#) (og flere former for [reaktiv artritt](#)) er [HLA-B27 gen](#) av betydning. Mer enn 90% kaukasiere med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom er HLA-B27+, sammenlignet med 7-10% av den generelle befolkningen i Sør-Norge. Den høye forekomsten i befolkningen gjør at HLA-B27 ikke er egnet verken som screening eller diagnose for ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom, og at bare ca. 5% som er har HLA-B27 vil utvikle ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. På den andre siden har førstegrads slektninger (foreldre, søsken, barn) som også har HLA-B27 20% risiko for ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom, noe som kan være av større betydning. Andre genetiske risiko-faktorer for sykdommen er ARTS 1 og IL23R, men disse er ikke tilgjengelige for rutine tester ([Hwang MC, 2021](#)).

[Revmatoid artritt \(RA\)](#) er genetisk knyttet til HLA-DR4 gen som kan påvises hos 60-70% HLA-DR4. I den europeiske befolkningen forekommer HLA-DR4 hos 25-30%, slik at genet ikke egner seg som en diagnostisk test. [Tvillingstudier](#) viser at eneggede har en konkordanse for RA på 12-15%, sammenlignet med 4% hos to-eggede tvillinger. Blant andre førstegrads slektninger får bare ca. 0,8% RA, noe som er ganske likt forekomsten i befolkningen ellers. Dataene tyder på at oppvekst i tett nærhet til hverandre (miljø), som oftest er tilfellet for tvillinger, øker risiko for RA noe i tillegg til arveligheten i skulle tyde på, og at andre faktorer som kjønn, aldre, røkevaner, med flere spiller en større rolle for utviklingen av RA.

En observerer at noen slektninger/familier rammes hyppig av ulike [autoimmune sykdommer](#). [Polyautoimmunitet og sjeldnere autoimmunt syndrom](#)) kan foreligge ([Bliddal S, 2017](#)). Data viser at felles genetisk dis-



[Psoriasisartritt](#): Symmetrisk artritt i PIP-ledd (utenom ringfinger). Psoriasisartritt har ellers mindre symmetrisk affeksjon enn typisk [revmatoid artritt](#). Illustrasjon: [Hlaing T, Ramteke S, Binymin K – Case reports in medicine \(2009\). CC BY 3.0](#)

posisjon kan foreligge. Genene PTPN22 og STAT4 er knyttet til risiko for utvikling av ulike autoimmune sykdommer, inklusiv RA og [bindevevssykdommene SLE](#) og [systemisk sklerose](#).

Litteratur: Rheumatology.org

Patogenese

Immunologiske teknikker gjør det mulig å kartlegge sykdomsutviklingen stadig mer detaljert. Immunologisk er det brudd på selv-toleranse (av ukjent årsak) som utløser en kaskade av [autoimmun, inflammatorisk reaksjon](#) ved artritt. Inflammatoriske mediatorer blir produsert, fibroblaster uttrykker RANKL og makrofag-koloni-stimulerende faktor (M-CSF) understøtter differensiering av pre-osteoklaster til benresorberende osteoklaster. Også genetiske analyser avdekker sykdomsmekanismer mer presis. Dermed defineres nye subgrupper av kjente sykdommer og nye revmatologiske diagnoser oppstår. [Antisyntetase syndrom](#), [MAS/HLH](#), [VEXAS](#), [DaDa2](#) er eksempler på dette. Behandlingsmessig har denne innsikten bidratt til mer [persontilpasset behandling](#): Regulering av spesifikke deler av den immunologiske sykdomsaktiviteten ved hemming av for eksempel JAK ([Janus kinase](#)) og produksjon av [pro-inflammatoriske cytokiner](#) er etablert behandling for mange artritt- og spondyloartritt-sykdommer ([Liu E, 2019](#)).

Patogenesen ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) er et eksempel på en klassisk [autoimmun](#) revmatisk artritt-sykdom som har felles patogenetiske trekk med andre artritt-sykdommer. [Synovium \(leddhinnen\)](#) er immunologisk hovedmålet ved revmatoid artritt. I forløpet av ledd-inflammasjonen prolifererer [makrofag](#)- eller fibroblast-lignende synoviocytt (henholdsvis MLS og FLS) og forårsaker [pannus](#) som invaderer og destruerer leddbrusk. Disse cellene er hovedansvarlige for [inflammasjon](#) og skade i leddene. Vennligst les mer i kapitlet om [anatomi, fysiologiske og patologiske prosesser](#).

Autoantistoff ([anti-CCP](#) og andre) som påvises hos 50-80% ved revmatoid artritt bidrar ved å være mediatorer for ledd-inflammasjon og erosjoner. Erosjoner i leddrelatert bensusstans begynner tidlig og progredierer i relasjon til sykdommens alvorlighetsgrad. utløsere er synovia-inflammasjon, proinflammatoriske cytokiner, autoantistoff og “receptor activator of nuclear factor κ B ligand” (RANKL). Mer om [revmatoid artritt kan leses i eget kapittel](#).

Dersom en vil forstå effekten av medikament-behandling ved revmatoid artritt er kunnskap om patogenesen essensiell. Spesifikke medikamenter settes inn mot [T- og B-celler](#), [pro-inflammatoriske mediatorer](#), [signal molekyler](#) og [synovium spesifikke molekyler](#) ([Fang O, 2020](#)).

Sykdomsmanifestasjoner og kliniske uttryksformer

[Akutt artritt](#). Artritt-sykdommer omfatter akutte tilstander som [reaktiv artritt](#), [urinsyregikt](#) og [infeksiøs/](#)

[septisk artritt](#). Disse har sine respektive typiske akutte debutsymptomer som er forskjellig fra vanlig debut av [revmatoid artritt \(RA\)](#) og [psoriasisartritt](#). Også forløpet er forskjellig. De sist nevnte utvikler seg over uker-til måneder og vedvarer dersom behandlingen ikke kontinueres ([kronisk artritt](#)).

Artritt symptomene begynner vanligst med en uvant stivhet og smerte i det/de affiserte ledd. Etter noen dager merkes hevelser og reduserte bevegelsesutslag i tillegg. (Vennligst les mer om symptomer og undersøkelsesfunn i egne kapitler om [anamnese](#)/presentasjonsformer og [kliniske undersøkelser](#) ved artritt og spondyloartritt).

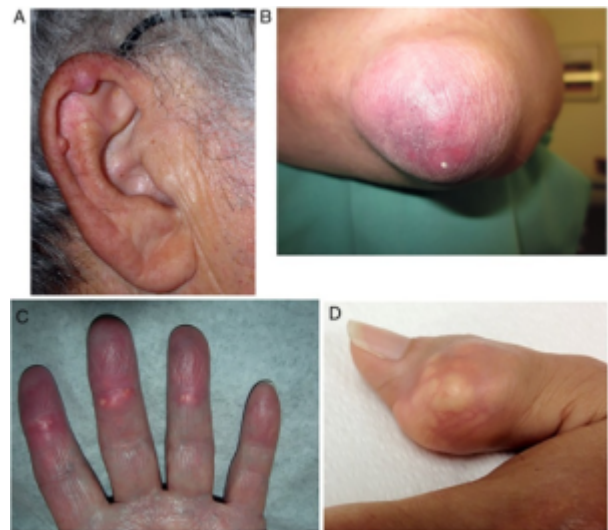
- [Urinsyregikt](#) er vanligst hos menn og har et varierende forløp, typisk med akutte anfall av artritt. Framingham-studien i 1967 fant prevalensen 2,8% blant menn og 0,4% hos kvinner, totalt 1,5% ([Hall AP, 1967](#)). Senere studier har bekreftet en klar risiko ved [overvekt](#) og ved [hypertensjon](#). Mer omfattende informasjon finnes i [kapittelet om urinsyregikt](#).

[Symmetrisk og asymmetrisk artritt](#). Ved [revmatoid artritt](#) ses typisk symmetrisk artritt som innebærer at nesten de samme leddene på hver side av kroppen angripes, for eksempel henderens MCP og PIP-ledd, håndledd, ankler og forføtters MTP-ledd. Psoriasisartritt har vanligvis en mindre symmetrisk (asymmetrisk) distribusjon av ledd-manifestasjonene.

Også sykdomforløpene varierer innen hver diagnose, slik at hver diagnose har sine særtrekk. For nærmere informasjon vises til beskrivelsene av de respektive sykdommene:

REV 006

- [Revmatoid artritt \(RA\)](#)
- [Psoriasisartritt](#)
- Aksial og [perifer spondyloartritt](#)
 - herunder [ankyloserende spondylitt \(Bekhterevs sykdom\)](#)



[Urinsyregikt](#) med uvanlig store subkutane tofi. Ses ved kronisk, alvorlig [nyresvikt](#) og ved [non-compliance eller intoleranse](#) for anbefalt behandling. Illustrasjon: [Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundy JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ – Annals of the rheumatic diseases \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

REV 007

- [Palindrom revmatisme](#)
- [Stills sykdom](#)
- [RS3PE](#)
- [IBD-relatert artritt](#)
- [Reaktiv artritt](#)

REV 008. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder:

- [De inflammatoriske revmatiske artritt-sykdommene](#)
- [Infeksiøs artritt](#)
- [Krystallartritt](#)
- [Paramalign artritt](#)
- [Artritter sekundært til infeksjon](#)
- [Artritter ved systemiske bindevevssykdom](#) mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

Differensialdiagnoser ved artritt

- [Artrose](#)
- Traumer
- [Infeksjon](#) (septisk/infeksiøs artritt, [Borrelia](#))
- [Smertetilstand](#) ([fibromyalgi](#) og lignende)
- [Flere differensialdiagnoser, vennligst les her](#)

Naturlig forløp, potensielle komplikasjoner, prognose

Hver sykdom har et sykdomsspesifikt forventet forløp og risiko for komplikasjoner som kan være avgjørende for prognosen. Vennligst se kapitlene for de aktuelle sykdommene.

Litteratur

[Nigrovic PA, 2017](#)

[Dougados M, 2011](#)

[Senthelal S, 2023](#)



[Artrose](#) i fingres ytterledd (Heberden-artrose). Sjelden før 45 års alder. Ofte arvelig komponent. Illustrasjon: [Ferrazzo KL, Osório LB, Ferrazzo VA – Case reports in dentistry \(2013\). CC BY 3.0](#)

8.

ARTRALGI (LEDDSMERTER). ARTRITT: MONOARTRITT, OLIGOARTRITT, POLYARTRITT. DIFFERENSIALDIAGNOSER. ARTRITT VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER. (REV 008, REV 063, REV 070)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder: de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksjøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritt sekundært til infeksjon, artritt ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

[Læringsmål: REV 063](#). Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

[Læringsmål: REV 070](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Leddsmerter (artralgi) og leddbetennelser (artritt) er blant de vanligste årsakene til revmatologiske undersøkelser. Ved utredning kan det påvises inflammatorisk revmatisk sykdom I 58% av tilfellene og i 8, 5% dreier det seg om [revmatoid artritt](#) (i Tyskland) ([Hoffmann T, 2020](#)).

- De ulike inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, inklusiv deres differensialdiagnoser og gjeldende klassifisering er omtalt i egne kapitler; [infeksiøs artritt](#), [krystallartritt](#), [paramalign artritt](#), artritt [sekundært til infeksjon](#), artritt ved [systemiske bindevevssykdom](#).
- [Lumbago](#), isjias, [karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopatier](#), [peritendinit](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.
- Andre typer non-inflammatorisk smerte er omtalt i: [oversiktkapittel](#), [nakke og ryggmerter](#) og [fibromyalgi](#)

Artralgi

ICD-10: [M25.5](#)

Definisjon. Artralgi betyr leddsmerte. Det kan være et tidlig symptom på artritt (se nedenfor), [artrose](#), [tendinit](#) og andre sykdommer i ledd eller leddnære strukturer. Uten nærmere lokalisering eller klinisk vurdering er artralgi lite nyttig for diagnosen. En bør derfor spesifisere leddsmertene nærmere for så å gjøre en utredning (se nedenfor). Når en revmatologisk konkluderer med diagnosen artralgi, menes vanligvis at annen leddsykdom ikke er påvist.



Foto: [PxHere](#). [CCO](#)

Utredning av artralgi starter med en grundig, [målrettet anamnese](#) og [klinisk undersøkelse](#). Deretter vurderes behovet for videre utredning. Laboratorieprøver kan omfatte senkningsreaksjon (SR), CRP, leukocytter med diff.telling, [trombocytter](#), perifert blodutstryk, [hemoglobin \(Hb\)](#), TSH, T4, ferritin, kalsium, fosfat, serum elektroforese og [antistoffer](#) som a-CCP, ANA og ANCA. Vennligst se også kapitlene om [laboratorieprøver](#), [ultralyd](#)– og [bildediagnostikk](#).

Forekomst. Artralgi er vanlig i befolkningen og har ofte ukjente årsaker.

Årsak. Kortvarig artralgi er oftest ikke forbundet med [inflamasjon](#), leddskade eller ekstraartikulære symptomer. Den er da harmløs og forbigående. Bakenforliggende årsak kan ikke alltid påvises.

Langvarig artralgi kan være debutsymptom på [artritt-sykdom](#), [systemisk bindevevssykdom](#), [vaskulitt](#) eller annen bakenforliggende sykdom.

Liste over mulige årsaker til artralgi:

- [Allergiske reaksjoner](#), ofte med [eosinofili](#) i blodprøve.
- [Endokrinologiske lidelser](#): (hypo- og hypertyreose, hyperparatyreose, hemokromatose med flere).
- [Fabrys sykdom](#): Smerte i ekstremiteter hos barn og ungdom, [feber](#), angiokeratomer (mellom navle og lår), hyperhidrose, proteinuri, hjerteaffeksjon, affeksjon av sentralnervesystemet, diare, evt. parestesier, osteoporose, osteonekrose og [Raynauds-fenomener](#). X-bunden [genetisk arv](#). Ofte affiserte familiemedlemmer. Behandles med alfa-galaktosidase A.
- [Fibromyalgi](#) med utbredt, kronisk smerte i begge armer, ben, nakke / rygg
- [Gastrointestinale](#): (cøliaki, matvareintoleranse med flere)
- [Gauchers sykdom](#): debuterer ofte i barnealder, artralgi ofte med leddhevelse, anemi, trombocytopeni (50 %), osteopeni (81 %) og avaskulær nekrose. Splenomegali (95 %), hepatomegali (87 %), vekstretardasjon (34 %), bensmerte og benkriser. Økt serumnivå av chitotriosidase og makrofag inflammatorisk protein 1 (MIP-1). Økt insidens av myelom.
 - Hurler og Gauchers sykdommer skyldes svikt i de lysosomale enzymene. Disse er å finne i lysosomene i Golgi-apparatet. Organismen inneholder flere andre degraderende substanser slik som proteasomer som er multiple protease-komplekser som fordøyer proteiner etter at de er bundet til det evolusjons-bevarte proteinet ubiquitin). [Vennligst se metabolske sykdommer](#)
- [Hematologiske](#): ([hemokromatose](#), [leukemier](#))
- [Infeksjonssykdommer](#): virale som hepatitt eller [HIV](#). Tropesykdom som denguefeber eller chikungunya. Sepsis.
- [Leversykdommer](#) ([hepatitt](#), andre).
- [Lysosomale avleiringsykdommer](#) klassifiseres etter hvilke substanser som hopper opp i lysosomene. Hvis det akkumulerte materialet domineres av sfingolipider, benevnes sykdommene sfingolipidoser (Gauchers, Fabrys, Tay-Sachs, Krabbes, Sandhoffs, Niemann-Picks sykdom). Opphopning av mukopolysakkarider (glykosaminoglykaner) benevnes mukopolysakkaridoser. Type I (Hurler, Scheie), type II (Hunter), type III (Sanfilippo), type VI (Maro-teaux – Lamy), type VII (Sly) og type IX (hyaluronidasemangel) kjennetegnes alle av stivhet og kontrakturer av ledd. Type IV (Morquio) domineres av hypermobilitet. [Vennligst se også metabolske sykdommer](#).
- [Maligne sykdommer](#), inklusiv behandling med sjekkpunkthemmere.
- [Muckle Wells syndrom](#): [Autoinflammatorisk sykdom](#), urticaria, døvhet, amyloid nevropati.
- [Sweets syndrom](#) (akutt neutrofil dermatose): feber, leukocytose, hudplakk, uveitt, stomatitt. Kan gi artritt, men oftest artralgi. Cancer-assosiert.
- [Systemesykdommer](#) (nesten alle), subklinisk artritt.
- [Virale artritt](#) (varighet over få uker).

Denne listen er ikke uttømmende.

Litteratur: [Hardin JG, 1990](#); [Schaible H-G, 2009](#)

Artritt

ICD-10: M13.9 (uspesifisert artritt)

Definisjon. Artritt er inflammasjon i ledd (gresk: "árthrosi"). Den begynner i leddhinnen (synovia). Akutt artritt varer i mindre enn 6 uker. Kronisk artritt varer i mer enn 12 uker. Kronisk artritt kan spre seg til [leddbrusk \(pannus\)](#) og i leddets skjelett-substans (usurer). Artritt kan klassifiseres etter antall ledd som er affisert (mono-artritt omfatter ett ledd, oligo- eller pauci; 2-5 ledd og polyartritt >5).

På norsk skiller vi mellom (inflammatorisk) artritt og [artrose](#) (engelsk: "osteoarthritis" eller "arthritis").

Artritt ses i ulike settinger. [Revmatoid artritt](#), [psoriasis artritt](#), [reaktiv artritt](#) og [urinsyregikt](#) er typisk preget av leddmanifestasjonene, mens artritt ved [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) kan overskygges av andre sykdomsmanifestasjoner. I tillegg ses artritt ved andre sykdommer som [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) og [sarkoidose](#). Inflammatorisk artritt skiller årsaksmessig og ikke minst behandlingsmessig fra [infeksjons artritt](#) og [borrelia-artritt](#). Sjeldne former for artritt er de [autoinflammatoriske febersyndromene](#), hvorav familiær middelhavsfeber er vanligst.

Forekomst. En antar at ca. 3% av befolkningen har eller har hatt en eller annen form for artritt ([Albrecht K, 2023](#)).

Symptomer. Kliniske kjennetegn på artritt er hevelse, smerter, varme, nedsatt bevegelighet, eventuelt rubor. Å observere artritt er ofte lettere enn å palpere den. I MCP-leddene vil furene mellom knokkene ofte virke utfylte, mens ved artritt i PIP ses oftere spoleformede hevelser.

Klinisk undersøkelse. Man kan kjenner fortykket synovialhinne/synovitt som mykt vev mellom fingrene og knokkene. Det lønner seg derfor å lete etter synovitt ved knokkelfremspring, slik som MCP-leddenes knokler, mediale og laterale ankelmalleoler, i sulcus nervi ulnaris (albueledd) og i recessus superior (kneledd). Hevelse rundt et ledd kan skyldes sykdom eller skade med hevelse intraartikulært (artritt) eller ekstraartikulært ([sener](#), bursa, subkutant [ødem](#)).

Ved intraartikulær affeksjon er ofte både passiv og aktiv bevegelighet redusert. For eksempel reduseres passiv innad-rotasjon i hofte- og skulderledd tidlig ved artritt. Ved ekstraartikulær sykdom er ofte passiv bevegelighet normal. Et unntak er [adhesiv kapsulitt /frozen shoulder](#), der skrumpning av leddkapselen etter hvert medfører nærmest tilstivning i leddet uten at artritt foreligger. Synovitt kan også oppstå i seneskjeder, der den kan medføre hevelse og redusert bevegelighet, som ved [triggerfingre](#).

Bilddiagnostikk. MR- og [ultralyd-undersøkelser](#) er nyttige for å diagnostisere forandringer i bløtvev, mens CT-undersøkelser er best for benvev. Større leddskader kan også påvises på konvensjonelle røntgenbilder. Se også [kapittel om bilddiagnostikk](#) for mer informasjon.

Laboratorieprøver kan vise tegn på systemisk inflammasjon med forhøyer CRP, SR og trombocytter. Ved kronisk artritt er Hb ofte noe lav ([inflammasjonsanemi](#)).

Diagnosen stilles vanligvis ved anamnese, klinisk undersøkelse, [bildediagnostikk](#) og [laboratorieprøver](#). Biopsi kan gi sikker diagnose.

Klassifikasjon. Artritt kan deles inn i grupper basert på antall angrepne ledd. Etter 3 års sykdomsforløp er fordelingen slik: Monoartritt (ett ledd): 38,3%, oligoartritt (2-4 ledd): 34,1% og polyartritt (5 eller flere ledd); 27,6% ([Mjaavatten M, 2009](#)).

-Monoartritt

ICD-10: [M13.1](#)

Definisjon. Artritt i ett ledd.

Årsaker til kronisk monoartritt, vanligste: I et eldre materiale fra London hadde 39% uddifferensiert artritt, 29% [artrose](#), 9% [revmatoid artritt](#), 4% [kondrokalsinose](#), 5% traumatisk. Øvrige var 3% fritt benlegeme, osteocondritis dissecans, [reaktiv artritt](#), annen [spondyloartritt](#) og [infeksiøs artritt](#) ([Fletscher MR, 1975](#)).

-**Akutt monoartritt** (≤ 6 ukers varighet): Tenk først på infeksjon. Alternativer er [krystall-artritt](#) (urinsyregikt, pyrofosfatartritt/kondrokalsinose), aktivert [artrose](#), debut av revmatoid og andre kroniske revmatiske artrittsykdommer, traume, hemartrose og [tumor](#) (vennligst les mer nedenfor).

-**Kneledd:** [Artrose](#), meniskskade, [kondrokalsinose/pyrofosfatartritt](#), [urinsyregikt](#), [infeksjon](#), [borrelia-infeksjon](#), [reaktiv artritt](#), [psoriasisartritt](#) og andre [spondyloartritter](#). [Revmatoid artritt](#), [juvenil artritt \(JIA\)](#).

-**Håndledd:** [Kondrokalsinose/pyrofosfatartritt](#), [lunatumnekrose](#), [infeksjon](#), [psoriasisartritt](#). [Revmatoid artritt](#).

-**Ankelledd:** [Sarkoidose](#), [urinsyregikt](#), [kondrokalsinose/pyrofosfatartritt](#), [reaktiv artritt](#), [psoriasisartritt](#) og andre [spondyloartritter](#).

-**Skulder:** Rotatormansjett-[artrose](#), akromioklavikulærledd artritt/artrose, subacromial bursitt, bicepsene-[tendinit](#), glenohumoralledd-artrose, [frozen shoulder/adhesiv kapsulitt](#), hydroksyapatitt, [psoriasisartritt](#). [Revmatoid artritt](#).

-**Albue:** Entesopatii, osteochondrosis dissecans, plica, [infeksjon](#). [Revmatoid artritt](#).

-**MTP-1 ledd (stortå):** [Urinsyregikt](#), [artrose](#), [spondyloartritter](#).

Utredning: **Anamnese:** episodisk forløp, muskelstivhet, påvirket allmenntilstand ([feber](#), nattesvette, redusert appetitt, [vekttap](#)). Forutgående infeksjonstegn, skade, utenlandsopphold, [flåttbitt](#) eller bruk av diuretika. Kjent psoriasis, tarm-symptomer/diare, dysuri/urinveier, kroniske ryggmerter. **Undersøkelser:** Sjekk andre tegn til artritt/artrose/leddbåndskade, [utslett](#), punksjon av ledd med [analyse av leddvæske](#) (celler, blod, krystaller og mikrobiologi med dyrkning). **Laboratorium:** CRP, lever- og nyrefunksjon-

sprøver, urinsyre, [ANA](#), [RF](#), [anti-CCP](#). Vurder også ACE (angiotensin converting enzym) og HLAB-27. Se også prøver anbefalt ved [reaktiv artritt](#).

Bilddiagnostikk: Ultralyd, røntgen av aktuelle ledd, røntgen eller CT thoraks, ev MR-undersøkelser av aktuelle leddområder.

Inflammatoriske relaterte sykdommer:

-Seronegativ artritt: Spondyloartritt: [Bekhterevs](#), [IBD-artritt](#)/inflammatorisk tarmsykdom, [psoriasisartritt](#), [reaktiv artritt](#)/Reiters. [Juvenil artritt \(pauciartikulær\)](#), [kondrokalsinose](#), [palindrom revmatisme](#), [polymyalgia revmatika](#) (lavgradig artritt), [reumatoid artritt](#) (kan debutere med monoartritt). [Sarkoidose](#) (Vogt-Løfgrens syndrom), Krystaller: [urinsyregikt](#), [kondrokalsinose/pyrofosfatartritt](#), hydrokisyapatitt, calciumoksalat, lipider.

-[Infeksiøs artritt / septisk artritt](#): [borreliose](#), hemophilus influenzae, mykobakterier (atypiske), meningokokker, [osteomyelitt \(spredning\)](#), parvovirus, stafylokokker, streptokokker, stressfraktur, [tbc](#), sopp, [virus](#), spirocheter.

-[Neoplastisk](#): Metastase. [Osteogent sarkom](#). Synovial kondromatose, kondrosarkom, paraneoplastisk.

Diverse; [Pigmentert villonodulær synovitt](#), eosinofil monoartritt (residiverende, lite smerter, ofte familiær allergi). Hemartrose (traume, [hemofili](#), antikoagulasjonsbehandling, [pigmentert villonodulær synovitt](#), hemangiom, rumpert [aneurisme](#), arteriovenøs fistel, tumor og Charcot-ledd). Sekundært til [iskemisk nekrose](#). Lipoma arborescence (sjelden tilstand med abnormt intraartikulært fettvev). "Plant thorn synovitis" (fremmedlegeme-synovitt etter penetrerende traume).



Artritt i høyre kne ved [oligoartikulær JIA](#) Små barn klager lite, men halting og stivhet, særlig om morgenen er typisk. Ved uttalte smerter i ledd og skjelett bør andre diagnoser mistankes, inklusiv [infeksjon](#) og [malignitet](#).

Illustrasjon: [Kim JG, 2010. CC BY-NC 3.0](#)

-Oligoartritt

Definisjon på oligoartritt: Artritt i 2-4 perifere ledd.

Årsaker: [Spondyloartritt](#) i form av [reaktiv artritt / Reiter](#), [Bekhterevs](#), [psoriasisartritt](#), [IBD-relatert artritt](#). [Reumatoid artritt initialt](#). [Juvenil artritt](#) (før 18 års alder). [Krystallartritt](#): [arthritis urica](#), [kondrokalsinose](#). [Polymyalgia revmatika](#). [Infeksiøse artritter](#). [Juvenil artritt](#), [Palindrom revmatisme](#). Pachy-dermo-periostose (clubbing, økte furer i ansikt, periostal fortykkelse)

Utredning: Som for monoartritt (se ovenfor)

-Polyartritt

ICD-10: [M13.0 \(uspesifisert polyartritt\)](#)

Definisjon på polyartritt: Fem eller flere ledd er angrepet.

Inflammatorisk: [RA](#), [psoriasisartritt](#), [systemsykdom](#), sekundært til [osteartrose](#), [sarkoidose](#), [juvenil artritt \(polyartikulær\)](#).

Infeksiøst: [Borreliose](#) (meget sjelden, oftest monoartritt i kne), parvovirus, meningokokk, [revmatisk feber](#), infeksøs endokarditt. Strepto-bacillus moniliformis eller spirillum minus ved rottebittfeber (feber, ledd- og muskelsmerter, utslett). [virale artritt](#) (artralgi, feber, utslett, hovne lymfeknuter, få ukers varighet).

[Neoplastisk](#): Leukemi, Hodgkins

Sjeldne tilstander: [Fibroblastisk revmatisme](#). [Multisentrisk retikulohistocytose \(histiocytose\)](#). [Angioimmunoblastisk lymfadenopati](#) (en lymfom-liknende sykdom som gir [feber](#), nattesvette, pruritus, [lymfadenopati](#), hepatosplenomegali, [utslett](#), hyper-gammaglobulinemi og Coombs positiv hemolytisk [anemi](#)). [Progressiv pseudo-rheumatoid chondrodysplasi](#) (Sjelden arvelig tilstand med progressiv artropati. MR viser abnormiteter i brusk uten synovitt eller usurer). [Farbers sykdom](#) (lysosomal ceramidase mangel: ledddeformiteter, heshet). [Melkerson Rosenthals syndrom](#) (nevrologisk tilstand som kan gi seronegativ polyartritt, orofacial hevelse, parese av n. facialis, furet tunge). [Common Variable Immunodeficiency Syndrom \(CVID\)](#). [Whipples sykdom](#). [Kniest syndrom](#) (chondrodystrofi: Polyartropati med symmetriske benede utvekster og fleksjonskontrakturer). [IGDA](#) (Interstitiell granulomatøs dermatitt og artritt/Ackerman dermatitt syndrom: ofte noduli, [pankreatisk fettvevsnekrose](#) (pannikulitt). [Eosinofil artritt](#) (markert [hyper-eosinofili](#), varer 1-6 uker, knær og ankler hyppigst, noen har lokalisert urtikarielt utslett, ellers ingen allmenn-symptomer). [Gauchers sykdom](#). [PPP-syndrom](#) (polyartritt, lobulær [pannikulitt](#) og pankreatitt, evt. intraossøs fettnekrose, mortalitet 24 %).

Seronegativ artritt

Definisjonen baseres på fravær av revmatoide faktorer (RF), særlig anti-CCP som i større grad indikerer (seropositiv) [revmatoid artritt](#). Ved seronegativ artritt ønsker en å spesifisere tilstanden så langt som mulig. Der det ikke er mulig benevnes tilstanden "udifferensiert seronegativ artritt". Nedenfor er listet mulige (differensialdiagnoser) ved seronegativ artritt ([Machado P, 2010](#)):

- [Bindevevssykdommer](#)
- [Borreliose](#)
- [Diabetisk artropati](#)

- [Fibromyalgi](#)
- [Hemokromatose](#)
- [Infeksiøs artritt](#)
- [Polymyalgia revmatika \(PMR\)](#)
- [Polyartrose](#)
- [Pyrofosfatartritt/kondrokalsinose](#)
- [Pigmentert villonodulær synovitt](#)
- [Paraneoplastisk syndrom](#)
- [Reaktiv artritt](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Spondyloartritt](#)
- [Urinsyregikt](#)
- [Vaskulitt](#)
- [Viral artritt](#)
- [Whipples sykdom](#)



Hissig [urinsyregikt](#)-anfall høyre fot. Illustrasjon Pxhere. CC0

Undersøkelser. [Revmatologisk anamnese](#), systematisk [klinisk undersøkelse](#) av hud, ledd, rygg, muskler og indre organer. [Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, celletellinger, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, urinsyre, ferritin, [anti-CCP](#), [ANA](#), [ANCA](#), [HLA-B27](#), komplementfaktorer C3/C4. [Billediagnostikk](#) med [ultralyd](#), røntgen, CT eller MR. Annet: [Leddpunksjon med leddvæskeanalyse](#). Synovial biopsi.

Charcot ledd, Nevropatisk Artropati

ICD-10: [M14.6 \(nevrogen leddaffeksjon\)](#)

Dette er en alvorlig destruktiv artropati sekundært til nedsatt leddsensibilitet. Initialt sees kliniske manifestasjoner på akutt inflammasjon som utvikler seg senere til destruksjon av leddet. Hyppigste årsaker er [diabetes](#), tabes dorsalis (syfilis), syringomyeli, nerveskade, [MS](#), [amyloidose](#) og peroneal [muskeldystrofi](#).

Artritt-distribusjon

Ankel: Sykdommer med ankel-manifestasjon: Akutt [sarkoidose](#) artritt, [reaktiv artritt](#), [arthritis urica](#), lobær granulomatøs [pannikulitt](#) ("Lipophagic granulomatous panniculitis w. lipoatrophy")

Fingre: Meta-Carpo-Phalangeal-ledd (MCP): [Revmatoid artritt \(RA\)](#). [RS3PE](#). [Psoriasisartritt](#) av RA-type. Missouri Metacarpal Syndrom: belastningsindusert, degenerativt. Hemokromatose (2. og 3. finger). Sticklers syndrom. Tommel: [Artrose](#) (CMC-1 er hyppigst), [de Quervains tenosynovitt](#)

Fingre: Proksimal Inter-Phalageal-ledd (PIP): [Revmatoid artritt \(RA\)](#). [Psoriasisartritt](#). Scheies syndrom:

[mukopolysakkaridose](#) + ankylose av IP-leddene. [Artrose](#) og Erosiv osteoartropati. [RS3PE](#). “Frostbite arthropathy” lokaliseres til PIP og DIP, etter forfrysning (likner artrose). Pachydermodaktyli (en overfladisk benign digital fibromatose) som gir non-erosive sublaksasjoner. Parvovirus.

Fingre: Distale Inter-phalangeal-ledd (DIP): [Artrose](#). [Psoriasisartritt](#). [Fabrys sykdom](#): mutasjon på kromosom 10 gir mangel på enzymet alfa-galaktosidase, hvilket medfører akkumulering av glykosfingolipider i nerver, hud og ben. Menn. Angiokeratomer. Degenerativ polyartritt med fleksjons-kontrakturer i fingre, spesielt i DIP ledd. [Antisyntetase syndrom](#) (DIP-sublaksasjoner). Pachydermo-periostitt (Touraine, Solente og Gole syndrom) gir digital clubbing, pachyderma (fortykkelse av hud i ansikt og skalpen), periostose (hevelse av periartikulært vev og subperiostal ny bendannelse). Tunge-fissurer kan sees. [Multisentrisk retikulohistiocytose](#).

Kneledd: [Revmatoid artritt](#), [Spondyloartropatier](#), [Polymyalgia revmatika](#), [Arthritis urica](#), [Kondrokalsinose](#), [Sarkoidose artritt](#), [Artrose](#), Ligament- og skjelettskader.

Manubriosternal-ledd: [Spondyloartropatier](#), [Arthritis urica](#), [Kondrokalsinose](#), [DISH](#), [Artrose](#), [SAPHO syndromet](#), Isolert (idiopatisk), [RA](#).

Skulder: Tilstander med skulderledd-affeksjon: [Bakteriell / septisk artritt](#). [Amyloidose](#) (“Shoulder pad sign”). Milwaukee shoulder (“Bloody old shoulder”). [PMR](#). [Spondyloartropatier](#). Gorham Stout syndrom: (Presenteres med massivt tap av benmatriks samtidig med hevelse og smerte. En monosentrisk benign osteolyse hvor histologisk undersøkelse viser kapillærer som omgir et osteolytisk angiom. “Vanishing bone disease»). Haim Munk syndrom: (palmoplantar keratoderma og destruktiv periodontitt. Beskrevet med destruktiv artritt i skulder og håndledd. Mutasjon i Cathepsin C-genet).

Sternoklavikulær-ledd: [SAPHO](#), [infeksiøs artritt](#) hos narkomane, [Spondyloartropatier](#), [Metastase](#).

Tær: Meta-Tarso-Phalangeal-ledd (MTP): [Revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#) av revmatoid, artritt type, [artrose](#) (MTP-I), [arthritis urica](#) (MTP-I).

Artritt og gastrointestinale symptomer

Artritt og abdominal smerte: [Crohns](#). [IgA vaskulitt/ Henoch-Schönlein](#). [SLE](#). [PAN](#). [SSc](#). [Amyloidose](#). [Familiær Middelhavsfeber \(FMF\)](#). [Behcets](#). [Adult Stills](#).

Artritt og diare: [Crohns](#). [Reaktiv artritt](#). Blind loop. [Cøliaki](#). [Bekhterevs](#). Kollagen kolitt.

Artritt og GI blødning: Vaskulitt-sykdommer: [IgA vaskulitt/ Henoch-Schönlein](#). [MPA](#). [EGPA/Churg Strauss](#).

Artritt og diare eller abdominal smerte el. blødning: [Ulcerøs kolitt](#). [Whipples sykdom](#). [PAN](#) med vaskulitt i appendiks og galleblære.

Utredning: [Anamnese](#) og [klinisk undersøkelse](#). Blodprøver: SR, CRP, ASAT, ALAT, GT, ALP, hvite, trombocytter, kreatinin, eosinofile, perifert utstryk, ANA, RF, anti-CCP, Kryoglobuliner, Anti-parvo- og [borrelia](#) antistoff, blodkultur (meningokokker og bakt. endokarditt). [Ultralyd](#) og [bildediagnostikk](#) ved mistanke om artritt.

Litteratur: [Pujalte GGA, 2015](#), [Alpay-Kanitez N, 201](#)

Artritt ved systemiske bindevevssykdommer

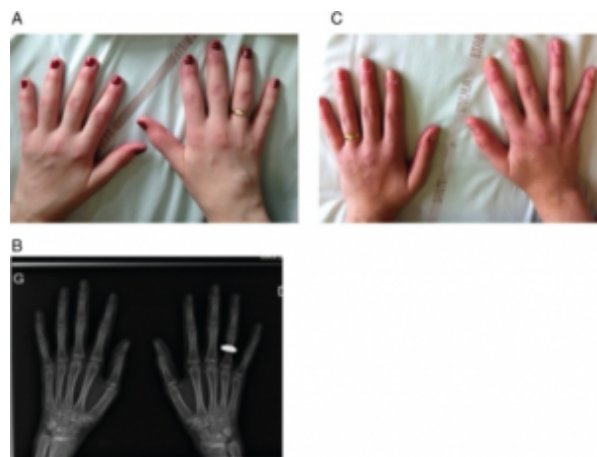
[Systemiske \(autoimmune\) bindevevssykdommer](#) omfatter [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [Sjögrens syndrom](#), [myositt](#), [MCTD](#) og [systemisk sklerose](#) og kan debutere med [artritt](#). Symptomer fra ledd (stivhet, hevelse, smerte, økt varme over leddet) er også vanlig senere i sykdomsforløpet.

Vanligvis er skjelettskadene mindre enn ved [revmatoid artritt \(RA\)](#), men overlapp-former finnes, for eksempel mellom SLE og RA ("rhupus"). Ofte foreligger da en kombinasjon med [CCP antistoff](#) som ellers er typisk for RA. Artritt skiller fra andre vanlige årsaker til smerte i muskel-skjelettsystemet ([Di Franco M, 2015](#)).

Ved nye symptomer på [polyartritt](#) som angriper fingerledd, er [revmatoid artritt](#) og [psoriasisartritt](#) vanligere bakenforliggende årsak enn bindevevssykdommer. Også [artrose](#) må vurderes differensialdiagnostisk. Til forskjell fra [revmatoid artritt](#) ses vanligvis ikke anti-CCP antistoff i blodet ved systemiske bindevevssykdommer, men [antinukleære antistoff \(ANA\)](#) forventes. CRP er vanligvis lav eller normal ved systemiske bindevevssykdommer (og ved artrose), selv om høy SR kan indikere sykdomsaktivitet. Tydelig forhøyet CRP ved systemiske bindevevssykdommer ses ved samtidig [infeksjon](#), men også artritt eller serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#))

[MCTD](#)

Leddsmarter forekommer hos 90%. Artritt inngår i klassifikasjonskriteriene for [MCTD](#) og ses hos ca. 50% ([Burd MA, 1999](#)). Både erosiv type ([RA](#)-lignende) og Jaccoud-ledd (som ved [SLE](#)) forekommer. MCTD skiller fra [udifferensiert systemisk bindevevssykdom \(UCTD\)](#) som ikke fyller nevnte kriterier. Diagnosen er klinisk og serologisk supplert med [ultral lyd](#) eller MR-undersøkelser. Behandlingen er [NSAIDs](#) og ved behov velges metotreksat eller behandling som ved SLE.



MCTD: "puffy hands" og artritt. Før (A) og etter behandling med tocilizumab (C).
Illustrasjon: [Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, Larbre J-P, Lega J-C, Fabien N,5, Belot A, 2016. CC BY-NC 4.0](#)

Litteratur: [Gunnarsson R, 1016](#)

Myositt og dermatomyositt

Artritt er en velkjent sykdomsmanifestasjon som forekommer hos 18-55% med [myositt](#). Oftest foreligger milde ledd-symptomer i form av [artralgi](#) og kun lette artritter i fingre. Symptomer oppstår tidlig i sykdomsforløpet og [ledd-distribusjonen](#) er som ved [revmatoid artritt \(RA\)](#).

Ved [antisynthetase syndrom](#) forekommer artritt hos 20-70%, vanligst ved [a-Jo-1 antistoff](#). Ofte utvikles instabilitet og noen ganger deformitet i enkelte ledd, og clubbing/hypertrofisk osteoartropati selv om smerter er lite fremtredende. Vanligst affiseres tommels ytterledd (IP-1), såkalt «floppy thumb».

Usurerende artritt kan ses, ikke minst i tilfeller som overlapper mot revmatoid artritt (RA) ([Wasko MC, 2019](#)). Ved uttalt polyartritt må en spesielt vurdere om myositt er et ledsagende symptom til en primær artritt-sykdom (RA) eller annen systemsykdom, slik som [sarkoidose](#). Behandling med metotreksat kan ha god effekt både på muskel- og ledd-manifestasjonene.

Også [MDA5-antistoff](#) relatert myositt er forbundet med artritt, men først og fremst [lunge-affeksjon](#), samt [hud-forandringer](#).

Litteratur: [Klein M, 2019](#)

Sjøgrens syndrom

[Sjøgrens syndrom](#) medfører [artralgi og artritt](#) som ses hos opp til 30%. Som ved [SLE](#) affiseres ofte fingre, håndledd og knær.

Fordeling av artritt -manifestasjoner ved Sjøgrens syndrom

Affiserte ledd	Forekomst
MCP	51%
PIP	47%
Håndledd	32%
Knær	23%
Ankler	14%
MTP	3%

[Fauchias AL, 2010](#)

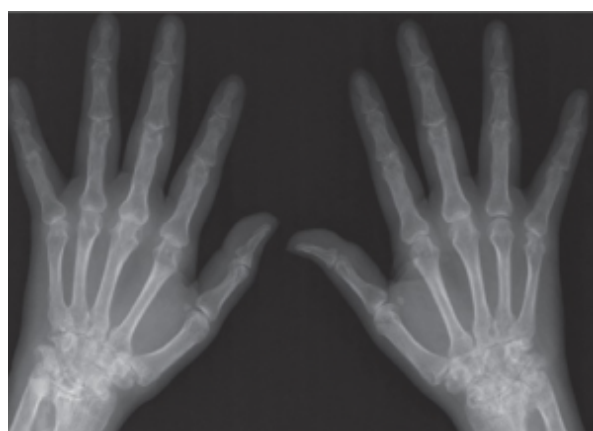
Leddmanifestasjonene ved Sjøgrens syndrom er sjelden usurerende som ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) og forløper mildere enn ved [SLE](#). Ved uttalt artritt må en vurdere om sykdommen primært er en artritt-sykdom, særlig RA, med et *sekundært* Sjøgrens syndrom. Blant sykdomsdempende legemidler ([DMARDs](#)) velges ofte metotreksat ved artritt.

Retningslinjer/anbefalinger (EULAR): [Ramos-Casals M, 2015](#)

Litteratur: [Fauchias AL, 2010](#)

[Systemisk lupus \(SLE\)](#)

Radiologisk ses vanligvis ikke usurer til tross for store feilstillinger, men det finnes unntak der leddmanifestasjonen ved [SLE](#) er lik [RA](#). Når SLE overlapper med RA kalles tilstanden «rhusus» og pasientene har ofte både anti-CCP og lupus-antistoff i blodet. Ledd-affeksjon er blant de første og vanligste manifestasjonene ved [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#). Akutt artritt kan etterligne [revmatoid artritt \(RA\)](#) og medføre leddsmerter, hevelser og stivhet. De vanligste affiserte ledd ved SLE er fingerledd, etterfulgt av knær. Symptomene følger ofte sykdomsaktiviteten. Artritt over tid kan føre til betydelige feilstillinger i form av Jaccoud artropati. I fingrene ses ulnar drift og svanehals- deformiteter. Smerter er ikke nødvendigvis så fremtredende og håndfunksjonen opprettholdes påfallende bra.



Usurerende artritt i MCP- og PIP-ledd, samt håndrøtter ved overlapp mellom SLE (foto ovenfor) og RA (rhusus). Vanligvis utvikles ikke usurer ved SLE, selv om feilstillingene er betydelige. Illustrasjon: [Min JK, Lee KA, Kim HR, Kim HY, Lee SH – The Korean journal of internal medicine \(2014\). CC BY-NC 3.0](#)

Det er viktig å skille artritt ved SLE fra [osteonekrose](#) som oftest rammer hofter og skuldre. Risiko for osteonekrose er særlig høy ved bruk av høye doser [kortikosteroider](#). Også tenosynovitt, [fibromyalgi](#) og uspesifikk [artralgi](#) er vanlig ved SLE.

Behandlingen av artritt er med sykdomsmodifiserende medikamenter ([DMARDs](#)) og ganske lik som ved RA, og metotreksat er mest brukt blant [DMARDs](#). Alternativer er leflunomid, eller [biologiske legemidler](#) som abatacept eller rituksimab. TNF-hemmere kan indusere lupus eller residiv og brukes bare ([utenfor godkjent indikasjon](#)) i utvalgte tilfeller med uttalt SLE-artritt.

Litteratur: [Horimotoa AMC, 2016](#), [Tani C, 2013](#); [Sargin G, 2018](#).

Systemisk sklerose

Manifestasjoner I muskel-skjelettsystemet ses hos ca. 40% med [systemisk sklerose](#) og særlig ved sykdomsdebut og den diffuse formen. Hovne fingre (“puffy hands”) ses ofte i tidlige sykdomsstadier skiller fra artritt.

Typisk symptom på artritt er leddsmerter, redusert bevegelse og hevelse. I noen tilfeller mistolkes symptomene som [revmatoid artritt \(RA\)](#). Ved undersøkelse varierer manifestasjonene fra periartikulær osteopeni og smale leddspalter, mens usurerende artritt er uvanlig ([Allali F, 2007](#)). Iblant ses ved røntgen en resorpsjon av terminale falanger (acro-osteolyse) som kan være assosiert til subkutan kalsinose.

Litteratur: [Clements P. 2012](#). [Medsker TA, 1968](#). [Di Franco M, 2015](#) (smerte ved systemiske bindevevssykdommer)



En 53 år gammel kvinne med stram, skinnende hud på hender, [Raynauds](#) og [teleangiektasier](#) og stramhet rundt munnen. [Systemisk sklerose](#) med sklerodaktyli distalt for MCP-ledd og “puffy hands/fingers”. Begrenset form. Illustrasjon: [Dixit S, J Med Case Rep, 2016](#). CC BY-4.0

9.

REVMATOLOGISK MÅLRETTET ANAMNESE OG KLINISK PRESENTASJON VED ARTRITT. INFLAMMATORISK RYGGSMERTE. (REV 009)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 009](#). Revmatologen skal beherske opptak av en målrettet revmatologisk anamnese basert på klinisk presentasjon, inkludert typiske symptomer ved inflammatoriske smerter, relevante symptomer fra andre organsystemer og komorbiditeter relevant for diagnostikk og videre behandling.

En målrettet anamnese bygger på [en generell anamnese som beskrevet i den generelle delen av boken \(REV 004\)](#). I tillegg kreves kunnskap om den enkelte artritt-sykdom for å kunne tolke spesifikke symptomer og rette anamnesen mot aktuelle diagnoser..

Ved vurdering av konkret revmatisk tilstand er det før opptak av anamnesen en fordel å sjekke sykdommens kjennetegn, gjerne ut i fra klassifikasjonskriteriene (se under aktuell diagnose). Overfor pasienten og som dokumentasjon i journalen kan en med fordel beskrive hva som er *bakgrunnen for diagnosen*.

Revmatologisk anamnese ved artritt i perifere ledd

Diagnosen er basert på symptomer og medisinske undersøkelser: Artritt ([radiologisk: ultralyd / MR-/ CT-, røntgen-undersøkelser](#)) påvist erosjoner?

Små ledd: [fingre, håndledd, tær, kjeveledd](#). Klinisk presentasjon er spoleformet hevelse over PIP-ledd og hevelse over MCP-ledd i hender ved [revmatoid artritt \(RA\)](#). Artritt i DIP ved [psoriasisartritt](#). Heberden-[artrose](#) og affeksjon av CMC-1 ved finger-artrose. [Virale artritter](#) medfører ofte uttalte [leddsmerter](#), [polyartritt](#), [feber](#), [eksem](#), [hovne lymfeknuter](#), Vennligst les i [kapittel om klinisk leddundersøkelse](#).

Store ledd: [Skuldre, albuer, hofter knær, ankler](#). Artritt i store ledd presenteres ofte ved spondyloartritt ([ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#), [IBD-relatert/enteropatisk artritt](#), [reaktiv artritt](#), [psoriasisartritt](#))

Revmatoid artritt: Høye verdier av [ACPA \(CCP-antistoff\)](#). Høye verdier for CRP og senkningsreaksjon (SR) ses ved alle artritt, særlig når store ledd er involvert.

Anamnesen rettes spesifikt mot symptomene. Foreligger artritt, defineres denne nærmere i henhold til [mono-, oligo- eller polyartritt](#), [artritt i fingre](#), [knær](#), [skuldre](#), [ankler](#) eller [andre lokalisasjoner](#) med tanke på [differensialdiagnoser](#), for nærmere spesifisering og et senere sammenligningsgrunnlag.

Det kan være nyttig å sjekke om klassifikasjonskriterier oppfylles, og beskrive hva diagnosen eller mistanken om sykdommen bygger på.

Muligheten for ekstraartikulære manifestasjoner fra [lunger](#), [hjerte](#), [nyrer](#), [nervesystem](#), [hud](#), [øyne](#) og [munn](#) som del av en [systemsykdom](#) og andre organer må etterspørres spesielt ved [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#).

Sykehistorie

- Familie-belastning (første grads slekt = foreldre, søsken, barn).
- Symptomer fra [øyne \(episkleritt, skleritt, uveitt\)](#), munn ([orale sår](#), sicca/sekundært [Sjøgrens syndrom](#), [munnsår](#))
- Forutgående [infeksjons-tegn](#): [Reaktiv artritt](#) uker etter klamydia eller etter [gastro-intestinal infeksjon](#).
- Flått-bitt i uker-måneder i forveien: [Borreliartritt](#), oftest i ett kne.
- [Hud, hår og slimhinner](#): [Psoriasis](#), [eksem](#), [petekkier](#), [alopeci](#), [orale sår](#), [nekroser](#). [Raynauds fenomen \(systemisk sklerose, MCTD, SLE, vaskulitt\)](#).
 - Psoriasis (disponerende for [psoriasisartritt](#)): hudforandringer kan foreligge diskret lokalisert: ekstensor siden av albuer og knær, hårfestet og hodebunn, ved navle og anus. Negler.
- Ved [undersøkelse av barn](#) er alder ved sykdomsdebut av betydning. [Juvenil artritt](#) bemerkes oftest ved at barnet halter om morgenen og ledd-symptomer tiltar over dager-uker. Selv om [øynene](#) kan angripes, kan symptomer være fraværende inntil synet kan være tapt (ved kjent [juvenil artritt](#) må øyelege undersøke regelmessig).

Ledd

Nye leddsmertor med brå start og hissig forløp kan indikere [urinsyregikt](#), [reaktiv artritt](#), [septisk / infeksøs artritt](#) eller [viral artritt](#). Gradvis økning av symptomer over uker: Leddstivhet og følelsen av hevelser, særlig i fingre. Ringer passer ikke lenger, redusert gripeeve. Symptomer fra tær; “går på puter”, håndledd og ankler. Stivhet i ledd, særlig om morgenen 1-2 timer før det blir bedre (morgenstivhet). Symptomer fra kjeveledd og nakke bør etterspørres: [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#) med differensialdiagnoser.

-**Funksjonstap.** For tap av funksjon er ikke nødvendigvis antall ømme og hovne ledd avgjørende, men i større grad om det er essensielle ledd som er affisert.

-Ved [artritt-sykdom](#) undersøkes om ekstra-artikulære manifestasjoner foreligger ([øyne](#), [hud](#), [nerver](#), [lunger](#), [hjerne](#), [nyrer](#)).

Muskler

Muskelsymptomer er særlig viktig ved [myositt](#) som kan være assosiert med artritt-sykdom. Svelgevansker ([myositt](#), [non-inflammatorisk myopati](#)). Refluks ([systemisk sklerose](#), myositt). Nye smerter og uttalt muskelstivhet, mest om morgenen hos [eldre personer](#) er typisk for [polymyalgia revmatika](#). Smerter i hele kroppen helde døgnet i flere år kan være forenelig med [fibromyalgi](#).

Symptomer fra indre organer, hud og nervesystem

I [huden](#) kan [revmaknuter \(noduli\)](#) foreligge ved [revmatoid artritt](#), eksem ved [psoriasisartritt](#) og [systemiske bindevevssykdommer](#), ekkymoser ved langvarig [kortikosteroid](#) behandling eller [vaskulitt](#).

[Gastrointestinaltrakten](#) kan påvirkes av medikasjonen. [NSAIDs](#) kan gi ulcus eller perforasjoner, særlig i kombinasjon med [kortikosteroider](#). Metotreksat med kvalme, ofte dagen etter tablettinntaket.

[Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#): dyspne ved fysisk belastning, tørrhoste.

[Myokarditt](#) og kardial svikt medfører ofte perifere ødemer og dyspne.

[Nervesystemet](#) bør vurderes med tanke på symptomer på perifer- og sentral nevropati.

[Perikarditt](#): smerter øker når en ligger på ryggen, lindres i sitte-posisjon.

[Pleuritt](#): smerte ved respirasjon.

[Vaskulitt](#) (i neglesenger eller mer utbredt [revmatoid vaskulitt](#)).

[Øyne](#) og/eller munn kan være tørre sekundært [Sjøgrens syndrom](#). [Skleritt](#), [episkleritt](#), [konjunktivitt](#) ses ved [hissig revmatoid artritt](#).

Ryggsykdom

Det er viktig ut i fra sykehistorien å skille inflammatorisk ryggsmerte (se nedenfor) fra andre typer rygg-symptomer. Inflammatorisk ryggsmerte er upresis, men gir en viss mistanke om [spondyloartritt](#) som skal håndteres forskjellig fra [Isjas eller symptomer på uspesifikke ryggsmarter](#).

“Inflammatoriske rygg smerter”: Gradvis start før 40-45 års alder, varighet minst 3 måneder, bedre av fysisk aktivitet, nattlige smerter.

Inflammatorisk ryggsmerte som gir mistanke om spondyloartritt

Calin A kriterier 1977 (5 av 5: Sens 95%, Spes 85% for ankyloserende spondylitt/[Bekhterevs](#))

Debut senest ved 45 års alder

Morgenstiv minst 30 minutter

Bedring ved fysisk aktivitet

Gradvis debut

Varighet i minst 3 måneder

Sieper J kriterier 2009 (4 av 5: sens. 77%, spes. 91,7% for aksial SpA)

Debut under 40 år

Smerter om natten

Bedring ved fysisk aktivitet

Gradvis debut

Ingen bedring av hvile

Inflammatorisk ryggsmerte versus mekanisk (degenerativ) ryggsmerte ([Duba AS, 2018](#))

	Inflammatorisk ryggsmerte	Mekanisk ryggsmerte
Alder ved debut	<40 års alder	Alle aldre
Morgen-stivhet	>60 minutter	<30 minutter
Nattlige smerter	Vanlig	Fraværende
Effekt av fysisk aktivitet/trening	Bedring	Forverring

Vurder differensialdiagnoser (et utvalg)

Artritt: [Reaktiv artritt](#), [Urinsyregikt](#), [Psoriasis-leddgikt og annen artritt](#), [artrose](#), traumer, [infeksjon](#) ([septisk/infeksiøs artritt](#), [Borrelia](#)). Smertetilstand ([fibromyalgi](#) og lignende). Flere [differensialdiagnoser ved artritt og artralgi](#), vennligst les i eget kapittel

Rygg smerter: [Bekhterevs](#), [Forestiers sykdom / DISH](#) (degenerativ tilstand), [skiveprolaps med isjias](#), [uspesifikke rygg smerter](#),

Muskelsmerter: Lokalisert [myalgi](#), [fibromyalgi](#), [myositt](#), [metabolsk sykdom \(hypothyreose\)](#). Vennligst les mer om [differensialdiagnoser ved muskelsmerter i eget kapittel](#).

Litteratur

[Senthelal S, 2023](#)

10.

UNDERSØKELSE AV LEDD, RYGG OG RELEVANTE ORGANSYSTEMER (REV 010)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål REV 010. Revmatologen skal selvstendig kunne planlegge og utføre målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av ledd, rygg og andre relevante organsystemer, inkludert perifer nevrologisk undersøkelse og kartlegging av ekstraartikulære manifestasjoner.

I utredning av artritt-sykdommer gjøres først [anamnese med tanke på ledd og rygg sykdommer \(vennligst se eget kapittel\)](#).

Deretter er klinisk undersøkelse av ledd, og rygg aktuelt (vennligst se nedenfor). Både inflammatoriske [artritt-sykdommer](#), [spondyloartritter](#) kan ha manifestasjoner fra andre organsystemer som kartlegges. Slike ekstra-artikulære manifestasjoner kan omfatte [øyne](#), [hud](#), [nerver](#), [lunger](#), [hjerne](#), [nyrer](#) og perifert [nervesystem](#). Affeksjonen varierer mellom sykdommene og er beskrevet under hver enkelt diagnose.



Klinisk undersøkelse av Ledd

Artralgi, myalgi, kronisk smertesyndrom eller artritt?

-Lokalisering. Ved [leddsmerte \(artralgi\)](#) bør en først undersøke om symptomene stammer fra selve leddet eller fra muskler, [sener](#), bursa eller andre strukturer omkring.

Daktylitt og [entesitt](#) er lett å overse dersom en ikke er oppmerksom. 12 år gammel gutt med uddifferensiert [spondyloartritt](#). Illustrasjon: [Burgos-Vargas R – Pediatric rheumatology online journal \(2012\). CC BY 2.0](#)

-Symptomene gir alltid noen holdepunkter: Ved inflammatorisk [artritt](#) vil stivhet og smerter være mest fremtredende etter å ha vært i ro og bedres under fysisk aktivitet. Degenerativ leddsykdom ([artrose](#)) og sene- og myalgi/muskelsmerter medfører oftest økende smerter under aktivitet. Kroniske, generaliserte smerter i armer, ben, nakke og rygg kan være del av et smertesyndrom i form av [fibromyalgi](#). Vær oppmerksom på at

smertesyndromer opptrer oftere ved samtidig annen revmatisk sykdom. [Barn som halter](#) kan ha ulike bakenforliggende tilstander. [Juvenil artritt](#) er en av dem.

Klinisk. Ved artritt forventes fortykket, palpabel, øm leddkapsel i form av en bløt hevelse som omgir leddet. I tillegg kan en kjenne økt varme i huden over leddet. Hydrops palperes som fluktuerende væske innenfor leddkapselen. Ved artrose, tydeligst i fingerledd, palperes benet fortykkelse over DIP, PIP, CMC-1 ledd.

Å iaktta artritt er ofte lettere enn å palperer artritt. Man kjenner tegn til synovitt ved at noe føles fortykket mellom de palperende fingrene og knoklene. Derfor lønner det seg ofte å lete etter synovitt ved knokkelfremspring slik som ved MCP leddenes knokler, mediale og laterale ankel-malleoler, i sulcus nervi ulnaris (albueledd) og i recessus superior (kneledd).

Artritt

Ved mistanke om artritt kan en først om typiske kliniske kjennetegn foreligger og om disse klart kan skilles fra [degenerativ sykdom/ artrose](#) (se tabell nedenfor).

Forskjeller på artritt og artrose (tilpasset etter EULAR Textbook: Elkayam O, Rheumatology, Chapter 7):

	<u>Artritt</u>	<u>Artrose</u>
Stivhet i ledd om morgenen	Langvarig (timer)	Kortvarig (< 1 time)
Stivhet i ledd ved inaktivitet	Langvarig	Kortvarig
Økt varme over ledd	+	-
Belastningssmerte	Ja	Ja
Ledd-kapsel-hevelse	+	-
Hydrops	+++	+/-
Krepitasjon ved bevegelse	-	+++
Erythem over leddet	+/-	-
Deformitet/feilstilling	-	+/-
Instabilitet	-	+/-

Hvilke ledd som er affisert og lokalisering av artritt er av betydning både med tanke på bakenforliggende diagnose og konsekvens for fysisk funksjon. [Oligoartritt](#) i store ledd (og rygg) er mer typisk for [spondyloartritt](#) enn [reumatoid artritt](#). Ved spondyloartritt ses i blant også daktylitt der en eller flere fingre eller tær er fortykket i hele sin lengde. Også [entesopati/entesitt](#) med inflammasjonstegn ved sener (Achilles og plantar) vil styrke mistanke om spondyloartritt. [Infeksjoner](#) eller [krystallartritt](#) forårsaker oftest en brå sykdomsstart med akutt artritt, kjennetegnet ved smerte, varme og erythem over ett ledd ([monoartritt](#)). Unntaket er [bor-](#)

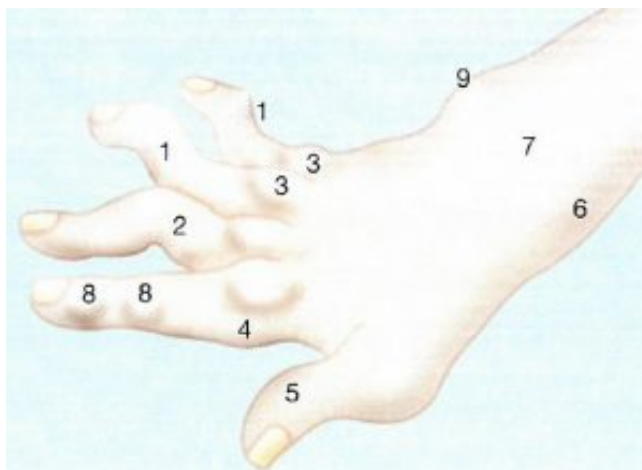
[relia-artritt](#) (oftest i ett kne) som kan være mindre hissig og [tuberkuløs artritt](#) som kan medføre stor leddskade uten så store smerter som ved annen [infeksiøs artritt](#). For nærmere kartlegging suppleres ofte den kliniske leddundersøkelsen med [ultralydundersøkelse av ledd](#).

Kliniske kjennetegn ved undersøkelse av artritt

- [Albuer](#). Artritt i albuer medfører ofte redusert ekstensjon.
- [Ankel-artritt](#) gir gjenkjennelig økt varme over leddet og hevelse. Subtalarledd-smerte ved artritt undersøkes ved at calcaneus fikseres og foten supineres. Leddaffeksjon skiller fra periartikulær hevelse, rødhet og økt varme ved [sarkoidose](#) (Löfgrens syndrom hvis også hilus-[lymfeknuter](#) er forstørret).
- [Fingre](#). Artritt i PIP ses ofte spoleformede, bløte hevelser med reduserte bevegelsesutslag ved fleksjon- og ekstensjon. Ved artritt/synovitt i MCP-leddene vil furene mellom knokkene virke utfylte, og de er tverrtrykk-ømmе. Knyttedefisitt (fingertupper kommer ikke inn mot håndflaten ved fleksjon) er også typisk.
- [Hofteledd](#) har ved redusert innad-rotasjon ved artritt, men også ved artrose.
- [Håndledd](#). En ser artritt lettest på ulna-siden. Smerter ved passiv bevegelse mot ytterstillingene og reduserte bevegelsesutslag (fleksjon, ekstensjon sammenlignes med den andre siden).
- [Skuldre](#). I skuldre er abduksjon ved passiv (legen løfter) bevegelse og utad-rotasjon redusert (undersøk med fiksert scapula). Smerter ved passiv bevegelse mot ytterstillingene.
- [Kjeveledd](#). Pasienten har redusert evne til å gape (kjeveledd).
 - Registrer avstand (mm.) mellom fortenner ved maksimal gape-evne.
 - Underkjeven devierer mot den affiserte siden ved gaping.
- [Kne-artritt \(gonartritt\)](#) gjenkjennes ved økt varme over leddet ved palpasjon og hydrops. Palper også knehasen med tanke på samtidig [Bakers cyste](#). Kneets stabilitet (sideligamenter og korsbånd) kan vurderes samtidig.
- [MTP-artritt](#) i forføtter medfører fortykket og breddeforøket forfot som er tverrtrykk-ømm. MTP-leddene kan være “nedsunket”.

Kontrakturer (manglende aktiv og passiv ekstensjon)

Ledd-deformiteter (etter langvarig sykdom) ses vanligst ved [revmatoid artritt](#). De vanligste er svanehals med hyperekstensjon i PIP og fleksjon i DIP. Knapphull i form av hyperfleksjon i PIP og ekstensjon i DIP. Ulnar deviasjon i MCP, ofte med radial deviasjon i håndledd. Z-deformitet med fleksjon i MCP1 og ekstensjon i ytterledd.



Illustrasjon: K. Toverud

- [Svanehals deformitet](#) i fingre (1 på illustrasjonen)
- [Knapphulls deformitet](#) i fingre (2 på illustrasjonen)
- [Ulnar deviasjon](#) i fingres MCP-ledd (3 på illustrasjonen)
- [Volar sublaksasjon](#) i grunnledd (4 på illustrasjonen)
- [Z-deformitet](#) (90-90 stilling, skomakertommel, 5 på illustrasjonen)
- [Radial deviasjon](#) i håndledd (6 på illustrasjonen)
- [Tendovaginitt](#) over håndledd (7 på illustrasjonen)
- [Revmaknuter / noduli](#) (8 på illustrasjonen)
- [Prominerende capitulum ulnae](#) (9 på illustrasjonen)
- [Bajonett stilling](#) i håndledd (håndrygg nedsunken i forhold til underarm)
- [Bredde-øket forfot og nedsunkne MTP-ledd](#) (trykkpunkter)

Vennligst les mer i [kapittelet om revmatoid artritt](#)

Undersøkelse av Rygg

Hos ca. 85 % som møter i en allmennpraksis på grunn av akutte [ryggsmerter](#) finner en ikke en spesifikk sykdomsårsak (*uspesifikke ryggsmerter*) ([Werner EL, 2002](#)). *Nerverots-affeksjon* utgjør 5 – 10 % av akutte ryggsmerter, oftest er nerverøttene i nivå L4, L5 eller S1 affisert.

Mindre enn 5 % av pasientene har *spesifikke ryggsmerter*, som kan tyde på inflammatorisk ryggsmerte (se nedenfor) ved [spondyloartritt](#) eller nerverotkompresjon med isjas eller cauda equina-syndrom. Imidlertid er bare ca. 1 % av dem med akutte ryggsmerter alvorlig underliggende patologi.

Varselfaktorer/Røde flagg. Risikofaktorer for komplikasjoner

- Alder *under* 20 år eller *over* 55 år som får ryggsmarter for første gang, eller opplever smertene vesentlig annerledes enn tidligere episoder.
- Konstante smerter over tid og som ikke avtar i hvile.
- Generell sykdomsfølelse og dårlig allmenntilstand.
- Traume, svulst eller bruk av [steroider](#), immunosuppressive legemidler ([DMARDs](#), [biologiske](#)) eller stoffmisbruk i sykehistorien.
- Utbredte neurologiske utfall.
- Deformitet i ryggøylen.
- Uttalt morgenstivhet som varer over en time og/eller høy senkningsreaksjon (SR).

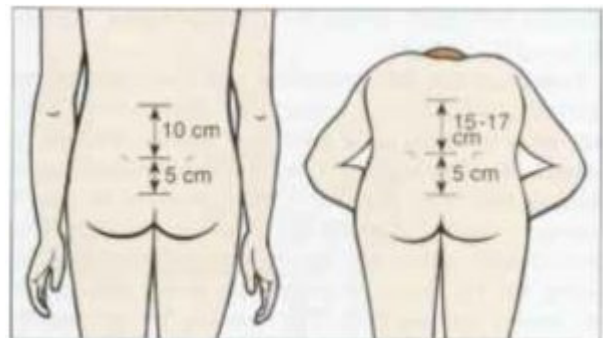


[Lærum E, Tidsskr nor lægefor, 2010](#)

Klinisk undersøkelse av nakke og rygg

Før undersøkelsen gjøres en [måltrettet anamnese for å kartlegge ev. inflammatorisk ryggsmerte \(vennligst se eget kapittel\)](#).

Observasjon Pasientens gange, bevegelser og ryggens form observeres. Inspiser nakken og ryggens naturlige krumninger: Cervikal lordose, thorakal kyfose, lumbal lordose er normalt. Skoliose? Tegn til pareser (drop-fot, muskelatrofi, hæl- og tå-ganger svikter) vurderes. Columnas krumninger med eventuell avflatning av lumbalcolumnas naturlige lordose eller avvergeskoliose registreres. Påfallende mye nakkefett ses ved [kortikosteroid](#) bivirkning eller ved Cushing syndrom (kortisol overproduksjon).



Palpasjon. Smerte eller påfallende ømhet ved lett eller moderat trykk kan definere “tenderpoints” i muskler og senefester, slik en ser ved [fibromyalgi](#) og [regionale smertetilstander](#). Redusert muskelstyrke i nakken ved [myositt](#) eller [non-inflammatorisk myopati](#) kan medføre “drop-head” eller annen svakhet i nakkemusklene.

Måling av bevegelse

Cervical-columna skal normalt ha følgende bevegelse: 55° ekstensjon, 45° fleksjon forover, 70° rotasjon og 45° lateral fleksjon, men med store normal-variasjoner. Reduserte utslag skyldes oftest [myalgi](#), men også degenerative forandringer/spondylose, [DISH](#) og artritt ([revmatoid artritt](#), [JIA](#), særlig [polyartikulær type](#)) kan foreligge.

Th-L columna. Ved mistanke om ryggsykdom, særlig inflammatorisk ryggsykdom ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#), bør columnas ekstensjon (spondylometri), så lenderyggens fleksjon (Schobers test) og sist columnas fleksjon (spondylometri) og thoraks-ekskursjon måles. Det første tegnet spondylitt er ofte redusert sidebevegelighet av lumbal-columna med noe senere avflatning av dennes naturlige lordose. Kvinner kan imidlertid bevare lenderyggens krumninger i lang tid. Dernest reduseres columnas ekstensjon (målt med spondylometri), så lenderyggens fleksjon (Schobers test, se illustrasjon) og sist columnas fleksjon (spondylometri) og thoraks-ekskursjon. Totalbevegeligheten av columna med fleksjon og ekstensjon fra L5 til C7 (vertebra prominens) måles med spondylometer. [Litteratur: Spallek M, 2007 \(yrkesmedisin: undersøkelse av nakke, skuldre rygg\).](#)

- **Finger-gulv avstand.** Pasienten bøyer seg langsomt framover og undersøkeren registrerer avstand i cm fra fingertuppene til gulvet.
- **Occiput-vegg-avstand** måles når pasienten står med hæler og rygg helt inntil en vegg. Ved økt thorakal kyfose når ikke occiput inn til veggen som forventet. Ved patologisk økt occiput-vegg kan avstand mellom øret (tragus) og vegg registreres for å kunne følge opp ev. progresjon over tid.
- **Lasegues test.** Undersøker løfter pasientens ben gradvis med stakt kne. Testen er positiv dersom den utløser utstrålende smerter distalt for kneet ved elevasjon under ca. 60°. Testen er krysset positiv ved utstrålende smerter til motsatt ben. Positiv test indikerer nerverotaffeksjon (L5-S1).
- **Nevrologiske utfall** er beskrevet i [egget kapittel om rygg- og nakkesmerte, isjas og prolaps](#).
- **Schobers test** måler ved lumbalfleksjon. Det merkes av med penn over interspinalrommet mellom L5 og S1 og 10 cm kranialt for denne. Pasienten bøyer seg maksimalt (flekterer ryggen). Avstanden mellom de to merkene skal normalt øke med minst 5 cm.
- **Sidebevegelighet / lateralfleksjon** måles ved at pasienten står i balanse og bøyer så overkroppen til siden. Bevegeligheten observeres eller måles. Det er normalt at pasienten kan føre fingrene ned langs yttersiden av benet til knehøyde. Lateralfleksjonen kan måles ved avstanden mellom fingertupp og gulv.
- **Sykdomsutviklingen** kan følges med Schobers test, lumbal sidebevegelighet, spondylometri og måling av kroppshøyde som også angir grad av kyfosing eller fleksjonskontrakturer i hofter og knær.
- **Thoraks-ekskursjon.** Bevegeligheten av thoraks måles med thoraks-ekskursjon over 4. interkostalrom. Målebånd plasseres under mamma hos kvinner og ved mamillen hos menn. Pasienten kan med fordel legge hendene på bakhodet. Deretter puster pasienten helt ut og en måler rundt horisontalplanet. Deretter puster pasienten inn

alt han/hun kan og en måler igjen. Forskjeller i omkrets på inn og utpust mindre enn 7 cm kan være tegn på patologisk/reduert thoraks bevegelighet.

Undersøkelse av Muskulatur

Observasjon. Muskulaturen inspiseres for å avdekke muskelatrofi (inaktivitet, [nevropati](#), [myopati](#), [myositt](#)), hypertrofi (myopati, trening, hormoninntak), fascikulasjoner eller asymmetrisk fordeling (nevrogen sykdom).

Palpasjon av muskulatur kan si noe om økt muskeltonus, men betydningen er usikker. Imidlertid kan tegn til kronisk og generalisert smerte indikere et smertesyndrom som [fibromyalgi](#) eller annen [non-inflammatorisk smerte](#). Ved [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) er muskulaturen vanligvis normal ved klinisk undersøkelse. Økt varme eller påfallende kulde i huden over muskler kan indikere henholdsvis [inflammasjon](#), infeksjon eller redusert blodsirkulasjon ([iskemi](#)) ved nedsatt temperatur. Hevelser kan være fluktuerende ved abscesser, cyster og andre væskeansamlinger. Muskeltonus, spasmer og fascikulasjoner kan indikere [non-inflammatorisk myopati](#). I noen tilfeller påvises krepitasjoner over sener ved [tendinit](#). Ved [myositt](#) er proksimal kraftsvikt og atrofi vanligst.

Enkle tester av muskelkraft kan innebære at pasienten reiser seg fra stolen uten å bruke armstøtter, reiser seg fra huk-sittende eller løfter begge armer mot tyngdekraften og over hodet. Nakken kan skyves fremover og bakover mot moderat motstand.

Nevrologisk vurdering

Orienterende nevrologisk undersøkelse er aktuelt ved rygg- og nakkesymptomer. En vurderer åpenbare tegn til nerverots-affeksjon med [nevrogene utfall](#) og [isjas](#). Ved artritt-sykdommer kan det perifere nervesystemet angripes, oftest i form av mononevritt, sjeldnere [polynevropati](#).

Nevrologisk: Undersøkelse av kraft, reflekser og sensibilitet kan gjennomføres ved at pasienten går på tå (nerverot S1), på hælene (L5) og sitter på huk (L3, L4), og ved undersøkelse av akillessene-refleks (S1) og patellarsene-refleks (L3, L4), samt lett berøring medialt (L4), over fottrygg (L5) og lateralt (S1) på føttene (Referanse: [Lærum E, Tidsskr nor lægefor, 2010](#)). Ved Lasegues test undersøkes ved at pasientens ben gradvis eleveres med

stakt kne. Testen er positiv dersom den utløser utstrålende smerter distalt for kneet ved elevasjon under ca. 60° (L5-S1). Nevrologiske utfall er også beskrevet i [eget kapittel om rygg- og nakkesmerter, isjas og prolaps](#).

- Beskrivelse av revmatologisk anamnese og klinisk undersøkelse er også å finne i [kapittelet om utredning, behandling og oppfølging](#).
- [Vennligst se også eget kapittel om Rygg- og nakkesmerter, prolaps og isjas](#).
- Generelt er [nevrologiske manifestasjoner ved revmatisk sykdom også beskrevet i eget kapittel](#).

Undersøkelse av andre organsystemer

Hud. [Hud-manifestasjoner](#) kan være viktige holdepunkter for diagnostisering av artritt-sykdommer. Psoriasis kan indikere [psoriasis-artritt](#) og må ved suspekt anamnese undersøkes både i hud, hårbunn og negler. [Revmaknuter/noduli](#) ses ved seropositiv (RF/CCP) [revmatoid artritt](#). Disse er oftest lokalisert på strekkside av albue (se foto), fingre og i lungevev. [Metotreksat](#) kan øke antallet revmatoide knuter. Ved aktiv revmatoid artritt kan små eller større vaskulitt-sår oppstå. Ekkymoser ses som hematomer under huden ved langvarig behandling med [kortikosteroider](#). Ved [systemisk lupus \(SLE\)](#) gir typiske hudforandringer ofte mistanke om sykdommen. De varierer fra sommerfugleksantem til generalisert utslett og er ofte forbundet med artritt i fingerladd. Håravfall / alopeci kan også være suspekt på lupus. Det kan ses store feilstillinger etter flere års sykdom, men med lite eller ingen radiologiske usurer. Sprukken hud på fingre kan være tegn på “mekanikerhender” som ses ved [antisyntetase syndromet](#) der artritt også er en vanlig komponent. Ved [vaskulitt](#) blir hudmanifestasjoner stående i mer enn 24 timer og kan være ledsaget av blødninger eller nekroser. [Symptomer fra huden ved revmatiske sykdommer er beskrevet i eget kapittel](#).



RA. Revmaknuter (noduli) distalt for begge albuers ekstensorside. Illustrasjon: [Jagadeesan S, Shenoy P, 2017. CC BY-NC-SA 3.0](#).

Lunger. [Lunge-manifestasjoner](#). Ved [revmatoid artritt](#) påvises [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#) sjelden klinisk, men hos opp til 80% har tegn på lungemanifestasjon ved lungebiopsi og hos 50% ved CT. Årsaken kan være at lunge-manifestasjonene oftest er asymptomatiske og bare ca. 5% påvises ved konvensjonell røntgen thoraks ([Ascherman DP, 2010](#)). I tillegg ses [pleuritt og pleuravæske](#) ved høy sykdomsaktivitet hos noen. Påfallende lunge-manifestasjoner bør likevel gjøre at en tenker på annen inflammatorisk sykdom i ledd og lunger, inklusiv, [sarkoidose](#) og systemiske bindevevssykdommer ([antisyntetase syndromet](#), [myositt](#),

[systemisk sklerose, SLE](#)) og [ANCA-assosiert vaskulitt](#). Auskultasjon: Smerter og redusert respirasjonslyd. Høytstående lungegrense ved perkusjon: [Pleuravæske/pleuritt](#). Krepitasjoner ved [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#). Vennligst les om [lungeforandringer ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Ved [revmatoid artritt](#) overses tilfeller av sykdomsrelaterte relaterte [lunge-manifestasjoner](#). Også behandling med [metotreksat](#), [leflunomid](#) og [TNF-hemmere](#) kan forårsake interstitiell lungesykdom (ILD)

[Hjerte-manifestasjoner](#) kan omfatte [perikarditt](#) som forekommer ved aktiv [revmatoid artritt](#), [Stills sykdom](#) og ved [systemiske bindevevssykdommer](#), særlig [SLE](#). [Koronarsykdom](#) blant yngre kan indikere vaskulitt i koronararterier ([Kawasaki](#) hos barn, [Takayasus arteritt](#) blant unge kvinner), hos eldre er økt forekomst av tidlig [aterosklerose](#) en risiko ved alle kroniske inflammatoriske sykdommer. [Perikardvæske/perikarditt](#) ses ved både artritt- og [systemiske bindevevssykdommer](#). Auskultasjon: Regelmessig rytme, ingen gnidingslyder ([perikarditt](#)). Bilyder ([endokarditt](#), annen klaffe-patologi). Perifer puls og blodtrykk. Kardiale manifestasjoner er beskrevet i [eget kapittel om hjertet og revmatisk sykdom](#).

[Øyet og syn](#). Øye-manifestasjoner ses ved [revmatoid artritt](#) i form av [episkleritt og skleritt](#), særlig ved høy, ukontrollert sykdomsaktivitet. Skleritt truer synet og skal behandles av øyelege. Også ved [ANCA-vaskulitt](#) er øyemanifestasjoner vanlig. Sicca / tørrhet ses ved sekundært [Sjögrens syndrom](#). Vennligst les om [øye-manifestasjoner ved revmatiske sykdommer i eget kapittel](#).

[Gastrointestinalt](#). Mage-tarm manifestasjoner kan omfatte kronisk diare og artritt må lede tanken inn mot [inflammatorisk tarmsykdom](#) (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom). Økt forekomst ved [spondyloartritt](#). [Reaktiv artritt](#) kan også debutere etter gastrointestinal [infeksjon](#). [Cøliaki](#) kan ha diffuse gastro-intestinale symptomer, malabsorpsjon og ledd-symptomer. Både [Whipples sykdom](#) og [amyloidose](#) preges også av kronisk tarmsykdom med malabsorpsjon. [Gastrointestinal manifestasjon ved revmatisk sykdom er beskrevet i eget kapittel](#)

Litteratur

[Vilella CR, 2020](#)

11.

ULTRALYDUNDERSØKELSE AV LEDD, SENER OG TILGRESENDE STRUKTURER (REV 011)

Ultralyd av ledd og sener

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 011](#). revmatologen skal selvstendig kunne utføre ultralydundersøkelse av ledd, sener og tilgrensende strukturer med standardprosjeksjoner. Selvstendig kunne vurdere inflammatoriske, degenerative og andre strukturelle forandringer.

Ultralyd av ledd er en essensiell ferdighet for spesialistkandidater i revmatologi. Den gir forbedret diagnostisk presisjon, mulighet for økt kostnadseffektivitet og bedre pasienttilfredshet. Å tilegne seg kompetanse i ultralydundersøkelser er derfor avgjørende for å tilby moderne og effektiv revmatologisk omsorg.

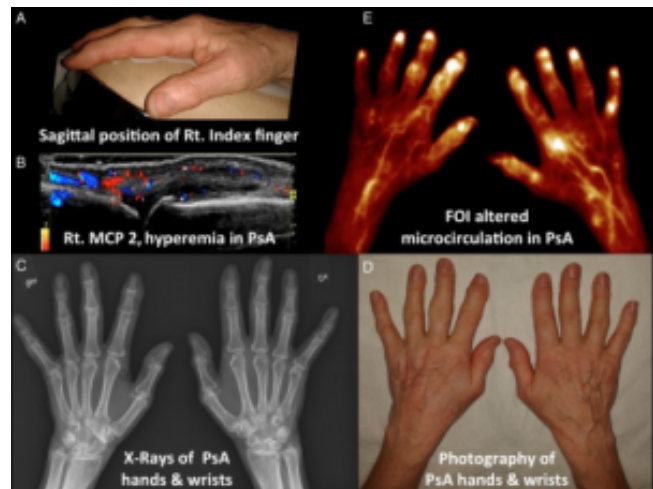
Ultralydundersøkelser tilbyr en rekke fordeler sammenlignet med tradisjonelle metoder. Denne teksten gir en forklaring av prinsippene bak ultralydundersøkelser og dens bruk i revmatologi.

Definisjon

Hvordan ultralyd fungerer:

Ultralydundersøkelse benytter høyfrekvente lydbølger som reflekteres av vev. Lydbølgene beveger seg med forskjellig hastighet og penetrasjon i ulike medier, noe som danner grunnlaget for visualisering.

- **Væske:** Reflekterer lite lydbølger og fremstår som svart (an-hypoekkoget) på bildet.
- **Vev:** Viser ulik grad av gråtone på bildet, avhengig av ekkogenitet (evne til å reflektere lydbølger).
- **Skjelett og luft:** Reflekterer nesten 100% av lydbølgene og fremstår som hvite (hyper-ekkoget) strukturer.



[Psoriasisartritt](#) med aktiv [artritt](#) mest i MCP2 høyre side. Ultralyd med Doppler (B) viser tegn til økt blodsirkulasjon (rød farge) som korresponderer med termografi (E), røntgen (C) og klinisk bilde (D). Illustrasjon; [Kisten Y, Györi N, Af Klint E, Rezaei H, Levitsky A, Karlsson A, van Vollenhoven R – RMD open \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

For å hindre luft mellom probe og vevsoverflate, brukes en gel for å sikre god kontakt.

Ultralydapparatet

Et ultralydapparat har en transducer (probe) som både sender og mottar ultralyd. Proben kan sende signaler i ulike frekvenser.:

- **Lav frekvens (3-5 MHz):** Trenger dypt inn i vevet og brukes ved undersøkelse av hofter og andre dypere strukturer.
- **Høy frekvens (10-18 MHz):** Gir bedre oppløsning og brukes ved undersøkelse av overfladiske strukturer som sener, slimposer, små ledd og overfladiske arterier.

De mottatte signalene omformes til elektriske impulser via [piezoelektriske krystaller](#) i proben. Disse impulsene konverteres deretter til bilder på en PC-skjerm. Bildet projiseres 90 grader på proben.

Terminologi	Forklaring
Probe	Enheten som beveges på pasienten og som sender og mottar ultralydsignaler. Vanlige posisjoner er lengdesnitt og tverrsnitt, samt dynamisk undersøkelse der en flytter eller vinkler proben over vevet.
Frekvens	Hastigheten på ultralydbølgene. Frekvensen måles i antall svingninger per sekund. 3-5MHz brukes ved dyp scanning, 8-18 MHz overfladisk
Fokus	Ultralydapparatet kan stilles inn til å gi skarpest mulig bilde i bestemte dybder. Autofokus finnes på noen apparater.
Gain	Styrken på signalet som sendes
B-mode /Grey scale	Står for "brightness mode" og viser forskjellige gråtoner. B mode innstilles etter ønsket dybde, frekvens, gain og fokus (hvis ikke autofokus)
Anekkkoisk	Ingen bølger reflekteres, alt er sort (væske)
Hypoekkoisk	Grå-skala mellom anekkoisk og hyperekkkoisk kan skille ulike strukturer (muskler, sener, synovitt)
Hyperekkkoisk	Det meste eller alle bølger blir reflektert og strukturen fremstår som nesten helt hvit (luft eller bensubstans).
Doppler, color-Doppler, Power-Doppler	Teknikk som utnytter endring mellom den sendte og mottatte frekvensen når partikler (erytrocytter i blodet) beveger seg. Doppler viser retningen og hastigheten av blodstrømmen. Color Doppler viser retningen, ofte rødt mot hjertet og blått fra hjertet. Power Doppler vurderer amplituden av de reflekterte bølgene ved ulike fargekoder (rødt-gult-hvitt)
Artefakter	<p>Skygge ses under hyperekkogen struktur, for eksempel kalk/kalsinose.</p> <p>Forsterkning (enhancement) ses under hypoekkoogene strukturer fordi bølgene er blitt mindre absorbert enn i tilgrensende vev.</p> <p>Speckle er de mange punktene en ser spredt over hele bildet. De skyldes interferens.</p> <p>Anisotropi oppstår når proben ikke er 90 grader over strukturen. Bølgene reflekteres da ikke tilbake til proben. Sener og lignende kan feilaktig fremstå som anekkoiske.</p> <p>Kantskygge oppstår bak kanten av cyster fordi bølgene treffer kurvaturen tangensialt og spres, slik at energi tapes.</p> <p>Reverberation/speiling er speiling av høyekkoogene overflater. Det ses artefakt med langsgående parallelle linjer. Disse kan feiltolkes som reelle strukturer.</p> <p>Blooming kan ses ved Doppler-undersøkelse ved for sterk "gain". Farge ses utenfor blodårer.</p>

Ultralyd i revmatologi:

Muskel-skjelett-ultralydundersøkelser er rutinemessig ved mange revmatiske sykdommer ([Hammer HB, 2012](#); [Iagnocco A, 2011](#)). Ultralyd gir en unik mulighet til å:

- Undersøke innside av ledd og tilgrensende strukturer
- Gjennomføre undersøkelsen som del av en klinisk vurdering

Fordeler med ultralydundersøkelser:

- **Rimelig:** Sammenlignet med MR-undersøkelser
- **Tilgjengelig:** Rask og enkel tilgang
- **Uten stråling:** Ingen risiko forbundet med ioniserende stråling

Ulemper med ultralydundersøkelser:

- **Subjektiv tolkning:** Bildene kan tolkes ulikt avhengig av undersøkerens erfaring
- **Tidkrevende:** Undersøkelsen kan ta noe tid.

For å redusere feilkilder:

- **Standardiserte undersøkelser:** Utarbeidet for å sikre enhetlig undersøkelsesprosedyre ([Möller I, 2017](#)).
- **Skåringssystemer:** Gir objektive målinger for å sammenligne funn ([Sande NK, 2021](#)).

Effektiv tidsbruk:

Undersøkelsestiden kan til dels kompenseres ved å:

- Innhente supplerende pasientinformasjon under undersøkelsen
- Begrense undersøkelsen til relevante områder med symptomer eller forventede forandringer

Ultralyd-teknikken er en dynamisk undersøkelse med grå-skala/B-mode og Doppler teknikk. Sist nevnte viser blodsirkulasjonen som typisk er økt ved [synovitt/artritt](#). Ultralyd er også et nyttig hjelpemiddel ved målrettet [leddpunksjon og injeksjoner i ledd](#), seneskjeder og bursa.

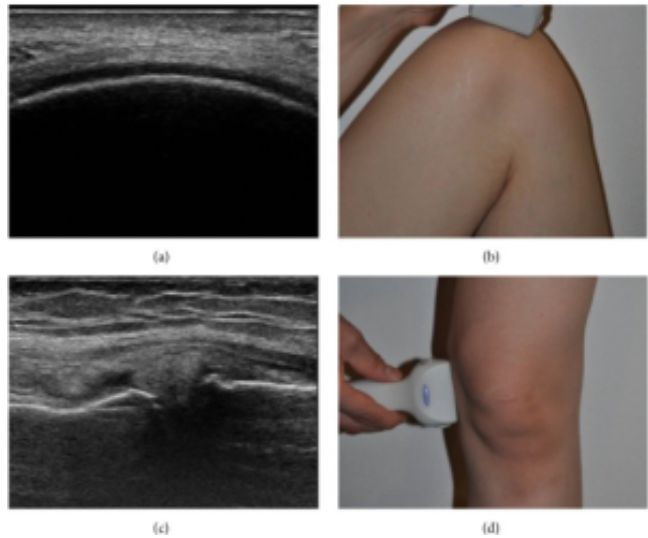
Undersøkelse av ulike ledd og annet vev

Kneledd.

Ultralydundersøkelse av kneledd er en viktig del av den kliniske vurderingen hos pasienter med knesmerter og mistanke om leddlidelse.

Anterior undersøkelse:

- **Quadricepssenen:** Pasienten ligger flatt med en pute under kneet i 20-30 graders fleksjon. Proben holdes longitudinalt (sagittalplan) fra patellas øvre kant for å vurdere:
 - Skader på quadricepssenen
 - Patologisk hydrops i suprapatellar resess
 - Lav bruskhøyde og osteofytter ved artrose
 - Ultralydmønster ved urinsyregikt eller pyrofosfatartritt/kondrokalsinose
 - Prepatellar bursitt
- **Patellarsenen:** Vurderes longitudinalt og transversalt over patella og distalt ned til festet i tibia. Man ser etter:
 - Pretalellar bursitt
 - Infrapatellart ses Hoffas fettpute (fysiologisk)
 - Eventuell patologisk væske i infrapatellar bursa/bursitt



(a) Brusktykkelse på mediale femur epikondyl (c) Dislokalisasjon av mediale menisk. Illustrasjon: [Kijima H, Yamada S, Nozaka K, Saito H, Shimada Y – Advances in orthopedics \(2015\). CC-BY 4.0](#)

Medial undersøkelse:

- Kneet flekteres 20-30 grader.
- Proben holdes longitudinalt for å vurdere:
 - Kollateralligamentet
 - Mediale menisk
 - Pes anserinus (sartorius, gracilis og semitendinosus-senene) ned til festet i tibia
- Man observerer:
 - Fissurer i menisken eller dislosering
 - Tilstanden til kollateralligamentet

Lateral undersøkelse:

- Kneet flekteres 20-30 grader og innadroteres.
- Proben holdes longitudinalt for å vurdere:
 - Iliotibiale bånd

- Lateral menisk (som en trekant i leddspalten)
- I ekstensjon:
 - Kollateralligament
 - Popliteussenen
 - Biceps femoris-senen (ved transversalt snitt)
- Man observerer:
 - Rupturer i kollaterale ligament
 - Inflammasjon iliotibialt lateralt ved kneet (runners knee)
 - Patologisk hydrops i kneleddet

Posterior undersøkelse:

- Pasienten ligger på magen eller siden med ekstendert kne.
- Transversal undersøkelse:
 - Sartoriusmuskel, gracilis- og semitendinosussener
 - Bursa mellom semimembranosus-senen medialt og det mediale hodet av gastronemius lateralt
 - Arteria poplitea (pulserende i dypet)
 - Poplitea venen (komprimerbar) ved bruk av color/power Doppler
 - Tibialis nerven (superficielt)
- Longitudinalt snitt:
 - Bakers cyste i knehasen medialt
- Man observerer:
 - Bakers cyste

Generelle observasjoner:

- Venen kollapser ved elevert ben.
- Ultralydundersøkelsen kan gi detaljert informasjon om:
 - Skader på leddbrusk, sener og leddbånd
 - Betennelse i ledd og omkringliggende strukturer
 - Ansamlinger av væske i ledd og bursae
 - Benforandringer ved artrose og andre lidelser

Vennligst les mer om ultralydundersøkelse av kneet på [European Society of MusculoSkeletal Radiology](#) og [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(kne\)](#)

Albue.

Observer: hydrops, synovitt, erosjoner, entesopati, bicepsseneruptur, bursitt og kompresjon/entrapment ved nervus ulnaris.

- Vennligst se [European Society of MusculoSkeletal Radiology \(albue\)](#) og [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(albue\)](#). Albuen utsettes ofte for overbelastning, skade og artritt.

Ankel og fot.

Observer: synovitt-tegn i ledd og langs sener, artrose, bursitt, urinsyregikt (dobbeltkontur, erosjoner ofte i MTP-1), entesitt (Akillen).

- Vennligst se [European Society of MusculoSkeletal Radiology \(ankel\)](#) og [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(ankel og fot\)](#).

Barnerevmatologi.

Ultralydundersøkelse kan lett aksepteres av barn og [benyttes i stor grad i barnerevmatologi \(Sande NK, 2021\)](#). Kunnskap om og praktisk bruk av ultralyd kreves nå ved [spesialistutdanningen i revmatologi](#).

Observer: ulikheter i barn og voksnes skjelett i form av mye brus, ufullstendig forbening, vekstsoner og fysiologisk mye vaskularisering. Synovitt og hydroks skiller fra fysiologiske prosesser.

Blodårer.

- Ved utredning av [temporalis arteritt](#) kan [Doppler undersøkelse av temporalis arterien](#) vise tegn på inflammasjon i karvegg (“halo”) og gi sterkt mistanke om sykdommen.
- **Observer** også veggtykkelse (intima/media), kompresjonstegn, aterosklerose.
- Metoden kan også veilede kirurgen til å ta biopsi av affisert arterie.
- Også større arterier affiseres hos en stor andel.
- Vennligst les om ultralyd av [blodårer i EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(blodårer\)](#).

Hofteledd.

Observer: synovitt, trochanter- og iliopsoas-bursitt, nekrose i femurhodet, pyrofosfatartritt/kondrokalsinose.

- Vennligst se [European Society of MusculoSkeletal Radiology \(hofte\)](#) og [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(hofte\)](#).

Hånd og håndledd.

Observer: [artritt med synovitt](#), hydroks og/eller usurer, [tendinit \(deQuervain\)](#), tenosynovitt, peritendinit, kompresjon av nervus medianus ([canalis carpi/karpaltunnel syndrom](#)) og ulnaris, [artrose](#) (ofte CMC-1).

- [European Society of MusculoSkeletal Radiology \(håndledd\)](#)

- [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(håndledd og hånd\)](#).

Perifere nerver.

- Ultralydundersøkelse av nerver er beskrevet i [EULAR sonoatlas \(perifere nerver\)](#).

Skulder.

Pasienten undersøkes best sittende med bar overkropp på en stol som kan roteres.

Observer: impingemet, hydrops, synovitt, artritt, kalsinose, bursitt, acromioclavikulærledd-cyste, rotator cuff patologi, seneruptur.

- For videre informasjon om skulder vises til [European Society of MusculoSkeletal Radiology](#) og [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(skulder\)](#).

Spyttkjertler.

Undersøkelse av glandula parotis og submandibularis.

Observer: bilaterale inhomogene forandringer ved [Sjögrens syndrom](#), lymfeknuter og andre oppfylninger i kjertlene (lymfeknuter i gl. submandibularis må utredes nærmere).

- Se nærmere i [EULAR ultralyd scanning guide/sonoatlas \(spyttkjertler\)](#).

[Noen praktiske råd ved bruk av ultralyd](#) (Referanse: Ultralyd, Kompendium i revmatologi 9. utgave kapittel ved Øyvind Midtvedt)

- Ha optimale forhold med mørk belysning og god sittestilling.
- Bruk gel og hold proben med stø hånd.
- Ikke trykk proben for hardt ned mot underlaget (presser bort væske).
- Unngå artefakter- viktig å undersøke objekter fra flere sider og vinkler.
- Lær deg de ulike plan (transversalt, longitudinelt m.m.).
- Begynn med kneledd.
- Høy frekvens ved overfladisk beliggenhet (10-12 MHz ved finger/håndledd).
- Lav frekvens ved dyp beliggenhet (5 MHz ved hofteldd).
- Gain: Regulerer den samlede forsterkningen av det mottatte UL- signalet (bildet blir lysere eller mørkere).

- TGC: Time- gain- compensation, flere knapper som regulerer forsterkninger i forskjellige dybder i vevet. Disse 8-12 knappene bør stå i midten eller i en myk kurve.

Injeksjonsteknikk med ultralyd

Ultralydveiledning har forbedret injeksjonsbehandlinger innen revmatologi og ortopedi betydelig. Den kan sørge for at nålen er plassert i riktig område, noe som kan øke effektiviteten og redusere risikoen for komplikasjoner.

Hvordan foregår en ultralydveiledet injeksjon?

1. **Forberedelse:** Pasienten legges i en komfortabel stilling. Behandleren rengjør injeksjonsstedet og bedøver huden.
2. **Ultralydundersøkelse:** Behandleren bruker en ultralydprobe for å lokalisere målområdet.
3. **Nåleplassering:** Behandleren setter inn nålen under ultralydveiledning, og sikrer at den er plassert riktig i målområdet.
4. **Injeksjon:** Medisinen injiseres sakte og nøyaktig.
5. **Avslutning:** Nålen trekkes ut, og injeksjonsstedet dekkes med et plaster.

Ultralydveiledning kan brukes til å sette injeksjoner i:

- **Ledd:** Kne, hofte, skulder, albue, håndledd, fingre og tær
- **Sener og leddbånd:** Ankelbånd, korsbånd, akillessene, etc.
- **Muskler:** Triggerpunkter, muskelspasmer
- **Bursae:** Smertefulle væskeansamlinger i leddområder

Vennligst se også [prosedyrer fra Norsk Revmatologisk Forening](#)

Retningslinjer

EULAR: standardiserte prosedyrer for lagring av pasienten og leddundersøkelser er utarbeidet av EULAR i 2017 ([Möller I, 2017](#)).

EULAR: I 2001 publiserte EULAR retningslinjer for standard undersøkelser av ledd og periartikulære

strukturer ([Backhaus M, 2001](#)). Denne er oppdatert med [Møller I, 2017 \(EULAR anbefalinger\)](#) og [EULAR Ultralyd scanning guide/atlas](#) (Møller I).

OMERACT: I 2005 kom OMERACT konsensus definisjoner for patologiske lesjoner observert med ultralyd ved RA ([Wakefield RJ, 2005](#)).

Litteratur

[EULAR Ultralyd scanning guide/atlas](#)

[Sande NK, 2021](#) (UL scoringssystem JIA)

[do Prado AD, 2018](#)

[Amorese-O'Connel L, 2015](#)

[Rizzo C, 2013](#) (RA)

12.

LEDDVÆSKE: PRØVETAKING OG MIKROSKOPERING, LEDDVÆSKEDIAGNOSTIKK, LEDDVÆSKE VED KRYSTALLARTRITT (REV 012, REV 069)

Leddvæske -Prøvetaking og Mikroskopering

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 012](#). Revmatologen skal beherske aspirasjon og videre diagnostikk av leddvæske, herunder selvstendig kunne mikroskopere og vurdere tilstedeværelse av celler og krystaller. Selvstendig kunne sikre adekvat prøvetaking for mikrobiologisk undersøkelse.

[Læringsmål REV 069](#). Revmatologen skal beherske utførelse av mikroskopi av leddvæske med tanke på undersøkelse for urinsyrekrystaller og kondrokalsinose-krystaller.

Prosedyrekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet leddpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). Leddvæskeundersøkelse i polarisert lys: [NXFT05](#)

[Læringsmål REV 012](#)

Hensikten med [leddpunksjon og aspirasjon](#) av leddvæske er diagnostisering, men også avlastning av et ledd som står under trykk. Leddvæskediagnostikk er obligatorisk ved mistanke om [infeksiøs/septisk artritt](#) (dyrkning, polymerase chain reaction/PCR og celledelling) og ikke-diagnostiserte [kry-](#)

[tall-artritter](#) ved hjelp av dobbeltbrytende krystaller i polarisasjonsmikroskop (se REV 069 nedenfor), men har ellers liten verdi. Diagnostisk vurderes aspirert leddvæske umiddelbart i forhold til viskositet og farge. Lav viskositet (som vann) er å forvente ved artritt, mens seig væske ses ved [artrose](#).

[Inspeksjon av leddvæske](#)

- [Blodig leddvæske](#) ses etter skader, men også ved [pigmentert villonodulær synovitt](#), [blodsykdommer](#), [antikoagulantia](#) og [malignitet](#)
- [Artritt-leddvæske](#) er vanligvis litt blakket (uklar).
- [Artrose](#) har typisk seig, gul og klar leddvæske.
- [Septisk / infeksiøs artritt](#) og [krystallartitt](#) ([urinsyregikt](#), [kondrokalsinose/pyrofosfat-artritt](#)) kjennetegnes ved strekt blakket, gul -hvit væske.



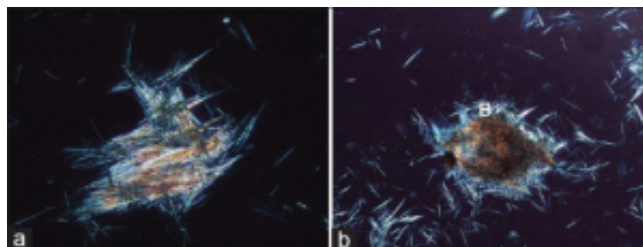
Blakket, gul-hvit leddvæske fra et kjeveledd ved [septisk artritt](#). Illustrasjon: [Sung-Won Yang, Jin-Yong Cho, Hyeon-Min Kim](#). CC BY-NC4.0

Leddvæskeanalyser (Horowitz DL et al, 2011)							
Artritt-diagnose	Farge	Transparens	Viskositet	Leukocytter pr mm ³	Polymorfo-nukleære celler, antall (%)	Gram-farging	Dy
Normal	Klar/ strå-gul	Transparent	Høy	<200	<25	Negativ	Ne
Non-inflammatorisk	Strå-gul	Transparent	Høy/seig	200-2.000	<25	Negativ	Ne
Inflammatorisk krystall-artritt	gul	Blakket	Lav/tynn	2.000-100.000	>50	Negativ	Ne
Inflammatorisk non-krystallisk	Gul	Blakket	Lav	3.000-100.000	>50	Negativ	Ne
Infeksiøs: Borrelia	Gul	Blaket	Lav	3.000-100.000 (gj.snitt 25.000)	>50	Negativ	Ne
Infeksiøs: Gonokokker	Gul	Blakket/ ugjennomsiktig	Lav	34.000-68.000	>75	Variabel (<50%)	Po (25
Infeksiøs: Non-gonokokk	Gul-grønn	Ugjennomsiktig	Veldig lav	>50.000 (>100.000 er mer spesifikk)	>75	Positiv (60-80%)	Po (>

Leddvæskediagnostikk ved krystallartritt

[Læringsmål REV 069.](#)

Undersøkelse av krystaller i leddvæske er imidlertid en billig og nyttig metode for diagnostikk av [urinsyregikt](#) (urinsyrekrySTALLER) og [pyrofosfat-artritt / kondrokalsinose / pseudogikt](#) (pyrofosfatkrystaller). Under mikroskop med fasekontrast eller polarisasjons-filter påvises krystaller. UrinsyrekrySTALLER ved urinsyregikt (urica) kan ut i fra form og reflekser skilles fra pyrofosfat ved pyrofosfat-artritt.

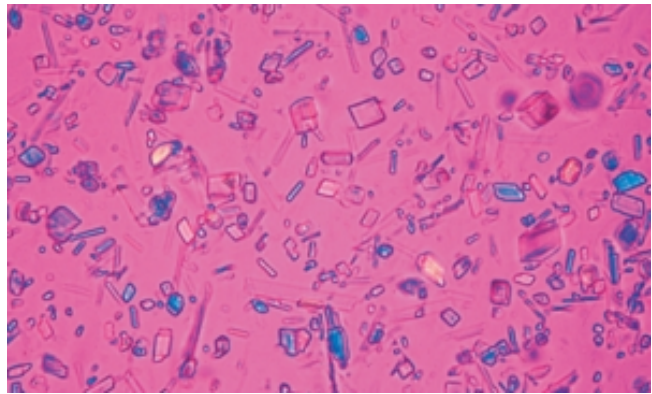


[Urinsyregikt](#): Nålfornede krystaller fra tofus. Illustrasjon: [Verma S, Bhargav P, Toprani T, Shah V – Indian journal of dermatology \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Leddvæske-mikroskopi med polarisasjonsfilter

Historie. McCarty og kolleger innførte leddvæskeundersøkelse med polarisert lys i 1969, og metoden har holdt seg som “gullstandard” for diagnostisering av urinsyregikt og kondrokalsinose. Imidlertid har mange rapporter vist at resultatene er avhengig av undersøker (variabel inter-rater reliabilitet) og ikke optimal i en klinisk setting ([McGill NW, 1991](#)).

Oppbevaring av leddvæske. Det beste er å mikroskopere fersk, nylig aspirert leddvæske. Krystallene i seg selv er holdbare 1-3 dager, men fagocyterende celler skades gradvis over noen timer i romtemperatur. Uansett kan krystall-mikroskopi være nyttig i leddvæske som initialt var undersøkt for infeksjon, selv etter flere dager. Det er ingen fordel å tilsette antikoagulantia. Derom leddvæsken inneholder få leukocytter, kan den sentrifugeres for å øke konsentrasjonen av eventuelle fagocyterende celler ([Zell M, John FitzGerald, 2019](#)).



Kondrokalsinose: Pyrofosfatkrystaller. Illustrasjon: [Yavorsky A, Hernandez-Santana A, McCarthy G, McMahon G – The Analyst \(2008\). CC BY-NC 20.UK.](#)

Ultralyd



U
r
i
n
s
y
r
e
g
i
k
t
·
U
l
t
r
a
l
y
d
a
v
k
n
e
(
s
u
p
r
a
p
a
t
e
l
l
a
r
t
)
v
i
s
e
r
d
o
b
b
e
l
t
k
o
n

t
u
r
e
r
.
p
i
l
-
h
o
d
e
r
v
i
s
e
r
u
r
i
n
s
y
r
e
k
r
y
s
t
a
l
l
e
r
o
v
e
r
b
r
u
s
k
e
n
(
H
C
)
,
p
i
l
e
r

m
o
t
s
k
j
e
l
e
t
t
o
v
e
r
fl
a
t
e
·
l
l
u
s
t
r
a
s
j
o
n
e
r
:
V
e
r
r
m
a
S
·
B
h
a
r
g
a
v
P
·
I
o
p
r
a
n
i
I

• S
h
a
h
V
=
l
n
d
i
a
n
j
o
u
r
n
a
l
o
f
d
e
r
m
a
t
o
l
o
g
y
(
2
0
1
4
)
• C
C
B
Y
=
N
C
=
S
A
3
•
O
;

Ultralyd-undersøkelse er nyttig i diagnostisering av både urinsyre- og kondrokalsinose-krystaller og inngår i ACR/EULAR anbefalinger for diagnostikk ([Neogi T, 2015](#)). Krystallene reflekterer ultralydbølger slik at

det oppstår en karakteristisk dobbeltkontur i leddet. Metodens sensitivitet sammenlignet med mikroskopi i polarisert lys er over 90%, men sensitiviteten er lavere, spesielt ved kort sykdomsforløp. Blant pasienter med sykdom i mindre enn to år er sensitiviteten under 50% ([Ogdie A, 2017](#)). Illustrasjon: [Girish G, Melville DM, Kaeley GS, Brandon CJ, Goyal JR, Jacobson JA, Jamadar DA – Arthritis \(2013\)](#). CC BY 3.0.

Dual Energy CT (DECT)

DECT benytter to ulike energier (80 eller 100 kV og 140 kV) med forskjellig vinkling, noe som fremstiller materialer med ulik tetthet. Både urinsyre- og pyrofosfatkrystaller kan påvises og fremstilles tredimensjonalt i ulike farger, på alle lokalisasjoner og med mulighet for kvantifisering av mengden krystaller. Metoden begrenses av redusert tilgjengelighet og mulige falsk positive funn, blant annet ved [gonartrose \(Bongartz T, 2015\)](#).

Andre metoder

[Raman spektroskopi \(RS\)](#) er en metode som kan måle kjemisk sammensetning med 100% nøyaktighet. Metoden kan anvendes også til å påvise krystaller i leddvæske. En ulempe er at den ikke skiller mellom intra- og ekstracellulære krystaller ([Rosenthal AG, 2016](#)).

[Linse-løse mikroskop](#) kan lage hologrammer og med et polarisasjonsfilter fremstilles også urinsyre- og kondrokalsinose-krystaller. Linse-løse mikroskop er rimelige og kan få en større rolle i fremtidens leddvæske diagnostikk. ([Zgang, 2016](#)).



DECT som viser små urinsyredepoter (piler). Illustrasjon: [Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB, Michet CJ, Veetil BM, Davis JM, Mason TG, Warrington KJ, Ytterberg SR, Matteson EL, Crowson CS, Leng S, McCollough CH – Annals of the rheumatic diseases \(2014\)](#). CC BY-NC 3.0

Litteratur

[Zell M, John FitzGerald J, 2019](#)

[Lund-Iversen, 2014](#)

[Uhlig T, 2016](#)

13.

LABORATORIEPRØVER. TOLKNING VED ARTRITTSYKDOMMER (REV 013)

Laboratorieprøver: Tolkning ved artrittsykdommer

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 013](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

I den komplekse verden av revmatologi spiller laboratorieprøver, inklusive [immunologiske](#) tester, en avgjørende rolle i diagnostikk, monitorering og prognose av en rekke inflammatoriske artritt-, muskel- og skjelettsykdommer.

For revmatologer er evnen til å tolke slike laboratorieprøver på en nøyaktig og effektiv måte en fundamental ferdighet som er avgjørende for å gi optimal pasientbehandling. Gjennom en grundig forståelse av laboratorieprøver og deres betydning, kan revmatologer ta informerte beslutninger, optimalisere behandlingsstrategier og forbedre pasientomsorgen.

- Se også kapitlet om [antistofftester ved systemisk bindevevssykdommer](#) i eget kapittel.

Rutineprøver

Akutfase-/ inflammasjonsparametere: CRP og senkningsreaksjon (SR). Falsk forhøyet SR (uten inflammasjon ses ved [svangerskap](#), fedme, [anemi](#), alvorlig [nyresvikt](#), og hypergammaglobulinemi ([mono- eller polyklonal](#)). Elektroforese av plasma viser polyklonal immunrespons ved inflammasjon, noe som er uspesifikt. Tilsvarende er også [trombocytose](#) vanlig.

Blodceller: Hemoglobin (Hb) vil ofte falle gradvis ved kronisk [inflammasjon](#) ([anemi](#)). Leukocytter med diff.telling bidrar til diagnose av [infeksjoner](#) ([leukocytose](#) med neutrofilie), allergi ([eosinofili](#)), og bivirkninger av medikamenter ([leukopeni](#) med neutropeni). Leukocytose kan også ses ved inflammasjon, særlig ved [autoinflammatoriske sykdommer](#) og [systemisk JIA](#) (barn). [Trombocytose](#) er vanlig ved systemisk

inflammasjon, uansett årsak. Dersom lavet antall blodceller ses ved artritt, kan en autoimmun skade av blodcellene, slik som ofte ved [systemisk lupus \(SLE\)](#), medikamentbivirkning eller en spesifikk [blodsykdom](#), foreligge. Ved autoimmun cytopeni er det uvanlig at alle tre cellerrekker (erytrocytter, leukocyter, trombocytter) er angrepet. I så fall bør en nærmere hematologisk vurdering gjøres.

Leverenzymmer: ALAT, ASAT, g-Gt, ALP vil ved høye verdier kunne indikere [levermanifestasjoner](#), [hepatitt](#) eller medikamentbivirkninger ([Imurel](#), [metotreksat](#) med flere). ALP kan også stamme fra skjelett med høy benomsetning. Høy g-GT og ALP i kombinasjon ses også ved galle-sykdom/gallestase.

Nyrefunksjon testes ved kreatinin og eGFR i blod. Redusert nyrefunksjon (høy kreatinin, lav eGFR) ses ved sykdomsrelatert nyresvikt ved glomerulonefritt, [amyloidose](#), [infeksjon](#) og medikamentelle bivirkninger. Urin-undersøkelse (stiks, mikro) er også aktuelt i utredningen.

Elektrolytter (Na, K, Ca) kan påvirkes av behandling og komorbiditet.

Andre undersøkelser i blod ved ulike revmatologiske problemstillinger

- **ACE** (angiotensin converting enzyme) ved mistanke om kronisk [sarkoidose](#).
- **Antifosfolipider** (lupus antikoagulant, kardioprotein- og beta-2 glykoprotein-antistoff) ved [antifosfolipid syndrom](#).
- **Antistoff:** [RF](#), [CCP](#), [ANA](#) og [ANCA](#).
- **CK** (kreatin kinase): myopati ([myositt](#), [non-inflammatorisk myopati](#)).
- **Elektroforese:** [monoklonal komponent](#), [myelomatose](#), polyklonalt mønster ved inflammasjon.
- **Ferritin:** systemisk [JIA](#), [adult Stills](#), [MAS \(makrofag aktiveringssyndrom\)](#). [Anemi](#).
- **Fibrinogen:** [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#).
- **Glukose:** (steroid-utløst) [diabetes](#). Svangerskapsdiabetes.
- **HbA1c** ("langtidssukker", [diabetes](#)).
- **Immunglobuliner** (IgG), infeksjonsrisiko ved lav IgG. Ofte høy ved [Sjögrens syndrom](#) (polyklonal i elektroforese) og [MUGS eller myelomatose](#) (monoklonal). IgG4 ved mistanke om [IgG4 relatert sykdom](#).
- **Immunologiske tester** (RF, anti-CCP, ANA, ANCA), vennligst se mer nedenfor.
- **Kolesterol:** [hyperkolesterolemi](#), kolesterolemboli, [kardiovaskulær](#) risiko
- **Komplementfaktorer** (C3, C4) ved aktiv [autoimmunitet](#) som [SLE](#), [Sjögrens](#) og hypokomplementær vaskulitt / urtikariell vaskulitt.
- **Kryoglobuliner:** [kryoglobulin syndromet](#)
- **NT-proBNP:** [kardial svikt](#), [pulmonal hypertensjon](#)
- **Pankreas-amylase** ([pankreatitt](#), stase ved [Sjögrens syndrom](#), [IgG4 relatert sykdom](#))
- **Thyreoida-funksjonsprøver** (f-T4, TSH), [hypo- eller hyperthyreose](#).
- **Triglyserider:** [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#)
- **Troponiner:** [myokardinfarkt](#), [myokarditt](#), [myopati](#)
- **Urin (stiks)** ved [nefritt](#) ([SLE](#), [ANCA-vaskulitt](#), andre)

- Urinsyre/urat: [urinsyregikt](#), [preeklampsi](#)

Relaterte kapitler

- Tolkning av [patologiske prøvesvar \(differensialdiagnoser\)](#) er beskrevet i eget kapittel
- [Laboratorieprøver i oppfølgingen av revmatisk sykdom](#)

Immunologiske tester

-Revmatoide Faktorer (RF)

[Revmatoide faktorer](#) forekommer [revmatoid artritt](#), mer er også vanlig ved [Sjøgrens sykdom](#), [sarkoidose](#) og ved andre [autoimmune](#) sykdommer, røkere, samt hos 1-5 % friske. Testen har derfor begrenset verdi og er langt på vei erstattet med anti-CCP antistoff (beskrevet nedenfor).

RF-test benytter [immunglobuliner \(antistoffer\)](#) rettet mot IgG. Uspesifikk RF-reaksjon uten klinisk betydning, ofte lave titere:

- Idiopatisk: [eldre personer](#), lavt titer, 1-5 % av friske individer
- [Infeksjoner](#): kronisk pyelonefritt, [osteomyelitt](#), bakteriell [endokarditt](#) og [hepatitt](#). [EBV](#), [cytomegali](#), kronisk [lungetuberkulose](#)
- [Inflammatoriske](#): [revmatoid artritt \(RA\)](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [Sjøgrens](#), [dermatomyositt](#) (sjelden), [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#): 0-5 %, kryoglobulinemi, thyreoiditt
- Indremedisinske: [trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#), [paraproteinemi](#), [malignitet](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Ulcerøs kolitt \(UC\)](#)

-CCP (cyclic citrullinated peptide) Antistoff /ACPA (antibodies against citrullinated proteins)

[Antistoffer mot citrullinerte proteiner](#) forkortes ACPA eller Anti-CCP. Disse har stor betydning for diagnostikk av [revmatoid artritt \(RA\)](#).

Historie. Citrullin er en ikke-essensiell aminosyre som først ble isolert fra vannmelon-juice i 1914 av Koga og Ohtake. Senere studier viste at citrullin dannes av enzymet peptidylarginin deaminase (PAD) i en kalsium-avhengig reaksjon der peptidylarginin omdannes til peptidylcitrulline. Fem PADs er senere påvist hos mennesker. I 1998 publiserte Schellekens et al data som viser at citrullinerte proteiner er sentrale antistoff i [synovium](#) hos pasienter med RA ([Schellekens GA, 1998](#)).

Proteiner som inneholder kjemisk endret arginin (citrullin) kalles citrullinerte. Påvisning av polyklonalt antistoff rettet mot citrullinerte antigener i [synovium](#) (inneholder bl.a. fibrin) benyttes i diagnostikken av revmatoid artritt. Antistoffet omfatter de tidligere spesifisiteter som anti-perinukleær faktor, anti-keratin antistoff og anti-Sa antigen.

Anti-CCP kan påvises blant 50-60 % pasienter med tidlig [revmatoid artritt \(RA\)](#) (sensitivitet) med 3-6 måneders sykdomsvarighet, mens spesifisiteten er meget høy (95-98 %). Sensitiviteten stiger til 70% hos pasienter med etablert RA. Høye nivåer av anti-CCP assosieres med dårligere prognose ved RA over 10 år ([Syversen SW, 2008](#)).

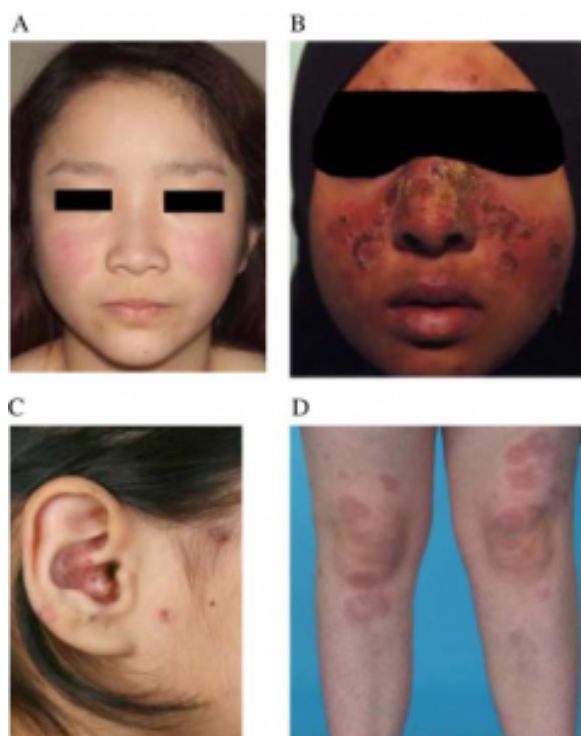
Hos pasienter med [palindrom revmatisme](#) er funn av anti-CCP er indikator på senere utvikling av revmatoid artritt. I studier av [systemisk lupus \(SLE\)](#) er CCP antistoff funnet hos 17% ([Kakumanu P, 2009](#)) og ved Sjøgrens syndrom hos 10% ([Atzeni F, 2008](#)), og da oftest relatert til usurerende RA-lignende artritt. Annen-generasjons anti-CCP (CCP 2) er mer spesifikk for RA enn tidligere tester.

-ANA (Antinukleære antistoff)

ANA kan være assosiert med artritt ved ulike bakenforliggende revmatiske sykdommer:

- [Artritt ved systemiske bindevevssykdommer.](#)
- [Juvenil artritt, oftest oligoartikulær type](#)
- Andre [autoimmune sykdommer](#) (thyreoiditt, kolangitt, hepatitt)
- Uspesifisert, uten sykdomsbetydning

[ANA](#) påvises ved mange av de [systemiske bindevevssykdommene](#), andre [autoimmune sykdommer](#) som thyreoiditt og [multiple sklerose \(MS\)](#). ANA produseres også ved andre tilstander og i lave titere hos 1 – 5% av friske, særlig eldre personer. ANA kan også induseres av infeksjoner som [hepatitt C](#) og av medikamenter. Hvilke strukturer i cellekjernen antistoffet er rettet mot, avgjøres ved bestemmelse av sub-spesifisiteter (sub-klasser). Anti-ENA (ekstraherbare nukleære antistoff) omfatter en rekke ANA antistoffer som med spesielle metoder kan ekstraheres. På spesielle indikasjoner kan



Lupus ([juvenil SLE](#)): høy ANA oftest med flere sub-grupper forventes. Illustrasjon: [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\). CC BY-4.0](#)

[myositt](#)-spesifikke antistoff (MSA) og [sklerodermi](#)-antistoff rekvireres. Vennligst les mer om [ANA tester i eget kapittel for bindevevssykdommer](#).

-ANCA: Anti-Nøytrofil Cytoplasmatisk Antistoff

[ANCA](#) er av diagnostisk betydning for [ANCA-relatert vaskulitt](#) dersom undergruppene PR3-ANCA eller MPO-ANCA påvises. [ANCA-assosierte vaskulitter](#) kan ha artritt som manifestasjon og omfatter [Granulomatøs Polyangiitt \(GPA/ Wegeners granulomatose\)](#), [Eosinofil Granulomatøs Polyangiitt \(EGPA\)](#), [Churg Strauss vaskulitt](#)) og [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). [Artralgi](#) er vanlig, men signifikant artritt ses sjelden. [Vennligst les mer om ANCA i kapittelet om vaskulitt](#).

Andre undersøkelser ved artritt

- [Kliniske undersøkelser](#)
- [Ultralydundersøkelser](#)
- [Leddvæskeundersøkelser](#)
- [Bilddiagnostikk](#)

Litteratur

[Siva C, 2012](#)

[Lichtenstein MJ, 1988](#)

14.

BILDEDIAGNOSTIKK VED UTREDNING AV LEDD, COLUMNNA OG ORGANMANIFESTASJONER (REV 014)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 014](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon for bildediagnostisk utredning av perifere ledd, columna og andre organmanifestasjoner. Selvstendig kunne velge egnet modalitet, herunder røntgen, CT, MR, PET, skjelettsintigrafi og andre metoder ved revmatisk sykdom.

For revmatologer er kunnskap for å tolke røntgenbilder, CT-skanner, MR-undersøkelser og ultralyd avgjørende for å diagnostisere, monitorere og prognose en rekke inflammatoriske muskel- og skjelettsykdommer.

Ultralydundersøkelser

- Vennligst se eget kapittel om [ultralydundersøkelser av ledd, sener og tilgrensende strukturer](#).

Røntgenundersøkelser

Røntgenbilder er et verdifullt verktøy for diagnostikk av ledd- og rygg sykdommer som [artritt](#) og [artrose](#), til tross for at [ultral lyd-undersøkelser](#) har blitt mer populært blant revmatologer. Undersøkelsene er tilgjengelige, rimelige og egner seg godt for oppfølging. Sensitiviteten er imidlertid lavere sammenlignet med MR og CT.

Funn på røntgenbilder:

Bløtdelshevelse: Forårsakes av fortykket synovialhinne, tenosynovitt og hydrops. I store ledd (knær) kan væske også observeres.

Utvidet leddspalte: Et tidlig, forbigående tegn på artritt forårsaket av synovial hevelse og hydrops.

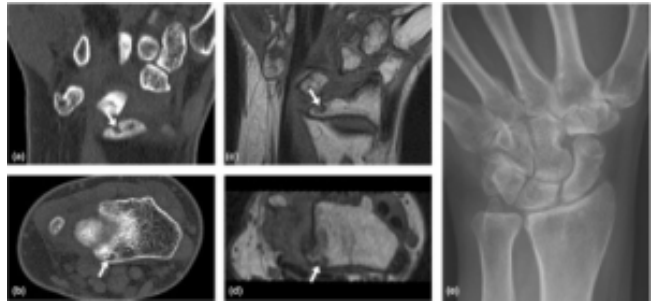
Osteopeni: Kan oppstå nær ledd og i den affiserte ekstremiteten på grunn av hyperemi ved synovitt, langvarig avlastning pga. smerte eller etter [kortikosteroid](#)-injeksjoner.

Erosjoner er kardinalfunn ved [revmatoid artritt](#) og betegnes som usurerende artritt, men forekommer ikke i tidlig sykdomsfase. 90-95% av pasienter med RA har erosjoner etter 10 år. (Renton P. Diseases of joints. In: Sutton D, editor. Textbook of Radiology and Imaging. 7th ed. Vol. 2. Churchill Livingstone; 2002). Store erosjoner og destruksjoner kan også sees ved [infeksiøs/septisk artritt](#), [inklusive tuberkuløs artritt](#), og mutilerende form for [psoriasis artritt](#) (illustrasjonen).

Overvekst: Kan ses i affiserte ledd ved [juvenil artritt](#)

(JIA). I cervicalcolumna forekommer erosjoner og instabilitet som kan ses ved ekstensjons- og fleksjonsbilder. Fusjoner mellom cervikale virvler (blokkvirvel-dannelse) kan også forekomme ved JIA.

Lunger. Infiltrater i lunger ved artritt ses sjelden på konvensjonelle røntgenbilder (thoraks), selv om lunge-manifestasjoner ikke er uvanlig ved [revmatoid artritt](#). CT-undersøkelser (se nedenfor) er mer sensitive. Røntgen av lunger er av diagnostisk betydning ved akutt [sarkoidose](#)-artritt (hilus-adenitt) og [pyrofosfat artritt / kondrokalsinose](#) (brusk-forkalkninger). Røntgen thoraks tas også før behandling med [DMARDs](#) ([metotreksat](#)) eller [biologiske legemidler](#) for å utelukke tegn til [lungesykdom](#) og somreferanse for eventuelle senere sammenligninger.



Håndledd ved [revmatoid artritt \(RA\)](#): Usurer på CT (a+b) og MR (c), men ikke synlige på røntgenbilde (e). Forandringer også på røntgen utvikles senere i forløpet dersom effektiv behandling ikke lykkes. Illustrasjon: Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Møller J, Thomsen HS, Østergaard M – Arthritis research & therapy (2008). CC BY 2.0



[Psoriasisartritt](#), mutilans type med store destruksjoner som ses tydelig på røntgenbilder. Dette er den mest destruktive, men heldigvis sjeldneste formen for psoriasisartritt. Illustrasjon: Tan YM, Østergaard M, Doyle A, Dalbeth N, Lobo M, Reeves Q, Robinson E, Taylor WJ, Jones PB, Pui K, Lee J, McQueen FM – Arthritis research & therapy (2009). CC BY 2.0.

Columna og iliosakralledd. Røntgen er av diagnostisk betydning ved [ankyloserende spondylitt / Mb. Bekhterev](#) (de originale diagnostiske [New York kriteriene](#)). CT- og MR-undersøkelser har imidlertid høyere sensitivitet. Andre indikasjoner for røntgen er mistanke om frakturer etter skade, stress-frakturer eller [osteoporotiske](#) brudd.

Computertomografi (CT)

Computertomografi (CT) er en avansert røntgenteknikk som gir detaljerte bilder av bein, muskler og andre vev i kroppen. Ved CT tas en rekke røntgenbilder fra forskjellige vinkler og behandles deretter i et dataprogram. Dette resulterer i tverrsnittbilder som kan vises todimensjonalt eller tredimensjonalt.

Anvendelse ved artritt og sakroiliitt:

CT er et verdifullt verktøy for diagnostikk og oppfølging av revmatiske artrittsykdommer, spesielt når man ønsker å visualisere forandringer i benvev. For eksempel kan CT brukes til å:

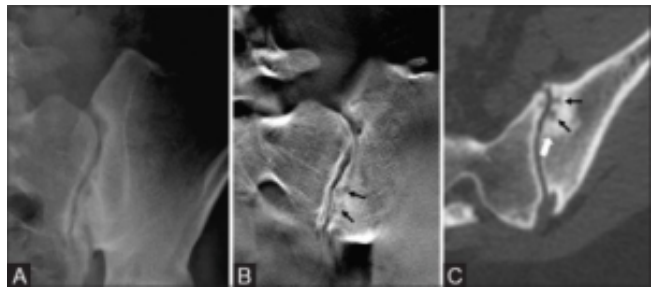
- **Vurdere cervikalcolumna ved revmatoid artritt:** CT kan vise alvorlig instabilitet, for eksempel atlantoaksial sublaksasjon eller fraktur.
- **Diagnostisere iliosakralledd-artritt (spondyloartritt):** CT brukes i de modifiserte diagnostiske kriteriene for spondyloartritt ([Van der Linden S, 1984](#)). CT-bilder kan vise ledd og annen del av skjelettet tydeligere enn konvensjonell røntgen og kan presenteres tredimensjonalt. Dette gjør det mulig å se erosjoner i iliosakralledd mye tydeligere enn ved konvensjonell røntgen.

Fordeler med CT:

- CT gir detaljerte bilder av bein, muskler og andre vev.
- Bilder kan vises todimensjonalt eller tredimensjonalt.
- CT er nyttig for diagnostikk og oppfølging av revmatiske artrittsykdommer.

Ulemper med CT:

- CT utsetter pasienten for røntgenbestråling.
- Sammenlignet med MR fremstiller ikke bruskk, mellomvirvelskiver eller andre bløtdeler like godt.



Spondyloartritt med sacroiliitt. Konvensjonell røntgen viser usikre funn (A), tomografi er suspekt (B), mens CT viser entydige usurer / artritt ved leddspalten (piler) (C). Illustrasjon: [Lacout A, Carlier R, Marcy PY – The Indian journal of radiology & imaging \(2015 Oct-Dec\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Lunger.

Ved spørsmål om [revmatisk lungesykdom](#) brukes ofte High Resolution CT (HRCT, høyoppløsnings computertomografi) eller tilsvarende. Denne metoden gir detaljerte bilder av lungevevet og luftveiene uten at stråledosen er så høy som ved konvensjonell CT. HRCT er utmerket til å påvise mattglass- (NSIP-forandringer) og bikake-forandringer (UIP, fibrose) ved lungemanifestasjoner.

Ved utredning av tumorer, mediastinale [lymfeknuter](#), [lungeemboli](#) eller [infeksiøse](#) prosesser brukes vanligvis konvensjonell CT-lunger (med eller uten kontrastmiddel).

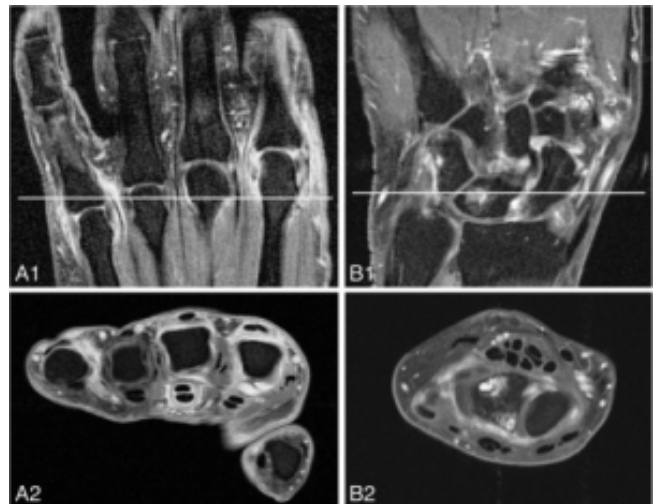
Vennligst se også [kapittelet om lungesykdom](#).

Magnettomografi (MR)

Magnettomografi (MR) er en avansert avbildningsteknikk som gir detaljerte bilder av kroppens indre uten bruk av røntgenstråling. MR er et verdifullt verktøy for diagnostikk og oppfølging av en rekke muskel-skjelettlidelser, inkludert [artritt](#).

Fordeler med MR:

- **Høy sensitivitet:** MR er den mest sensitive metoden for å påvise tidlig artritt, inkludert erosjoner og synovitt.
- **Detaljerte bilder:** MR gir detaljerte bilder av bein, brusk, muskler, leddbånd og sener, noe som gjør det mulig å diagnostisere og vurdere sykdomsprogresjon mer nøyaktig.
- **Ulike kontrastmuligheter:** MR-kontrastmidler (gadolinium) kan brukes for å forbedre bildekvaliteten og skille mellom friskt og sykt vev.
- **Ingen røntgenstråling:** MR bruker magnetiske felt og radiobølger, ikke røntgenstråling, noe som gjør det til et tryggere alternativ for gjentatte undersøkelser.



Subklinisk artritt i MCP- og håndledd påvist ved MR. Senere utviklet også klinisk [polyartritt](#).

Illustrasjon: [van Steenbergen HW, van Nies JA, Huizinga TW, Reijnerse M, van der Helm-van Mil AH – Arthritis research & therapy \(2014\). CC BY 2.0](#)

MR ved artritt:

- **Påvisning av tidlig artritt:** MR kan påvise artritt i et tidlig stadium, før symptomer oppstår. Dette gjør det mulig å starte behandling tidligere og forhindre skader på ledd.
- **Vurdering av synovitt:** MR kan vise omfanget av betennelse i leddkapselen (synovitt), en viktig faktor for diagnosen og behandlingen av artritt. Dersom en bruker gadolinium-kontrastmiddel, differensieres synovitt fra annen leddhevelse/hydrops ved “early contrast enhancement” der synovitt lader

kontrast tidlig (opptil 5 minutter fra gitt kontrast, mens hydrops lader etter ca. 10 minutter).

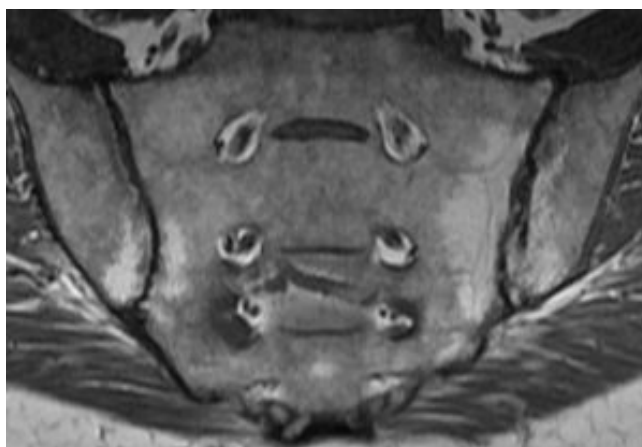
- **Påvisning av erosjoner:** MR kan vise erosjoner i bein, et tegn på avansert artritt.
- **Vurdering av leddskader:** MR kan brukes til å vurdere skader på bruskkveiler, leddbånd og sener, som ofte forekommer ved artritt.

MR av iliosakralledd:

MR er en viktig metode for diagnostikk av [spondyloartritt](#), en type revmatisk artritt som ofte rammer ryggen og bekkenet. MR kan påvise tegn på artritt i iliosakralledd (leddene mellom korsryggen og bekkenet) i et tidlig stadium av sykdommen. Imidlertid forekommer “falsk positive” funn der forandringen kan skyldes forbigående inflammasjon for eksempel etter fysisk belastning eller som del av den normale [vekstprosessen hos barn og ungdom](#). Vennligst se også kapittelet om [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#).

Andre anvendelser

- [Tenosynovitt og sener](#) fremstår som fortykket, hoven seneskjede med opptak av kontrastmiddel. Også seneskader kan påvises, slik som komplett eller delvis seneruptur.
- [Infeksjoner](#). Mistanke om [infeksjoner i ledd, virvler og skjelett](#) ved at også omliggende affiserte bløtdeler fremstilles.
- Ben- og bløtvevslesjoner: MR kan påvise brudd, forstuinger, leddbåndskader og muskelskader.



MR ved [spondyloartritt](#): Bilateral sakroiliitt hos 45 år gammel kvinne med affeksjon både i os ilium og sacrum med usurer. Grad II-III. Illustrasjon: [Case courtesy of Dr Roberto Schubert, Radiopaedia.org, rID: 14250](#)

Begrensninger:

Det er en del andre begrensninger er knyttet til bruk av MR. MR-undersøkelser kan ta lang tid og være ubehagelige for noen pasienter på grunn av det lukkede rommet. Kontraindikasjoner inkluderer pacemaker, magnetiske implantater, intrakranielle aneurisme-klemmer og intraokulære metallfragmenter og klaustrofobi. Bruk av kontrastmiddel kan være kontraindisert ved [nyresvikt](#). Selve billedopptaket og tolkningen er relativt tidkrevende, og det er en forholdsvis kostbar modalitet, både i innkjøp og drift. ([Smith h-J. Tidsskr 2000](#)).

Teknikken bak MR.

Selve MR-teknikken baserer seg på at biologisk vev som utsettes for et kraftig magnetfelt selv blir magnetisk, ved at magnetiske atom-kjerner (i praksis hydrogenkjernene) stiller seg inn i magnetfeltets retning. Ved å sende inn radiobølger med samme frekvens som hydrogenkjernenes egenfrekvens, vil energien bli absorbert

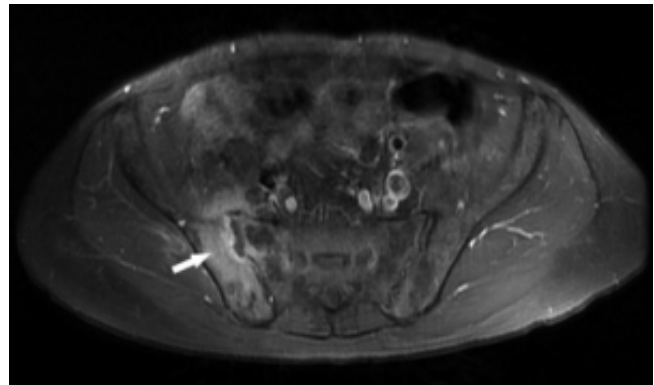
av hydrogenkjernene, og disse kan deretter indusere strømsignaler i en spole – og følgelig registreres. Signalenes romlige opprinnelse kan bestemmes ved hjelp av signalenes frekvens og fase samt avanserte utregninger, og det er dette som muliggjør bilde-dannelse. Signalenes styrke bestemmer gråtonene i det rekonstruerte bildet. Bildekontrasten er avhengig av en rekke vevsbestemte parametere, noe som bidrar til unike kontrastmuligheter, og igjen gjør det mulig å skille ulike typer vev, samt i mange tilfeller skille mellom fysiologiske og patologiske elementer i de enkelte organsystemer. Enheten for magnetfeltstyrke er T (Tesla). I et T1 vektet bilde bestemmes gråtonene av forskjellen i T1 relaksasjonen (radiobølgenes retur til likevekt), mens et T2 vektet bilde avgjøres av tiden det tar for nettomagnetismen til å vende tilbake til likevekt).

Kontrastmiddel. Ved bruk av kontrastmidler som inneholder gadolinium fremstilles [synovitt](#), men metoden har begrensinger. Det er beskrevet utvikling av [sklerodermi-lignende](#) sykdom (Nephrogenic systemic fibrosis) hos pasienter med [nedsatt nyrefunksjon](#). Dessuten avleires små mengder gadolinium i hjernevevet ([Gulani V, 2017](#)). Dette gjelder mer for lineære gadoliniumholdige kontrastmidler enn makrosykliske kontrastmidler som brukes i større grad.

STIR. Når modaliteten STIR benyttes, undertrykkes fett og [inflammasjonstegn](#) kan fremstå tydeligere (uten kontrastmiddel), mens ved T1 fremstilling vises fett.

Utvikling innen MR:

For å forbedre MR-diagnostikken av muskel-skjelettlidelser pågår det kontinuerlig forskning og utvikling. Nye MR-teknikker, som bruk av [kunstig intelligens](#), kan bidra til raskere og mer nøyaktig tolkning av MR-bilder ([Cui T, 2023](#)).



Uvanlig MR-funn: [Infeksiøs sakroiliitt](#) høyre side. Påvist *S. aureus* ved mikrobiologisk undersøkelse. Infeksjonen ble overført via akupunktur. Illustrasjon: [Tseng YC, Yang YS, Wu YC, Chiu SK, Lin TY, Yeh KM – Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society \(2013\). CC BY-NC 3.0](#)

Skjelettscintigrafi

Skjelettscintigrafi er en nukleærmedisinsk undersøkelse som brukes til å avbilde skjelettet og oppdage ben sykdom. Den involverer injeksjon av et radioaktivt stoff (radioisotop) som samler seg i områder med økt benaktivitet, for eksempel brudd, infeksjoner, svulster og inflammasjon. Denne metoden har lav oppløsning og medfører radiologisk stråling. Den er langt på vei utdatert for artritt-utredning og langt på vei erstattet av annen bildediagnostikk.

Positron emisjonstomografi (PET) kombinert med

CT (PET/CT)

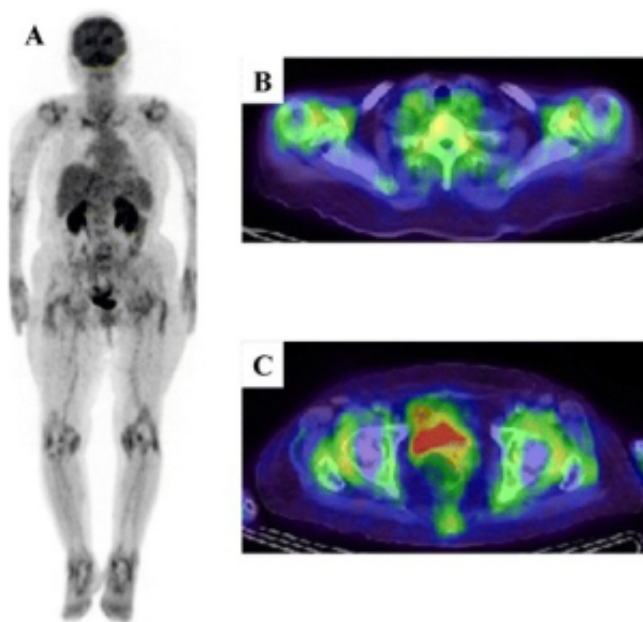
[PET/CT](#) er en avansert bildeteknikk som kombinerer funksjonell informasjon fra positronemisjonstomografi (PET) med detaljert anatomisk informasjon fra computertomografi (CT). Selv om utstyret er kostbart, har tilgjengeligheten på sykehus og institutter blitt betydelig bedre de siste årene.

Metode: PET/CT utnytter hvite blodlegemers økte opptak og metabolisme av glukose. Områder med [inflammasjon](#) (høy glukoseomsetning) visualiseres ved hjelp av en radioaktiv isotop (18-fluorodeoksyglukose, ^{18}F FDG) som injiseres intravenøst og tas opp av celler med høy glukosemetabolisme. Metoden er mest nyttig før immundempende behandling startes, og [prednisolon](#)-dosen bør være lav (helst under 10 mg/dag).

Indikasjoner i revmatologi. De viktigste bruksområdene innen revmatologi inkluderer:

- [Vaskulitt](#): Bestemmelse av aktivitet og distribusjon av vaskulitt i store kar, som [Takayasu arteritt](#) og tilsvarende kranial/nonkranial [storkarsvaskulitt](#).
- [Sarkoidose](#): Vurdering av utbredelsen av sarkoidose.
- [Histiocytose](#): Vurdering av histiocytose.
- [Interstitiell lungesykdom](#): Evaluering av inflammasjon i lunger ved interstitiell lungesykdom.
- [Dermatomyositt](#): Hos voksne med dermatomyositt og annen sykdom assosiert med malignitet kan PET/CT være nyttig for å utelukke tegn på bakenforliggende [malignitet](#).
- [Artritt](#): PET/CT kan påvise uvanlige lokalisasjoner av artritt eller ekstraartikulær inflammasjon.

I onkologien benyttes PET/CT i diagnostikken av [maligne sykdommer](#), spesielt ved mistanke om residiv etter terapeutisk induert remisjon.



[PET/CT](#) ved [RA](#). Scintigrafisk opptak i multiple store ledd. PET/CT brukes ikke i rutinemessig artritt-diagnostikk, men kan påvise artritt på uvanlige lokalisasjoner (cervikalt, svelg), [revmaknuter](#), samt differensialdiagnostisk ved mistanke om [malign sykdom](#). Illustrasjon: Yamashita H, Kubota K, Mimori A – [Arthritis research & therapy](#) (2014). CC BY 4.0. Vennligst se også [eget kapittel](#) og [PET/CT](#).

Nytte av ulike bildediagnostiske metoder ved revmatoid artritt (RA) (Surabhi Vyas, 2016)						
<u>RA funn</u>	<u>Konv. røntgen</u>	<u>Grå skala ultralyd</u>	<u>Doppler (farge/power)</u>	<u>Skjelettscintigrafi</u>	<u>CT</u>	<u>MR</u>
Tidlige forandringer						
Synovial fortykkelse	-	++	+++	-	+	+++
Væske	+	++	++	-	+	+++
Synovial hypervaskularisering	-	-	+++	-	-	+++
Benmargsødem	-	-	-	+	-	+++
Tenosynovitt	-	++	+++	-	-	+++
Vid leddpalte	+	-	-	-	+++	+
Sene forandringer						
Osteopeni	++	-	-	-	++	-
Erosjoner	+	++	+	+	+++	+++
Benede ankyloser	++	+	-	-	+++	+
Feilstillinger	+++	-	-	-	+++	+
Stress frakturer	++	+	-	+++	++	+++

Bilediagnostikk ved systemiske Bindevevssykdommer

Bilediagnostikk inngår i [kapittelet om utredning](#)

Bilediagnostikk ved vaskulitt

[Vennligst se eget kapittel](#)

Ultralyd-undersøkelser

[Lenke til kapittel om ultralyd av sener og ledd hos voksne](#)

[Lenke til kapittel om ultralyd-undersøkelse hos barn med artritt](#)

[Lenke til kapittel om ultralyd-undersøkelse ved vaskulitt](#)

Litteratur

[Sakellariou G, 2017](#) (EULAR anbefalinger, artrose)

[Surabhi Vyas, 2016 \(RA\)](#)

[Østergaard M, 2008 \(RA\)](#)

[Anandarajah A, 2012](#) (Psoriasis artritt)

15.

BEHANDLINGSRETNINGSLINJER FOR ARTRITT (REV 015)

Retningslinjer for behandling av artritt

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 015](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt.

[Behandlingen](#) av inflammatoriske revmatiske sykdommer skal så langt som mulig bygge på evidensbasert medisinske metoder. Retningslinjer, veiledere og prosedyrer bygger på slike metoder i form av resultater av kunnskapsoppsummeringer, metaanalyser og store randomiserte [kliniske studier](#) ([Boudou Retlas KD, 2015](#)). Andre publiserte vitenskapelig baserte undersøkelser, enkelt-studier og ekspert-gruppers uttalelser er beheftet med større risiko for feil (se [kapittel om Forskningspublikasjoner](#)). Hensikten med retningslinjene er således å oppnå best mulig behandlingsresultat. Imidlertid garanterer ikke bruk av retningslinjer for at de er beste valg i en hver situasjon. Retningslinjer tar også hensyn til lokale forhold som kan innebære tilgang på spesialister, avansert utstyr og økonomisk situasjon. Det resulterer i at forskjellige fagmiljøer har behov for ulike guidelines for en og samme diagnose ([Mian A, 2019](#)). Uansett kan retningslinjer ikke erstatte en kvalifisert, individuell vurdering av hvert enkelt tilfelle ([ACR practical clinical guidelines, 2023](#)).

[Retningslinjer](#) er evaluert og sammenfattet i sykdomsspesifikke behandlingsretningslinjer både på internasjonalt og nasjonalt. Nasjonale veiledere og nasjonale retningslinjer utarbeides av Helsedirektoratet ([helsenorge.no](#)). I Norge finnes likevel mange regionale og overregionale faglige veiledere, retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer. Eksempler på slike er [veileder fra Norsk Revmatologisk Forening](#) som inneholder prosedyrer. Medisinske retningslinjer er et gode som anvendes dersom individuelle, [persontilpassede](#) vurderinger ikke tilsier noe annet. Avvik fra retningslinjene kan og bør gjøres i noen tilfeller. Det er da en fordel å begrunne dette i pasientjournalen. Vennligst les mer om [fordeler og ulemper ved retningslinjer i eget kapittel](#) og i kapittelet om [kloke valg](#).

Samlinger av ulike revmatologiske retningslinjer

[EULAR -anbefalinger](#) (Europeiske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrift)

[ACR -anbefalinger](#) (Amerikanske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrift)

[BSR-anbefalinger](#) (Britiske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrift)

Et utvalg av EULAR-retningslinjer for artritt-sykdommer:

- [Early arthritis, 2017](#)
- [Revmatoid Artritt](#)
 - [Behandling med DMARDs \(inkludert biologiske legemidler\) 2019](#)
 - [“Difficult to treat..” 2021](#)
- [Psoriasisartritt](#)
 - [EULAR 2020](#)
 - [GRAPPA 2022](#)
- [Spondyloartritt \(SPA\) \(Aksial spondyloartritt\)](#)
 - [ASAS-EULAR / 2023](#)
- [Urinsyregikt](#)
 - [EULAR 2016](#)

Norske anbefalinger/prosedyrer ved artritt og artrose

Den norske legeförening ved [Norsk Revmatologisk Forening \(NRF\)](#) har egne prosedyrer for behandling.

- [Aksial spondyloartritt](#)
- [Artrose](#)
- [Infeksiøs/septisk artritt](#)
- [Psoriasisartritt](#)
- [Reaktiv artritt](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Urinsyregikt](#)

Litteratur

[Ogdie A, 2020](#) (Psoriasisartritt)

[Smolen JS, 2020](#) (revmatoid artritt, EULAR)

[Nagy G, 2021](#) (revmatoid artritt, "Difficult to treat..")

[Mian A, 2019](#) (Revmatoid artritt, 22 guidelines)

[Ward MM, 2019](#) (Spondyloartritt)

16.

KLINISKE VERKTØY OG SKÅRINGSSYSTEMER (REV 016)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 016](#). Beherske kliniske verktøy og skåringssystemer for kartlegging av revmatologisk sykdomsaktivitet og/eller organskade.

Behandlingsstrategier i revmatologi har ofte sykdomsremisjon som behandlingsmål (“treat to target”). Det er utarbeidet og foreslått en rekke definisjoner for remisjon. Disse består gjerne av flere elementer som summeres med eller uten vektning. Bruk av slike skåringssystemer skal sikre optimal behandling i henhold til behandlingsmålet.

Imidlertid har mange pasienter i klinisk remisjon likevel (subklinisk) synovitt, uansett om definisjoner for remisjon er oppnådd. Bruk av skåringssystemer kan derfor ikke erstatte en klinisk, individuell oppfølging. I tillegg er nyere metoder under utvikling, slik som bruk av termografi kombinert med [kunstig intelligens/maskinlæring](#) ([Morales-Ivorra I, 2022](#)).

Kliniske verktøy og skåringssystemer for [revmatoid artritt \(RA\)](#), [spondyloartritt](#) og [artrose](#) er listet opp på følgende nettsteder: [Diakonhjemmets “Klinisk verktøykasse”](#). [ACR skåringssystemer med lenker](#). [rheumatology.medicinematters.com](#)

Revmatologisk sykdomsaktivitet og skade (et utvalg);

[Revmatoid artritt:](#)

- [DAS28 Kalkulator basert på senkningsreaksjon \(SR\)](#). [DAS28 Kalkulator basert på CRP](#). [DAS28 hjemmeside](#)
- [Simplified Disease Activity Index \(SDAI\)](#)
- [Clinical Disease Activity Index \(CDAI\)](#)
- [ACR/EULAR Boolean](#)

[Spondyloartritt:](#)

- [Psoriasisartritt:](#)
 - [Sykdomsaktivitet ved DAPSA score](#)
- [Bekhterevs / ankyloserende spondylitt.](#)
 - [Sykdomsaktivitet ved ASDAS score \(via Diakonhjemmet\).](#)
 - [Sykdomsaktivitet ved BASDAI score \(via Diakonhjemmet\)](#)

[Juvenil artritt \(JIA\):](#) Diverse validerte måleinstrumenter ([Balay-Dustrude D, 2023](#))

Litteratur

[England BR, 2019](#) (RA aktivitet, ACR)

[Morales-Ivorra I, 2022](#)

17.

PUNKSJON OG ASPIRASJON AV LEDD OG INJEKSJONSBEHANDLING, SENESKJEDER OG BURSA (REV 019, REV 020)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 019](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av fingerledd, håndledd, albue, skulder, hofta, kne, ankel og tå-ledd.

[Læringsmål REV020](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utføre punksjon, aspirasjon og injeksjon av seneskjeder og bursaer.

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). Leddvæskeundersøkelse i polarisert lys:
[NXFT05](#)

Vennligst les om leddepunksjon, aspirasjon og leddinjeksjon i følgende kapitler i Kompendiet:

- [Leddvæske, prøvetakning og mikroskopering](#)
- [Injeksjoner](#)

Injeksjons-behandling

[Læringsmål REV 019](#)

Historie. Intraartikulær [steroidinjeksjon](#) er en anerkjent og effektiv behandling av intraartikulær, ikke-infeksiøs betennelse. Hollander regnes som initiativtaker til leddpunksjon i terapeutisk øyemed (The place of intrasynovial corticosteroid therapy. Guidelines of 27 years experience. Symposium XII Nordic Congress of Rheum, Elsinore, 1978). Han injiserte tre kneledd i 1951 og oppnådde meget god effekt. En norsk studie viste at hver revmatolog setter gjennomsnittlig 1,3 injeksjoner daglig. Forekomsten av bivirkninger rapporteres å være lav ([Hartmann H, Tidsskr nor legefor, 2000](#)). Internasjonale retningslinjer for injeksjonsbehandling har vært tilgjengelige siden EULARs publikasjon i 2021 ([Uson J, 2021](#)).



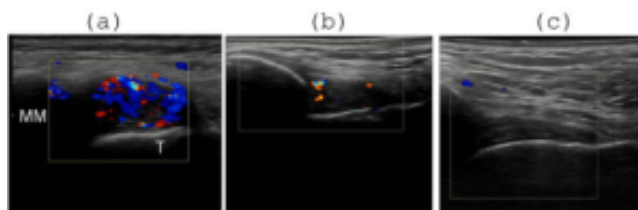
[Ultralyd-veiledet injeksjons-teknikk](#) øker treffsikkerheten ved leddvæske-aspirasjon og injeksjon. Illustrasjon: [Laurell L, Court-Payen M, Nielsen S, Zak M, Boesen M, Fasth A \(2011\). CC BY 2.0](#).

Pasientinformasjon. Pasienten skal før behandlingen informeres om indikasjonen, prosedyren, potensielle fordeler og ulemper/bivirkninger. Samtykke er nødvendig. Husk å kartlegge om kjente allergier, også mot lokalanestesi foreligger.

Indikasjon og metode. Leddpunksjon med intraartikulær [steroidinjeksjon](#) er indisert ved steril inflammasjon i synovialt kledde ledd. Det kan være [inflammasjon](#) ved alle typer [artritter](#) og ved [artrose](#) med sekundær inflammasjon. En studie viste at indikasjonene var artritt (76%), artrose (74%), krystallartritt (71%) og bursitt (70%). Vanligst injiserte ledd var kne (78%) og skulder (70%) ([Torre-Aboki J, 2022](#)). Behandlingen bør utføres i et profesjonelt rengjort og godt belyst, rolig rom. Pasienten plasseres i en trygg, stabil og hensiktsmessig posisjon, for eksempel på undersøkelsesbenk eller en egnet hvilestol, der pasienten ved behov kan legges horisontalt. En må regne med at vasovagale komplikasjoner opptrer hos ca. 2,6% ([Kennedy DJ, 2013](#)). Tilgang på annet helsepersonell og tilstrekkelig utstyr i tilfelle komplikasjoner anbefales derfor. Leddpunksjon anbefales utført ved steril prosedyre, det vil si vask med sprit som bør fordampe på huden og innstikk gjennom hel hud uten sår eller eksem. Lokalanestesi brukes sjelden i store og mellomstore ledd, men er vanlig ved injeksjon i fingrer- og tå-ledd. Hvis mulig, bør innstikket være vinklet og med et drag i huden, slik at stikk-kanalen lukker seg når kanylen trekkes ut. Leddvæske tappes ut, både for å avlaste leddet og i [diagnostisk hensikt](#). Før injeksjon i store ledd (kne) bør leddvæske aspireres også for å sikre at nålen er på rett sted (backflow technique) ([Luc M, 2006](#)). Hvis [infeksjon](#) kan utelukkes, injiseres oftest et steroid, aldri mot motstand ([Hartmann H, Tidsskr nor legefor, 2000](#)).

[Ultral lyd-veiledet](#) injeksjons-teknikk øker treffsikkerheten ved leddvæske-aspirasjon og injeksjon. Vennligst se også eget kapittel om [ultral lyd av ledd, sener og tilgrensende strukturer](#).

Valg av medikament. De fleste revmatologer injiserer et [steroid](#) med lav løselighet i vann, slik at man får en langvarig lokal effekt. Eksempler på slike steroider er triamcinolon heksacetonid (Leder-span) og metylprednisolonacetat (Depot-Medrol). Disse har også en kraftigere antiinflammatorisk- og mindre glukokortikoid effekt enn betametasonacetat (Celeston Chronodose). Lokalanestesi (Lidocain, Xylocain) er sjelden nødvendig ved knepunksjon og steroidinjeksjon i knær, men brukes hyppig ved andre injeksjoner. Lokalanestesi kan påføres huden (krem), noe som ofte benyttes hos barn, infiltreres subkutant eller injiseres i leddet. En kan blande lokalanestetika med kortikosteroid, eller det injiseres alene før kortikosteroid-injeksjonen.



[Ultral lyd Doppler](#) viser økt synovial vaskularisering før injeksjon med [kortikosteroid](#) (a). En uke senere foreligger tegn til mindre vaskularisering (b) og etter fire uker er det normale forhold (c).

Illustrasjon: [Laurell L, Court-Payen M, Nielsen S, Zak M, Boesen M, Fasth A \(2011\). CC BY 2.0.](#)

Komplikasjoner til leddpunksjon er sjelden. Vanligst oppstår smerter og lett blødning pga. selve punksjonen. Ved steroidinjeksjon sees utvikling av lokal hudatrofi eventuelt med depigmentering hos ca. 1 %. Intraartikulær steroidinjeksjon utført av erfarne leger har en infeksjonsfrekvens ([septisk / infeksjøs artritt](#)) på bare 0,037%-0,01 % ([Geirsson AJ; Hartmann H, 2000](#)). Ved punksjon *uten* steroidinjeksjon antas faren å være enda mindre, da man ikke får lokal immunsuppresjon. Generelt er infeksjonsfaren størst i ved punksjon i store ledd, hos immunsupprimerte personer og ved infeksjoner på hud og andre lokaliseringer. [Diabetikere](#) bør informeres om at blodsukkeret kan stige etter injeksjonen. Tettere blodsukkerkontroll særlig mellom dag 1 og 3 er aktuelt ([Choudhry MN, 2016](#)). [Ved svangerskap](#) må fordeler og ulemper ved injeksjoner vurderes ekstra grundig og pasienten informeres om anbefalingen basert på hvert enkelt tilfelle. [Antikoagulantia](#). Leddpunksjon og injeksjoner er vanligvis ikke kontraindisert hos pasienter som har blødersykdom eller bruker antitrombotisk medikasjon, forutsatt at blødningsfaren ikke er uvanlig høy ([Uson J, 2021](#)).

Samlet sett oppfattes kortisoninjeksjoner mot revmatiske sykdommer å være nyttig og en relativt sikker prosedyre. Data viser at 50% av pasientene profiterer på intraartikulære injeksjoner, mens 20% opplever komplikasjoner som smerte, redusert bevegelighet, eksem eller hevelse ([Torre-Aboki J, 2022](#)).

50% of patients reported a clear benefit of IAT and 20% experienced complications including pain, impaired mobility, rashes, or swelling. In summary, the practice of IAT is variable across Europe, and although patients perceive it as relatively safe and usually effective procedure

Litteratur

[Uson J, 2021](#)[Seidman AJ, 2021](#)[Hartmann H, Tidsskr nor legefor, 2000](#)

[Geirsson AJ, 2008](#)

Punksjon, aspirasjon og injeksjon i seneskjeder og bursa

[Læringsmål REV 020](#)

Indikasjoner: Punksjon og injeksjoner i seneskjeder og bursa kan gjøres med eller uten [ultralyd](#) ved [tendosynovitt](#), [tendovaginitt](#), bursitt eller [entesitt](#). Bakenforliggende inflammatoriske sykdom kan være [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#) eller andre [spondyloartritter](#).

Ofte benyttes injeksjon med [kortikosteroid](#) kombinert med lokalanestetika i alt 0,6 – 2 ml med like deler av betametason (Celeston Chronodose) og Xylocain 1 % uten adrenalin.

Kontra-indikasjoner for leddpunksjon: Sepsis, bakteriemi og infeksjoner i huden. Forsiktighet også ved andre tegn til infeksjon. Bruk av platehemmer (ASA) eller antikoagulantia trenger ikke være kontraindikasjon fordi blødningsfare9n forventes å være lav. Ved Marevan er bestemmelse av INR aktuelt i forkant av injeksjonen. Injiser aldri kortikosteroider *under* føtter, fordi etterfølgende subkutan fettatrofi vil skape belastningsproblemer på sikt.

[Triggerfinger \(stenoserende tendosynovitt, digitus saltans\)](#)

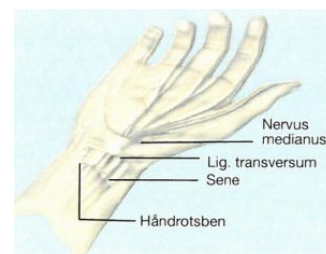
Fingeren henger seg opp i flektert stilling. Ofte forårsaket av overbelastning, degenerativ tilstand, men også ved [inflammasjon](#) og synovitt og [artritt-sykdommer](#), inklusiv [revmatoid artritt](#). Dersom avlastning ikke fører frem, er injeksjon med kortikosteroid å anbefale ([Merry SP, 2020](#)). Vennligst les mer i [eget kapittel om triggerfinger](#).

Andre seneskjeder. Små seneskjeder i på ekstensor-siden av hender, ved ankler og tær kan injiseres med god effekt.

[Karpal tunnel syndrom \(canalis carpi\)](#)

Injeksjon kan redusere perineural inflammasjon, lokal hevelse og redusere nerve-kompresjonen. En kan bruke [ultralydveiledet punksjon og injeksjon](#) ([Yang F-A, 2021](#)). Residivraten er likevel noe høyere enn ved kirurgisk behandling. Vennligst les om [Karpal tunnel syndrom i eget kapittel](#).

[Rotator cuff \(skulder\)](#)



Håndflaten med n. medianus ved håndleddet og ut i finger 1-4.
Illustrasjon: Toverud K

Det kan være vanskelig å lokalisere pågående inflammasjonen i skulderen og dermed kan effekt av injeksjon være usikker. Hodet av den lange biceps-senen og subacromial bursa er strukturer som injiseres. Ved [adessiv kapsulitt/frozen shoulder](#) kan kortikosteroid injeksjon i tidlig sykdomsfase (første året fra symptomdebut) forkorte sykdomsvarigheten noe ([Challoumas D, 2020](#)).

Laterale humerus epikondyl

Injeksjoner kan være nyttig ved inflammasjon, spesielt der leddet er involvert (artritt). Ellers er en avventende holdning aktuelt fordi tilstanden ofte går spontant over i løpet av 12-18 måneder ([Sims SEG, 2014](#)).

Bursitt i albue (olecranon) og over kneet (prepatellart)

Infeksjon foreligger hos ca. en av tre og utelukkes ved PCR-, mikroskopi eller dyrkning av mikroorganismer. Infeksjon behandles med antibiotika systemisk, aspirasjon og drenasje ved mye væske. Ved non-infeksiøs bursitt behandles også konservativt. Delvis avlastning og NSAIDs mot smerte ved behov, aspirasjon ved mye væske. Injeksjoner med kortikosteroider kan redusere synovial væskeproduksjon, men bivirkninger og hudatrofi reduserer nytten ([Sayegh ET, 2014](#); [Baumbach SF, 2014](#)).

Retningslinjer

[Norsk Revmatologisk Forenings prosedyre for intraartikulære injeksjoner \(i pdf-format\)](#)

Litteratur

[Uson J, 2021](#) (EULAR guidelines)

[Freire V, Semin Muskuloskjelett Radiol, 2016](#)

18.

ANAMNESE PÅ TIDLIGERE BEHANDLING, KOMORBIDITET (REV 017) OG BEHANDLINGSSVIKT (REV 018) VED ARTRITT

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 017](#). Revmatologen skal beherske opptak av målrettet revmatologisk anamnese av pasienter med etablert sykdom med fokus på tidligere behandling, årsaker til endringer i tidligere behandlingsregimer og kompliserende komorbiditeter.

[Læringsmål REV 018](#). Revmatologen skal beherske behandling av pasienter som ikke har respondert på konvensjonell behandling, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

Anamnese på tidligere behandling og komorbiditet ([læringsmål REV 017](#)).

Generell anamnese kartlegger tidligere behandling av ikke-revmatiske og revmatiske sykdommer, samt komorbiditet og er en del av den [generelle utredningen som er beskrevet i et eget kapittel](#). Ved kjent revmatologisk sykdom bør en kjenne bakgrunnen for diagnosen. Beskriv gjerne hva diagnosen bygger på, gjerne basert på hvilke deler av klassifikasjonskriteriene som er / har vært oppfylt. Tidligere anti-revmatisk medikasjon og annen behandling kartlegges. Beskriv også årsaken til at behandlingen ikke er kontinuert. Eventuelle seponeringsgrunner kan være [manglende effekt/behandlingssvikt](#), bivirkninger, intoleranse, interaksjoner, tilkomne kontraindikasjoner, autoseponering og remisjon/inaktiv sykdom (vennligst se også kapitler om [målrettet anamnese ved artritt](#) og de respektive sykdommene i Kompendiet).

Komorbiditet. Både voksne og [barn med revmatisk sykdom](#) kan ha kroniske eller akutte andre sykdommer (komorbiditet) som kan påvirke behandlingen ([persontilpasset behandling](#)) og sykdomforløpet. Disse skiller fra typiske sykdomsmanifestasjoner og medikamentelle bivirkninger. Generell skrøpelighet og [høy](#)

[alder](#) er åpenbare, men også yngre personer kan ha påvirket funksjon av nyrer, lunger, hjerte og andre organer ([Motta F, 2020](#)). Anamnesen kartlegger pågående medikasjon, men en bør også aktivt spør om tidligere og nåværende sykdommer som [infeksjoner](#) (øvre og nedre luftveier, urinveier, annet), [diabetes](#), [thyreoidea-sykdom](#), [hypertoni](#), [annen hjerte-karsykdom](#), sykdom i [lunger](#), [mage-tarm](#), [nyrer](#), [nervesystem](#) eller [hud](#).

Komplikasjoner. Blant barn og voksne med kronisk artritt var [amyloidose](#) tidligere en vanlig årsak til organsvikt og død. Årsaken var høy inflammasjon over mange år. Med dagens behandling er amyloidose sjelden, men ses i forløpet av [familiær middelhavsfeber \(FMF\)](#). Blant barn med aktiv [systemisk JIA](#) eller [juvenil SLE](#) ses imidlertid alvorlig akutt forverring av inflammasjon og allmenntilstand ved [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/LHL\)](#). Ofte utløses MAS/LHL av en infeksjon. Ved [revmatoid artritt](#) er konvensjonelle og [opportunistiske infeksjoner](#), samt [kardiovaskulær sykdom](#) de vanligste komorbiditeter nå ([Turesson C, 2016](#)). Årsakene til overhyppighet av infeksjoner skyldes delvis immundempende legemidler ([csDMARDs](#), [bDMARDs](#), [tsDMARDs](#), [kortikosteroider](#)) som øker infeksjonsrisikoen. På den andre side er det ønskelig å behandle inflammasjon over lang tid for å redusere sykdomsaktivitet, skader og utvikling av [aterosklerose](#). Blant [spondyloartritt](#) har [Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt](#) økt risiko for samtidig [inflammatorisk tarmsykdom \(UC, CD, IBD\)](#), [uveitt](#), [aortaaneurisme](#) og [kardiale rytmeforstyrrelser](#). Alle pasienter som bruker [kortikosteroider](#) øker risikoen for [osteoporose](#) og [diabetes mellitus](#). Ved revmatiske sykdommer generelt er forekomsten av depresjon økt.

Medikament-anamnese. Endring av tidligere behandling kan være av betydning når årsaken kartlegges. Det kan dreie seg om manglende effekt, bivirkninger, [autoseponering](#) eller [svangerskapsønske](#).

Vennligst se supplerende informasjon i følgende kapitler:

- [Revmatologisk anamnese: Prinsipper for utredning behandling og oppfølging](#)
- [Revmatologisk målrettet anamnese](#)

Litteratur: [Furer V, 2019](#) (infeksjoner), [Prasad M, 2014](#) (aterosklerose ved revmatiske sykdommer), [Ikdahl E, 2019](#) (forebygge aterosklerose)

Anamnese på behandlingssvikt (Læringsmål REV 018)

Behandlingssvikt kan skyldes redusert opptak av medikamentet, nøytraliserende antistoff, “non-compliance” og annet. [Vennligst les mer i eget kapittel om behandlingssvikt](#).

Utprøvende behandling. I utgangspunktet bør behandlingen følge [behandlingsretningslinjer](#). Imidlertid responderer eller tolererer ikke alle anbefalte medikamenter eller tilstanden mangler aktuelle retningslinjer og godkjente indikasjoner. Det gjelder en rekke sjeldne revmatiske sykdommer og spesielle komplikasjoner innen diagnosene. Behandling utenfor retningslinjene og utenfor godkjent indikasjon kan da være nød-

vendig. I slike tilfeller kreves spesielle forholdregler og oppfølging. Disse er omtalt i et eget kapittel.

[Vennligst les med i kapitlet om utprøvende behandling.](#)

19.

ANKYLOSERENDE SPONDYLITT (AS), BEKHTEREVS SYKDOM, AKSIAL SPONDYLOARTRITT (AXSPA) (REV 006)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Bekhterevs / ankyloserende spondylitt/AxSpA

Familie-disposisjon.

Debut før 40-45 års alder.

Inflammatoriske rygg smerter (>3 måneder varighet, gradvis debut, morgenstivhet >30 minutter og bedring ved fysisk aktivitet).

Redusert spinal bevegelighet ved klinisk undersøkelse.

Økt CRP

HLA-B27 +

Sakroiliitt ved bildediagnostikk.

Diagnosekoder ICD-10: M45

Prosedyre koder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). [EKG FPFE15](#)

ATC koder: Behandling med [immunsuppressive legemidler](#):: L04A. etanercept: L04AB01, adalimumab:
L04AB04, infliksimab: L04AB02.

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk,

patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

- [Revmatoid artritt \(RA\)](#), [psoriasisartritt](#) og andre [spondyloartritter](#) er omtalt i egne kapitler.

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving ved Bekhterevs / ankyloserende spondylitt

- Diagnosen basert på:
 - Ryggstivhet, inflammatorisk ryggsmerte, thoraks-stivhet, særlig om morgenen og med varighet >30 minutter
 - Perifere artritter i store ledd
 - Uveitt
 - Entesitt
 - Funn ved røntgen, CT eller MR av iliosakralledd, spinale forandringer
 - CRP
 - HLA-B27
 - Spondyloartritt

Ankyloserende spondylitt (AS), også kjent som Bekhterevs sykdom, er en kronisk inflammatorisk revmatisk sykdom. Den er nærmest identisk med aksial radiografisk spondyloartritt (axSpA), et nyere begrep (vennligst se mer nedenfor). Sykdommen er en kronisk [inflammatorisk](#) revmatisk sykdom som medfører kroniske smerter og stivhet, hovedsakelig i områdene ved bekken, rygg og nakke. Sykdommen er sterkt assosiert til [HLA-B27-genet](#) (>95%) og klassifiseres blant [spondyloartrittene \(SpA\)](#), der den er prototypen på SpA. Spondyloartritt er en gruppe diagnoser der både rygg og perifere ledd angripes:

1. [Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt/AxSpA](#)
2. [Psoriasisartritt \(spondylitt, oligoartritt, monoartritt\)](#)
3. [Artritt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom/enteropatisk artritt \(Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom\)](#)
4. [Reaktiv artritt](#)
5. [Udifferensiert spondyloartritt](#)

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom rammer alltid iliosakralledd, og ofte også columna. Sykdommen kan i tillegg angripe perifere ledd ([artritt](#)), enteser/senefester ([entesitt](#)) og andre organer som [øye](#), [nyrer](#), [tarm](#), [hjertet](#) og [aorta](#). Ofte påvises [inflammatoriske forandringer i tarmen](#). Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs er en av få sykdommer som kan defineres ved *diagnostiske* kriterier. Disse krever at det foreligger entydige tegn til artritt i iliosakralledd ved [røntgen- eller CT-undersøkelser](#) i tillegg til karakteristiske symptomer

(se mer om kriteriene nedenfor). Sykdomsårsaken ukjent ([Kim SH, 2023](#)). Non-radiografisk spondyloartritt som kjennetegnes ved fravær av radiografisk sakroiliitt er også nærmere beskrevet under Differensialdiagnoser nedenfor.

Historikk

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom, har en lang historie. Tegn på sykdommen har blitt funnet i egyptiske mumier, inkludert [Ramses II](#) (1123-1213 f.Kr.) og hans sønn [Merenptah](#) (1213-1203 f.Kr.). Den første skriftlige beskrivelsen av AS kan stamme fra Pausanias rundt år 100 e. Kr, der han beskrev sammenvoksninger i skjelettet til den olympiske vinneren Protofanes.

I Norge har vi ingen sikre historiske opptegetninger om AS, men beskrivelsen av kvinnen fra Osebergskipet (820 e.Kr.) tyder på at hun kan ha hatt sykdommen: “kvinnen var sterkt

plaget av leddgikt med sammenvokste virvler i halsregionen, en fremover-lutet holdning og full av forkalkninger”. Dette er vel en beskrivelse som passer bedre med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom enn [revmatoid artritt](#), som faktisk først ble beskrevet i Europa nesten 1000 år senere.

Først i 1850 beskrev [Sir Benjamin Brodie](#) (1783-1862) sykdommen slik vi kjenner den i dag. [Pierre Marie](#) (1853-1940) fulgte opp i 1898. i 1850.

Bekhterevs sykdom ble lenge oppfattet som en variant av [RA](#) (revmatoid spondylitt). Vladimir Bekhterev hevdet i 1895 at AS var en nevrologisk sykdom.

- blant 1. grads slekt
 - Effekt av NSAIDs og biologisk legemiddel
- Tidligere sykdommer (psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, andre)
- Tidspunkt for sykdomsdebut
- Tarm-symptomer
- Psoriasis
- Allergier
- Hensikten med konsultasjonen

[Vladimir M. Bekhterev](#) (1857-1927), var nevrolog og psykiater fra St. Petersburg. Han er kjent for sitt arbeid med Bekhterevs sykdom, men var også involvert i kontroverser med [Ivan Pavlov](#). Bekhterev ble muligens henrettet av [Joseph Stalin](#) etter å ha diagnostisert ham med paranoid schizofreni.

De modifiserte New York for kriterier for Bekhterevs sykdom/AS ble publisert av [Van der Linden S i Arthritis and Rheumatism i 1984](#). De bygger på de kliniske Roma-kriteriene og New York kriteriene fra 1973 ([Moll JM, 1973](#)).

HLA systemet ble oppdaget i 1958, og en sammenheng mellom [HLA-B27](#) og Bekhterevs/AS ble beskrevet av Brewerton i 1973 ([Thorsby E, 2009](#)).

I 2009 ble ASAS-kriterier publisert. Disse var ment å hjelpe klinikeren med å stille en diagnose av Bekhterevs-lignede sykdom tidlig i sykdomsforløpet ved å inkludere [HLA-B27](#) og MR-forandringer ([Rudwaleit, M, 2009](#)). Senere har man imidlertid erfart at en diagnose (non-radiografisk SpA) kan medføre feildiagnoser i mange tilfeller. Denne diagnosen er derfor lite egnet i klinisk praksis.



Vladimir M. Bekhterev 1857-1927.
Illustrasjon: Vladimir Bekhterev ved Kari Bulla. CC0.

Epidemiologi

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs forekommer er hyppigere i nordlige områder. Den rammer 2-3 ganger flere menn enn kvinner. 1-4% av befolkningen i arktiske strøk har sykdommen, sammenlignet med 0,2-0.5% Mellom-Europa og 0% i sørlige Afrika.

Hovedårsaken til denne geografiske fordelingen er den genetiske egenskapen [HLA-B27](#). Denne er hyppigere i nordlige befolkninger. I Sør-Norge har 10% HLA-B27, i Troms 16% og hos norske samer 25%. Haida-indianere og befolkningen på Papua New Guinea har den høyeste forekomsten av HLA-B27, med 50%.

En interessant observasjon er at i vestre deler av India infiseres HLA-B27-positive individer oftere av *Plasmodium falciparum*. Dette kan forklare den lave forekomsten av dette genet i tropiske strøk ([Gran JT, 1973](#); [Bakland G, 2013](#)).

Patologi

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs: En autoinflammatorisk tilstand.

Ankyloserende spondylitt (AS), skiller seg fra mange andre artritt-sykdommer ved at den utløses av det innate immunsystemet (autoinflammatorisk). Dette betyr at sykdommen kan sees på som en autoinflammatorisk tilstand, men det er uklart om autoantistoffer eller auto-antigen-spesifikke T-celler spiller en rolle ([Mauro D, 2021](#)).

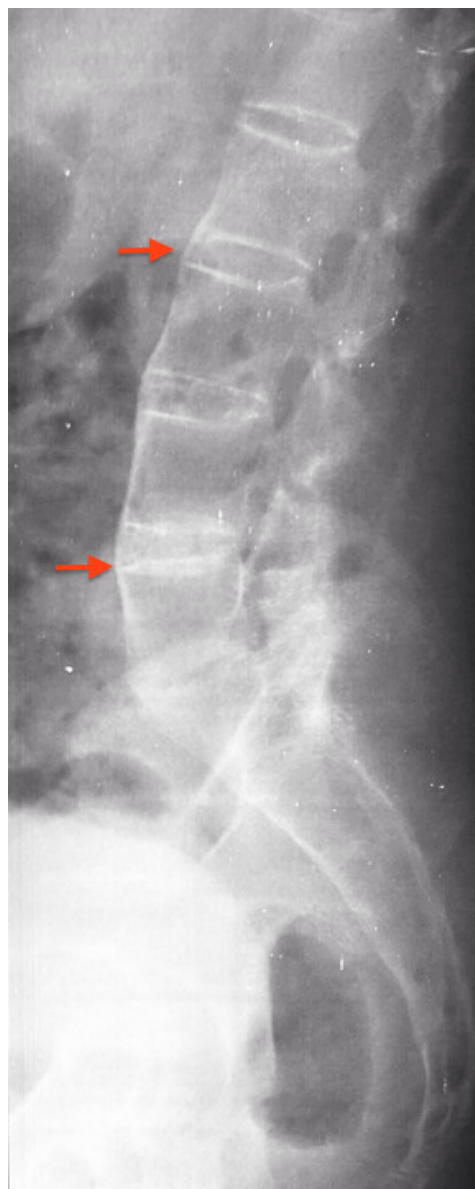
Ved AS foreligger inflammasjon og ossifikasjon (forkalkning) i det aksiale skjelett som omfatter iliosakralleddene og columna. I iliosakralleddene starter inflammasjonen i [synovialhinnen](#) på os ilium-siden, men betennelsesceller kan også sees i subkondral benmarg. Et typisk trekk er inflammasjon i perifere områder der ligamenter, sener og leddkapsler fester seg på ben ([entesitt/ entesopati](#)).

Genetikk

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs kan påvises hos 4-11 % av pasienters førstegrads-slektninger. Dette tyder på at genetiske faktorer spiller en rolle i utviklingen av sykdommen. Omtrent 95 % av pasientene med AS har vevstypen [HLA-B27](#), men bare ca. 5 % av HLA-B27 positive personer har Bekhterev ([Ulvestad E, 2000](#)). Resultatene betyr at HLA-B27 er en viktig risikofaktor for AS, men ikke den eneste.

[HLA-B27](#) forekommer hos mer enn 95% ved Bekhterevs (mot 8% blant menn og kvinner i den sør-norske befolkningen). Det er en serologisk spesifisitet som omfatter 24 forskjellige alleler som koder for mer enn 100 ulike proteiner (subtyper; HLA-B27*01-..). ([Kahn MA, 2013](#)). Disse subtypene har bare små forskjeller i aminosyresekvensen. Alle subtyper, bortsett fra muligens 03, 06 og 09 er beskrevet ved AS.

Det er vist at HLA-B27 påvirkes av tarmens mikrobiom (tarmbakterier) og dens metabolitter. HLAB-27 kan misfoldes og indusere stress-respons i endoplasmatisk reticulum, og dermed utløse “autophagy/unfolded protein responses” (UPR). HLA-B27s tunge kjeder kan indusere inflammasjon via T-celler, NK-celler og myeloid celler. Induksjon av UPR gener utløser TNF-alfa, interleukin-17 (IL-17), IL-23 og inter-



Syndesmofytter. Disse oppstår og blir synlige etter flere års sykdom. Case courtesy of [Dr Aditya Shetty](#). [Radiopedia](#)

feron- γ , samt øker T-hjelper-celler (Th17 celler) (Pedersen SJ, Maksymowych WP, 2019). ([Pedersen SJ, Maksymowych WP, 2019](#)).

Det er essensielt ikke å stille diagnosen ankyloserende spondylitt/Bekhterevs bare på bakgrunn av ryggmerter og HLA-B 27. Vennligst les mer om diagnostisering nedenfor.

- [HLA-B27 er omtalt mer omfattende i et eget kapittel](#)

Symptomer

Ryggmerter. Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs starter nesten alltid som [inflammatorisk ryggsmerte](#) i relativt ung alder. Den rammer ofte personer i tenårene eller tyveårene og sjelden etter 45 års alder. Vanlige symptomer er

- Gradvis innsettende smerter og stivhet i bekken og korsrygg – av og til i hele ryggøylen.
- Stivheten er verst om natten, om morgenen og / eller etter å ha sittet eller ligget i ro.
- Ofte bedres plagene ved moderat fysisk aktivitet som er ett kjennetegn på inflammatorisk ryggsmerte.
- Kvinner har mindre karakteristiske symptomer og utvikler ofte sykdommen senere enn menn ([Gran JT, 1990](#)).

Inflammatorisk ryggsmerte som gir mistanke om spondyloartritt

Calin A kriterier 1977 (5 av 5: Sens 95%, Spes 85% for [Bekhterevs](#))

Debut senest ved 45 års alder

Morgenstiv minst 30 minutter

Bedring ved fysisk aktivitet

Gradvis debut

Varighet i minst 3 måneder

Sieper J kriterier 2009 (4 av 5: sens. 77%, spes. 91,7% for aksial SpA)

Debut under 40 år

Smerter om natten

Bedring ved fysisk aktivitet

Gradvis debut

Ingen bedring av hvile

Thoraks. Brystkassen kan hos noen føles stiv og trang og har redusert bevegelighet.

Perifer artritt. Hos omtrent 10 % opptrer perifer artritt, hyppigst i knær og hofter.

Øyne. En av fire pasienter får smerter ved [øye-manifestasjon](#) i form av [akutt anterior uveitt \(AAU\)](#). Av pasienter med AAU har 25 % Bekhterev.

Kardiologiske manifestasjoner, som atrioventrikulært blokk og aortainsuffisiens, affiserer omkring 5 % og utvikles hos de fleste sent i sykdomsforløpet.

Aorta-aneurisme, ses oftest i aorta ascendens er ofte asymptomatisk, men kan medføre aortaklaff-insuffisiens og arterie-ruptur på sikt ([Grygiel-Gorniak B, 2020](#)).

Renal amyloidose ble tidligere sett hos omkring 1-5 %, men er blitt sjeldnere under effektiv anti-inflammatorisk behandling (vennligst les mer nedenfor).

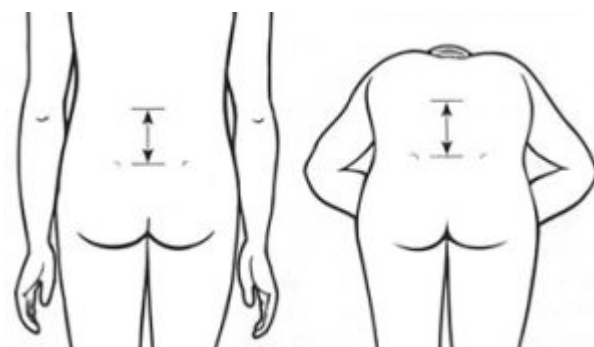
Gastrointestinal sykdom: Ved kjent ankyloserende spondylitt/Bekhterevs kan subklinisk (“silent”) inflammatorisk aktivitet påvises i tarmen hos hele 60%, mens 6-14% utvikler klinisk **IBD (ulcerøs kolitt eller Crohns)** ([Fragoulis GE, 2019](#))

Undersøkelser

Anamnesen omfatter aktuell sykdom blant førstegrads slektninger, yrke, medikamenter, kormorbiditet og aktuelle symptomer (se ovenfor).

Klinisk undersøkelse. [Generell undersøkelse av ryggen er beskrevet i tidligere kapittel \(REV 010\)](#)

Occiput-vegg-avstand måles når pasienten står med haler og rygg helt inntil en vegg. Ved økt thorakal kyfose når ikke occiput inn til veggen som forventet. Ved patologisk økt occiput-vegg kan avstand mellom øret (tragus) og vegg registreres for å kunne følge opp ev. progresjon over tid.



Finger-gulv avstand. Pasienten bøyer seg langsomt framover og undersøkeren registrerer avstand i cm fra fingertuppene til gulvet.

Schobers test. Illustrasjon: [Wikipedia/Nasch 92 CC BY 4.0](#)

Schobers test måler ved lumbalfleksjon. Det merkes av med penn over interspinalrommet mellom L5 og S1 og 10 cm kranialt for denne. Pasienten bøyer seg maksimalt (flekterer ryggen). Avstanden mellom de to merkene skal normalt øke med minst 5 cm.

Sidebevegelighet / lateral fleksjon måles ved at pasienten bes stå i balanse og så bøye overkroppen til siden. Bevegeligheten observeres eller måles. Det er normalt at pasienten kan føre fingrene ned til knehøyde. Lateral fleksjonen kan måles ved avstanden mellom fingertupp og gulv.

Thoraks-ekskursjon. Bevegeligheten av thoraks måles med thoraks-ekskursjon over 4. interkostalrom (målebånd under mamma hos kvinner og ved mamillen hos menn). Pasienten kan med fordel legge hendene på bakhodet. Deretter puster pasienten helt ut og en måler rundt horisontalplanet. Deretter puster pasienten inn alt han/hun kan og en måler igjen. Forskjeller i omkrets på inn og utpust mindre enn 7 cm kan være patologisk.

Nevrologiske utfall forventes ikke ved spondyloartritt og er beskrevet i [eget kapittel om rygg- og nakkesmerter, isjas og prolaps](#).

Ledd-status, spesielt hofteledd som angripes med [artritt](#) relativt hyppig. [Daktylitt](#) og [entesitt](#) vurderes.

[Øyne](#) vurderes med tanke på uveitt.

Laboratorieprøver. CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver. Urin stiks. CRP, senkningsreaksjon (SR), og [trombocytter](#) er ofte forhøyet og særlig ved samtidig perifer artritt. [HLA-B27](#) foreligger hos 95% ved *idiopatisk* Bekhterevs sykdom. Når sykdommen er relatert til [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) påvises HLAB-27 hos 75% ([Palm O, 2002](#)) og ved [psoriasis-relatert spondylitt](#) hos 50%. Ved tarm-symptomer er avføringsprøve / fekaltest aktuelt for å utelukke tegn til assosiert [inflammatorisk tarmsykdom](#).

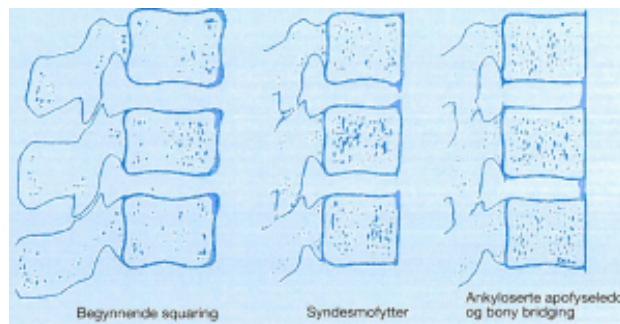
Sykdomsutviklingen kan klinisk følges med Schobers test, lumbal sidebevegelse, spondylometri og måling av kroppshøyde som også angir grad av kyfosing eller fleksjons-kontrakturer i hofter og knær. Blant laboratorieprøvene vil CRP ofte korrelere med sykdomsaktivitet. En kan også bruke [skåringsverktøy](#) som [Sykdomsaktivitet ved ASDAS score](#) eller [BASDAI score](#). Disse bygger på pasientens symptomer og inflammasjonsparametere (CRP eller SR).

Bilediagnostikk

Columna, radiologiske forandringer i

Syndesmofytter: Paravertebrale ben-nydannelser som starter i skivens perifere bindevev (ytre lag av annulus fibrosus). Initialt lokalisert til den dorso-lumbale overgang.

Ligament-forbeninger: Kommer meget sent i forløpet. Ligamentum interspinosus og supraspinosus affiseres.



Illustrasjon: Toverud K

Squaring: Uttretting av den fremre del av virvellegemet.

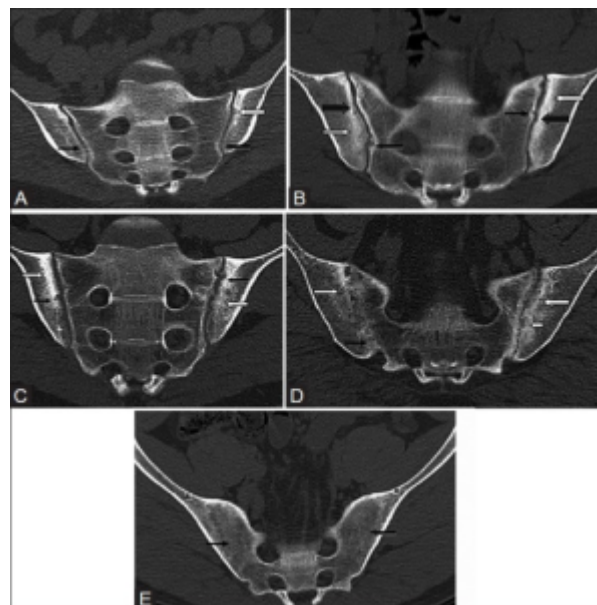
Shining corners: Erosjoner og sklerose på anteriore del av virvellegemet.

Spondylitis anterior: Romanus lesjon = Squaring + shining corners.

Ankyloserte apofyseledd og Spondylo-diskitt: Innebærer destruktive forandringer i skiven, tilstøtende dekkplater og virvellegeme og kalles Andersson lesjon.

Iliosakralledd

Røntgen. Initialt utvides leddspalten i iliosakralleddene, deretter oppstår erosjoner, avsmalning, benbroer og sklerose (både på sacrum- og ilium-siden av leddet). Sluttstadium = Ghost line (totalt oblittererte ledd). Dales gradering av IS-ledd ved røntgen: 0= Normale IS-ledd. I= Suspekter forandringer. IIa= Unilaterale definitive forandringer. IIb= Bilaterale definitive forandringer. III/IV= Uttalte forandringer. V= Total ankylosering (obliterasjon). Andre røntgenfunn: Atlanto-aksial dislokasjon (som ved revmatoid artritt). Bambus-columna (total ankylose).



CT-undersøkelse: CT visualiserer best de forandringene som kommer i benvev og bør være den foretrukne metoden for å stadfeste eller avkrefte ankyloserende spondylitt/Bekhterevs diagnosen ut i sykdomsforløpet, spesielt ved begrenset tilgang på MR. Ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs viser CT av Iliosakralledd alltid ujevne leddflater, usurer og sklerose. Slike strukturelle forandringer er viktige for en sikker diagnose. CT har dermed en noe høyere spesifisitet enn MR av iliosakralledd ([Diekhoff T, 2022](#)).

CT av IS-ledd viser sakroiliitt. A) 27 år gammel mann med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs og erosjoner på venstre side. Vide leddspalter bilateralt. B) 49 år gammel kvinne med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs. Usurer både på ilium og sacrum-sidene, subkondral sklerose bilateralt. C) [IBD-relatert artritt](#) med usurer, sklerose og utvidet leddspalte. D) Begynnende brodannelse ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs. E) Ankylose hos en 65 år gammel mann med sykdommen i mange år. Illustrasjon: [Prakash D, Prabhu SM, Irodi A – The Indian journal of radiology & imaging \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

MR-undersøkelse: De tidligste forandringene i iliosakralledd sees ved hjelp av MR. Man får her visualisert bløtdeler, og synovitt kan påvises i et tidlig stadium. Benmargødem er et tidlig funn ved MR. Forandringer i columna kommer vanligvis i et senere stadium enn funn i iliosakralleddene. Benmargødem med utbredelse > 1 cm fra subchondral ben, som ses i > 1 lokalisasjon og åpenbar på ≥ 2 påfølgende bildesnitt svært suspekt på sykdommen ([Lambert RGW, 2016](#)). Sammenlignet med CT har MR noe bedre sensitivitet, men lavere spesifisitet (se feiltolkning av MR nedenfor). Ved begrenset tilgang på MR eller hvis tolkning av resultatene er usikre, anbefales derfor CT-undersøkelse ([Diekhoff T, 2022](#)).

-Feiltolkning av MR. I barne- og ungdomsalder kan patologiske MR-funn forveksles med normale bruskeforandringer, slik en ser når barn og ungdom vokser ([Kucybała I, 2018](#)). MR-resultatene kan også påvirkes av forutgående fysisk trening. Blant unge, friske idrettsutøvere ble ødem som ikke kunne skilles fra sakroiliitt funnet hos hele 30-41% ([Weber U, 2018](#)). Hos kvinner kort tid etter fødsel er forekomsten av MR-forandringer i iliosakralledd også høy (33%) og selv to år etter fødsel ses forandringer hos 21%. Selv blant kvinner som aldri har født er forekomsten av MR-forandringer 14% ([Hoballah A, 2020](#)). Dette viser at spesifisiteten til MR-undersøkelse av iliosakralledd er begrenset, og den er lavere enn ved CT som bedre viser

strukturelle forandringer ([Diekhoff T, 2022](#)). En bør derfor være forsiktig med å basere en diagnose på MR-forandringer alene.

CT-thoraks, alternativt ekkokardiografi kan utelukke tegn til thorakalt aortaaneurisme utelukkes (i ascens ved ekko).

[EKG og ekkokardiografi](#) er aktuelt ved mistanke om kardiovaskulære manifestasjoner.

[Osteoporose-diagnostikk](#) med DEXA-scanner vurderes individuelt.

Diagnostiske kriterier for ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom

Kroniske smerter og stivhet i rygg sammen med typiske røntgenforandringer i iliosakralleddene bidrar til en sikker diagnose. [Radiografiske forandringer](#) ses tidligere på CT- enn på konvensjonell røntgen. Det kan imidlertid gå fra 6-8 år mellom symptomdebut og røntgen- eller CT-forandringer utvikles ([Mau W, 1988](#)). I denne perioden kan man ha mistanke om sykdommen manifesterer seg, særlig når MR-forandringer foreligger (se ovenfor). Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs er en av få revmatologiske tilstander med publiserte kriterier som kan brukes for å stille en diagnose (*diagnostiske kriterier*).

De modifiserte New York kriterier bygger på ble publisert av [Van der Linden S, 1984](#).

Disse bygger på de kliniske Roma-kriteriene og New York kriteriene ([Moll JM, 1973](#)), men støtter seg også på *CT-undersøkelse* av iliosakralledd.

A. Diagnose

1. Kliniske kriterier

- Korsryggsmerter og stivhet i mer enn tre måneder. Symptomene bedres av fysisk aktivitet, men ikke av hvile ([inflammatorisk ryggsmerte](#))
- Redusert bevegelighet i lumbal-columna i både sagittal- og frontalplan
- Redusert thoraks-ekspansjon relativt til normale verdier for alder og kjønn

2 Radiologiske krav: Sakroiliitt minst grad 2 bilateralt eller grad 2-3 unilateralt *på røntgen eller CT*

B Gradering

- *Definitiv* diagnose etter radiologiske krav må i tillegg oppfylle minst ett klinisk kriterium
- Sannsynlig diagnose hvis
 - Tre kliniske kriterier (uten røntgen eller CT)

- Radiologiske krav foreligger uten symptomer i kliniske kriterier (andre årsaker til sakroiliitt bør vurderes)

Klassifikasjons-kriterier for aksial SpA etter ASAS kriteriene

Aksial spondyloartritt klassifiseres i henhold til ASAS klassifikasjonskriterier og deles inn i to undergrupper: **Non-radiografisk spondyloartritt** (non-radiografisk SpA) og **radiografisk SpA**. Non-radiografisk SpA er i noen tilfeller en tidlig fase av Bekhterevs sykdom, andre ganger et uspesifikt funn eller tegn på annen sykdom. Radiografisk SpA er nærmest identisk med Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt. *Klassifikasjonskriterier* brukes hovedsakelig for forskningsformål.

Non-radiografisk SpA kan representere en tidlig form for radiografisk SpA eller en mildere type med bedre prognose enn klassisk ankyloserende spondylitt/Bekhterevs ([Baraliakos X, 2015](#)). Imidlertid utvikler ikke alle som fyller kriteriene for non-radiografisk SpA en inflammatorisk revmatisk sykdom. Kriteriene kan brukes til å følge opp pasienter som med usikre symptomer (inflammatorisk ryggsmerte) og undersøkelsesfunn i en periode, men egner seg ikke for umiddelbar diagnostisering ([van der Linden S, 2015](#)).

ASAS kriteriene for aksial SpA

1. Forutsetninger

- Alder ved symptomdebut er under 45 år
- [Inflammatorisk ryggsmerte](#) foreligger

2. SpA blir delt i to hovedgrupper:

- **Radiografisk (bildediagnostisk) SpA**
 - **Radiografisk sakroiliitt (på CT- røntgenbilder eller sikre MR-funn)**
 - **+ ett SpA-funn (se nedenfor)**
 - Radiografisk SpA er i stort sett identisk med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- **Non-radiografisk SpA**

- [HLA-B27](#) (arvelig disposisjon, påvises i blod)
- + minst *to SpA-funn* (se nedenfor)

3. SpA-funn

- [Inflammatorisk ryggsmerte](#)
- [Artritt](#)
- [Entesitt](#) (betente Akilles sene- eller plantar fascie-fester i føtter)
- [Uveitt \(fremre\) \(øyebetennelse\)](#)
- [Psoriasis](#)
- [Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt](#)
- God effekt av [NSAIDs](#) (Volteran/diklofenak/Arcoxia eller lignende)
- Familie med SpA (første eller annen grads slekt)
- [HLA-B27](#)
- Forhøyet CRP (relater til revmatiske symptomer)

[van den Berg R, 2010](#)

Differensialdiagnoser

Andre spondyloartritt-sykdommer, osteitis condensans ilii (radiologisk sklerose ved IS-ledd), [DISH](#) og andre [hyperostoser / osteosklerose, osteopetrose](#): Osteosklerotiske [metastaser](#) (voksne: prostatacancer og brystkreft), [osteomyelitt](#) ([osteoskleroserende](#) form), [osteonekrose](#), [sarkoidose](#), [Paget sykdom](#), myelofibrose (primær sykdom eller sekundær til intoksikasjon eller malignitet), [Erdheim-Chester sykdom \(en histiocytose\)](#), hypervitaminose D, [hypoparathyroidisme](#), [mastocytose](#), tuberøs sklerose.

Non-radiografisk spondyloartritt

Diagnosen non-radiografisk spondyloartritt (nr-SpA) er komplisert av flere grunner:

- Mangel på klare diagnostiske kriterier: Det er ingen enkelt test som kan definitive diagnostisere nr-SpA. Diagnosen er basert på en kombinasjon av symptomer, kliniske funn og testresultater.
- Ingen spesifikke biomarkører: Det finnes ingen biomarkører som er unike for nr-SpA.
- Variable symptomer: Symptomene kan variere fra person til person og kan ligne på symptomene på andre tilstander.

Prevalensen i voksen populasjon antas å være omtrent som for ankyloserende spondylitt ([Reveille JD, 2012](#)). Til forskjell fra ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom er kvinne- og menn forekomsten

omtrent lik og HLA-B27 forekommer sjeldnere. Selvrappertert smerter, sykdomsaktivitet er høy og livskvalitet relativ lav. Omtrent 5-10% utvikler strukturelle forandringer i iliosakralleddene i løpet av to år. Non-radiografisk spondyloartritt kan være vanskelig å diagnostisere og det er viktig å utelukke lignende tilstander. Vennligst se tabellen nedenfor ([Mease P, 2022](#)).

Tilstand	Symptomer og funn som kan forveksles	Differensiering av tilstandene
Fibromyalgi	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk ryggsmerte • Smerte som kan etterligne entesitt • Kan sameksister med spondyloartritt 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryggsmertene bedres generelt i hvile og forverres ved aktivitet • Ingen lindring av NSAIDs • Ingen objektive tegn til inflammasjon på MR-bilder • Fravær av objektive tegn til inflammasjon i muskelskjelett system, øyne, tarm eller hud • Høy pasient-rapportert sykdomsaktivitet etter behandling for mulig ankyloserende spondylitt/Bekhterevs.
Degenerativ mellomvirvelskive sykdom	<ul style="list-style-type: none"> • Kan sameksistere med spondyloartritt, også blant unge pasienter • Asymptomatiske degenerative forandringer på MR kan feilaktig tolkes som non-radiologisk spondyloartritt 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen bedring av fysisk trening • Heller bedring enn forverring av hvile • Radikulær smerte distalt for kne • Redusert avstand mellom virvlene på konvensjonelle røntgenbilder • Spinalt benmargsødem og fettlesjoner gjennom hele endeplaten fremfor anterior eller posteriore vertebra-hjørner på MR • Symptomer oftest konsentrert i lumbalcolumna og ikke i hele ryggen. • Ingen sakroiliitt på MR
Spinal artrose/spondylose	<ul style="list-style-type: none"> • Stivhet • Kan sameksistere hos eldre pasienter 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen bedring av fysisk trening • Heller bedring enn forverring i hvile • Ingen sakroiliitt på MR
Frakturer:		

Tilstand	Symptomer og funn som kan forveksles	Differensiering av tilstandene
-Spondylolyse/ spondylolistese	• Kronisk ryggsmerte	<ul style="list-style-type: none"> • Ryggsmerten bedres generelt i hvile og forverres ved aktivitet • Defekter påvises ved laterale røntgenbilder • Ryggsmarter tenderer til forverring ved hyper-ekstensjon • Ingen sakroiliitt på MR
-Sakral fraktur	• Kronisk ryggsmerte	• Fraktur på røntgen- eller MR-bilder
Sjeldnere tilstander:		
-Septisk/infeksiøs sakroiliitt	<ul style="list-style-type: none"> • Subakutt debut av ryggsmerte • Unilateral sakroiliitt 	<ul style="list-style-type: none"> • Periartikulær muskel ødem er viktigste markør • Tykk kapsulitt (> 5 mm) • Ekstra-kapsulær væskeansamling • Betydelig skjeletterosjon
-Scheuermann kyfose	• Kronisk ryggsmerte som starter i tidlig ungdomsalder/tenårene	<ul style="list-style-type: none"> • Ryggsmertene bedres generelt i hvile og forverres ved aktivitet • Vertebral anterior kiledeformitet på laterale røntgenbilder • Schmorlske knuter (skiveprolaps gjennom den vertebrale endeplaten) • Ingen sakroiliitt på MR
-Spinalt astrocytom	• Kronisk ryggsmerte med gradvis symptomutvikling	<ul style="list-style-type: none"> • Ryggsmertene bedres generelt i hvile og forverres ved aktivitet • Asymmetrisk utvidelse av ryggmargen på MR • Ingen sakroiliitt på MR

Tilstand	Symptomer og funn som kan forveksles	Differensiering av tilstandene
- Familiær Middelhavsfeber	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk ryggsmerte • Sakroiliitt • Perifer artritt • Entesitt 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese på intermitterende feberepisoder

Svangerskap

Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs forventes å forløpe omtrent uendret gjennom svangerskap og i årene postpartum ([Ursin K, 2018](#)). Data fra Korea tyder på at svangerskap ikke medfører økt risiko for preeklampsi, eklampsi eller for tidlige fødsler. Det er ikke observert en økt rate av misdannelser eller sykdom hos spebarn født av mødre med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs (Chang SH, EULAR 2020: OP0082). Norske data tyder på at symptomene ofte er mest uttalt i andre trimester ([Ursin K, 2018](#)). Mer informasjon: Les mer om svangerskap ved [revmatisk sykdom i eget kapittel](#) og besøk nettsiden til [NKSR](#).

Behandling

Sykdomsaktiviteten forløper i bølger med høy og lav aktivitet. Spontan remisjon er mulig, men uvanlig. Målsettingen med behandlingen er derfor å oppnå remisjon hos alle, definert ved fravær av klinisk symptomer og inflammasjonstegn i blodet (normal CRP) ([Smolen JS, 2017](#)). En vil dermed også redusere symptomer (smerte og stivhet), opprettholde fysisk funksjon, minimalisere komplikasjoner fra columna, perifere ledd, øyne, indre organer og den mentale belastningen.

Fysisk trening og fysioterapi. Økende stivhet og annen strukturell sykdomsforandring i columna kan medføre at rygg og nakke krummes (økende thoracal kyfose). Slik fremover luting kan antakelig reduseres ved ulike tiltak. Vennligst les mer om [tverrfaglig behandling i eget kapittel](#).

Daglige øvelser og ved at pasienten tilbringer minst 30 min. per dag på maven (helst også om natten). Av samme grunn bør hodeputen være lavest mulig. Ryggsvømming unngås, mens brystsvømming oppmuntres. Optimal effekt kan oppnås ved regelmessig gruppetrening ledet av [fysioterapeut](#) med intensiverte perioder på opptreningsinstitusjon ([Dagfinnrud H, 2008](#)). Studier tyder på at intensivert fysisk trening også reduserer den økte risikoen for [kardiovaskulær sykdom](#) ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs ([Sveaas SH, 2014](#)).

Pasienter med høy sykdomsaktivitet (høy CRP) eller perifer artritt forventes å ha god effekt av [biologiske](#)

[legemidler som TNF-hemmere](#). Disse reduserer inflammasjon og symptomer. Mot symptomer som smerter og stivhet brukes [NSAIDs](#). Perorale [kortikosteroider](#) gir sjelden effekt.

Før behandlingen er det viktig å informere pasienten om hensikten med behandlingen og hvorledes medikamenter virker. [Pasientinformasjon fra legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan gjerne brukes. [Retningslinjer for behandling](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg. I tillegg gjøres individuell vurdering ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) i forhold til alder og vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svangerskap eller svangerskapsønske](#). Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) tas også spesielle hensyn.

[NSAIDs](#). [Non-steroide inflammatoriske legemidler \(NSAIDs\)](#) er hjørnesteiner utenom paracetamol i behandlingen av smerter og stivhet i rygg og ledd. Dersom sykdommen er kombinert med [inflammatorisk tarmsykdom](#) (ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom) kan NSAIDs i likhet med Cox-2 hemmere medføre forverring av inflammasjon i tarmen og må da avsluttes. En forsøker å unngå diklofenak fordi medikamentet kan øke risikoen for [myokardinfarkt](#) ([Dubreuil M, 2018](#)). Vennligst les mer om [NSAIDs i eget kapittel](#).

[Kortikosteroider](#) i form av injeksjoner i perifere ledd ved artritt og i enteser kan være aktuelt. Systemisk medikasjon med f eks prednisolon er ikke vanlig. Perifere ledd og (unntaksvis) iliosakralledd kan injiseres med kortikosteroider ved artritt.

[csDMARDs](#). Sykdomsmodifiserende konvensjonelle medikamenter ([csDMARDs](#)) brukes mot eventuell perifer artritt (metotreksat, sulfasalazin), men spiller generelt en liten rolle ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. Vennligst se [eget kapittel om DMARDs](#).

[Biologiske legemidler](#). [TNF-hemmere](#) som adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab og infliximab brukes dersom NSAIDs ikke har tilstrekkelig effekt etter 2-4 ukers behandling. TNF-hemmere har god effekt ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom og radiografisk SpA, særlig der det foreligger tegn på høy inflammatorisk aktivitet (høy CRP, høye utslag på [sykdomsaktivitetsmål](#)). En har vist at TNF-hemmere reduserer sykdomsprogresjon og strukturskader i columna dersom behandlingen begynner innen 10 år fra sykdomsdebut og kontinueres i minst 4 år ([Haroon N, 2013](#)). Vanligvis kombineres ikke med metotreksat. Biologiske medikamenter forventes å ha mer usikker effekt ved non-radiografisk SpA. [IL-17 hemmere](#). Dersom TNF-hemmere ikke kan brukes, er interleukin-hemmer IL-17 (sekukinumab/Cosentyx eller ixekizumab/Taltz, bimekizumab/Bimzelx) alternativ. Mer om [biologiske legemidler i eget kapittel](#).

[JAK hemmere](#) har i [utprøvende behandling](#) vist lovende effekt og er i form av tofacitinib (Xeljanz) og

upadacitinib (Rinvoq) godkjent for bruk ved spondyloartritt, inklusiv Bekhterevs sykdom. [JAK-hemmere er beskrevet i eget kapittel.](#)

Pasientopplæring er vesentlig med informasjon om livsstil, fysisk aktivitet med trening, øvelser og fysioterapi, samt riktig bruk av medikamenter.

Oppfølging

Oppfølging av *mistenkt* ankyloserende spondylitt/Bekhterev: (se også [REV_009](#) (anamnese) og [REV_010](#) (undersøkelse) i innledning/basiskunnskaper)

- **Inflammatorisk ryggsmerte** som har vart i minst 3 måneder definert som: Debut før 40 år, nattlige smerter, bedring ved aktivitet, gradvis innsettende symptomer, ingen bedring av hvile. Imidlertid vil bare 30% med inflammatorisk ryggsmerte utvikle spondyloartritt på sikt ([Wang R, 2018](#)).
- **HLA-B27** foreligger
- **MR-undersøkelse** som gir mistanke om inflammatoriske forandringer i iliosakralledd

[Sieper. Ann Rheum Dis 2009; Seprano A, 2020](#)

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR: Van der Heijde 2017:](#)

[EULAR: Mandi P, 2014 \(Bilddiagnostikk\)](#)

[ACR 2019: Ward MM, 2019](#)

[ASAS \(MR-lesjoner\) Maksymowych WP, 2019](#)

[Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#)

Prognose

Over halvparten av pasientene med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs kan forvente å fortsette i yrkeslivet frem til pensjonsalder. Men for en del vil plagene føre til behov for yrkesbytte. Yrker som krever langvarig sitting eller ståing i samme stilling, eller medfører store fysiske belastninger, er lite egnet. En norsk studie viste at etter 22,6 års sykdom var over 40% ute av arbeidslivet ([Bakland G, 2011](#)).

Sykdommen er kronisk og varer livet ut. Den er preget av perioder med høy og lav aktivitet. Sykdomsaktivitet målt ved CRP og ASDAS er vist å korrelere med tegn til [aterosklerose](#) ([Berg IJ, 2015](#)).

Det er ingen økt [kreftrisiko](#), men en viss økt mortalitet. En norsk studie fant [standard mortalitetsrate \(SMR\)](#) 1,63 for menn og 1,38 for kvinner med AS. [Kardiovaskulær sykdom](#) var vanligste dødsårsak, og høy inflammatorisk aktivitet og lang sykdomsvarighet var risikofaktorer ([Bakland G, 2011](#)).

Litteratur

[Gran. Semin Arthritis Rheum 1993; 22: 319-34.](#)

[Gran. Tidsskriftet 1998; 118: 4537-40](#)

[Pedersen SJ, Maksymowych WP, 2019](#)

[Shehan. Rheumatology 2010; 49: 621-31](#)

[Khan. Curr Rheum Rep 2010](#)

[Szabo et al. Arthritis Rheum 2011](#)

[Dagfinnrud H, Tidsskr nor legef, 2010](#)

[Thorsby E, 2009 \(HLA-B27\)](#)

[RheumaKnowledge, 2014](#)

20.

ARTRITT-DERMATITT SYNDROM, BOWEL BYPASS SYNDROME, BADAS (REV 008)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Diagnosekoder ICD-10 L30.9 \(uspesifisert dermatitt\)](#)

Kjennetegn på artritt-dermatitt syndrom

Opprinnelig beskrevet ved by-pass av tarm ved adipositas. Kan være assosiert med bakteriell overvekst i tarm og med inflammatorisk tarmsykdom.

Kalles også bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS) og bowel bypass syndrom.

Symptomer med influensafølelse, dermatitt, artralgi, artritt, tendinitt.

[REV 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder: de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene

[ICD-10: M02.0](#) Artritt etter by-pass tarm

Definisjon

Artritt-dermatitt syndrom er ikke en klassisk revmatisk sykdom, men en non-infeksiøs neutrofil [dermatose](#) der utslett og [artralgi](#) er typiske kliniske trekk. Tilstanden kan angripe barn og voksne og er assosiert med kronisk tarm-sykdom, inklusiv [IBD](#). Den ses også blant pasienter med adipositas som opereres med by-pass av tarm. Artritt-dermatitt syndrom kalles også bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome og bowel bypass syndrome. Opprinnelig beskrevet etter jejun-ileal bypass mot adipositas, men ses også etter andre by-pass-operasjoner i tarmtrakten. Endring i tarmens anatomi antas å påvirke [bakteriefloraen](#), medføre bakteriell overvekst og dermed sykdomsutviklingen ([Ahmed FJ, 2023](#)). Tilstanden skiller fra ekstraintestinale manifestasjoner ved [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) ([Zaho H, 2016](#)).



Dermatitt hos et barn med [ulcerøs kolitt](#). Residiverende neutrofil dermatose / Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome =BADAS. Illustrasjon: [Oldfield CW, JAAD case reports, 2016. CC BY-NC-ND 4.0](#)

Historie

Artritt-dermatitt syndrom ble først beskrevet av Ely in 1980 ([Ely PH.1980](#)). Den er også kalt short-bowel syndrom fordi symptomene ble observert blant mer enn 20% av pasientene som var operert med jejun-ileum bypass kirurgi. Senere er mange tilfeller rapportert, men også lignende sykdomsbilder ved tarmsykdom, blant annet [IBD](#), men uten forutgående operativ behandling ([Zaho H, 2016](#)).

Symptomer

[Artralgi](#), [artritt](#), [myalgi](#), [dermatitt](#) og [tendinit](#) (artritt-dermatitt syndrom). Ofte forekommer også påvirket allmenntilstand med [feber](#), frysninger og influensa-lignende symptomer. [Hud-symptomer](#) er røde punkter/flekker med diameter 3-10mm og ujevne kanter. Huden blir gradvis hardere i løpet av 1-2 dager før det dannes papulo-pustler med diameter 2-4 mm. Hudforandringene kan ligne [Sweets syndrom](#). Artritt kan omfatte IP-ledd og håndledd og en non-destruktiv ([Zaho H, 2016](#)). Symptomene kan være mer fremtredende enn de kliniske funnene. Revmatiske symptomer kan oppstå mange år etter inngrepet.

Immun-relaterte komplikasjoner ved Artritt-Dermatitt syndrom

- [Artralgi](#)
- Ekkymoser
- Erosiv [artritt](#)
- [Erythema nodosum](#)
- Inflammatorisk [ryggsmerte](#) og [tendinit](#)

- [Myalgi](#)
- [Nekrotiserende vaskulitt](#)
- [Non-erosiv artritt](#)
- [Pannikulitt](#)
- Parestesier og [karpal tunnel syndrom](#)
- [Perifer nervesystem komplikasjoner](#)
- Pustler
- [Raynauds fenomen](#)
- [Retinal vaskulitt](#)
- Serositt: [perikarditt](#) og [pleuravæske](#)
- Urticaria og [psoriasis](#)

[Carubbi F 2013](#)

Utredning

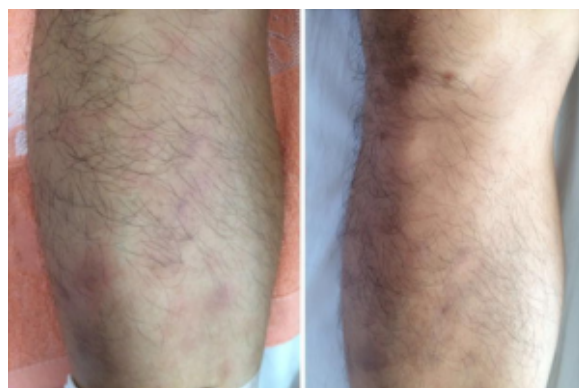
Anamnesen omfatter forutgående adipositas som er operert med by-pass av tarm, kjent inflammatorisk tarm-sykdom, samt typiske symptomer (se ovenfor).

Klinisk gjøres en generell undersøkelse med vekt på forandringer i hud, underhud og ledd. Symptomer fra øyne, lunger, nyrer og hjerte vurderes. Supplerende gastroenterologisk vurdering ved behov.

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose og kreatin kinase CK. Differensialdiagnostisk kan [ANCA](#), [ANA](#) og [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin- og beta-2 glykoprotein) være aktuelt. Urin-stiks. En forventer ingen spesifikke funn. [RF](#), [anti-CCP](#), [ANA](#), immunglobuliner og urinsyre er vanligvis i referanseområdene. Blodkulturer og dyrkning fra huden er uten oppvekst. Avføringsprøve (kalprotektin, blod) med tanke på [IBD](#). Økt [kryoglobulin](#) er påvist i noen tilfeller ([Patton T, 2009](#)). Hydrogen puste test kan være aktuell i noen tilfeller med bakteriell overvekst.

Bilddiagnostikk kan omfatte CT av thoraks og abdomen.

Biopsi (stanse) fra hud er aktuelt av differensialdiagnostiske grunner. Papillært ødem i huden og tett, ofte



Eksem ved artritt-dermatitt syndrom, BADAS, hos en 29 år gammel mann uten anamnese på kirurgi eller [IBD](#). Utredningen viste imidlertid bakteriell overvekst i tarm. [Illustrasjon Hongjun Zhao, Lijuan Zhao et al, 2016. CC BY 4.0.](#)

perivaskulær, neutrofil infiltrasjon i øvre dermis forventes. Ansamling av leukocytter forekommer, men fibrinoid nekrose og leukocytoklastisk vaskulitt er fraværende ([Kurtzman D, 2016](#)).

Andre undersøkelser basert på symptomer er [EKG](#) og ekkokardiografi, [øyelegevurdering](#), nevrografi.

Behandling

En standard behandling finnes ikke, noe som nok skyldes sykdommens sjeldenhet.

[Kortikosteroider](#) både lokalt på huden og som systemisk terapi brukes for å redusere sterk inflammasjon.

[NSAIDs](#) (forsiktighet ved tarminflammasjon) og Immunsuppressiva.

[csDMARDs](#). [ciclosporin eller mykofenolat mofetil](#) kan brukes som supplerende steroidsparende tiltak. Dapson er et alternativ.

[Biologiske legemidler](#) er også brukt i form av interleukin-12 og interleukin-23 hemmeren ustekinumab som første valg.

I noen tilfeller kan bakteriell overvekst foreligge, slik at antibiotika da kan ha effekt. Behandling av bakenforliggende inflammatorisk tarmsykdom/IBD og annen årsak er også viktige tiltak ([Czajkowski R, 2023](#)).

Litteratur

[Czajkowski R, 2023](#)

[Carubbi F, Exp Rev Clin Imm, 2013](#)

[Zaho H, 2016](#)

21.

BAKERS CYSTE (POPLITEAL CYSTE) (REV 063)

Bakers cyste

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Bakers cyste

Hevelse bak kneet. Cysten er væskefylt og kan palperes eller påvises ved ultralyd-undersøkelse. Ved ruptur oppstår stor hevelse og økt varme/inflammasjon i legg og fot. Ofte ved leddsykdom med inflammasjon i kneet.

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

Diagnosekoder ICD-10: M71.2

Definisjon

Bakers cyste er en væskefylt poplitea-cyste. Den er typisk lokalisert mellom musculus semimembranosus og det mediale hodet til m. gastrocnemius. Cysten kommuniserer med kneleddet i 50% av tilfellene ([Abate M, 2021](#)). Hos voksne er Bakers cyste ofte relatert til:

- [artritt](#) i kne
- [artrose](#) med [inflammasjon](#)
- annen årsak til hydroks.

Blant barn er cysten oftere en primær tilstand forårsaket av herniert synovium med leddvæske fra kneet uten bakenforliggende annen sykdom.

- En rumpert cyste forårsaker betydelig hevelse og inflammasjon i legg og ankelområdet distalt. Tilstanden kan da mistolkes som dyp venetrombose ([Tejero S, 2018](#)).

Historie

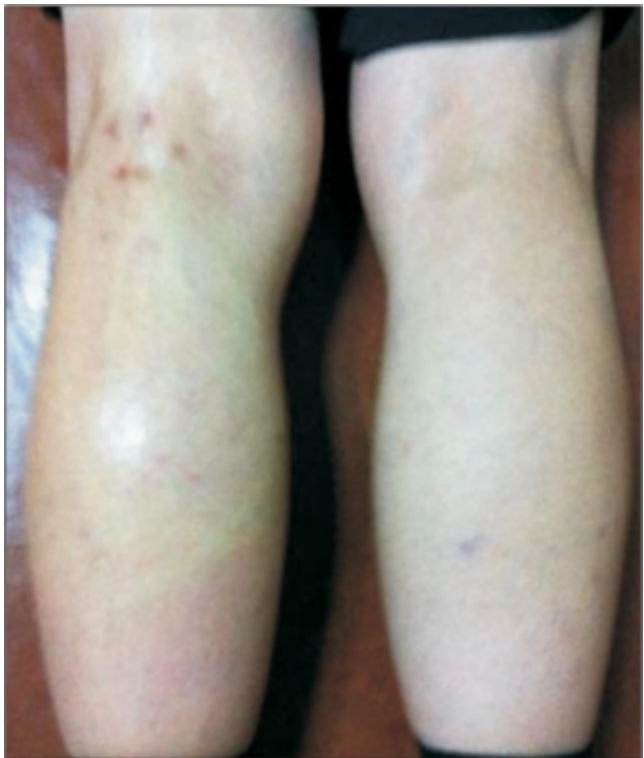
Baker cyste (poplitea-cyste). Benevnt etter [William M. Baker](#) 1839-1896, engelsk kirurg på St. Bartholomew.

Patogenese

Årsaken til Bakers cyste er økt flyt av væske fra kneleddet til bursa gastrocnemio-semimembranosus i knehasen. Bakers cyste ses oftest etter belastning og skade (traume/mikrotraumer, overbelastning) på brusk, menisker eller annen kneskade, ved sport, meniskskade, [artrose](#), [artritt](#) ([revmatoid artritt](#), [infeksiøs/septisk artritt](#)) eller [pigmentert villonodulær synovitt](#). I noen tilfeller påvises ingen relatert årsak (idiopatisk) ([Abate M, 2021](#)).

Epidemiologi

De fleste pasientene er mellom 35 og 70 år gamle og har en relatert sykdom eller degenerative leddforandringer. Bakers cyste sees hos over 50 % av pasientene med [revmatoid artritt](#), men også ved andre artrittsykdommer, [artrose](#), menisk-ruptur og tilstander som ellers forårsaker økt væske/hydroks i kneet. Ved knesmertes påvises Baker cyste hos ca 25% og økende med alderen ([Picerno V, 2014](#)). Blant [barn](#) er tilstanden vanligst i alderen 4-7 år.



Baker cyste i knehasen på venstre ben (foto bakfra). En 58 år gammel mann med kjent [gonartrose](#) i venstre kne i fem år. Han merket en hønseegg stor hevelse bak kneet i to måneder. Etter en vandretur i fjellet hovnet leggen opp, ble varm og øm. Ruptur av Bakers cyste med hevelse og litt rød, glinsende hud dorsalt i venstre legg. Illustrasjon: [Kim JS, Lim SH, Hong BY, Park SY – Annals of rehabilitation medicine \(2014\). CC BY 3.0](#)

Symptomer

Hevelse i knehasen. Følelse av stivhet i kneet er vanlig debutsymptom. Smerte bak kneet og hevelse merkes etter hvert. Hevelsen kan forsvinne dersom kneet flekteres til 45 grader (Fouchers tegn) på grunn av mindre press på cysten. Ubehag og smerte øker med aktivitet og kan hindre full ekstensjon.

Trombose. Store cyster kan komprimere de omliggende vener og medføre ødem i underekstremitetene. Bakers cyste kan vokse og strekke seg ned i leggmuskulaturen der den skaper irritasjon. Som ved dyp [venetrombose](#) eller tromboflebitt kan Homans tegn da være positivt. En kombinasjon av cyste og trombose kan dermed forekomme ([Takano Y, 1996](#)).

Rumpert cyste. Cysten kan rumpere, særlig dersom væsken akkumulerer raskt. Innholdet vil tømme seg i leggen som iaktas som ødem og inflammasjon. Pasienten kan føle at væske renner ned i leggen. Igjen ligner symptomene på dyp venetrombose, bortsett fra at noe mer inflammasjon er vanlig ([Tejero S, 2018](#)).

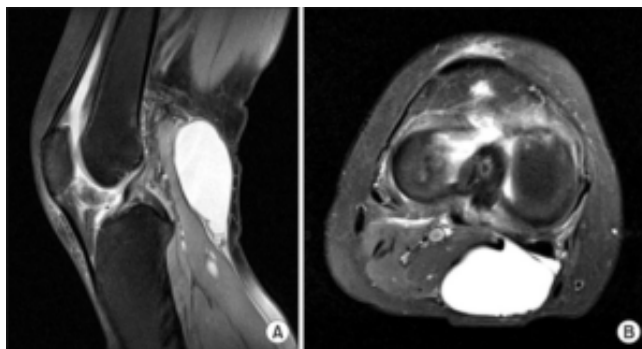
Nervekompresjon. Også nerver kan bli komprimerte slik at parestesier under foten og leggsmerter oppstår. Okklusjon av arteria poplitea med iskemiske smerter forekommer sjelden. Tilsvarende kan compartment-syndrom med hevelse i leggen, parestesier, redusert kraft i tær og smerter ved passiv ekstensjon av tær forekomme ([Leib AD, 2023](#)).

Undersøkelser

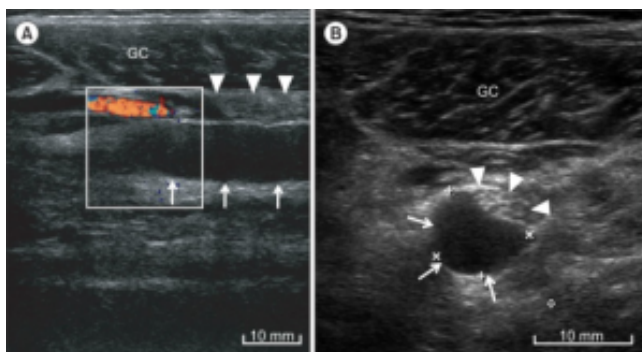
Klinisk. Bakers cyste kan være lett synlig når pasienten står med ekstendert kne. Ved klinisk palpasjon av knehasen ved lett flektert kne kan cysten palperes. Ved ruptur av cyste er legg og ankel hoven som ved [venetrombose](#), men også varm og erythematøs på grunn av at leddvæsken irriterer vevet og forårsaker [inflammasjon](#) i leggen.

Laboratorium: CRP, SR, celletellinger, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, elektrolytter, urinsyre, [anti-CCP](#), [ANA](#), [borrelia-antistoff](#).

Bilediagnostikk. Baker cyste påvises enklest ved [ultralydundersøkelse](#). Typisk er anekkoisk- eller hypoekkoisk væske mellom semimembranosus og medial gastrocnemius sener, samt oppfylning eller cyste som i gjennomsnitt er 10cm³. MR-undersøkelse er et alter-



Baker cyste i knehasen (hvitt kontrastopptak) ved MR-undersøkelse. [Cho JH, BY-NC 3.0 Deed](#)



Ultralyd. Baker cyste i leggen. (A) Longitudinal og (B) transvers ultralydbilder av legg med hypoekkoisk cyste (piler) langs tibialis nerven (pilholder) som cysten komprimerer. GC= musculus gastrocnemius. [Moon SH, 2013. CC BY-NC 3.0 Deed](#)

nativ dersom den kliniske undersøkelsen og/eller ultralyd ikke er tilstrekkelig ([Ward EE, 2001](#)). Røntgen ved mistanke om artrose eller annen skjelettpatologi.

Differensialdiagnoser

- [Abscess](#)
- [Aneurisme](#) i arteria poplitea
- Arteriovenøs fistel
- Dyp [venetrombose](#)
- Ganglion cyste
- Hemangiom
- Hematom
- Lipom
- [Lymfadenopati](#)
- [Malignitet](#) (fibrosarcom, liposarcom)

Behandling

Dersom cysten ikke medfører smerte, er ingen spesiell behandling nødvendig. Cysten kan forsvinne ved bruk av leggmuskulaturen. Vektreduksjon anbefales ved overvekt.

Ved primær sykdom i kneet (artritt, artrose) er behandling av leddsykdommen essensielt. Andre tiltak omfatter avlastning eller redusert aktivitet, [analgetika](#) og/eller [NSAIDs](#). Aspirasjon av leddvæske og [kortikosteroid](#)-injeksjon i kneleddet har vanligvis god effekt også på cysten. Operativ behandling er sjelden hensiktsmessig, fordi residiv er vanlig ([Nanduri A, 2021](#)). Artroskopisk debridement og cyste-dekompresjon eller meniskektomi kan være nyttig i noen tilfeller og foretrekkes da fremfor åpen kirurgi.

Prognose

Baker cyste kan gå spontant tilbake. Behandlingstiltak (se ovenfor) er oftest også effektive. Residiv er imidlertid ikke uvanlig, særlig når bakenforliggende årsak ikke er fjernet. Blant [eldre personer](#) er tilstanden ofte relatert til bakenforliggende artrose eller annen årsak som ikke alltid lar seg helbrede.

Litteratur

[Leib AD, 2023](#)

[Frush TJ, 2015](#)

[Herman AM, 2014](#)

22.

BORRELIA-ARTRITT (LYME ARTHRITIS, BORRELIOSE) (REV 008, REV 077)

Borrelia

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Borrelia-artritt

De færreste (2%) får borreliose etter et flått-bitt.

Borreliose-infeksjon kjennetegnes ved erythema migrans, oftest ved bittstedet fra 5-48 dager etter bittet.

Artritt i ett kne er hyppig revmatologisk manifestasjon.

Ubehandlede tilfeller kan utvikle atrofisk dermatitt (acrodermatitis atroficans) og meningitt.

Diagnosen borreliose er baseres på klinisk vurdering og bekreftes av laboratorie-undersøkelser og/eller biopsi.

Diagnosekoder ICD-10; A69.2 (borreliose). [M01.2 \(artritt ved Borreliose\)](#)

Prosedurekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: NXFT05. [EKG FPFE15](#)

[Læringsmål REV 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene.

[Læringsmål REV 077](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne septisk artritt, og bistå i diagnostikk og behandling av tilstanden.

Definisjon

Borreliose, også kjent som Lyme borreliose, er en infeksjonssykdom forårsaket av bakterien *Borrelia burgdorferi* som overføres ved bitt av skogflått (*Ixodes ricinus*). Andre betegnelser for skogflått er kinnflått, skaubjønn og blodmidd. Ca. 2% av dem som bites blir syke.

Borreliartritt er en [infeksiøs form for artritt](#) ved borreliose. Artritt-sykdommen forløper ulikt og mindre aggressivt enn ved typisk [infeksiøs/bakteriell artritt](#).



Skogflått overfører borrelia-bakterien. [CCO](#)

Utenom borreliose kan skogflått også overføre [encefalitt](#)-virus (et flavovirus, skogflåttencefalitt) som er svært sjelden, men økende i Norge (tick-borne encephalitis) ([Marvik Å, 2023](#)), men vanligere i Sentral- og Øst-Europa ([Stanek G, 2012](#); [Marvik Å, 2022](#)).

Historikk

Den første medisinske beskrivelsen av erythema migrans, et karakteristisk hudutslett ved borreliose, ble publisert av svenske Arvid Afzelius i 1921. Han koblet utslettet til flåttbitt og mistenkte en sammenheng med nevrologiske symptomer observert i samme område. Først i 1977 ble borreliose offisielt beskrevet hos en gruppe barn i [Lyme i staten Connecticut i USA](#) (Lyme disease). og fikk navnet Lyme disease. [Lyme i staten Connecticut i USA](#) og fikk navnet Lyme disease. Imidlertid rapporterte en kvinne to år tidligere til helsemyndighetene at hennes mann og to barn hadde anfall av artritt etter å ha blitt bitt av et insekt med påfølgende erythem ([Stark JH, 2023](#)).

Mikrobiologi

I Norden finnes det rundt 20 arter av flått, men det er [Ixodes ricinus](#) som overfører *Borrelia burgdorferi*. Mellom 6-20 % av disse flåttene er infisert med bakterien. I Europa finnes fem ulike typer av borrelia-bakterier: *burgdorferi afzeli*, *garrinii*, *lusitiana*, *spielmani* og *velaisinna*. Unge flått smittes når de suger blod fra smånagere (ofte stor skogmus), mens voksne flått smittes fra større pattedyr, spesielt hjortedyr.

B. burgdorferi er også en vanlig parasitt på trekkfugler. Trekkfugler kan også være bærere av bakterien. Risikoen for smitte reduseres betydelig dersom flåttene fjernes innen 24 timer etter bittet.

Borrelia infeksjon må skilles fra infeksjon med [TBE](#) ("Tick Borne Encephalitis") som skyldes et virus som også kan overføres ved skogflått. Mot TBE finnes [vaksine](#), men ikke mot borreliose ([Kwasnik M, 2023](#)).

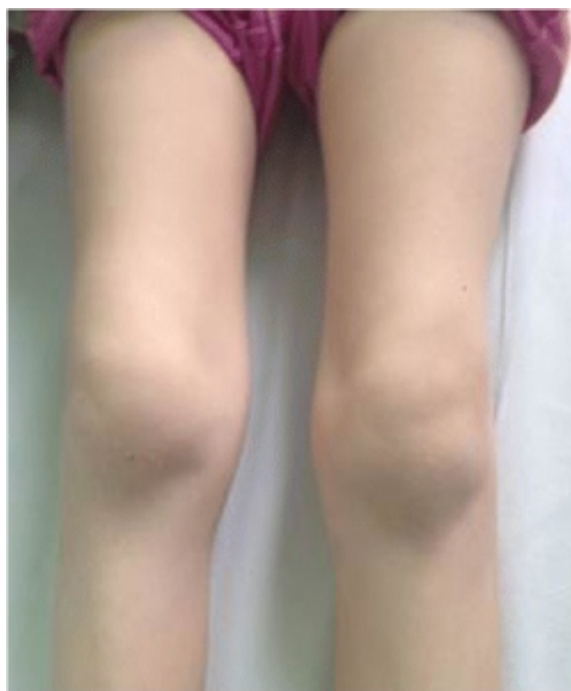
Epidemiologi

Middelen *Ixodes ricinus* er sjelden nord for Helgeland eller i typiske innlandsstrøk. På Sørlandet er 20 % av middene smittet med bakterien *Borrelia burgdorferi*. Midden trives i tett underskog, nært vann og på steder med høy luftfuktighet. *B. garinii* og *afzeli* mer vanlig i Europa, mens *B. burgdorferi* dominerer i USA ([Tatum R, 2023](#)).

Patogenese

Borreliose skyldes infeksjon, vanligvis med bakterien *Borrelia burgdorferi*, og kan inndeles i forskjellige stadier, dvs. tidlige og sene manifestasjoner:

1. **Stadium I:** Erythema migrans, et karakteristisk hudutslett, er det vanligste symptomet i tidlig fase.
2. **Stadium II:** Uker til måneder etter bittet kan bakterien spre seg til hjertet, nervesystemet og leddene.
3. **Stadium III:** Kroniske symptomer kan oppstå måneder eller år etter bittet og påvirke hud (acrodermatitis atroficans), ledd og nervesystem.



Borrelia artritt i begge knær hos en 6 år gammel jente. Hun ble feilaktig diagnostisert som [juvenil artritt](#). [Orczyk K, 2017. CC-BY 4.0](#)

Symptomer

Kløe og hevelse omkring bittet er vanlig og indikerer ikke borreliose.

- [Erythema migrans](#) er den vanligste manifestasjonen. Den starter på selve bittstedet etter 5-48 dager med en liten rød makel eller papel som i løpet av dager/uker brer seg sentrifugalt. I sentrum utvikles en delvis oppklaring (*afzeli*), men i noen tilfeller ses vesikler eller sentral nekrose (foto av albue neden-

for). Mer sjelden er multippelt erythema migrans og borellia-lymfocytom som er en hard, intradermal rød-blå knute ([Schei K, 2023](#)). *Borrelia garinii* (i Europa) gir generelt et mer diffust erythem enn den klassiske *Borrelia burgdorferi*. Oftest heles utslettet spontant i løpet av uker/ måneder (maksimum måneder) uten behandling.

- **Acrodermatitis chronica atroficans** (foto nederst) er en kronisk [hud-manifestasjon](#) som opptrer oftest på strekkesiden av legg/ankel eller underarm. Omtrent 75 % er kvinner. Initialt kan tilstanden lett overses, selv om huden er rød-lilla/blå med lokal hevelse. Etter hvert utvikles et bilde med fibrose og hudatrofi som kan ligne hudsykdommen *lokalisert* sklerodermi / morfea (ikke [systemisk sklerose](#)) eller lichen scleroses et atrophicus. Enkelte får også hydrops (artritt) i et kne, utmattelse eller personlighetsforandring (ved CNS manifestasjon). *Borrelia* IgG antistoff er vanligvis høye, IgM-antistoff ses i noen tilfeller. Sikker diagnose stilles ved hudbiopsi som tas i randen av lesjonen (sendes på vanlig transportmedium eller 9% NaCl til Sørlandet Sykehus som er referanselaboratorium ved borrelia-diagnostikk) ([Høiberg HK, 2021](#)).
- **Artritt** opptrer relativt sent i sykdomsforløpet (stadium 2 og 3). Et tidlig symptom kan være temporomandibular smerte (i kjeven). Gjennomsnittlig går det 6 måneder fra sykdomsdebut til artritt (spredning: 4 dager – 2 år). Svært oftestes [monartritt](#) og da særlig i ett kneledd. Intermitterende anfall observeres hos 50%.
- **Nevroborreliose**. Det vanligste kliniske bilde er Bannwarths syndrom med perifer facialis-parese eller øyemuskelparese, radikulitt med symptomer i form av radierende smerter, følelsesendringer og/eller lammelser samt funn av lymfocytter i spinalvæsken i stadium 2 og 3. Blant barn er det vanlig med facialis-parese og lavgradig meningittsymptomer uten radikulitt. I sjeldnere tilfeller av Lyme-nevroborreliose kan det oppstå perifere nevropatier, kognitiv påvirkning, cerebellær ataksi, encefalitt og myelitt ([Roaldsnes E, 2017](#)).
- **Kardial borreliose** omfatter [myokarditt og rytmeforstyrrelser](#). Komplikasjonene er imidlertid sjeldne. En svensk undersøkelse viste at ca. 0,5% av de infiserte fikk denne manifestasjonen ([Steere AC, 2001](#)).



Erythema migrans etter Flåttbitt. Ringen rundt bittet utvider seg først og blekner av etter hvert. Photo Credit: James Gathany Content Providers(s): the [Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library \(PHIL\)](#), identification number #9875. [CCO](#)

Undersøkelser

Diagnosen baseres på den sykehistorien med angivelse av både flåttbitt og opptreden av erythema migrans. symptomer og stigning av senkningsreaksjon (SR) og CRP, samt lett leukocytose finnes hos de fleste. Antistoff mot borrelia i serum og/eller spinalvæske kan forventes. PCR-undersøkelse av leddvæske kan være diagnostisk.

Anamnese på flåttbitt og opphold i aktuelle regioner, familieanamnese for annen artritt-sykdom . Forutgående infeksjon i urinveier, mage-tarm (differensialdiagnose reaktiv artritt). Varighet og karakteristika av symptomer (se ovenfor).

Klinisk gjøres generell status og systematisk vurdering av ledd, hud, hjerte og en orienterende nevrologisk vurdering inklusiv om nakkestivhet eller pareser foreligger.

Laboratorieprøver kan omfatte Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever, nyre og thyroidea-funksjonsprøver, urinsyre, kreatin kinase (CK), [anti-CCP](#), [ANA](#) og borrelia-antistoff. Urin-stiks og hvis aktuelt suppleres med [klamydia-diagnostikk](#). I stadium 1 (de første uker) kan ikke diagnosen stilles serologisk. IgM antistoffer mot B. burgdorferi opptrer ikke i serum før etter 4-6 uker hos ubehandlede pasienter. Etter nok noen uker utvikles IgG antistoffer, men dens maksimale verdi nås ofte først etter måneder til år. De serologiske bestemmelsene angis med såkalte “cut off” verdier hvor 100-300% av grenseverdi indikerer gjennomgått sykdom, mens over 300 % kan være tegn på aktuell sykdom. Falske positive reaksjoner sees hos pasienter med [SLE](#), [spondyloartritt](#), [RA](#) og infeksjoner som infeksjøs mononukleose og syfilis. Borrelia-testene er gradvis blitt bedre og blitt mer sensitive . En må likevel være oppmerksom på at testene ikke er gode til å skille aktiv infeksjon fra tidligere/overstått sykdom ([Brandt JA, 2021](#)).

Leddvæske inspiseres og det tas prøve for ved [PCR](#) -undersøkelse og/eller dyrkning.

Spinalvæske og hudbiopsier kan ved behov undersøkes med PCR.

Bildedagnostikk kan omfatte [ultralyd](#), ev. også MR av affisert ledd. Røntgen gjøres hvis mistanke om annen [septisk artritt](#) med potensielt skjelettskade.

EKG og ekkokardiografi er aktuelt ved mistanke om kardial affeksjon.

Differensialdiagnoser

- Artritt av annen årsak
 - [Reaktiv artritt](#), [psoriasisartritt](#) eller annen [spondyloartritt](#)
 - Debut av [revmatoid artritt](#)
 - [Infeksjøs artritt](#)
 - Krystallartritt; [Urinsyregikt](#), [pyrofosfatartritt/kondrokalsinose](#)

- [Juvenil artritt](#) (JIA blant barn, særlig pauciartikulær type)
- [Borrelia miyamotoi](#) infeksjon
- Facialis-parese, øyemuskelparese eller nevropati av annen årsak ([sarkoidose](#), [tbc](#), [ANCA-vaskulitt](#), nevrologiske sykdommer, traume, tumor, [slag](#), idiopatisk)
- [Kronisk utmattelsessyndrom/ME](#)
- Insektsstikk (eksem)
- [Myokarditt eller hjerteblokk](#) av annen årsak
- [Sarkoidose](#) med Löfgrens syndrom (hovne ankler, [erythema nodosum](#), hilus-lymfeknuter)

Behandling

Det finnes ulike anbefalinger for antibiotika-behandling. Penicillin, doksycyklin, amoxicillin, azitromycin eller ceftriaxone er medikamenter som brukes på ulike indikasjoner. En kan følge oppdaterte råd fra [Nasjonalt Kompetansesenter for Flåttbårne Sykdommer \(Flåtten-teret.no\)](#) eller tilsvarende fra [Folkehelseinstituttet](#). Illustrasjon: [N. Florens, S. Lemoine, F. Guebre-Egziabher, F. Valour J. Kanitakis, M. Rabeyrin, og L. Juillard. CC BY 4.0](#)



Acrodermatitt ved borreliose hos en 65 år gammel kvinne. Symptomene begynte lateralt på høyre fot. [N. Florens, 2018. CC BY 4.0.](#)

Svangerskap

Det er beskrevet mange svangerskap der den gravide er infisert. Det er imidlertid usikkert hvor skadelig infeksjonen er. Det er aktuelt å starte antibiotika-behandling (velge en type som kan brukes under graviditet) straks diagnosen ser stilt ([Weddele LA, 2018](#)). Vennligst les [om svangerskap og revmatisk sykdom i eget kapittel](#).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

EULAR anbefalinger for tidlig artritt ([Combe B, 2016](#)).

Vennligst les generelt om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Litteratur

[Guerin M, 2023](#)

[Kullberg BJ, 2020](#)

[Steere AC, 2016](#)

[Rheumaknowledgly, 2014](#)

[Ljøstad & Mygland. Tidsskrift Nor Legeforen 2008](#)

[Henegge UR, 2003](#)

[flåttcenteret.no](#)

23.

ENTESOPATI, ENTESITT (REV 010, REV 063)

Entesitt / Entesopati

Øyvind Palm

Kjennetegn på entesitt/entesopati

Smerte er vanligste manifestasjon. Hevelse, rødhet og økt varme kan foreligge, men observeres sjelden.

Akillesene-festet på hælen er vanligste lokalisering.

MR-undersøkelse er beste bildediagnostiske fremstilling.

Entesitt er revmatologisk ofte assosiert med spondyloartritt eller entesitt relatert juvenil artritt.

[Læringsmål REV 010](#). Revmatologen skal selvstendig kunne planlegge og utføre målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av ledd, rygg og andre relevante organsystemer, inkludert perifer nevrologisk undersøkelse og kartlegging av ekstraartikulære manifestasjoner.

[Læringsmål: REV 063](#). Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

- [Målrettet klinisk undersøkelse](#) er beskrevet i eget kapittel.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

Diagnosekoder ICD-10: M76 – M77.9 (uspesifisert entesitt). M76.6 Akillestendinitt

Definisjon

Entesitt/entesopati er inflammasjon der [sener](#), ligamenter og leddkapsler fester seg til skjelettet. Det er flere mulige årsaker til entesitt som alle kan forårsake smerte, hevelse, stivhet og ømhet i det berørte området ([Kehl AS, 2016](#)).

Forekomst

Entesitt forekommer som en manifestasjon ved flere tilstander, inkludert [spondyloartritt](#) der entesopati er et kardinalsymptom hos 10-60% ([Braun J, 2000](#)), [juvenil artritt](#) (entesitt-relatert type) og [psoriasisartritt](#). Entesitt kan forekomme hos menn og kvinner i alle aldre. [Hypoparatyreoidose](#) er en sjelden årsak.



Entesitt med tydelig hevelse mest ved høyre Akillessene ([Psoriasisartritt](#)). [Jagadeesan S, 2017. CC BY-NC-SA 3.0](#)

Patogenese

Entesene er komplekse strukturer som består av en rekke forskjellige vev, inkludert fibrøs brusk, bursa, fettputer, trabekulært benvev og dypere fascier. I det synovio-entesale komplekset bidrar makrofager til å gi vevet næring og smøreegenskaper. De har to hovedfunksjoner: å stabilisere leddene og overføre kraft fra muskler via sener til skjelettet ([Schett G, 2017](#)).

Entesitt kan oppstå av flere forskjellige årsaker, inkludert:

- **Gjentatt mekanisk belastning/overbelastning:** Dette er den vanligste årsaken til entesitt og kan oppstå på grunn av aktiviteter som løping, hopping eller tungt arbeid.
- **Autoimmun sykdom:** Entesitt kan også være en del av en autoimmun sykdom, som spondyloartritt eller psoriasisartritt. I disse tilfellene angriper immunsystemet feilaktig de friske entesene.
- **Infeksjon:** I sjeldne tilfeller kan entesitt forårsakes av en infeksjon.
- **Immunologisk:** [Kemokiner](#) ved entesitt omfatter CXCL1, CCL2, interleukin (IL)-17, tumor nekrose faktor (TNF)-alfa og prostaglandin E2 (PGE2) ([Cambre E, 2018](#)).

Symptomer

De vanligste symptomene på entesitt inkluderer:

- **Smerte** som vanligvis lokalisert til området der senen eller ligamentet fester seg til beinet. Den kan være skarp, dunkende eller verkende.
- **Stivhet** er vanligst om morgenen og kan avta etter bevegelse.
- **Hevelse** kan være synlig i det berørte området.
- **Rødhet** kan være tilstede i det berørte området, for eksempel over Akillessene.
- **Bevegeligheten** i det berørte leddet kan være begrenset.

Pasienten har lokalisert smerte over senefestet og redusert bevegelighet. Ved angrepet Akillessene kan pasienten observere rødhet, økt varme, hevelse og ømhet ved trykk.

Undersøkelser

Diagnosen av entesitt stilles vanligvis basert på symptomer, fysisk undersøkelse og bildediagnostikk. Imidlertid kan entesitt være vanskelig å påvise, selv ved klinisk undersøkelse. Avaskulært vev ved skjelett-festet og lav vaskulær tetthet i ligamenter og sener gjør at [inflammasjonsprosessen](#) forløper uten særlig hevelse, økt varme og erythem. Laboratorieprøver kan være upåfallende. Ofte må en stole mer på bildediagnostikk enn klinisk undersøkelse.

Anamnesen omfatter forutgående belastning(overbelastning (mekanisk entesopati), infeksjoner ([reaktiv artritt](#)), psoriasis ([psoriasisartritt](#)), [inflammatorisk ryggsmerte](#) ([Bekhterevs](#)/spondyloartritt) og familieanamnese for [spondyloartritt](#). Allmennsymptomer ved ev. inflammasjon som nattesvette, [vekttap](#) og [utmattelse](#) etterspørres.

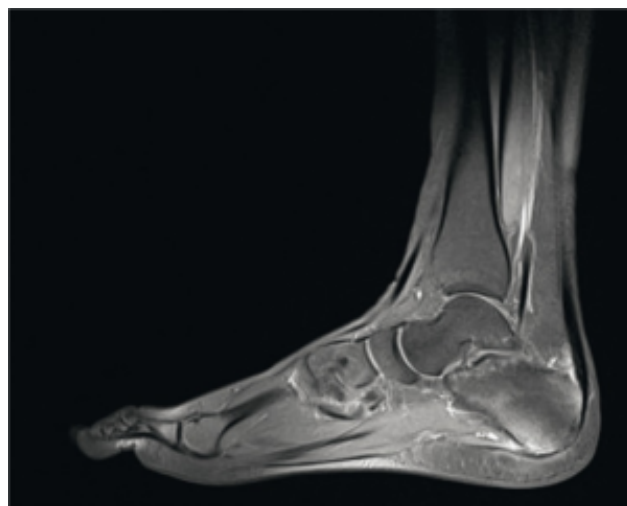
Ved klinisk undersøkelse undersøkelse kan en ved overfladisk entesopati påvise hevelse og erythem, og smerten øker ved palpasjon. En bør undersøke bevegeligheten (aktivt og passivt) i relaterte ledd. En kartlegger spesielt om det er symptomer fra iliosakralledd, Akilles-sener og distale interfalangeale ledd (DIP) ved psoriasisartritt.

Laboratorieprøver omfatter senkningsreaksjon CRP og SR som kan forbli lave dersom bare lokalisert entesitt foreligger, eller være høye når entesitt er en del av en [systemisk inflammasjon](#). Aksial affeksjon (sakroiliitt og spinal inflammasjon) er ofte assosiert med [HLA-B27](#), spesielt ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#).

Bildedagnostikk. Røntgenbilder, MR og ultralyd kan brukes til å se etter tegn på betennelse i entesene.

-MR kan vise typisk vevsødem langs entesene ved entesitt. Dette gjenspeiler økt vaskularisering omkring entesene. Både enteser og fibrøst bruskvev i sakroiliakaledd kan ved inflammasjon assosieres med osteitt som antakelig gjenspeiler reaksjon i det godt vaskulariserte benvevet.

-Ved [ultralyd-undersøkelse](#) er bare deler av dette scenarioet visualiserbart. Uansett har vi ingen bilde-diagnostikk som med høy sensitivitet og spesifisitet gjenkjenner entesitt. Iblant kan kalk lagres i entesene, slik at kalk ses på røntgenbilder.



MR: Entesitt med benmargssødem i festene for plantarfascien og Akillesenen. [Sudoł-Szopińska I, 2015. CC BY-NC-ND 3.0](#)

Biopsi er sjelden aktuelt, fordi entesene er lite tilgjengelige og diagnosen eller diagnosen stilles på annet grunnlag (se ovenfor).

Behandling

Behandlingen av entesitt avhenger av årsaken til tilstanden.

-**Overbelastning:** Behandlingen av entesitt forårsaket av overbelastning inkluderer vanligvis hvile/ avlastning, analgetika og/eller [NSAIDs](#) i 7-10 dager ([Steuri R, 2016](#)), is, kompresjon og elevasjon (RICE).

-**Autoimmun sykdom:** Behandlingen av entesitt forårsaket av en autoimmun sykdom inkluderer vanligvis medisiner som kan dempe immunsystemet, for eksempel [Biologiske legemidler](#) i form av TNF-hemmere, IL-17 hemmere og IL-12/23 hemmere, de nyere [JAK-hemmere](#) eller kortikosteroider.

Klassiske [DMARDs](#) som metotreksat har lite eller ingen effekt, men kan være nyttig der entesitt er en del av en artritt-sykdom ([Eder L, 2021](#)). [Kortikosteroid-injeksjoner](#) er kontroversielle, selv om de iblant brukes i klinisk praksis. Det mangler klar evidens på effekt ([Speed CA, 2001](#)). I tillegg kan injeksjonene skade sener ([Fredberg U, 1997](#)).

-**Infeksjon:** Behandlingen av entesitt forårsaket av en infeksjon inkluderer vanligvis antibiotika eller andre antibakterielle medisiner.

Fysioterapi kan være en viktig del av behandlingen for entesitt. En fysioterapeut kan lære deg øvelser for å styrke og strekke musklene rundt det berørte leddet, og for å forbedre bevegeligheten i leddet ([Steuri R, 2016](#); [Susmilch-Leitch LP, 2012](#)).

Prognose

Prognosen for entesitt avhenger av årsaken til tilstanden. De fleste tilfeller av entesitt forårsaket av overbelastning vil forbedre seg med hvile og behandling. Entesitt forårsaket av en autoimmun sykdom kan være en kronisk tilstand, men behandlingen kan bidra til å kontrollere symptomene og forhindre at tilstanden forverres.

Litteratur

[Eder L, 2021](#)

[McGonagle D, Lancet, 1998](#)

[Watad A, 2018](#)

24.

FELTYS SYNDROM (REV 006)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Feltys syndrom

Seropositiv revmatoid artritt (RF, anti-CCP).

Splenomegali og leukopeni (neutropeni).

Revmaknuter (noduli), sekundært Sjögrens syndrom, revmatoid vaskulitt, episkleritt, perikarditt eller nevropati er vanlig.

Diagnosekoder ICD-10: [M05.0](#)

Læringsmål: [REV-006](#). Komplikasjoner til revmatoid artritt: Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose.

Definisjon

Feltys syndrom er en sjelden komplikasjon til [revmatoid artritt \(RA\)](#). Syndromet karakteriseres av en triade bestående av:

1. Seropositiv [RA](#)
2. [splenomegali](#)
3. [Leukopeni](#) spesielt nøytropeni (reduisert antall nøytrofile granulocytter). Nøytropeni er et krav ([Champion G, 1990](#)).

Syndromet har mange fellestrekk med LGL [leukemi](#) (large granular lymphocyte) leukemi / storcellet granulær lymfocytteleukemi ([Wegscheider T, 2023](#)).

Historikk

Tilstanden ble først beskrevet av assistentlege Augustus Roi Felty (1895-1964) i 1924 ved John Hopkins Hospital i USA. Han beskrev fem pasienter med kronisk artritt, splenomegali og leukopeni ([Wegscheider T, 2023](#)). Begrepet Feltys syndrom ble introdusert av Hanrahan og Miller i 1932 da de beskrev vellykket terapi med splenektomi.



Illustrasjon: Feltys syndrom hos en en uvanlig ung 17 år gammel kvinne med [seropositiv RA](#) i to år. Feber, hovne lymfeknuter. SR 35, CRP 60: CT abdomen viser stor milt (splenomegali): CT-bildet: [Xiao RZ, Oncology Letters, 2013. CC BY 3.0](#)

Sykdomsårsak

Patogenes er trolig multifaktoriell ([Patel R, 2024](#)). Nøytropeni kan skyldes ([Dwived Ni, 2012](#)):

- Redusert produksjon av nøytrofile granulocytter i benmargen på grunn av infiltrasjon av cytotoksiske lymfocytter
- [Autoantistoffer](#) rettet mot granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) eller redusert følsomhet for G-CSF i de myeloide cellene
- Antistoffer som binder deaminerte histoner og [NETS](#), (neutrophil extracellular traps)
- Økt nedbrytning av nøytrofile granulocytter i den forstørrede milten

Epidemiologi

Forekomsten av Feltys syndrom har blitt redusert etter innføringen av effektive legemidler mot revmatoid artritt, som metotreksat og biologiske legemidler. Det er anslått at forekomsten nå er rundt 0,5 % hos pasienter med revmatoid artritt ([Wegschneider C, 2023](#)). Tilstanden angriper oftest pasienter med alvorlig og langvarig revmatoid artritt. Typisk har leddsykdommen vart i flere år, og pasientene er i aldersgruppen 50-70 år. Omtrent 60-70% er kvinner. og nær 100 % er seropositiv for revmatoide faktorer og anti-CCP/ACPA i serum.

Symptomer

Feltys syndrom gir ingen spesifikke symptomer, men pasientene har ofte betydelige systemiske manifestasjoner. [Artritt-sykdommen](#) er destruktiv. [Milten](#) kan være moderat eller massiv forstørret (> 12 cm bedømt ved abdominal ultralydundersøkelse). Leukopeni varierer fra moderat til alvorlig. Mild- ($1 - 1,8 \times 10^9$), moderat- ($0,5 - 1,0$) og alvorlig leukopeni ($< 0,5$). Risikoen for infeksjoner, spesielt i hud og luftveier, øker når antallet nøytrofile granulocytter faller under $0,2 \times 10^9/L$.

Sykdomsmanifestasjoner ved Feltys syndrom ([Sienknecht CW, 1977](#))

- [Anemi](#)
- [Artritt](#) som er destruktiv ved [revmatoid artritt](#)
- Hepatomegali (68%)
- [Kutan vaskulitt](#) (kan være nekrotiserende) (ulcerasjoner på ben 16%)
- [Lungefibrose](#) (50%)
- [Lymfadenopati](#) (42%)
- Nøytropeni (100%) og økt infeksjonsrisiko
- [Perifer nevropati](#) (14%)
- [Pleuritt](#) (22%)
- [Splenomegali](#)
- [Subkutane noduli/revmaknuter](#) (74-89%)
- Sekundært [Sjøgrens syndrom](#) (48%)
- [Trombocytopeni](#)

Sjeldne tilfeller som ennå ikke har utviklet artritt, men har stor milt og leukopeni er beskrevet i likhet med pasienter med [palindrom artritt](#) ([Armstrong RD, 1983](#)).

Undersøkelser

Sykehistorien gjenspeiler mangeårig [leddgikt \(revmatoid artritt\)](#) med leddskader og andre symptomer (se ovenfor).

Klinisk undersøkelse kan gi mistanke om forstørret milt ([splenomegali](#)). Hovne lymfeknuter, tegn til økt bindevev i lunger (lungefibrose), lungehinnebetennelse ([pleuritt](#)), nervebetennelse (nevropati) og blodårebetennelser ([vaskulitt](#)) i huden kan ses i noen tilfeller ([Sienknecht CW, 1977](#)).

Laboratorieprøver. Differensial-telling av [leukocytter](#) er essensielt: Neutrofile under $0,2 \times 10^9$ /L er å forvente. Celletellinger kan også vise [trombocytopeni](#) og [anemi](#).

Immunologiske prøver. [RF og anti-CCP](#) er nesten alltid tydelig positive. [ANA og anti-histoner forekommer](#).

Genetisk. Vevstypen HLA-DR4 er overrepresentert.

Bilediagnostikk. [Radiologiske undersøkelser](#) og [ultral lyd](#) viser usurer og ledd-destruksjoner. Ultralyd eller CT abdomen påviser splenomegali.

Benmargsbiopsi viser typisk myeloid hyperplasi med økt granulocytose. Histologisk undersøkelse og immunfenotyping ved flow cytometri hjelper å skille Feltys syndrom fra LGL leukemi. En hypoplastisk benmarg er uvanlig og indikerer at differensialdiagnoser bør vurderes nøye ([Sienknecht CV 1977](#)).

Diagnosen

Feltys syndrom bygger på forekomst av [seropositiv RA](#), [splenomegali](#) og nøyтроpeni. Mistanke om tilstanden krever ikke den komplette triaden, men neutropeni (antall neutrofile leukocytter under referanseområdet) er et absolutt krav for diagnosen, og differensialdiagnoser må vurderes.

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnoser til [splenomegali](#)/leukopeni ved RA er:

- Medikament-indusert [leukopeni](#)
- [Malign sykdom](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Amyloidose](#)
- Kronisk [infeksiøs prosess](#)
- [Levercirrhose](#).
- LGL-[leukemi](#) (neutropenia with Large Granular Lymphocytosis (LGL)/pseudo-Felty syndrom) har lignende manifestasjoner slik at enkelte har foreslått at det er samme sykdom ([Liu X, 2011](#)). Ved immunfenotyping ved flow cytometri kan imidlertid disse tilsandene skilles ([Patel R, 2021](#)).

Behandling

[Behandlingsmålet](#) er å kontrollere sykdomsaktiviteten i pasientens [revматоide artritt](#) optimalt. Dersom en oppnår at de neutrofile leukocytene stiger til over $0,2 \times 10^9$ /L reduseres risiko for residiverende infeksjoner.

[Prednisolon](#) (for eksempel 30-40mg/dag med nedtrappende dose) forventes ha rask virkning, men bruk over tid har mange bivirkninger, inklusiv infeksjonsrisiko. Doser under 7,5mg/dag viser seg ofte utilstrekkelig, slik at supplerende immunsuppressiv medikasjon er aktuelt ([Wegschneider C, 2023](#)).

[DMARDs](#) Metotreksat forventes å øke neutrofile leukocytter etter noen ukers behandling ([Wassberg S, 1998](#)) og er vanligvis førstevalg. Neutropeni responderer initialt raskt på [steroider](#) (30-40mg/dag med nedtrappende dose), men bruk over tid har mange bivirkninger, inklusiv infeksjonsrisiko.

[Biologisk behandling og JAK-hemmere](#). Det foreligger best erfaringer med rituksimab som kan suppleres dersom metotreksat er utilstrekkelig. TNF-alfa-blokkere har vist seg mindre effektive. En prøver å unngå [tocilizumab](#) fordi den kan utløse/forverre leukopeni. JAK-hemmere som [tofacitinib](#) er ikke godt utprøvd, og en er også her bekymret for mulig forverring av leukopeni. Abatacept og hydroksyklorokin (Plaquenil) er rapportert effektive i case-reports ([Narvaez J, 2012](#); [Wegschneider C, 2023](#)).

[Granulocytt makrofag kolonistimulerende faktor \(GM-CSF\) Neupogen](#) (filgrastim) brukes ved ellers behandlingsresistent alvorlig neutropeni med residiverende infeksjoner og neutrofile celler $< 0,1 \times 10^9$ /L

([Lazaro E 2015](#)). En ulempe er at GM-CSF kan øke aktiviteten i den bakenforliggende [autoimmune](#) sykdommen.

[Splenektomi](#) var tidligere en etablert behandling ([Coon WW, 1985](#)), men er nå aktuelt bare i de få tilfellene med alvorlig sykdom (nøytropeni, [infeksjoner](#)) uten respons på nyere medikamentell behandling.

Prognose

Prognosen for Feltys syndrom har blitt bedre etter innføringen av metotreksat og rituksimab ([Bartels CM, 2010](#)). Muligheten for GM-CSF i behandlingen av alvorlig nøytropeni har også bedret prognosen. Historisk var infeksjoner den vanligste dødsårsaken hos pasienter med Feltys syndrom ([Thorne C, 1982](#)).

Litteratur

[Wegschneider C, 2023](#)

[Lilleby & Gran. Tidsskr Nor Legeforen 2000](#)

[Patel R, StatPearls, 2024](#)

25.

IBD-RELATERT SPONDYLOARTRITT. ENTEROPATISK ARTRITT. CROHNS, ULCERØS KOLITT (REV 007)

Øyvind Palm

Kjennetegn på enteropatisk / IBD- artritt

Aksial eller perifer spondyloartritt kombinert med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom).

Kroniske eller residerende abdominale smerter, oftest diare, rygg smerter og artritt i store ledd. Entesopati, daktylitt, uveitt og erythema nodosum er ekstra-intestinale manifestasjoner.

Diagnosekoder ICD-10: [M07.5 + K51.9 Artritt, SpA, ved Ulcerøs kolitt](#), [M07.4 + K50.9 Artritt ved Crohns](#), [M45 \(Ankyloserende SpA/Bekhterevs sykdom\)](#), [M46.1 Isolert radiologisk artritt i IS-ledd uten annen SpA affeksjon](#)

Prosedyre koder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#).

ATC koder: Behandling med [immunsuppressive legemidler](#): L04A. adalimumab: L04AB04, triamcinolon (Lederspan): H02AB08, betametason (Celeston Chronodose): H02AB04, infliksimab: L04AB02, ustek-
inumab: L04AC05, vedolizumab: L04AA33.

[Læringsmål REV 007](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved IBD-relatert artritt

Definisjon

Ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD) er kroniske inflammatoriske [tarmsykdommer](#) (inflammatory bowel disease; IBD). Sykdomsårsakene er ikke helt klarlagt, men en skade på den gastrointestinale mukosa-barrieren med påfølgende dysregulert immunrespons hos (poly)genetisk disponerte synes å foreligge. Nyere behandlingsprinsipper går ut på å hemme eller blokkere deler av den overaktive immunresponsen ([Higashiyama M, 2023](#)).

Ved CD foreligger inflammasjon i tynntarm, tykktarm og andre deler av [gastrointestinal-trakten](#). Symptomer på CD kan være vanskeligere å tolke, særlig hvis kolitt er fraværende, men residiverende abdominale smerter er vanlig. CD kan også medføre fisteldannelser fra tarmen til andre organer eller ut gjennom huden.

Pasienter med IBD har hyppige ekstraintestinale manifestasjoner, hvorav de revmatiske som [perifer artritt](#) (enteropatisk artritt), [artralgi](#), [entesopati](#) og daktylitt er blant de vanligste. Disse klassifiseres innen [spondyloartritter \(SpA\)](#). Også klassisk [Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#) kan være en del av sykdomsbildet.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt (UC)

- Debuterer i alle aldersgrupper, men oftest i tidlig voksen alder.
- Angriper kolons mucosa og submucosa.
- [Symptomer](#) på UC omfatter:
 - [Abdominale smerter](#)
 - Blodig diare
 - [Spondyloartritt](#) er blant de vanligste ekstraintestinale manifestasjonene.
 - [Erythema nodosum](#), [pyoderma gangrenosum](#), [uveitt](#), [episkleritt](#) og primær skleroserende kolangitt er andre ekstraintestinale manifestasjoner.
- [Undersøkelser](#):
 - Ved koloskopi påvises [inflammasjon](#) i hele eller deler av tykktarmen.
 - Økt CRP og [anemi](#) ses i blodet.
 - Fekal calprotectin kan indikere subklinisk intestinal inflammasjon.
 - Endoskopi med biopsier sikrer diagnosen.

[Ordas I, 2012](#)

Crohns sykdom

Crohns sykdom (CD)

- Debuterer ofte hos barn og ofte hos unge voksne, men kan ramme alle aldersgrupper.
- Kan angripe hele gastro-intestinal-trakten (fra og med munnen) med transmural, granulomatøs inflammasjon.
- **Symptomer:**
 - Abdominale smerter fra tynn- og/eller tykktarm
 - Diaré
 - Rektal blødning (vanligere ved UC)
 - [feber](#), [vekttap](#), [utmattelse](#)
 - Fistler
 - [Spondyloartritt](#) er blant de vanligste ekstra-intestinale manifestasjonene.
 - [Erythema nodosum](#), [uveitt og episkleritt](#) er andre ekstraintestinale manifestasjoner.
- **Undersøkelser:**
 - Fekal calprotectin kan indikere subklinisk intestinal [inflammasjon](#).
 - Kapselendoskopi viser inflammatoriske forandringer også i tynntarmen.
 - Endoskopi med biopsi sikrer diagnosen.

[Indika R, 2024](#)

Historie

Sykdommen “ulcerative colitis” ble første gang definert av [Samuel Wilks](#) i 1859, mens Crohns sykdom ble beskrevet som en separat diagnose av [Burrill Bernard Crohn](#) i 1932. En mulig assosiasjon mellom IBD og artritt ble først beskrevet av White i 1895 (White MH, Lancet, 1895), men det tok mange år før IBD-assosiert artritt ble skilt fra [revmatoid artritt \(RA\)](#). I 1930 rapporterte Bargen høy forekomst av artritt (4,3%) ved ulcerøs kolitt (Bargen J, Medicine, 1930). Fem år senere var det Hench som konkluderte med at artritt ved kolitt er forskjellig fra RA (Hench PS, 1935). En sammenheng mellom Bekhterevs / ankyloserende spondylitt og IBD ble først rapportert av Romanus i 1953 (Romanus B, 1953).

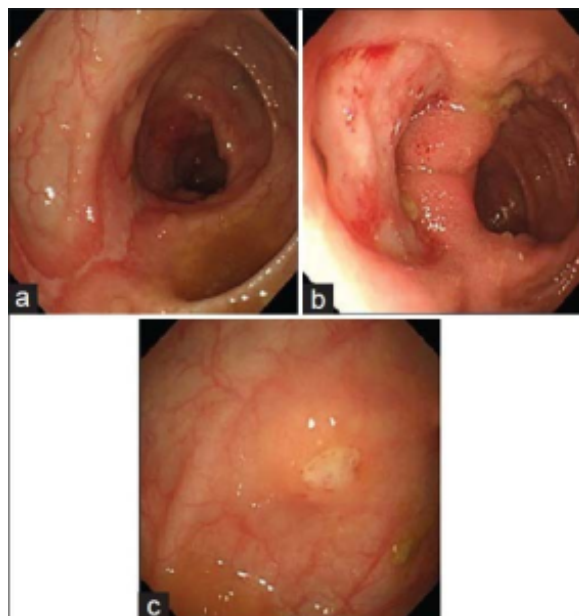
Epidemiologi

Forekomsten av ekstraintestinale manifestasjoner er samlet sett 15-20% for UC og 20-40% for UC. Revmatiske manifestasjoner utgjør de fleste og er lik for kvinner og menn. I alt utvikler 15-20% av pasientene perifer artritt ([Ossum, AM, 2018](#)). [Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#) oppstår hos 4-5%, [aksial SpA](#) hos 5-10% ([Ossum AM, 2018](#)). Blant pasienter med Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt påvises IBD hos 6-14% ([Fragous GE, 2019](#)).

Genetikk

Det er funnet [gener](#) med felles disposisjon for [Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt](#), CD og UC ([Cortes A, 2013](#)). Dette støttes av en Islandsk studie som viste at første- og andregrads slektninger av pasienter med Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt har 2-3 ganger økt risiko for IBD ([Thjodleifsson B, 2007](#)). Vevstypen [HLA-B 27](#) disponerer for ankyloserende spondylitt ved IBD (75%), men ikke for perifer artritt ([Palm Ø, 2002](#)).

Utenfor HLA-systemet ses variasjoner (polymorfisme) i CARD 15 som koder for proteinet NOD2 og øker risikoen for CD og sakroiliitt. NOD2 er en intracellulær reseptor for bakteriemolekyler og forekommer på overflaten av [makrofager](#), [lymfocytter](#), Paneth-celler og annet intestinent epitel. NOD2 kan aktivere [innate immunrespons](#) via nukleær faktor kappa-BetaB (NFκB) som regulerer gener for [pro-inflammatoriske medi-](#)



Endoskopi: a) Crohns med longitudinal ulcera. b) [Behçets sykdom](#) med mer begrenset, sirkumskript ulcer. c) Aftøst sår ved Crohns. [Li J, 2015. CC BY-NC-SA 3.0](#)



[Erythema nodosum](#) ved IBD kan være assosiert med artritt. Illustrasjon: [Pellicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, Alonso V, Antón R, Bosca MM – Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

[atorer](#). Dermed er NOD2 sentral i tarmens immunforsvar og induksjonen av [inflammasjon](#) ([Fragous GE, 2019](#)).

Patogenese

Sykdomsårsakene antas å være multifaktoriell med en kombinasjon av miljøfaktorer, [genetikk](#) og [mikrobielle forhold](#). I patogenesen er et samspill mellom tarm, [immunsystem](#) og ledd sentralt også ved andre [spondyloartritter](#). Dette illustreres ved at en finner inflammatoriske tarmforandringer hos omtrent 50% av pasientene med spondyloartritt ([Cypers H, 2014](#)). Data tyder på at både endringer i [tarmens mikrobiom \(samlet bakterieflora\)](#) og migrering av lymfocytter mellom tarm og ledd er av betydning for utvikling av spondyloartritt ved IBD ([Gilis E, 2018](#)). Dette kan illustreres ved at ved kjent [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#) kan subklinisk ("silent", mikroskopisk) inflammatorisk aktivitet påvises i tarmen hos hele 60%, mens en ande, 6-14%, utvikler klinisk IBD ([Fragoulis GE, 2019](#)).

Sykdomsmanifestasjoner og undersøkelser

Det finnes to hovedtyper affeksjon av bevegelsesapparatet: En som affiserer perifere ledd og en type som angriper de aksiale leddene.

Perifer artritt ved IBD

Anamnese. Hvilket som helst ledd kan angripes, men oftest knær og ankler (Type 1). Symptomene er smerte, stivhet og hevelse. Leddsymptomene kan debutere før tarmsykdommen viser seg, samtidig med den eller flere år etter. Hovedregelen er at artritt-aktiviteten følger den inflammatoriske aktiviteten i tarmen. [Erythema nodosum](#) kan opptre samtidig med perifer artritt ([Palm Ø, 2001](#)).

Klinisk undersøkelse viser artritt i ett eller noen få ledd ([mono- eller oligoartikulær](#)) som oftest er asymmetrisk. Varigheten er fra noen dager inntil få uker og er non-erosiv. Knær angripes vanligst, deretter ankler, fingerledd eller albuer. Asymmetrisk manifestasjon med varighet under 4 uker er vanligst ([Palm Ø, 2001](#)). Et mindretall får ledd-affeksjonen i små ledd, særlig MCP, og denne manifestasjonen kan residivere over flere år (Type 2, polyartikulær type) og ligne [revmatoid artritt \(RA\)](#) ([Orchard TR, 2000](#)). Pasientene er alle seronegative for [revmatoide faktorer og anti-CCP](#)

Aksial manifestasjon ved IBD

Omtrent 4-5% av pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom utvikler [Bekhterev / ankyloserende spondylitt](#) (basert på diagnostiske kriterier) som dermed er i overkant av fire ganger økt i forhold til forekomsten i normalbefolkningen. [Aksial spondyloartritt](#) basert på ASAS klassifikasjonskriterier er funnet hos 7,7% og inflammatorisk ryggsmerte hos 11,5% ([Ossum AM, 2018](#); [Palm Ø, 2002](#)).

Anamnese. Tidlige (men ikke spesifikke) symptomer er inflammatoriske rygg smerter (gradvis symptomdebut, stivhet om morgenen, nattlige smerter, bedring av fysisk aktivitet) og stivhet i korsryggen.

Klinisk: se tabell nedenfor

Klassifikasjon av IBD-relatert artritt ihht ECCO consensus (Harbord M, 2015)		
Lokalisering	Sykdomskarakteristika	Subtyper
Perifer artritt	-Tegn til inflammasjon og -Eksklusjon av andre former for artritt	Type 1 -Affiserer ≤ 5 ledd -Særlig underekstremiteter -Oftest akutt og selvbegrensende Følger IBD-aktiviteten
		Type 2 -Affiserer >5 ledd -Særlig overekstremiteter -Kan vedvare over måneder/år -Uavhengig av IBD-aktiviteten
Aksial SpA	- Inflammatorisk ryggsmerte og -MR eller radiografisk tegn til sakroiliitt	Sakroiliitt med eller uten spondylitt

Daktylitt («Pøsefinger / pølsetå») er hevelse i hele fingres (eller tær) lengde, skyldes fleksorsene synovitt og er et karakteristisk funn ved IBD relatert sykdom og ved noen andre former spondyloartritt. Forekomsten ved IBD relatert spondyloartritt er 2-4% ([Brakenhoff LK, 2010](#)). Daktylitt påvises ved klinisk undersøkelse, [ultral lyd](#) av fleksorsene-skjeder eller MR-undersøkelse.

[Entesopati / entesitt](#) omfatter inflammasjon i senefeste, mest typisk der Akillessenen fester seg til calcaneus. Symptomene er smerte og hevelse. Forekomsten er 5-10% ved IBD relatert SpA ([Brakenhoff LK, 2010](#)). [Entesopati / entesitt er nærmere omtalt i eget kapittel.](#)

[Artralgi](#). Også leddsmerter uten artritt er hyppige, særlig ved Crohns sykdom (22%). En sammenheng med tarm sykdommens aktivitet er ikke påvist, men symptomene reduserer livskvaliteten ([Palm Ø, 2005](#)). Pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har ikke [fibromyalgi](#) oftere enn andre ([Palm O, 2001](#)).

Andre ekstra-intestinale manifestasjoner

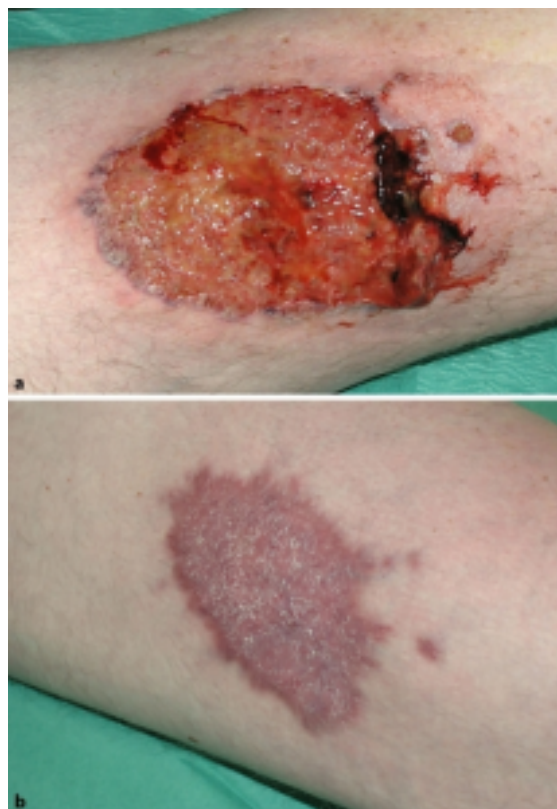
- [Erythema nodosum](#) (10-20%)
- [Pyoderma gangrenosum](#) (0,4-21%)
- [Artritt-dermatitt syndrom, Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome BADAS](#)
- [Uveitt](#) (2-5%)
- Primær skleroserende kolangitt (<1%)

[Laboratorieprøver](#). Aktuelle undersøkelser omfatter CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, pankreas- og thyreoidea-funksjonsprøver, albumin. [Anti-CCP](#). [ANA](#). Urin stiks.

Den inflammatoriske tarmsykdommen bidrar til forhøyet CRP, SR og andre inflammasjons-parametere. [Anemi](#) foreligger oftere ved CD enn UC, særlig tidlig i sykdomsforløpet og ved høy CRP ([Høivik M, 2014](#)). Forhøyede leverenzymer med mønster som ved cholestase (gamma-Gt, ALP), kan indikere skleroserende kolangitt som har økt forekomst ved UC. Spesifikke antistoff-tester er ikke aktuelle. [HLA-B27](#) positivitet kan styrke mistanke om aksial manifestasjon. Ved Bekhterevs kombinert med IBD har 50-75% [HLA-B27](#).

[Immunologiske markører](#). Det finnes ingen spesifikke sykdomsmarkører eller typiske immunologiske antistoff. p-ANCA kan slå ut (uspesifikt), mens [PR3- eller MPO-ANCA](#) forventes å være normale.

[Bilediagnostikk](#). Vanligvis påvises [artritt](#), [daktylitt](#) og [entesopati/entesitt](#) ved kliniske undersøkelser uten bruk av bildediagnostikk. IBD relatert perifer artritt vises ikke på røntgenbilder eller CT-undersøkelser dersom den er non-erosiv (vanligste form). [Ultralyd- og MR-undersøkelser](#) kan dokumentere artritt, daktylitt og [entesopati](#). Aksiale manifestasjoner bør kartlegges radiologisk og vises tidligst ved MR, senere ved CT-undersøkelser. Etter 2-6 år utvikles oftest radiografisk iliosakralledd-artritt.



Ulcerøs kolitt: [Pyoderma gangrenosum](#) begynner som smertefull pustel og utvikler seg til dype sår med blå-fiolette overhengende sårkanter og pusslignende sårbunn. Illustrasjon: [Neesse A, Michl P, Kunsch S, Ellenrieder V, Gress TM, Steinkamp M – Case reports in gastroenterology \(2007\). CC BY-NC-ND 3.0](#)

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

- [ECCO \(The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease\)](#), Harbord M, 2015.
- Vennligst les mer generelt om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Behandling

Behandlingen av ekstraintestinale og revmatiske manifestasjoner ved inflammatorisk tarmsykdom skjer ofte i samarbeid mellom revmatolog, gastroenterolog, eventuelt også andre spesialister. I mange tilfeller vil en god kontroll på tarmsykdommen også være gunstig for den revmatiske tilstanden. Unntak er aksial artritt, pyoderma gangrenosum, uveitt og skleroserende cholangitt som ofte forløper uavhengig.

Behandlingsmålet er å eliminere inflammatoriske revmatiske manifestasjoner uten å forverre tarmsykdommen. Samarbeid med gastroenterolog anbefales. Perifer artritt går oftest over dersom tarmsykdommen behandles til remisjon, men aksiale manifestasjoner og artralgi ofte vedvarer.



Artritt-dermatitt syndrom (BADAS) hos et barn med Crohns sykdom. Illustrasjon: [Oldfield CW, Heffernan-Stroud LA, Buehler-Bota TS, Williams JV – JAAD case reports \(2016\), CC BY-NC-ND 4.0](#)

Forsiktig med NSAIDs. De revmatiske symptomene ved perifer artritt eller aksial manifestasjon kan lindres med NSAIDs, men man bør forsøke seg forsiktig frem da forverring av tarmlidelsen ved slik medikasjon forekommer hos ca. 20% ([Kvasnovsky CL, 2015](#)). Av samme grunn unngås langvarig NSAID-behandling. COX-2 hemmere medfører muligens mindre risiko, men det er ikke avklart, så forsiktighet anbefales også ved denne medikamentgruppen. **Artralgi** responderer ofte dårlig på NSAIDs, andre [analgetika](#) og immun-suppressiva.

DMARDs som sulfasalazin og metotreksat kan ha effekt på perifer artritt, men ikke på aksiale manifestasjoner. Ved perifer artritt kan [intraartikulært triamcinolon \(Lederspan\)](#) eller kortvarig systemisk kortikosteroid behandling (prednisolon) kan være effektivt.

Biologiske legemidler. Ved manglende effekt eller intoleranse av NSAIDs vurderes indikasjonen for biologiske legemidler som TNF-hemmere (infliksimab eller adalimumab er velprøvd). Etanercept forventes ikke ha effekt på IBD og bør derfor unngås. Ustekinumab og vedolizumab er andre alternativer. Sekukinumab (IL-17 hemmer) som brukes ved Bekhterevs har ikke vist effekt på IBD i tarmen.

Supplerende behandling. Aksial manifestasjon behandles med [fysioterapi](#), egentrening og medikamenter som ved Bekhterevs / ankyloserende spondylitt. En bør være oppmerksom på risiko for [osteoporose](#), gjøre

benmasse-målinger og eventuelt gi profylaktisk behandling. Ved [øye-manifestasjon](#) med uveitt eller skleritt skal pasienten vurderes av øyelege. Episkleritt trenger ikke nødvendigvis øyelegebehandling ([Harbord M, 2015](#)).

Prognose

Forløpet varierer fra person til person. Den perifere ledd-affeksjonen er oftest selvbegrensende, men unntak finnes. Forløpet av de aksiale manifestasjoner er ofte mer benignt enn ved idiopatisk Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. Pasientene utvikler sjeldnere spinale forandringer og ankylose. Til forskjell fra perifer artritt er forløpet uavhengig av tarmsykdommens aktivitet.

Svangerskap

[Svangerskap](#) kan forverre ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Det er derfor spesielt viktig med god gastroenterologisk oppfølging i svangerskap, slik at behandlingen kan tilpasses. Høy sykdomsaktivitet er assosiert til økt risiko for svangerskapskomplikasjoner ([Shannahan SE, 2019](#)). Vennligst les generelt om [svangerskap og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Andre gastrointestinale manifestasjoner ved revmatisk sykdom

- [Gastrointestinale manifestasjoner ved revmatisk sykdom er beskrevet generelt i eget kapittel](#)

Litteratur

- [Higashiyama M, 2023](#) (behandling)
- [Ordas I, 2012](#) (Ulcerøs kolitt)
- [Whitney D, 2023](#) (Ulcerøs kolitt)
- [Indika R, 2024](#) (Crohns sykdom)
- [Malik TF 2023](#) (Ekstraintestinale manifestasjoner)
- [Ossum AM, 2018](#)
- [Harbord M, 2015](#) (definisjoner av ekstraintestinale manifestasjoner)

26.

INFEKSIØS (SEPTISK) ARTRITT, INFEKSJON I LEDD. TUBERKULØS (TBC) ARTRITT. TUBERKULOSE. OSTEOMYELITT (REV 077, REV 171)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på infeksjøs/septisk artritt

Immunsupprimerte, sprøytenarkomane, diabetes og gamle er mest utsatt.

Nattesvette, feber eller subfebrilitet.

Akutt og smertefull artritt i *ett*, sjeldnere i flere ledd.

Tuberkuløs artritt, borrelia-artritt, *Kingella kingae* blant barn og infeksjon hos sterkt immunsupprimerte debuterer mindre dramatisk.

CRP, SR og neutrofile leukocytter forhøyet.

Diagnose ved leddvæske-PCR, mikroskopi eller dyrkning og blodkulturer.

Diagnosekoder ICD-10: [M00.9 \(septisk artritt\)](#); [M86 \(osteomyelitt\)](#); [A18.0 \(tuberkulose i skjelett\)](#)

Prosedurekoder: Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). Leddvæskeundersøkelse i polarisert lys: [NXFT05](#). Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet leddpunksjon: [NXA10K](#). Intravenøs infusjon: [WBG00](#). [EKG FPFE15](#)

Læringsmål REV 077. Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne septisk artritt, og bistå i diagnostikk og behandling av tilstanden.

[Læringsmål REV 171](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske symptomer og tegn som kan indikere lungetuberkulose. Ha god kunnskap om videre utredning og isolasjonsrutiner.

Definisjon

Infeksiøs/septisk/purulent artritt er en infeksjon i ledd, vanligvis forårsaket bakterier (også mykobakterier), sjeldnere sopp, virus eller andre sjeldne mikrober. [Infeksjonen](#) kan stamme fra hematogen spredning, fra huden omkring leddet eller et penetrerende traume. Rask og korrekt diagnose innen 1-2 døgn er avgjørende for å hindre alvorlig leddskade og kan i noen tilfeller være livredende ([Ifeany I, 2021](#)). Samarbeid med infeksjonsmedisinere er ofte nødvendig.

Septisk artritt må skilles fra [krystallartritt](#) ([urinsyregikt](#) og [pyrofosfat-artritt/kondrokalsinose](#)), [reaktiv artritt](#) og [juvenil idiopatisk artritt](#) (barn) som initialt kan ha lignende symptomer.

Synonyme betegnelser for infeksiøs artritt er septisk eller purulent artritt. Infeksiøs artritt omfatter også tuberkuløs artritt med mykobakterier (se nedenfor). I dette kapitlet omtales også osteomyelitt (se nedenfor). [Infeksjon i leddproteser og graft](#) er beskrevet i eget kapittel.



Septisk artritt i kne ved [HIV-infeksjon](#). Blant kraftig immunsupprimerte kan sykdomsforløpet være atypisk for infeksiøs artritt. Illustrasjon: [Kole AK, Roy R, Kole DC – Indian journal of sexually transmitted diseases \(2013\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

Epidemiologi

[Insidensen](#) av infeksiøs artritt varierer mellom 2-11/100.000 innbyggere årlig, avhengig av risikofaktorer. Forekomsten er betydelig høyere hos personer med revmatisk sykdom og [leddproteser](#) ([Mathews CJ, Lancet. 2010](#); [Geirsson AJ, 2007](#)). Risikoen for bakteriell artritt etter [intraartikulær steroidinjeksjon](#) utført av erfarne leger er lav (0,01-0,037%) ([Geirsson AJ; Hartmann H, 2000](#)). Ved punksjon uten steroidinjeksjon antas faren å være mindre, da man ikke får lokal immunsuppresjon. Infeksjonsfaren er størst i store ledd og hos immunsupprimerte personer.

Ved [ekstrapulmonal tuberkulose](#) kan ledd og skjelett angripes ([tuberkuløs artritt](#)) hos 10-11% og ses

dobbelt så hyppig hos kvinner sammenliknet med menn. Innvandrere fra land med høy tuberkulose forekomst er spesielt utsatt.

Blant barn er forekomsten høyest ved 2-3 års alder. Voksne med seksuell risikoadferd er særlig utsatt for gonokokk-artritt og [HIV](#)-relaterte infeksjoner. [Alder over 80 år](#) er en risikofaktor, særlig kombinert med [diabetes](#), [revmatoid artritt](#), nylig ledd-kirurgi/[proteser](#) eller hud-infeksjoner.

Patogenese

[Synovialhinnen](#) mangler en beskyttende basalmembran, noe som gjør at bakterier lettere kan invadere leddet, vanligvis via hematogen spredning ved bakteriemi. Bakterienes tiltrekning til ledd kan også skyldes mikrobielle overflatestrukturer som binder seg til intraartikulære strukturer ([Ifeany I, 2021](#)). Tuberkelbakterier kan også spre seg fra lungene til ryggvirvlene (tuberkuløs spondylitt) via paravertebrale vener eller lymfeknuter. Direkte infeksjon ved [artrocentese \(leddpunksjon\)](#), [artroskopi](#) eller spredning fra lokal infeksjon er også vanlige sykdomsårsaker.

Når mikroorganismer er kommet inn i leddet, forårsaker [inflammatoriske mediatorer](#) akutt inflammasjon og destruksjon av [brusk og benvev](#) ([Goldenberg DL Lancet. 1998](#)). Bakterielle toksiner kan også bidra til skadene ([Smith IDM, 2018](#)).

Risikofaktorer.

Personer med underliggende medisinske tilstander, som revmatisk sykdom, [diabetes](#), immunsuppresjon (på grunn av medikamenter som [kortikosteroider](#), [biologiske legemidler](#), [DMARDs](#) og cytostatika), eller [ernæringssvikt](#) (for eksempel på grunn av alkoholisme), har økt risiko for å utvikle infeksjøs artritt. En nederlandsk studie viste at 84% av voksne med leddinfeksjon hadde bakenforliggende medisinsk sykdom og 59% hadde kjent leddsykdom ([Kaandorp CJ, 1997](#)).

Andre risikofaktorer inkluderer intravenøst stoffmisbruk, [leddkirurgi](#), kirurgi i urinveiene og [høy alder](#) ([Wu C-J, 2017](#)).

Risikofaktorer for infeksjøs artritt ([Horowitz DL, 2011](#))

Smitte: Spredning fra hud og infiserte sår.

Direkte implantering

- [Intraartikulær ledd-punksjon](#)
- [Innsetting av proteser og graft](#)

- Nylig [ledd-kirurgi](#)

Hematogen spredning ved disposisjoner

- [Alder over 80 år](#)
- [Artrose](#)
- [Bakteriemi og sepsis](#) av andre årsaker
- [Diabetes mellitus](#)
- [HIV](#)
- [Immunsuppressive medikamenter](#)
- Intravenøs narkomani
- Leversykdom, kronisk
- [Protese-ledd](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- Seksualpartnere (multiple) (gonokokker)
- Venekateter

Mikrobiologiske agens ved infeksjøs artritt

Voksne

Nesten alle mikroorganismer kan forårsake infeksjøs artritt hos voksne. Omtrent 80% av tilfellene er non-gonokokk-bakterier, hvorav staphylococcus aureus, streptokokker gramnegative bakterier er de vanligste. Mykobakterier, inkludert tuberkulosebakterier, kan også forårsake infeksjøs artritt (se nedenfor). [Borreliose-artritt](#) er en spesiell form for infeksjøs artritt, forårsaket av *Borrelia burgdorferi*.

Gonokokker. *Neisseria gonorrhoeae* er den vanligste årsaken til infeksjøs artritt hos unge, seksuelt aktive menn. I Norge ses 1-2 tilfeller av gonokokkartritt årlig. Årsaken er vanligvis en spredning av gonore-infeksjonen gjennom blodet (disseminert infeksjon). Personer med [komplement-mangel \(immunsvikt\)](#), enten idiopatisk eller sekundært til for eksempel [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), er spesielt utsatt for systemisk gonore-infeksjon ([Luttro O, 2016](#)).



Tuberkuløs daktylitt (venstre finger 3) og ganglion-lignende hevelse over vestre håndledd hos 52 år gammel mann. Pasienten hadde også tbc-artritt i et kne. Illustrasjon: [Lynn MM, Kukanesen JR, Khan AW – Journal of clinical medicine research \(2012\). CC BY 2.0](#)

Barn

Kingella kingae. Blant barn i 6-36 måneders alder er bakterien *Kingella kingae* den vanligste årsaken til infeksjøs artritt og osteomyelitt. Bakterien ble beskrevet i 1960, og siden 1990-årene har en i økende grad blitt oppmerksom på dens rolle for muskelskjelett infeksjoner hos barn. Typisk for denne infeksjonen er uspesifikke symptomer over lang tid, fravær av feber og lav eller normal CRP i blodet. Blodkulturer og dyrkning av leddvæske er viktige diagnostiske verktøy. Behandlingen består av antibiotika, og i noen tilfeller kan drenasje eller skylling av større, infiserte ledd være nødvendig ([Wong M, 2020](#); [Nordal E, 2004](#)).

Hos nyfødte er gruppe B streptokokker, *Stafylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoea* og gramnegative bakterier vanlige årsaker til infeksjøs artritt.

Eldre barn kan får infeksjon med *Haemophilus Influenza*. Hos immunsupprimerte barn påvises ofte gramnegative bakterier.

Symptomer på infeksjøs artritt

Infeksjøs artritt kan gi ulike symptomer, avhengig av årsak, lokalisasjon og pasientens immunstatus. Atypisk forløp med mindre inflammasjon og fravær av [feber](#) er vanlig blant immunsupprimerte.

Allmenntilstand. Høy [feber](#), frostrier, nattesvette, men også subfebrilitet og lite påvirket allmenntilstand er vanlig.

Leddmanifestasjoner. I 80 % av tilfellene rammes kun ett ledd ([monoartritt](#)), oftest med betydelige smerter. Det affiserte leddet er varmt, hovent og ofte rødt. Kne, hofte og skulder er de vanligste lokalisasjonene. Hos personer som injiserer rusmidler, kan mer uvanlige ledd som sternoclavicularleddet og iliosakralleddene være involvert. Bakteriell artritt i iliosakralleddene er ofte assosiert med samtidig urinveisinfeksjon. Hos barn er hofteleddet mest utsatt.

Andre symptomer. Ved infeksjøs artritt kan det også forekomme symptomer fra andre organer, avhengig av årsaken til infeksjonen. For eksempel kan infeksjon med *Staphylococcus aureus* gi hudinfeksjoner som abscesser eller cellulitt.

-Gonokokker. Typisk for gonokokk-artritt er purulent artritt (se eget kapittel om [leddvæske-undersøkelse](#)) eller et syndrom med tenosynovitt, dermatitt (makler og vesikler på truncus) og polyartralgi ([Lutro O, 2016](#)).

Undersøkelser

Sykehistorien er viktig for å kartlegge disponerende faktorer for infeksjøs artritt, som underliggende sykdommer, immunsuppresjon, nylig kirurgi eller infeksjoner andre steder i kroppen. En spør også om typiske symptomer som feber, frysninger, nattesvette og smerter i ett eller flere ledd.

Klinisk undersøkelse avdekker vanligvis ett (sjeldnere flere) smertefullt, varmt og hovent ledd med nedsatt bevegelighet. Pasienten kan også ha feber og andre tegn på infeksjon. Det er viktig å undersøke for tegn på infeksjoner i andre organer, som kan være kilden til spredning til leddet, samt for tegn på underliggende sykdommer som kan øke risikoen for infeksjøs artritt.

Blodprøver er sentrale i utredningen av infeksjøs artritt. CRP, senkningsreaksjon (SR) og procalsitonin er oftest betydelig forhøyet. **Leukocytose** med granulocytose ses hos de fleste pasienter.

Serum procalsitonin har lav sensitivitet (ca. 55 %), men høy spesifisitet (94%) for diagnosen akutt bakteriell artritt. Det er viktig å merke seg at procalsitonin også kan være forhøyet ved ikke-infeksiøse inflammatoriske sykdommer som **revmatoid artritt** (Ng K-I, 2020). Derfor kan grensen for patologiske verdier settes noe høyere hos pasienter med revmatisk sykdom. CRP har høy sensitivitet (nær 100 %) ved infeksjon, men lavere spesifisitet (40 %), da det også kan være forhøyet ved ikke-infeksiøs betennelse.

Blodkulturer er positive hos ca. 50 % av pasientene med infeksjøs artritt. **Urinprøve** bør også undersøkes for å utelukke urinveisinfeksjon som mulig årsak til spredning av infeksjonen.

Leddvæskeundersøkelse.

Analyse av leddvæske er avgjørende for å stille diagnosen infeksjøs artritt. Leddvæske aspireres før oppstart av antibiotikabehandling og sendes til mikrobiologisk laboratorium for PCR-undersøkelse, dyrkning og eventuelt mikroskopi med Gram-farging. Leddvæsken ved infeksjøs artritt inneholder vanligvis et høyt antall hvite blodceller (> 50 000), hovedsakelig nøytrofile granulocytter, og er ofte blakket og lite viskøs. Hvis lite leddvæske, kan spyling med 0,9% NaCl være til hjelp. Påvisning av agens lykkes i knapt 70% av tilfellene (Garcia-Arias M, 2011). **PCR-undersøkelse** er særlig nyttig for å påvise *Borrelia* og mykobakterier. Vennligst se også [egget kapittel om leddvæskeanalyser](#).

Bildedagnostikk. MR-undersøkelser kan vise artritt og bruskskade, samt benmargsødem som ofte er mer uttalt ved infeksjøs artritt enn ved ikke-infeksiøs artritt eller **spondylitt**. Røntgen eller CT kan vise raskt utviklende destruksjon av benvev. I columna kan man se redusert høyde av mellomvirvelskiven, erosjon i



Septisk artritt i MCP3 og osteomyelitt etter direkte stikk-skade. Pasienten, en 30 år gammel mann, ble innlagt to dager etter skaden med feber, smerte rødhet og hevelse, leukocytose og høy CRP. Illustrasjon: [Kilian M – Chinese journal of traumatology \(2016\). CC-BY-NC-ND 4.0](#)

dekkplaten og etter hvert ødeleggelse og kollaps av vertebra med dannelse av paravertebrale abscesser. MR-undersøkelse kan også beskrive spondylodiskitt. Periartikulær muskel ødem er en viktig markør kombinert med tykk kapsulitt (> 5 mm), ekstrakapsulær væskeansamling og betydelig skjeletterosjon ([Mease P, 2022](#)).

Bakterie-dyrkning fra infisert leddvæske påviser agens i 90% av tilfellene ved ikke-tuberkuløs infeksjon.

Ved [borrelia-artritt](#) er dyrkningen negativ, men påvisning ved [PCR](#) gjøres hos 85%.

[Methicillin-resistente s. aureus \(MRSA\)](#) er et økende problem ved infeksjøs artritt, men utgjør ennå en liten andel.

[Horowitz DL, 2011](#)

Diagnosen

Diagnosen infeksjøs/septisk artritt stilles ved påvisning av bakterier i leddvæske. [Leddvæsken aspireres](#) før oppstart av antibiotikabehandling og sendes til [PCR-undersøkelse](#) og/eller dyrkning. I tillegg kan man gjøre mikroskopi med utstryk og Gram-farging av leddvæsken. Blodkultur tas alltid, men positiv oppvekst av bakterier varierer avhengig av [infeksjonstypen](#).

Neumanns klassifikasjon brukes for å klassifisere infeksjøs artritt:

- Gruppe I: Positiv dyrkning av mikrober i leddvæske
- Gruppe II: Negativ dyrkning av mikrober i leddvæske, men positiv kultur fra annet organ og kliniske funn.
- Gruppe III: Klinisk mistanke, negative kulturer, blakket leddvæske, positiv histologi eller typiske røntgenforandringer.

Differensialdiagnoser

- [Borrelia-artritt](#)
- [Juvenil artritt \(oligoartikulær eller entesitt-relatert type\)](#)
- [Kondrokalsinose \(pyrofosfatartritt\)](#)
- [Reaktiv artritt](#) og [andre spondyloartritter](#)
- [Urinsyregikt](#)

Behandling

Antibiotikabehandling igangsettes vanligvis før endelig diagnose er bekreftet, men [leddvæske](#) og blodprøver bør tas først for diagnostikk. Empirisk behandling med dikloksacillin eller klindamycin (ved penicillinallergi) kan startes intravenøst før resistensbestemmelse foreligger. Tillegg av gentamicin eller cefotaksim som monoterapi vurderes individuelt. Antibiotikabehandlingens varighet avhenger av agens (sykdomsfremkallende mikroorganisme) og utbredelse, men varer vanligvis flere uker. ([Legemiddelhåndboken sist oppdatert 15.11.2023](#)).

Infiserte ledd kan avlastes i 2-3 dager, men aktiv fysioterapi bør igangsettes tidlig for å opprettholde god leddfunksjon og forebygge muskelatrofi.

Ved osteomyelitt er behandlingsvarigheten vanligvis flere måneder. Større ledd tappes (artrocentese) gjentatte ganger inntil væskeproduksjonen opphører. Hofteleddet er et unntak, hvor kirurgisk drenasje foretrekkes. Tidlig behandling er avgjørende for å forhindre senskader (sekvele). Ubehandlet kan osteomyelitt føre til ødeleggelse av beinvev og i verste fall livstruende spredning av infeksjonen.

Tuberkuløs artritt behandles med tuberkulostatika (medikamentell behandling mot tuberkulose), vanligvis i samarbeid med spesialist i lungesykdommer, infeksjonsmedisin eller pediatri.

Prognose

Infeksiøs artritt kan føre til alvorlige komplikasjoner som bakteriell fasciitt (infeksjon i bindevevet rundt muskler), osteomyelitt og spredning av infeksjonen gjennom blodet (sepsis). Uten behandling er dødeligheten høy (to av tre pasienter). Med moderne antibiotikabehandling er dødeligheten redusert til 10-20 %, avhengig av underliggende sykdommer og risikofaktorer.

Eldre personer (over 65 år) og personer med nyre- eller hjertesykdom har økt risiko for komplikasjoner og død. Immunsuppresjon og infeksjon i flere ledd øker også dødeligheten. Dessverre ser det ut til at dødeligheten ved septisk artritt øker blant eldre, sannsynligvis på grunn av økt forekomst av komorbiditet (andre sykdommer) med økende alder. ([Wu CJ, 2017](#))

Etter avsluttet antibiotikabehandling vil opptil 50 % av pasienter med *Staphylococcus aureus*-infeksjon gjenvinne normal leddfunksjon, mens hele 95 % gjenvinne funksjonen etter pneumokokkinfeksjon. Alvorlige tilfeller kan kreve kirurgisk behandling som leddprotese, artrodese (stivgjøring av leddet) eller amputasjon. Den totale dødeligheten ved infeksiøs artritt er estimert til 11 %.

[Infeksjon i proteser og graft er beskrevet i et eget kapittel](#)

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR 2022 \(Fraguolis GR, 2022; screening for opportunistiske infeksjoner\)](#)

[EULAR 2016 \(Combe B, Management early arthritis\)](#)

[ACR 2017 \(Ringhold S, 2017; JIA og tbc\)](#)

[Internasjonalt 2014 \(Inanone F, 2014\)](#)

[Norsk Revmatologisk Forening](#)

Vennligst les mer om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

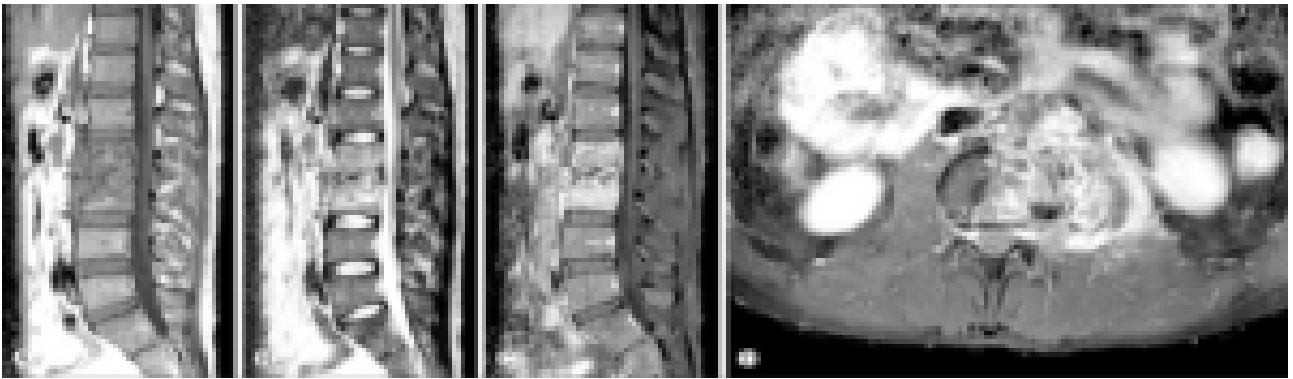
Mykobakterier / tuberkulose og revmatisk sykdom

[Læringsmål REV 171.](#)

Årsak og risikofaktorer. Tuberkuløs artritt/spondylitt skyldes infeksjon med *Mycobacterium tuberculosis*. Latent infeksjon kan være til stede i makrofager i årevis før den reaktiveres til aktiv sykdom. Immunsuppresjon, som ved bruk av høye doser [kortikosteroider](#), [biologiske legemidler](#) eller [JAK-hemmere](#), øker risikoen for reaktivering. [Høy alder](#) og underliggende revmatisk sykdom er også risikofaktorer ([Winthrop KL, 2018](#); [Winthroipn KL, 2016](#)). For eksempel er risikoen for tuberkuløs artritt firedoblet hos pasienter med [reumatoid artritt](#) ([Zafari P, 2020](#)).

Forekomst: Tuberkuløs artritt er dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn. Immunsuppresjon øker risikoen, og blant innvandrere er tuberkulose hyppigst hos somaliere. Globalt forårsaker tuberkulose 1,6 millioner dødsfall årlig, men er relativt sjelden i Norge.

Symptomer: Sykdomsutviklingen er ofte gradvis, og mindre enn 50% av pasientene med artritt eller osteomyelitt har tegn til tuberkulose ved diagnosetidspunkt. Vertebra angripes oftest (spondylitt opptil 50%) og betegnes Potts sykdom ([Percivall Pott, 1779](#)). Vanligvis påvises kun én lesjon, men multifokal tuberkulose forekommer også. Ved artritt oppleves smerte ved gange. (Se også avsnitt om “Symptomer” nedenfor).



MR-undersøkelse: Tuberkuløs spondylitt i L2-L3 med affeksjon av mellomvirvelskive og paraspinal abscess hos 27 år gammel mann. **Illustrasjon:** Park JH, Shin HS, Park JT, Kim TY, Eom KS – *Korean Journal of Spine* (2011). [CC BY-NC 3.0](#)

Hos pasienter med aktiv tuberkulose kan det i sjeldne tilfeller oppstå [reaktiv artritt](#) (Poncets sykdom), uten påvisbare infeksiøs agens i de affiserte leddene. Disse pasientene har ofte [polyartritt](#) og hudsymptomer som [erythema nodosum](#) ([Nyo MTL, 2018](#)).

Diagnosen: Diagnosen stilles ved PCR eller dyrkning av blod eller infisert vev (biopsi). Biopsi bør tas fra dype strukturer som ben, abscesser og synovialhinne. Mikroskopi med Ziehl-Neelsens metode, auramin-rhodamin eller PCR og dyrkning av aspirat eller biopsimateriale kan også benyttes. IGRA-testen verken bekrefter eller utelukker aktuell tuberkuløs-sykdom.

Screening: Screening for tuberkulose bør gjøres hos alle pasienter som skal starte behandling med [biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#) eller [JAK-hemmere \(tsDMARDs\)](#). Screening kan også vurderes før oppstart med konvensjonelle DMARDs (csDMARDs) og ved langvarig bruk av høye doser kortikosteroider (f.eks. prednisolon > 15 mg/dag i mer enn 4 uker) ([Fragoulis GE, 2022](#)).

Behandling med tuberkulostatika utføres i samarbeid med spesialister i lungesykdommer, infeksjonsmedisin eller pediatri, og består av tuberkulostatika.

Smittesporing og smittevern. I helseinstitusjoner er det viktig med tett samarbeid mellom behandlende helsepersonell, smittevernpersonell og tuberkulosekoordinator for raskest mulig å iverksette infeksjonsforebyggende tiltak. Det er viktig at pasienten og pårørende får god informasjon om hvorfor isolering iverksettes. Tvangstiltak er mulig, men vil svært sjelden være aktuelt ([Folkehelseinstituttet 17.11.2022](#)), [Smittevernhåndboken](#) og lokale metodebøker.

Litteratur: [Gardams & Lim, 2005](#)

Osteomyelitt

Definisjon. Osteomyelitt er en infeksjon i beinvev, som kan oppstå enten ved hematogen spredning (via blodet) av bakterier eller andre mikroorganismer fra et annet infeksjonsfokus ([diabetisk fot](#), [proteser](#), [graft](#)), eller ved direkte spredning fra infisert vev i nærheten ([Mylona E, 2009](#)). Både trabekulært og kortikalt bein, samt benmarg og periost kan bli infisert.

Årsak. Den vanligste årsaken til både akutt og kronisk hematogen osteomyelitt hos både barn og voksne er bakterien *Staphylococcus aureus*. Hos barn er gruppe A-streptokokker, *Streptococcus pneumoniae* og *Kingella kingae* de nest vanligste mikrobene, mens gruppe B-streptokokker er vanligst hos nyfødte. Barn er spesielt utsatt for hematogen osteomyelitt på grunn av høy vaskularisering i vekstsoner i metafysene i de lange rørknoklene.

Hos voksne er *Stafylococcus aureus* også hovedårsaken til proteseinfeksjon. Ved infeksjon som sprer seg direkte fra infisert vev i nærheten, er det vanligere med blandingsflora ([Mylona E, 2009](#)). Det er en økende forekomst av [MRSA \(methicillin-resistente S. aureus\)](#). Ved kronisk osteomyelitt ses også *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, og *Escherichia coli*. Mykobakterier og sopp er sjeldne årsaker.

Hematogen spredning av mikrober er sjeldnere hos voksne enn hos barn og rammer oftest vertebralt. [Diabetes](#) er den vanligste disponerende faktoren i befolkningen, mens immunsuppresjon med [kortikosteroider](#), [DMARDs](#) og [biologiske legemidler](#) er viktige risikofaktorer hos revmatiske pasienter.

Symptomer.

Symptomene på osteomyelitt kan være uspesifikke og vanskelige å gjenkjenne ([Hatzenbuehler J, 2011](#)). De inkluderer:

- Kronisk smerte lokalisert til det infiserte området
- Fistler (unormale ganger mellom organer eller vev)
- Sårsekresjon (væske fra sår)
- Redusert sårtilheling
- Tretthet



46 år gammel slakter. MR viser osteomyelitt i mellomvirvelskive L5/S1 med ødem i tilgrensende virvler og paraspinal abscess. [Vallianou N, Evangelopoulos A, Makri P, Zacharias G, Stefanitsi P, Karachalios A, Avgerinos PC – Journal of medical case reports \(2008\). CC BY- 2.0](#)

- Feber (hos noen pasienter)

Ved infeksøs spondylitt angripes lumbal- thorakal og cervicalcolumna i avtakende hyppighet. Cervical osteomyelitt ses i 4-6% av alle infeksøse spondylitter, men kan ha et alvorlig forløp preget av smerter og nevrogene utfall. Smerter ved gange være et fremtredende symptom. Cervical (nakke) osteomyelitt er sjelden, men kan gi alvorlige symptomer som smerter og neurologiske utfall. Symptomer og bildediagnostikk kan vanskelig skille fra malignitet, slik at biopsi ofte er nødvendig ([Stangeland KW, 2022](#)).

-Barn utvikler vanligvis systemiske symptomer som feber og irritabilitet innen to uker etter infeksjonsstart. Lokalt erythem, hevelse og smerte over det affiserte området er også typisk. Kronisk osteomyelitt er sjelden hos barn ([Auh J, 2004](#)).

-Voksne kan lettere utvikle kronisk osteomyelitt, vanligvis sekundært til åpne frakturer, spredning fra infiserte bløtdeler eller hematogent. Etter åpen fraktur kan infeksjon ses hos hele 27% ([Pollak AN, 2010](#)).

Blodprøver og benmargsbiopsi. Blodprøver viser ofte økt CRP, SR, procalcitonin og [leukocytose](#) (neutrofil). Oppvekst av mikrober i blodkulturer. Dyrkning eller PCR av materiale fra finnålsbiopsi av benmarg kan bekrefte diagnosen.

Bilediagnostikk. Røntgenforandringer kan sees tidligst etter to uker og gir en god oversikt over skjelettet. Ultralyd kan påvise bløtdelshevelse, fortykkelse av beinhinnen (periost) og væskeansamling under beinhinnen. MR er den mest nyttige undersøkelsen for å skille mellom bløtdelsskader/infeksjon og skjelettmanifestasjoner. [PET/CT](#) kan vise økt aktivitet i det infiserte området, men er en kostbar undersøkelse med begrenset tilgjengelighet. CT gir vanligvis lite tilleggsinformasjon og brukes sjelden. Ved infeksøs spondylitt vil spondylodiskitt indikere bakteriell årsak, mens soppinfeksjon typisk involverer bare virvlene ([Stangeland KW, 2022](#)).

Behandling. Antibiotikabehandling igangsettes etter mikrobiologisk diagnostikk, ofte i samarbeid med infeksjonsmedisiner. Ved manglende respons på antibiotika kan kirurgisk/ortopedisk behandling med [debridement](#) være nødvendig. [Norsk Legemiddelhåndbok \(utgave 14.10.2016\)](#) anbefaler *empirisk antibiotikavalg (før resistensbestemmelse) ved akutt osteomyelitt, inkl. spondylodiskitt: (Di)kloksacillin 2 g x 4. (Klindamycin 600 mg x 4 i.v. ved betalaktam-allergi).*

[Infeksjon i proteser og graft er beskrevet i et eget kapittel.](#)

Litteratur

- [Ifeany I, 2023](#)
- [Gran et al. Tidsskriftet 1993; 113: 518-4](#)
- [Horowitz DL, 2011](#)
- [Methws CJ, 2010](#)

- [Geirsson AJ, 2007](#)
- [Malaviya AN, 2003](#) (Tuberkuløs artritt)
- [Hogan JL, 2017](#) (Tuberkuløs muskel-skjelett-affeksjon)
- [Folkehelseinstituttet.no](#) (Tuberkulose)
- [Maffulli N, 2016](#) (Osteomyelitt)
- [Hatzenbuehler J, 2011](#) (Osteomyelitt)

27.

KONDROKALSINOSE / PYROFOSFATARTRITT (PSEUDOGIKT) (REV 008)

Pyrofosfat-artritt og kondrokalcinose (pseudogikt)

Øyvind Palm

Kjennetegn

Eldre personer angripes oftest i form av akutt artritt, oftest i ett kne.

Symptomene ligner urinsyregikt ("pseudogikt").

Kronisk form koeksisterer med artrose.

Radiologisk påvises kalk i menisker og brusk.

Synovial-væske med typiske rombeformede pyrofosfatkrystaller.

Diagnosekoder ICD-10: M11.2

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). Leddvæskeundersøkelse i polarisert lys:
[NXFT05](#)

Læringsmål REV 008. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksjøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritter sekundært til infeksjon, artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassi-

fisering.

Definisjon

Kondrokalsinose er en tilstand karakterisert ved innleiring av kalsiumpyrofosfatkrystaller i [leddbrusken](#). Disse krystallene kan føre til akutt artritt, også kalt pyrofosfat-artritt eller pseudogikt.

Nomenklatur ([EULAR: Zhang W, 2011](#)):

- **Akutt pyrofosfat krystall-artritt:** Den akutte formen, tidligere kalt pseudogikt på grunn av likheten med [urinsyregikt](#).
- **Kronisk pyrofosfat krystall-artritt:** Kronisk form med pyrofosfatkrystaller i ledd og ligamenter.
- **Kondrokalsinose:** Radiologiske tegn på pyrofosfatnedslag i leddbrusken, uten nødvendigvis artritt.
- **Pyrofosfat-artritt:** Kliniske symptomer ved radiologisk kondrokalsinose.



Røntgen av kneledd viser innlagring av pyrofosfatkrystaller i leddbrusk (pilhodet) og i menisker (piler). Krystallene lagres typisk i hyalin brusk og fibro-kondralt vev. Illustrasjon: [Gheno R, Cepparo JM, Rosca CE, Cotten A – Journal of clinical imaging science \(2012\)](#). CC BY-NC-SA 3,0

Forekomst

Kondrokalsinose er aldersrelatert og sjelden før fylte 40 år. Forekomsten øker med alderen, og mellom 75 og 84 år har 9 % kondrokalsinose. Hos de over 85 år er forekomsten 21 %. Det finnes også en sjelden, arvelig form som kan debutere i 30-40-årsalderen. Kvinner og menn rammes likt ([Richette P, 2009](#)). Kondrokalsinose er hyppig hos personer med [artrose](#) og anfall med artritt kan utløses av skader, operasjoner og akutte sykdommer.

Sykdomsårsaker

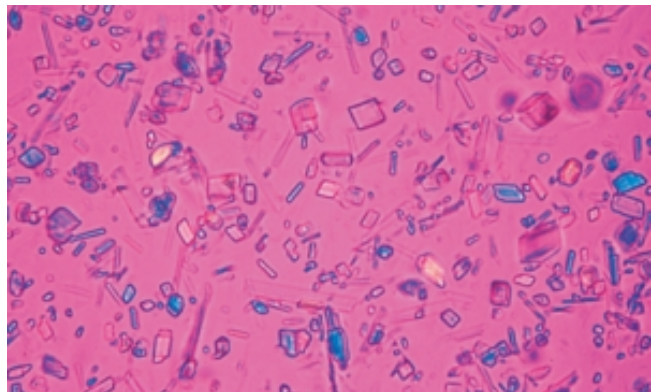
Kondrokalsinose skyldes en ubalanse mellom produksjon og nedbrytning av pyrofosfat i leddbrusken. Pyrofosfat binder kalsium og danner kalsiumpyrofosfatkrystaller ([Higgins PA, 2016](#)).

Pyrofosfat-artritt utløses av nedslag av kalsiumpyrofosfatdihydrat og forkalkninger, i motsetning til urinsyregikt hvor [urinsyrekrystaller](#) felles ut.

[Inflammasjonen](#) aktiveres via NLRP3 inflammasom og [neutrofile ekstracellulære traps \(NETS\)](#) ([Pang L, 2013](#)). Pyrofosfatkrystallene har en direkte skadelig effekt på brusk og synovialhinne ved å produsere enzymer som bryter ned brusk (matriks metalloproteinaser) og prostaglandiner.

Pyrofosfatkrystallene har en spesiell affinitet for [bruskvev](#) og finnes sjelden andre steder. Når krystallene er dannet, starter en nedbrytningsprosess i brusken. Krystallene forårsaker også mekanisk skade, noe som akselererer leddskaden ([Muehleman C, 2008](#)).

Pyrofosfat-artritt ses ofte i relasjon til annen akutt sykdom, leddskade eller postoperativt, særlig etter parathyreoidektomi ved [hyperparathyreoidisme](#) ([Bilezikian JP, 1973](#)). Anfall kan utløses av høy serumkonsentrasjon av pyrofosfat, endringer i temperatur og pH, samt medikamenter som tiazider og protonpumpehemmere. Kosthold spiller ingen kjent rolle, men enkelte medikamenter som hyaluronsyre, diuretika, granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) og pamidronat kan utløse anfall ([Malnick SD, 1997](#)).



[Kondrokalsinose](#): Pyrofosfatkrystaller. Illustrasjon: [Yavorsky A, Hernandez-Santana A, McCarthy G, McMahon G – The Analyst \(2008\)](#). CC BY-NC 20.UK

Symptomer

[Akutt pyrofosfat-artritt](#) kjennetegnes ved akutt innsettende smerter, hevelse, økt varme og rødhet i ett ledd, sjelden 2-3 ledd. Akutt artritt hos en eldre person som nylig er operert er ikke en uvanlig pyrofosfat-utløst situasjon. Kneleddet er hyppigst angrepet, deretter handleddet. MTP-1 angripes sjelden til forskjell fra [urinsyregikt](#). Noen pasienter får lett [feber](#) og føler seg uvel. Under slike kraftige anfall kan uvelhet og lett [feber](#) forekomme. Tilstanden kan være vanskelig å skille fra akutt [urinsyregikt](#) og [infeksiøs artritt](#). Distribusjonen av ledd-manifestasjoner og påvisning av pyrofosfatkrystaller i [leddvæske](#) eller brusk er viktige holdepunkter. Akutte anfall varer ofte flere uker, noe som er lengre enn ved urinsyregikt (dager- en uke) ([Masuda I, 1988](#)).

[Cervikalt](#). Akutt pseudogikt i nakken med pyrofosfatkrystaller rundt andre nakkevirvel (C2) kan gi betennelse, smerter, nakkestivhet, feber og høye inflammasjonsparametere (“crowned dens syndrome”). Dette kan feilaktig tolkes som meningitt ([Igami E, 2022](#)).

[Kronisk pyrofosfat-artritt](#) kan ha ulike uttrykksformer. Den vanligste formen ligner [artrose](#), men med inflammatoriske residiv og raskere utvikling av leddskade. Glenohumoral-ledd i skulderen, handleddet og MCP-leddene i hender angripes hyppig. En sjeldnere type ligner [revmatoid artritt](#) (RA), men uten [CCP-](#)

[antistoff](#) i blodet. Andre, mer sjeldne former kan ligne [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) med muskelstivhet og [muskelsmerter](#), særlig om morgenen. Kroniske skulder over tid kan ligne nevropatisk leddskade/Charcot ledd ([Rosenthal AK, 2016](#)) eller skade som ved hemartrose/hemofili ([Ivory D, 2012](#)). Noen pasienter kan ha spinale manifestasjoner med stivhet og ankylose som minner om [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) eller [idiopatisk skjelett hyperostose \(DISH\)](#) med forkalkninger i det posteriore longitudinale ligamentet med risiko for kompresjon av medulla ([Zamora EA, 2023](#)).

Andre former som er mer sjeldne kan ligne [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) med muskelstivhet og [muskelsmerter](#) særlig om morgenen.

Kondrokalsinose kan også være asymptomatisk og oppdages tilfeldig ved bildediagnostikk.

Utredning

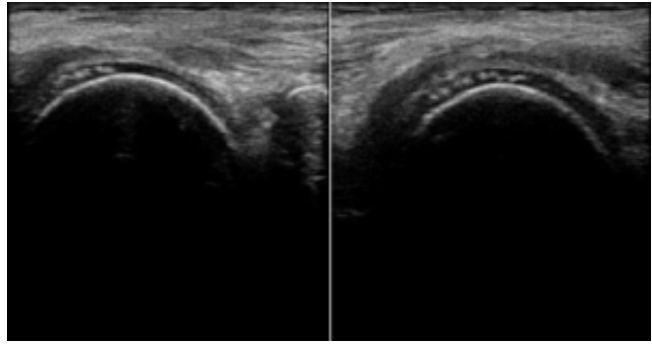
[Anamnesen](#) dekker aktuelle symptomer (se ovenfor), særlig hos disponerte personer i høyere alder eller påfallende [artrose](#)-utvikling. En etterspør også tegn til infeksjoner og [urinsyregikt](#) som kan ligne kondrokalsinose.

Ved [klinisk undersøkelse](#) gjøres generell status med tanke på annen sykdom. Leddene undersøkes spesifikt for artritt, artrose eller infeksjonstegn.

[Blodprøver](#). Rutinemessig kan en måle CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, urinsyre, blodsukker. [anti-CCP](#). Urin-stiks. Ved akutte anfall av kondrokalsinose stiger CRP og senkningsreaksjonen (SR) minst like markert forhøyet som ved et urinsyregiktanfall. Antall hvite blodlegemer kan også være forhøyet, men oftest lavere enn ved [infeksjon](#). Urinsyre forventes ikke å være spesielt høyt. Immunologiske tester finnes ikke. Dersom infeksjon ikke er utelukket, er blodkulturer aktuelt.

[Leddvæske](#). Undersøkelsen er viktig for diagnosen. Under mikroskop med fasekontrast eller polarisasjonsfilter påvises pyrofosfatkrystaller. Ved uklar tilstand gjøres infeksjonsutredning. Vennligst se [kapittel om leddvæskediagnostikk](#).

Bildedagnostikk. Røntgenbilder viser innlagring av pyrofosfatkrystaller som et tett bånd langs leddbrusken (vennligst se røntgenbilde øverst på siden). Tilsvarende kan fremstilles ved CT-undersøkelse. Også ultralyd kan vise forandringer, mens MR-bilder er mindre spesifikke.



Diagnosen

Diagnosen kondrokalsinose stilles på bakgrunn av typiske symptomer, [bildediagnostikk](#) og påvisning av typiske rombeformede krystallene av kalsiumpyrofosfatdihydrat i [leddvæsken](#) (ved mikroskopi i polarisert lys). Ved mistenkt urinsyregikt som ikke responderer på kolkisin, bør pyrofosfatartritt vurderes differensialdiagnostisk.

Ultralyd av femurkondyler. Pyrofosfat i brus bilateralt ved ekstrem magnesiummangel. 60 år gammel mann med hypomagnesiemi ved malabsorpsjon. Illustrasjon: [Hahn M, Raithel M, Hagel A, Biermann T, Manger B – BMC gastroenterology \(2012\). CC BY 2.0.](#)

Differensialdiagnoser

- Alkaptonuri (barn) med kalsinose i mellomvirvelskiver
- [Artrose](#)
- Hypofosfatasemi med pyrofosfat artropati (Gitelman syndrom)
- [Infeksjon, septisk artritt](#)
- Oksalsyre-/oxalose artropati ses ved dialyse over er lang tid.
- [Reaktiv artritt](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Urinsyregikt](#)
- Wilsons sykdom med destruktiv artritt

Det er viktig å utelukke assosiert sykdom som [hyperparathyroidisme](#), hypofosfatasemi, [hemokromatose](#) og magnesium-mangel, særlig når pyrofosfat-artritt oppstår før 60-års alder.

Behandling

Før behandlingen starter, er det viktig å informere pasienten grundig om målet med behandlingen og hvordan medikamentene virker. [Pasientinformasjon fra legeföreningen/Norsk](#)

[Revmatologisk Forening](#) kan være nyttige. Etablegte [retningslinjer for behandling](#) gir et godt grunnlag for medikamentvalg, men behandlingen må alltid gjøres individualiseres ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) og ta hensyn til pasientens alder, vekt, [medikament-anamnese](#), [komorbiditet](#) og [vaksinasjoner](#). Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#), må det tas spesielle forholdsregler.

Behandlingen avhenger av om tilstanden er akutt eller kronisk:

- **Akutt pyrofosfat-artritt:** Avlastning, nedkjøling, [NSAIDs](#), eventuell leddpunksjon med [kortikosteroid](#)-injeksjon. Kolkisin eller prednisolon kan også brukes.
- **Kronisk pyrofosfat-artritt:** Ingen spesifikk behandling. Gjentatte ledd-injeksjoner med [kortikosteroider](#), daglig [kolkisin](#) eller [NSAIDs](#) kan forsøkes. Hos [eldre personer](#) må en spesielt være oppmerksom risikoen for bivirkninger. Leddprotese kan være nødvendig i senere stadier.

I behandlingsresistente tilfeller kan [biologiske legemidler](#) som anakinra (IL-1 hemmer) eller tocilizumab (IL-6 hemmer) forsøkes som [utprøvende behandling](#) ([Ottaviani S, 2013; Stack J, 2021](#)).

[Protese](#). Innsetting av leddproteser kan være nødvendig i senere stadium.

Prognose

Akutte anfall er smertefulle, men ikke farlige. Kronisk pyrofosfat-artritt kan føre til betydelig leddskade..

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR 2023: Mandl P, 2024](#) (Bilddiagnostikk og diagnostisering)

[EULAR del 1, Zhang W, 2010](#) (Nomenklatur)

[EULAR del 2, Zhang W, 2010](#) (management)

Vennligst les mer om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Litteratur

- [Zamora EA, 2023](#)

- [Stack J, 2021 \(behandlung\)](#)
- [Rosenthal AK, 2016](#)
- [Richette P, 2009](#)
- [MacMullan P, 2012](#)

28.

INFEKSJONER I PROTESTER, GRAFT OG ANDRE FREMMEDLEGEMER, BIOFILM (REV 182)

Øyvind Palm

Kjennetegn på infeksjon i proteser og graft

Ny smerte eller ubehag i proteser hos pasienter med svekket immunsystem.

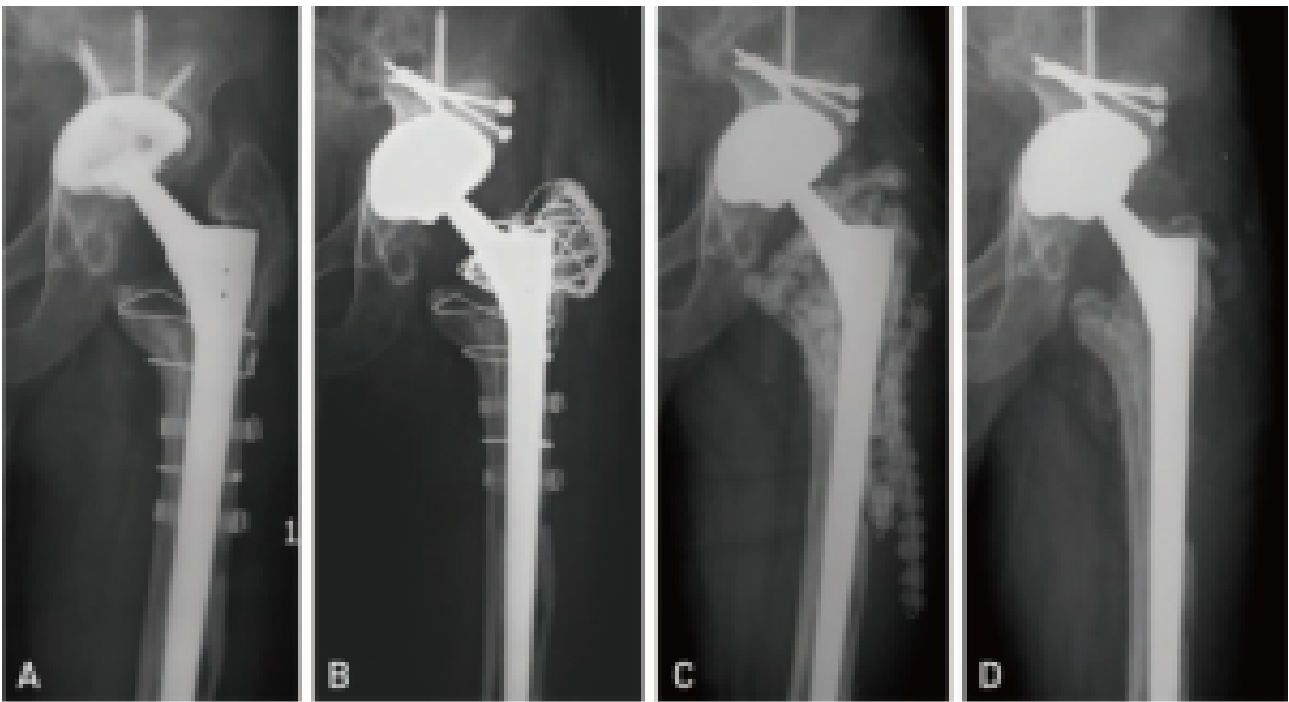
Høy CRP og SR

Staphylococcus aureus er vanligste mikrobe.

Biofilm er en slimlignende matriks produsert av bakterier som har festet seg til en overflate og til hverandre.

Diagnosekoder ICD-10: T84.5

[Læringsmål REV 182](#). Revmatologen skal ha kjennskap til symptomer og tegn som indikerer infeksjon i protese, graft eller annet fremmedlegeme. Ha kjennskap til prinsipper for dannelse, forebygging og behandling av biofilm.



Infeksjon i acetabular-komponenten i revisjonsprotese i hofteldd. (A) Osteolyse. (B) Infeksjon 13 måneder etter siste revisjon. (C) Etter omfattende inngrep med aggressivt debridement, skifte av femur-hodet og antibiotika-sement. (D) Infeksjonen kontrollert. Illustrasjon: [Jun-Dong Chang, In-Sung Kim, Sang-Soo Lee, Je-Hyun Yoo. CC BY-NC 4.0.](#)

Definisjon

Innsetting av leddproteser i hofter og knær er vanlige ortopediske prosedyrer og del av [revmakirurgi](#) som bedrer pasientenes livskvalitet og fysisk funksjon. Sjeldnere er det behov for proteser i skuldre, albuer, fingre og tær.

En [proteseinfeksjon](#) defineres ved påvisning av samme mikroorganisme i minst to prøver (leddvæske, vev eller væske) fra det aktuelle området, i tillegg til tegn på [infeksjon](#). Også graft og andre fremmedlegemer kan bli infisert. Pasienter med inflammatoriske leddsykdommer, som [revmatoid artritt](#), har økt risiko for proteseløsning og infeksjoner sammenlignet med pasienter med ikke-inflammatoriske tilstander som [artrose](#) ([Ravi B, 2012](#)).

Biofilm. Bakterier kan feste seg til overflaten av proteser og graft og danne en biofilm. Biofilmen er en slimlignende matriks som beskytter bakteriene og gjør dem mindre tilgjengelige for antibiotikabehandling ([Tolker-Nielsen T, 2015](#)).

Epidemiologi

Infeksjoner oppstår i protese-leddet i ca. 1% av primæroperasjonene. De er årsak til revisjonskirurgi i 25% av tilfellene. Forekomsten forventes å øke på grunn av økende [prevalens](#) av [overvekt](#), [diabetes](#) og annen komorbiditet ([Kapadia BH, 2016](#)).

Patogenese og biofilm

Sykdomsmekanismer.

Det er tre hovedårsaker til proteseinfeksjon:

1. Direkte invasjon av bakterier gjennom sår i huden
2. Hematogen spredning fra infeksjon andre steder i kroppen
3. Residiv av latent infeksjon

Biofilm. Biofilm dannes når bakterier fester seg til proteseoverflaten og til hverandre. Biofilmen beskytter bakteriene og gjør infeksjonen vanskeligere å behandle ([Lönn-Stensrud J, snl.no, 2020](#)).

Risikofaktorer:

Risikofaktorer for proteseinfeksjon inkluderer:

- [Høy alder](#) (>80 år)
- Svekket [immunsystem](#)
- Komorbiditet som [diabetes](#).
- Adipositas
- [Revmatoid artritt](#),
- Alkoholisme
- Narkomani (injeksjoner)
- [Underernæring](#)
- immunsuppressiv medikasjon ([kortikosteroider](#), [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#), [JAK-hemmere](#)) ([Doran MF, 2002](#); [Kapadia BH 2016](#)).
- Infeksjon i andre ledd
- Bakterier på huden
- Infiserte sår
- Staphylococcus aureus i nesen
- Blodtransfusjoner

[Revmatoid artritt](#) er en uavhengig risikofaktor, og pasienter med denne sykdommen har 1,8-4 ganger økt risiko for proteseinfeksjoner sammenlignet med andre ([Bongartz T, 2008](#); [Jämsen E, 2009](#)).

Mikrobiologiske funn blant 46 tilfeller av infiserte ledd-protoser blant RA-pasienter mellom 2002 and 2008 ([Pang-Hsin Hsieh, 2013](#))

Antall (%)

Mikroorganismer

Staphylococcus aureus, meticillin-resistent	16 (35)
Staphylococcus aureus, meticillin-sensitiv	9 (19)
Staphylococcus, koagulase-negativ	4 (9)
Pseudomonas aeruginosa	4 (9)
Streptococcus spp.	2 (4)
Enterococcus spp.	2 (4)
Escherichia coli	1 (2)
Bacteroid spp.	1 (2)
Peptostreptococcus spp.	1 (2)
Klebsiella pneumoniae	1 (2)
Polymikrobiell	5 (11)

Symptomer

Tidlige symptomer på proteseinfeksjon inkluderer:

- Erythem og økt varme over leddet
- [Artralgi](#),
- Hydrops
- [Feber](#) og frostanfall
- Proteseløsning ([Mirra JM, 1976](#)).

Undersøkelser

[Klinisk](#) vurderes infeksjonstegn og proteseinstabilitet.

[Blodprøver](#) viser forhøyet CRP og SR. Leukocytose (granulocytter) er og vanlig.

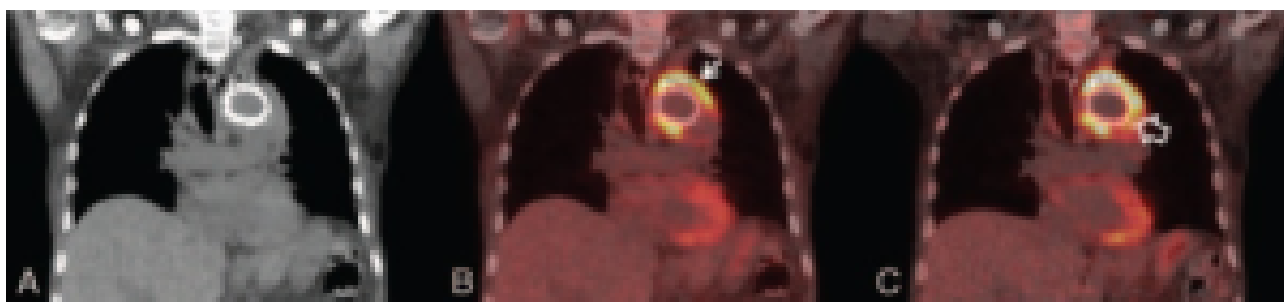
Bilddiagnostikk. Røntgen, CT eller MR vil ofte gi supplerende informasjon.

Leddvæsken er vanligvis sterkt blakket / purulent væske som ved [infeksiøs/septisk artritt](#).

Inndeling av proteseinfeksjoner etter tid fra operasjon (Horowitz DL, 2011)				
<u>Infeksjon</u>	<u>Tid fra operasjon</u>	<u>klinisk presentasjon</u>	<u>Type infeksjon</u>	<u>vanlige patogene agens</u>
Tidlig	< 3 måneder	Erythem, varme, feber, frostanfall, leddsmerte, hydrops,	Infeksjon under operasjonen	Staphylococcus aureus, gram-negative bakterier
Forsinket	3-24 måneder	Vedvarende smerte og/eller aseptisk proteseløsning	Infeksjon under operasjonen	koagulase-negative stafylokokker, Propionibacterium acnes
Sent	> 24 måneder	Plutselig leddsmerte. Feber og leukocytose er mindre vanlig	Hematogen	Samme som ved infeksiøs artritt (se eget kapittel)

Infeksjoner i vaskulære graft

I befolkningen er utbredt [aterosklerose](#) med arteriestenose eller [aneurisme](#) den vanligste indikasjonen for vaskulære graft. Innen revmatologi ser vi at også vaskulitt I store arterier (storkarsvaskulitt), slik som [arteri-tis temporalis](#), [Takayasu arteritt](#), annen ekstrakranial storkarsvaskulitt og isolert aortitt kan medføre aneurismer eller arteriestenoser og okklusjoner. Alvorlige tilfeller behandles med vaskulære proteser (graft) ([Zetrenne E, 2007](#)).



PET/CT viser patologisk 18F-FDG opptak omkring aorta stent/ graft hos 60 år gammel pasient med *Klebsiella pneumoniae*-infeksjon. Illustrasjon: [Chang CY, Chang CP, Shih CC, Yang BH, Cheng CY, Chang CW, Chu LS, Wang SJ, Liu RS – Medicine \(2015\). CC BY-ND 4.0](#)

Behandling

Infeksjoner i vaskulære graft oppstår hos 1-6 % av pasientene ([Rabih O, 2004](#)). Risikofaktorer er de samme som for proteseinfeksjoner (se ovenfor). Vedvarende forhøyet CRP, procalcitonin og senkningsreaksjon

(SR) kombinert med subfebrilitet, [feber](#) eller påfallende nattesvette gir mistanke om infeksjon. Bildediagnostikk som ultralyd, CT-angiografi og [PET/CT](#) brukes for å diagnostisere infeksjonen. Behandlingen er primært målrettet antibiotabehandling etter påvist mikrobe og resistensbestemmelse. Kirurgisk behandling kan være nødvendig i noen tilfeller ([Hasse B, 2013](#)).

Antibiotika. Langvarig behandling med antibiotika er oftest nødvendig, men sjelden tilstrekkelig ved prote-seinfeksjon. I studien referert ovenfor ([Pang-Hsin Hsieh, 2013](#)) viste at blant de 46 tilfellene med prote-seinfeksjoner trengte 35 (76%) å fjerne den infiserte protesen i forløpet.

Protesejerning. Til tross for tross fjernet protese, langvarig antibiotika og debridement (operativt fjernet infisert, død teller skadet vev) hadde to pasienter (6%) persisterende infeksjon. I alt 28 av pasientene fikk re-implantert protese etter median 103 dager. Blant disse residiverte infeksjonen hos syv (25%) etter median 16 måneder (6-35 måneder). Hos fire pasienter var re-infeksjonen forårsaket av samme bakterie som initialt, mens andre mikroorganismer forelå hos tre. Der protese eller graft ikke kan fjernes, kan langvarig/ved-varende antibiotikabehandling være nødvendig for å hindre spredning av infeksjonen ([Hasse B, 2013](#)).

Prognose

Proteseinfeksjon er en alvorlig komplikasjon som ofte fører til at protesen må fjernes. Ubehandlet kan infeksjonen spre seg og bli livstruende ([Kapadia BH. Lancet 2016](#)).

Litteratur

- [Kapadia BH. Lancet 2016](#)
- [Pang-Hsin H, 2013](#)
- [Zetrenne E, 2007](#)
- [Hasse B, 2013 \(Graft-infeksjoner\)](#)

29.

PALINDROM REVMATISME, PALINDROM ARTRITT OG INTERMITTERENDE HYDROPS (IH)(REV 008)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på palindrom revmatisme

Episoder med markert artritt som kommer og går over tid.

Omtrent 1/3 utvikler revmatoid artritt. De fleste har anti-CCP antistoff i blodet i forkant.

Diagnosekoder ICD-10: M12.3

Læringsmål REV 008. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene.

Definisjon

Palindrom artritt er et sjeldent syndrom som er preget av episoder med akutt [artritt](#). Symptomene ligner på [reumatoid artritt](#), men de forsvinner helt mellom anfallene. Noen pasienter med palindrom artritt utvikler senere revmatoid artritt. De fleste har a-CCP som biomarkør i blodet.

Det er omdiskutert om palindrom revmatisme er en del av revmatoid artritt-spekteret fordi 50-67% utvikler denne sykdommen i forløpet ([L. Ellingwood, 2019](#)).

Intermitterende hydrops/Intermittent hydrathrosis (IH) er en seronegativ tilstand med periodisk inflammasjon med hydrops i knærne.



Palindrom artritt i høyre kne hos en 22 år gammel mann som senere ble diagnostisert med [Behcets sykdom](#). Illustrasjon: [Park JH – The Korean journal of internal medicine \(1999\)](#). CC BY-NC 3.0

Historie

Palindrom revmatisme ble først i 1944 beskrevet av [Hench](#) og [Rosenberg](#) ([Hench P, Rosenberg EF 1944](#)).

I den første longitudinale studien av palindrom revmatisme beskrev [Ansell](#) og [Bywaters](#) at 18 av 28 pasienter (64%) progredierte til revmatoid artritt i løpet av 8 år, noe som også i ettertid har vist seg å holde stikk ([Ansell BM, Bywaters EG. Palindromic rheumatism. Annals of the rheumatic diseases. 1959](#)).

Sykdomsårsak

Den nøyaktige årsaken til palindrom revmatisme/artritt er ukjent. Genetiske faktorer, autoimmunitet og infeksjoner er mulige bidragsyttere. Det er tidligere funnet at genetiske disposisjoner (HLA-DR SE alleler) er de samme som ved revmatoid artritt ([Maksimowych WP, 2002](#)), mens nyere studier bestrider dette ([Zheng C, 2023](#)). Økt forekomst også av [MEFV gen](#) som forårsaker [familier middelhavsfeber](#) er funnet hos 12% ([Canete JD, 2007](#)). Dette kan indikere en overlapp mot [autoinflammatorisk sykdom](#) og være årsaken til at noen har god effekt av [kolkisin](#).

Forekomst

Palindrom artritt er en sjelden sykdom, og rammer oftest kvinner i ung til middelalder. I en studie fant en at palindrom revmatisme utgjorde mindre enn 3% av alle [inflammatoriske sykdommer](#) ([Gonzalez-Lopez L, 1999](#)). Palindrom revmatisme forekommer også en sjelden gang blant barn ([Butbul-Aviel 2018](#)).

Symptomer

- Episodisk [artritt](#), uten prodromer i ett eller flere ledd og med uberegnelige intervaller.
- Alle ledd kan angripes, gjerne forskjellige fra gang til gang. Vanligst er artritt i håndledd, MCP-ledd og PIP-ledd. Ledd-distribusjonen tilsvarer dermed [revmatoid artritt](#).
- Symptomene kan være preget av mer periartikulær inflammasjon i bløtdeler sammenlignet med revmatoid artritt. Dette skal ha vært årsaken til at [Hench](#) og [Rosenberg](#) opprinnelig valgte begrepet “palindrom revmatisme” og ikke “palindrom artritt”.
- Ofte tenosynovitt / [tendinitter](#) i tillegg.
- Hvert artrittanfall varer fra timer til 2 uker.

- Mellom anfallene er pasienten i komplett remisjon og har da normale akutfase reaktanter.

Undersøkelser

Anamnesen dekker tidligere symptomer på artritt og kjente disponerende faktorer som slektsanamnese, kjent a-CCP eller revmafaktorer (RF) i blodet.

Klinisk vurderes hver enkelt ledd og en gjør en generell undersøkelse for å kartlegge helsetilstanden, samt eventuelle ekstraartikulære manifestasjoner

I **blodprøver** påvises oftest forhøyet CRP og SR ved anfall, med normalisering i mellomtiden. **Revmafaktorer (RF) og anti-CCP antistoff** er ofte vedvarende forhøyet, som ved revmatoid artritt.

Bilddiagnostikk viser fravær av varig leddskade, forutsatt at pasienten ikke har utviklet seg revmatoid artritt.

Differensialdiagnoser

Kroniske **virusinfeksjoner** (hepatitt C, hepatitt B, HIV, parvovirus), allergi og intermitterende hydroksy (se nedenfor). Også Familiær **Middelhavsfeber** (mutasjoner i MEVF genen) bør utelukkes, spesielt hos etnisk disponerte personer med artritt uten **RF og anti-CCP antistoffer**. Andre diagnoser med initialt uklar artritt-årsak som etter hvert kan avdekkes er **Whipples sykdom**, **Behcets sykdom**, **reaktiv artritt**, **psoriasisartritt**, **IBD-relatert (enteropatisk) artritt**, **SLE (Lupus)**, etablert **revmatoid artritt**, samt **borrelia**- og **tuberkuløs artritt**. Intermitterende hydroksy (IH) (se mer nedenfor i dette kapitlet)

Behandling

NSAIDs er oftest tilstrekkelig for å lindre symptomene.

Kolkisin kan være effektivt hos noen pasienter ([Schwartzberg M, 1982](#)).

Kortikosteroider. I noen tilfeller brukes også en lav dose prednisolon i korte perioder ([Sadri M, 2022](#)).

csDMARDs. Noen har så hyppige eller alvorlige anfall at **DMARDs** bør vurderes. En studie tydet på effekt av leflunomid der metotreksat, hydroksyklorokin (Plaquenil) eller en lav dose prednisolon ikke hadde tilstrekkelig virkning ([Sadri M, 2022](#)). Samlet sett savnes resultater fra gode studier, slik at grunnlaget for å bruke DMARDs er tynt ([Mankia K, 2019](#)).

Forebyggende. DMARDs vært brukt også for å hindre eventuell utvikling til **revmatoid artritt**. Noen data tyder på at dette kan lykkes, men i mangel av gode studier er det ikke etablert rutine ([Kavadi H, 2021](#)).

Prognose

Leddmanifestasjonene forsvinner vanligvis fullstendig mellom anfallene og etterlater ingen sekvele, men

over 50% utvikler [revmatoid artritt](#), av og til etter flere års palindrom artritt. Enkelte utvikler [SLE](#) eller SLE-lignende sykdom og [Behcets sykdom](#) ([Park JH, 1999](#)).

En tredel går enten i spontan remisjon eller fortsetter med episodisk artritt, men det er ikke mulig å forutsi sykdomsforløpet.

Intermitterende hydrops/Intermittent hydrathrosis (IH)

Intermitterende hydrops er en tilstand med periodisk inflammasjon med hydrops i knærne. Pasientene er seronegative/uten antistoff og utvikler sjelden persisterende artritt. Ofte ses langvarige remisjoner ([Canete JD, 2006](#)). Behandlingsresistente tilfeller har hatt behandlingsrespons på [biologisk behandling](#) med IL-1 hemmeren anakinra ([Andres, M2013](#)), noe som kan tyde på en relasjon til [autoinflammatorisk sykdom](#).

Litteratur

[Mankia K, 2019](#)

[Gran, JT, Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120: 1535-5](#)

[L. Ellingwood, 2019](#)

30.

KRYSTALLARTRITT (REV 008)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Diagnosekoder ICD-10: M11 Uspesifisert); M10.0 (Urinsyregikt); M11.2 (kondrokalsinose)

Prosedurekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#).

Læringsmål REV 008. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksiøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritter sekundært til infeksjon, artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

Definisjon

Krystallartritt er en type leddbetennelse som er forårsaket av utfelling av krystaller i leddvæsken. Disse krystallene utløser en [inflammatorisk reaksjon](#) i leddet. Selv om det finnes flere typer krystaller som kan forårsake krystallartritt, er de vanligste urat (urinsyre) og kalsiumpyrofosfat. Disse gir opphav til henholdsvis [urinsyregikt](#) og [pyrofosfat-artritt/kondrokalsinose](#) ([Dieppe P, 1983](#)). Sykdommene har ganske like kliniske presentasjoner, men ulik årsak. Sykdommene har lignende kliniske presentasjoner, men ulik årsak. Utfelling av apatittkrystaller er også en vanlig årsak til senebetennelse i skulderen (rotator-cuff [tendinitt](#)) ([Darieutort-Laffite C, 2017](#)).



Akutt [urinsyregikt](#) utgående fra venstra MTP1 (stortås grunnledd). Illustrasjon: PxHere CCO

Disponerende for artrittanfall er konsentrasjonen av urinsyre/urat eller kalsium pyrofosfat i serum og små forandringer i temperatur og pH. [Urinsyregikt](#) og [pyrofosfatartritt/kondrokalsinose](#) er også omtalt på separate sider.

Forekomst

[Urinsyregikt](#) og [pyrofosfat-artritt](#) er de vanligste årsakene til artritt hos [eldre](#). Asymptomatisk hyperurikemi (høyt nivå av urinsyre i blodet uten symptomer på urinsyregikt) sees hos 10-20% av befolkningen, og forekomsten øker med alder. Urinsyregikt kan også utløses av nyresvikt og ved celledød (for eksempel under kreftbehandling). [Pyrofosfatkrystaller](#) påvises hos 30% av personer over 80 år, ofte asymptomatisk ([Schlee, 2018](#)).

Symptomer

Akutt, hissig artritt er typisk for krystallartritt. Symptomene inkluderer sterke smerter, økt varme og rødhet over ledd, samt lett feber. Disse symptomene kan lett feiltolkes som infeksjon. Kroniske tilfeller er mindre dramatiske.

- [Urinsyregikt](#): akutt artritt eller gradvis innlagring av urinsyrekrystaller i form av tofi.
- [Pyrofosfatartritt](#)([kondrokalsinose](#): kan deles inn i en akutt form (pseudogikt) og en kronisk form som kan ligne [revmatoid artritt](#) eller raskt progredierende [artrose](#). Kalsiumpyrofosfatkrystaller dannes i brusken på grunn av dysregulert syntese.

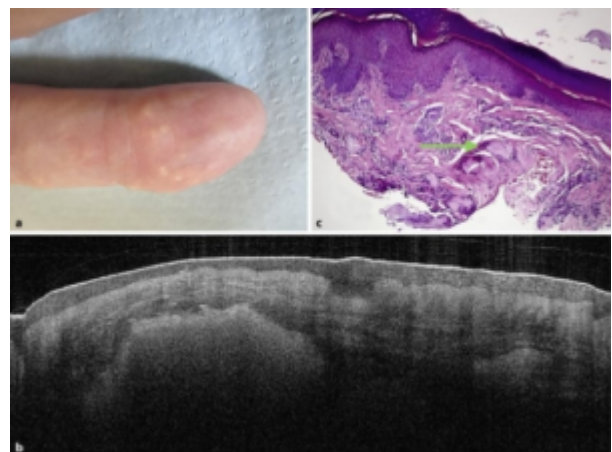
Undersøkelser

[Anamnesen](#) kartlegger aktuelle symptomer, særlig hos disponerte personer i høyere alder eller påfallende [artrose](#)utvikling. Differensialdiagnostisk etterspørres tegn til infeksjoner, reaktiv artritt, spondyloartritt og andre differensialdiagnoser (se nedenfor).

Ved [klinisk undersøkelse](#) gjøres generell undersøkelse med fokus på ledd, inkludert leddbetennelse, artrose, infeksjonstegn og eventuelle tofi.

[Laboratorieprøver](#). Rutinemessig kan en måle CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, urinsyre, blodsukker. [anti-CCP](#). Urin-stiks. Ved akutte anfall stiger CRP og senkningsreaksjonen (SR) markant. Antall hvite blodlegemer kan også være forhøyet, men oftest lavere enn ved [infeksjon](#). Immunologiske tester finnes ikke. Dersom infeksjon ikke er utelukket, er supplerende blodkulturer aktuelt.

[Leddvæskeundersøkelse](#). Undersøkelsen er viktig for diagnosen. Under mikroskop med fasekontrast eller polarisasjonsfilter påvises urinsyre- eller pyrofosfatkrystaller. Ved uklar tilstand gjøres infeksjonsutredning. Vennligst se [kapittel om leddvæskediagnostikk](#).



[Urinsyregikt](#) med subkutane, små tofi (1), Optical coherence tomography (OCT) med granulomatøs oppfylling og histologisk urinsyrekrystaller i hematoxylin-eosin farging (c) [Banzhaf C, Jemec GB – Case reports in dermatology \(2012\). CC BY-NC-ND 3.0](#)

Bildedagnostikk. Røntgen kan påvise forkalkninger i brusk, menisker og deler av ryggspylen ved kondrokalsinose, ofte som tilfeldig funn. Urinsyregikt kan kjennetegnes ved runde erosjoner (“billett-klipp”) på røntgen. [Ultraljudundersøkelse](#) kan også visualisere krystallavleiringer (dobbelte kontur, tofi). I alvorlige tilfeller kan destruktive leddforandringer ses, men sensitiviteten er noe lav ([Zhang Q, 2018](#)). [Spektroskopi og Dual Energy CT \(DECT\)](#) er mer resurskrevende metoder ([Chou H, 2017](#)).

Biopsi vil påvise krystaller, men er vanligvis ikke nødvendig.

Diagnosen

En sikker diagnose stilles ved påvisning av krystaller i leddvæske under artrittutredning. Påvisning av krystaller i synovialt vev og tofi, samt typiske funn ved bildediagnostikk, er også sterke indikatorer. Høyt nivå av urinsyre i blodet er ikke tilstrekkelig for å stille diagnosen urinsyregikt. Vennligst se også sidene for [urinsyregikt](#) og [pyrofosfatartritt/kondrokalsinose](#).

Differensialdiagnoser

- Alkaptonuri (barn) med kalsinose i mellomvirvelskiver
- [Artrose](#)
- [Infeksjon, infeksjøs/septisk artritt](#)
- Oksalsyre/oxalose-artropati (ved langvarig dialyse)
- [Reaktiv artritt](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Urinsyregikt](#)
- Wilsons sykdom med destruktiv artritt. (autosomal arvelig med patologisk innlagring av kobber).

Behandling

Behandling av urinsyregikt og pyrofosfat-artritt/kondrokalsinose er beskrevet på egne sider: [urinsyregikt](#) og [pyrofosfatartritt/kondrokalsinose](#)

Retningslinjer/anbefaling

[EULAR 2023: Mandl P, 2024](#) (Bildedagnostikk og diagnostisering)

Litteratur

[Oliveriero F, 2020](#) (patogenese)

[Leung YY, 2015](#) (Kolkisin)

31.

PANKREAS PANNIKULITT POLYARTRITT SYNDROM (PPP-SYNDROM) (REV 008)

Øyvind Palm

Diagnosekoder ICD-10: [M79.3](#) (uspesifisert pannikulitt)

[Læringsmål REV 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksiøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritter sekundært til infeksjon, artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

Definisjon

PPP-syndrom er en sjelden, men alvorligkomplikasjon til [pankreatitt](#) ([Dieker W, 2017](#)). Syndromet er karakterisert ved en triade av symptomer:

1. Pankreatitt: Abdominale smerter og forhøyede nivåer av pankreasenzymmer.
2. [Pannikulitt](#) (smertefulle nekroser i fettvev).
3. [Polyartritt](#)

Tilstanden kan også være assosiert med bakenforliggende [pankreaskreft](#) ([Preis JC, 2002](#)). Det er viktig å ikke forveksle PPP-syndrom med palmoplantar pustulose (PPP) eller palmoplantar pustuløs psoriasis (PPPP).

Historie

Pankreas-pannikulitt ble først beskrevet av patologen [Hans Chiari](#) i 1883 (H. Chiari; Über die sogenannte Fettnekrose Prag. Med. Wochenschr, 1883). Senere ble triaden med pankreatitt, pannikulitt og polyartritt beskrevet som PPP-syndrom.

Epidemiologi

Pankreas-pannikulitt forekommer hos 2-3 % av pasienter med pankreatitt, mens PPP-syndrom er betydelig sjeldnere ([Kim EJ, 2019](#)). En litteraturgjennomgang i 2017 fant kun 32 publiserte tilfeller ([Dieker W, 2017](#)). Syndromet kan debutere i alle aldre, men er mest vanlig hos menn mellom 45 og 55 år med et aktuelt eller tidligere overforbruk av alkohol.



PPP-syndrom (pankreatitt, pannikulitt og polyartritt) hos en 6 år gammel gutt etter skade på pancreas på grunn av en sykkelulykke. [Loverdos I, Swan MC, Shekherdimian S, Al-Rasheed AA, Schneider R, Fish JS, Ngan BY, Adeli K, Lowe ME, Singh VP, Sevilla WM, Langer JC, Gonska T – Journal of pediatric surgery case reports \(2015\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

Patogenese

PPP-syndrom antas å oppstå når uspesifikk skade på bukspyttkjertelen fører til høye nivåer av pankreasenzymmer (lipase, amylase, fosforylase og trypsin) i blodet. Disse enzymene forårsaker systemisk lipolyse (nedbrytning av fett), spesielt i underhudsfettet (lobulær pannikulitt), men også i benmargen (intraossøs fettnekrose) som kan føre til osteonekrose. Polyartritt kan utløses av frigjøring av frie fettsyrer i leddene. Den utløsende pankreatitten kan være mild og uspesifikk, noe som kan gjøre diagnostiseringen utfordrende.

Symptomer

- **Pankreas-manifestasjoner:** Kan være asymptomatiske eller medføre abdominale symptomer som magesmerter, kvalme og oppkast.
- **Pannikulitt:** Smertefulle, rød-brune knuter (0,5-5 cm i diameter) i underhudsfettet, oftest på under-ekstremitetene. Kan bli generalisert ved sykdomsprogresjon. Spontan ruptur av huden med sekresjon av viskøst, olje-brunt materiale er beskrevet. ([Preis JC, 2002](#)).
- **Artritt:** Kan variere fra alvorlig [monoartritt](#) til symmetrisk polyartritt som rammer ankler, knær, håndledd, fingerledd, albuer og tær. Leddmanifestasjonene følger vanligvis distribusjonen av hudaffeksjonen ([Dieker W, 2017](#)).
- **Osteonekrose:** Kan medføre smerte og kollaps av benstruktur.

Undersøkelser / Diagnose

Blodprøver: Pankreasdiagnostikk med lipase eller pankreasamylase i serum.

Bilediagnostikk av pankreas (CT eller MR). MR-undersøkelse av affisert fettvev kan være aktuelt. Artritt kan påvises klinisk og/eller ved [ultralyd](#) eller MR. Behov for [PET/CT](#) vurderes ut i fra klinisk forløp og undersøkelsesfunn.

Benmargsbiopsi kan være aktuelt av differensialdiagnostiske årsaker, særlig for å utelukke [infeksjon](#) eller [malignitet](#).

Differensialdiagnoser

Hud-manifestasjoner/[pannikulitt](#) kan initialt feiltolkes som [erythema nodosum](#), [vaskulitt](#), [Sweet syndrome](#), α 1-antitrypsinmangel eller infeksjon/erysipelas.

Behandling

Behandlingen fokuserer primært på den underliggende pankreatitten. [NSAIDs](#), [kortikosteroider](#) og immundempende medikamenter har generelt begrenset effekt.

Litteratur

- [Betrains A, 2020](#)
- [Dieker W, 2017](#)
- [Zundler, 2017](#)
- [Loverdos I, 2015](#)

32.

PSORIASISARTRITT (PSA) (REV 006)

Psoriasisartritt

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på psoriasisartritt

Leddsmerter, stivhet og artritt hos personer som har psoriasis.

Hudforandringene (psoriasis) kan være vanskelig å se uten en systematisk vurdering.

Flere subgrupper, inklusiv spondylitt.

Artralgi skiller fra artritt ved klinisk undersøkelse.

CRP og senkningsreaksjon SR er ofte økt, ingen biomarkører/serologiske tester.

Diagnosekoder ICD-10: [L40.5 \(psoriasis med artropati M07.0- M07.3, M09.0\)](#), [M07.1 \(mutilans, L40.5\)](#), [M07.2 \(psoriasis-spondylitt, L40.5\)](#), [M07.3 \(psoriasisartritt, andre, L40.5\)](#), [M09 \(Juvenil psoriasisartritt\)](#), [L40 psoriasis \(hudsykdom\)](#)

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet leddepunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#).

ATC koder: Behandling med [immunsuppressive legemidler](#): L04A. etanercept: L04AB01, adalimumab: L04AB04, triamcinolon (Lederspan): H02AB08, betametason (Celeston Chronodose): H02AB04, rituksimab: L01XC02, abatacept: L04AA24, tocilizumab: L04AC07, infliksimab: L04AB02, ustekinumab: L04AC05

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle

komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

Definisjon

Psoriasisartritt (PsA) er en [inflammatorisk](#), revmatisk sykdom som kjennetegnes av perifer [artritt](#) og/eller [spondylitt](#), [entesitt](#) og psoriasis. Den klassifiseres som en [spondyloartritt](#).

Psoriasis er en kronisk, inflammatorisk autoimmun hudsykdom som rammer 2-4% av befolkningen. Genetisk disposisjon er vanlig. Visse medikamenter som klorokin, litium, betablokkere, [kortikosteroider](#), [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) og [NSAIDs](#) kan forverre psoriasis, mens soleksponering kan være gunstig.

Psoriasis har mange former:

- *Plakk-psoriasis* med sølvgrå skjellende overflate.
- *Guttat psoriasis* er dråpelignende
- *Pustuløs psoriasis* kan være lokalisert (palmoplantaris) eller generalisert.
- *Erythroderm psoriasis* kan medføre rødhet og avskalling over store områder.
- *Negle-psoriasis* har punkter, oljeflekker, hyperkeratose og dystrofi.
- *Oral psoriasis*: tungfissurer.
- *Invers psoriasis*: Glatt rød, skarpt avgrensede hudlesjoner i armhuler, ved mamma, i skrittet og interglutealt.
- *Sebopsoriasis* angriper fet hud i hodebunn, panne, bak ører og nasolabialt.
- *Okulær psoriasis* ses på øyelokk, konjunktiva og cornea ([Nair PA, 2021](#)).

-**Differensialdiagnoser til psoriasis** inkluderer eksem, seborreisk dermatitt, pityriasis rosea, mykosis fungoides og sekundær syfilis.

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen er basert på..

- Perifer artritt (lokalisering, DIP, store ledd, oligoartikulær, mutilans, asymmetrisk)
- Aksial artritt (inflammatorisk ryggsmerte, bildediagnostikk, HLA-B27)
- Daktylitt
- Entesitt
- Kjent psoriasis, ev psoriasis blant første eller andregrads slektninger
- Neglepsoriasis
- SR og CRP
- Fravær av RF og anti-CCP / ACPA
- Bildediagnostiske funn

Hensikten med konsultasjonen

-Behandlingen av psoriasis er blitt betydelig forbedret i de siste årene. Valg av behandlingsform avhenger av alvorlighetsgraden. Psoriasis Area Severity Index (PASI) er det mest brukte verktøyet for å estimere alvorlighetsgrad og evaluere behandlingseffekt. Milde til moderate former lokal-behandles ofte med kremer for huden, mens alvorlige former får systemisk terapi, ofte med [metotreksat](#) og [biologiske legemidler](#) (Nair PA, 2021).

Historikk

Sammenhengen mellom psoriasis og artritt ble beskrevet av den britiske hudlegen [Thomas Bateman](#) i 1813 og i 1818 av den franske hudlegen J.L. Alibert (1768-1837). Benevnelsen psoriasisartritt (PsA) ble foreslått av Pierre Bazin i 1860. Moll & Wright beskrev fem subgrupper av PsA på 50-tallet ([Moll JMH, 1973](#)). I 1964 ble PsA skilt fra [revmatoid artritt \(RA\)](#) i ACR-klassifikasjonen av revmatiske sykdommer. Senere ble PsA innlemmet i sykdomsgruppen [spondyloartritter](#) og klassifisert ved CASPAR-kriteriene (vennligst se nedenfor).

Inndeling av [spondyloartritt](#)

1. [Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt](#)
2. [Psoriasisartritt \(spondylitt, polyartritt, oligoartritt, monoartritt\)](#)
3. [Artritt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom \(Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom\)](#)
4. [Reaktiv artritt](#)
5. [Udifferensiert spondyloartritt](#)

Sykdomsårsak

Arv er medvirkende. En norsk tvilling-studie viste at 66% av eneggede tvillinger var konkordante for psoriasis og dermed hadde risiko for psoriasisartritt. Samtidig indikerer studien at psoriasis skyldes 34% ikke-genetiske forhold ([Grijbovski AM, 2007](#)).

HLA-B27 forekommer hyppigere ved PsA, særlig ved aksiale manifestasjoner. Ved psoriasis-spondylitt er HLA-B27 sjeldnere (ca. 50%) enn ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs/](#) (>95%) og [reaktiv artritt](#).

Autoantistoffer: Psoriasisartritt er ikke assosiert med auto-antistoffer slik som ved [revmatoid artritt \(RA\)](#), derimot er PsA mer [T-celle](#) mediert.

Mekanisk stress: En alternativ hypotese er at mekanisk stress eller mikroskade i [enteser](#) kan initiere en inflammatorisk tilstand og gi PsA ([McGonagle D, 2019](#)). Andre har også funnet tegn til at fysisk / mekanisk belastning eller traume kan indukere osteofytt-formasjon ved entesitt (dypt Köbner fenomen) ([Simon D, 2016](#)).

Infeksjoner: En kontrollert studie ([case-control design](#)) fant at infeksjoner som krevde antibiotikabehandling ([Eder L, 2011](#)).

Røking: Det er funnet en invers assosiasjon med røking ([Eder L, 2011](#)).



Psoriasisartritt med mutilerende [artritt](#) i fingre (A), [entesitt](#) i venstre akillessene (B), artritt i høyre kne, hudaffeksjon (C) og daktylitt i tå 4 (D). Illustrasjon: [Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A – Biologics : targets & therapy \(2014\)](#). CC BY-NC 3.0.

Epidemiologi

Psoriasis i huden affiserer omkring 2-4% % av befolkningen (prevalens), hvorav ca. 10-30 % av disse får psoriasisartritt (PsA) ([Alinaghi F, 2019](#)). [Prevalens](#) av psoriasisartritt er i Norge estimert til 0,1-0,2 % (1-2 pr 1.000 personer), uten sikker kjønnsforskjell. Imidlertid kan kvinner ha generelt høyere sykdomsaktivitet enn menn ([Losinska K, 2024](#)). Vanlig debutalder er 30-50 år, og sykdommen er vanligst i aldersgruppen 40-59 år ([Madland TM, 2005](#)). PsA kan starte i barnealder (juvenil psoriasisartritt), men er mye sjeldnere enn klassisk barneleddgikt ([JIA](#)). [Psoriasisartritt](#) utgjør mer enn 50% av alle spondyloartritter ([Haglund E, 2010](#)).

Mortaliteten synes å være litt økt på grunn av tidlig aterosklerose i noen tilfeller ([Fagerli KM, 2018](#)).

Symptomer

Psoriasisartritt kan starte gradvis og være vanskelig å diagnostisere tidlig. Forsinket diagnose, med seks måneder mellom symptomer og første besøk hos revmatolog, kan gi dårligere prognose. Pasienter med forsinket diagnose utvikler ofte flere erosive leddskader, sakroiliitt og redusert fysisk funksjon. ([Haroon M, 2015](#)).

Hudsymptomer

Hudsymptomene er skjellende erythematøse plakk, oftest på ekstensorsidene av albuer og knær, hos noen også interglutealt, ved umbilicus, palmoplantært og med andre lokalisasjoner. Negler er også ofte angrepet. Psoriasis forekommer hos 2-4% i befolkningen ([Kurd SK, 2009](#)). Pasienter med utbredt psoriasis (mer enn tre lokalisasjoner) har økt risiko (2,24 x) for PsA ([Wilson FC, 2009](#)). Negle pitting og uveitt øker også risikoen ([Edel L, 2016](#)). I gjennomsnitt går det 7 år mellom debut av psoriasis og utbrudd av psoriasisartritt, men det er store individuelle variasjoner ([Scher JU, 2019](#)). Pustuløs palmoplantar psoriasis er en spesiell form (PPPP-syndrom) som kjennetegnes ved pustuløse hudforandringer i håndflater og fotsåler. Noen skiller fra [pustulosis palmoplantaris \(PPP-syndrom\)](#) som de da ikke regner til psoriasis-subgruppene ([Fretas E, 2020](#)).

Leddsymptomer

Artritt ved PsA omfatter mer enn bare leddsmerter og kan være lett å overse uten [målrettet anamnese](#) og [undersøkelse](#). Pasienter med psoriasis bør spørres om leddsmerter, stivhet i ledd og rygg i mer enn 30 minutter om morgenen (se målrettet anamnese for [inflammatorisk ryggsmerte](#)) og tegn til [daktylitt](#).

Subklasser av PsA

Moll & Wright beskrev i 1973 fem subklasser av PsA ut i fra mønster av ledd-affeksjon og forløp ([Moll JM, 1973](#)) som fortsatt er aktuelle. Subklassene beskriver også aktuelle symptomer fra perifere og aksial ledd.

Inndeling av psoriasisartritt og spondylitt etter Moll JM, 1973

1. [Artritt med hovedsakelig affeksjon av fingrenes DIP-ledd](#)
 - Kan være vanskelig å skille fra [artrose](#) både klinisk og radiologisk. Artritt utelukkende i [DIP-ledd](#) ses hos bare 5% av pasientene med PsA. Nesten alle har negle-forandringer. Behandlingen er ofte begrenset til analgetika og NSAIDs.
2. [Arthritis mutilans](#)
 - En sjelden, men alvorlig tilstand med radiologisk uttalt destruksjon av ledd i

hender og føtter ([Laasonen L, 2020](#)). Benresorpsjon fører til “teleskopfinger/-tær” eller “pencil in cup” deformiteter. Leddfordelingen kan være som ved [revmatoid artritt](#). Behandlingen inkluderer NSAIDs, ved inflammasjon også med DMARDs (inkludert biologiske legemidler), samt revmakirurgi der det kan bedre funksjonen.

3. [Oligoartritt](#)

- Etter symmetrisk polyartritt (se nedenfor) den vanligste typen. Færre enn 5 angrepne ledd kan påvises hos 22,9-40%% og [monoartritt](#) hos 5,8-15% ([Madland TM, 2005](#); [Kasiem FR, 2021](#)). Behandling med leddpunksjon og kortikosteroider i ledd og NSAIDs ved behov. [csDMARDs](#) (ofte metotreksat) og [biologiske legemidler](#) ved høy sykdomsaktivitet.

4. [Symmetrisk polyartritt](#) kan ligne [revmatoid artritt](#), men er negativ for revmatoide faktorer og a-CCP. Behandlingen er som ved revmatoid artritt.

- Den hyppigste subklassen i de fleste studier, og påvist blant 23-68,6% ([Madland TM, 2005](#); [Kasiem FR, 2021](#)).

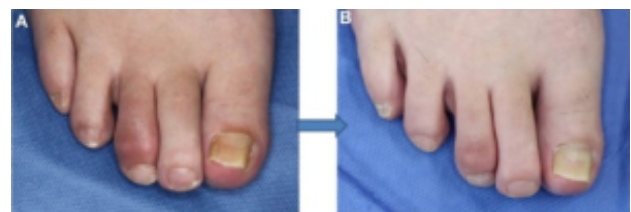
5. [Spondylitt/aksial artritt](#)

- Iliosakralleddene er angrepet, sjeldnere columna. Isolert spondylitt kan ses hos inntil 2,7% av pasientene med PsA ([Madland TM, 2005](#)).
- De radiologiske funnene kan vanligvis skilles fra de man finner ved typisk [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#). Behandlingen kan være med fysioterapi, NSAIDs og [biologiske legemidler](#) ved behov.

I tillegg til denne inndelingen forekommer overlapp mellom disse subklassene og glidning over tid fra mono-/oligoartikulær til polyartikulær artritt og pustuløs palmoplantar psoriasis (PPPP-syndrom) ([Freitas E, 2020](#)). En rekke ekstraartikulære manifestasjoner bør også vurderes i henhold til klassifikasjonskriteriene (vennligst se eget avsnitt nedenfor).

[Daktylitt](#) forekommer ved PsA er ca. 10% ved PsA-diagnose ([Kasiem FR, 2021](#)) og 40-50% i forløpet. Oftest angripes 3. og 4. tå, men ses også i fingre ([Gladman DD, 2013](#)). Illustrasjon: [Toshiyuki Yamamoto, 2015, CC BY-NC 3.0](#)

[Entesitt](#) er ofte vanskelig å definere, men kan ses hos



Daktylitt i tå 3 ved psoriasisartritt. God effekt av [biologisk behandling](#) med adalimumab i dette tilfellet.

ca. 10% ved diagnose ([Kasiem FR, 2021](#)) og 30-50% i forløpet. Affeksjon av plantarfascien, Akilles-sener, peripatellært, i bekken, epikondylært og ved supraspinatus-senen er vanlig.

Negle-pitting. Forekomsten ved psoriasis er 40%, mens ved psoriasis påvises forandringene hos 80% ([Haroon, 2013](#)). En anatomisk likhet mellom negleapparatet og senefester i bensubstans kan være årsaken til en assosiasjon mellom neglepsoriasis og entesopatier ved psoriasis artritt.

Utredning

PsA er en kompleks sykdom med variert presentasjon. Den vurderes hos pasienter med psoriasis som utvikler tegn på artritt eller spondyloartritt. Hudforandringer trenger ikke å være omfattende. Diagnosen stilles ved å utelukke andre årsaker. I klinisk praksis er leger ikke bundet av klassifikasjonskriterier for diagnose (se nedenfor), men de brukes ofte når sykdommen er etablert. Unntaksvis kan diagnosen PsA stilles hos pasienter uten psoriasis, forutsatt at artrittmønsteret er typisk for PsA og det foreligger psoriasis i nær familie (se CASPAR-kriteriene nedenfor). Ved utredning av seronegativ artritt er det viktig å avklare om pasienten har udiagnostisert psoriasis. Sjekk typiske steder som øregang, hodebunn, navle og negler.

Utredningsverktøy:

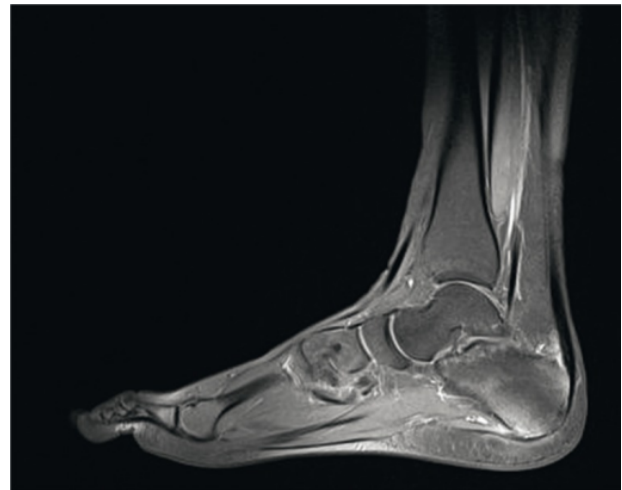
Ved anamnese og klinisk undersøkelse kartlegger tidligere og aktuelle symptomer og funn (se ovenfor)

Blodprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, [anti-CCP](#) og [ANA](#). Urin stiks. CRP og senkningsreaksjon (SR) er forhøyet hos ca. 40%. I forskning er biomarkørene OPG, MMP-3, CII:C2C ratio ([Chandran V, 2010](#)) og CXCL10 ([Abji F, 2016](#)) brukt for å skille PsA fra utelukkende hud-manifestasjon. Foreløpig er ingen spesifikke antistoffer eller biomarkører tilgjengelige for rutinemessig bruk.

Immunologiske tester. Tester for [revmatoide faktorer, CCP-antistoff og andre biomarkører](#) forventes å være normale.

Genetikk. [HLA-B27](#) forekommer hos ca. 50% av pasienter med aksial affeksjon, men er sjeldnere enn ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) (ca. 95%) og ved [IBD-relatert spondyloartritt](#) (ca. 75%). HLA-allelene B*08, B*27 og B*38 er risikofaktorer for PsA, mens HLA-C*06 er beskyttende ([Eder L, 2012](#)). Disse testene er foreløpig ikke tilgjengelig for rutinemessig bruk. Se også sykdomsårsaker ovenfor.

Bilddiagnostikk. Artritt i perifere ledd påvises ved klinisk undersøkelse, supplert med ultralyd eller MR ved behov. [Radiologisk](#) kan man se tegn på ben- og bruskdestruksjon, som smal leddspalte, erosjoner og ny benformasjon i form av periostitt, osteofytter (forkalkninger) ved senefester (entesofytter) og benet ankylose. Aksial affeksjon påvises [bilddiagnostisk](#) med røntgen-, CT- eller MR-undersøkelser som ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#). Unilateral sakroiliitt er vanligere ved PsA sammenlignet med [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#). [Ultralyd Doppler](#) kan påvise [tendinit og tenosynovitt](#) ved daktylitt og tegn til inflammasjon ved entesopati.



MR-undersøkelse viser entesitt i plantarfascien og Akillessene. Benmargsødem i benede delene av plantarfasciens feste (entese) og tilsvarende i Akillessenens entese. Økt signal også i Akillessene bursa (bursitt). Illustrasjon (MR): [Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Pracoń G, Walentowska-Janowicz M, Maśliński W – Journal of ultrasonography \(2015\). CC BY-NC-ND 3.0.](#)

Klassifikasjonskriterier

Klassifikasjonskriterier for PsA er ikke validert, men brukes som retningslinjer i klinisk praksis og i forskning. Selv om CASPAR kriteriene ble basert på pasienter med langvarig sykdom, er det vist at de også fungerer godt i tidlig sykdomsfase ([Chandran V, 2007](#)).

Klassifikasjonskriterier for psoriasisartritt (CASPAR) krever perifer eller aksial artritt eller entesitt og 3 eller flere poeng/Score fra følgende 5 punkter:

<u>Kriterium</u>	<u>Forklaring</u>	<u>Score</u>
1. Forekomst av psoriasis		
-Nåværende Psoriasis	Psoriasis i huden eller hodebunnen påvist av dermatolog eller revmatolog	2
-Sykehistorie på psoriasis	Anamnese i henhold til pasient, fastlege, hudlege eller revmatolog	1
-Familie-anamnese på psoriasis	Psoriasis hos første- eller andregrads slektninger i henhold til pasientens opplysninger	1
2. Psoriasis i negler (negle-dystrofi)	Typisk negle-dystrofi (onycholyse, pitting, hyperkeratose) observert av lege ved aktuell konsultasjon	1
3. Negativ test for revmafaktorer	Gjelder ikke latex-test, ellers alle revmafaktor tester, fortrinnsvis ELISA eller nefelometri. Utslag over referanseområdene	1
4. Daktylitt		
-Pågående daktylitt	Hevelse i hele finger/tås lengde som observeres ved legeundersøkelsen	1
-Sykehistorie på daktylitt	I henhold til revmatolog	1
5. Radiografisk påvist juksta-artikulær ny benformasjon	Patologisk ossifikasjon nær leddspaltene (ikke osteofytter) ved røntgen av hender eller føtter	

98,7% spesifisitet og 91,4% sensitivitet, [Taylor W, 2006](#)

Differensialdiagnoser

PsA må skilles fra andre former for [spondyloartritt](#), [revmatoid artritt \(RA\)](#), [artrose](#), [urinsyregikt](#) og [systemisk lupus \(SLE\)](#). Også [pustulosis palmoplantaris](#) og [SAPHO syndromet](#) kan vurderes.

Psoriasis-artritt til forskjell fra revmatoid artritt (RA): Tabell tilpasset etter [Coates LC, Clinical Medicine 2017:](#)

Symptomer	PsA	RA
Antall affiserte ledd	30-50% har oligoartritt	Polyartritt vanligst
Ledd-affeksjon	Hvilket som helst, inkludert DIP	Ikke DIP ledd
Entesitt	Klinisk hos 60-80%	Uvanlig
Daktylitt	Klinisk hos 30%	Uvanlig
Aksial affeksjon	Aksial fenotype	Erosiv cervikal affeksjon
Kutan/negle affeksjon	Psoriasis: 80% hud, 60% negler	Ikke økt forekomst
Serologiske antistoff	RF og CCP vanligvis negative	RF og CCP oftest positive
Bildediagnostikk	Periostal ny benformasjon	Erosjoner og osteopeni

Forskjeller på ulike spondyloartritter ([Richlin CT, 2018](#))

Kjennetegn	Psoriasisartritt	Bekhterevs /ankyloserende spondylitt	Reaktiv artritt	IBD-assosiert artritt
Alder ved debut (år)	36	20	30	30
Mann/kvinne ratio	1:1	3:1	3:1	2:1
Perifer artritt	96%	30%	90%	30%
Aksial artritt	50%	100%	–	30%
Daktylitt	Vanlig	Fraværende	Uvanlig	Fraværende
Entesitt	Vanlig	vanlig	Uvanlig	Uvanlig
Psoriasis	100%	10%	10%	10%
Negle-lesjoner	87%	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig
HLA-B27	40-50%	90%	70%	30%

Komorbiditet

Ved PsA er det økt forekomst av kardiovaskulære risikofaktorer som adipositas, [hyper/dyslipidemi](#), [diabetes type 2](#), hypertensjon og fysisk inaktivitet. Identifisering og behandling av risikofaktorer bør gjøres i samarbeid med fastlege. [Uveitt](#) ses hos 8%.

Sykdoms-score

- Senkningsreaksjon (SR) og CRP korrelerer med inflammatorisk aktivitet, men i mindre grad enn ved [RA](#).
- Perifer artritt: 28-Ieddstatus brukes ofte, men pga. hyppig affeksjon av DIP- ledd, føtter og ankler bør

disse også undersøkes.

- BASDAI (Bath ankylosing spondylitis activity index) anvendes i klinisk praksis også ved monitorering av aksial PsA.
- Et sammensatt sykdoms-score er foreslått: CPDAI (composite psoriatic disease activity index).
- Ultralyd er nyttig til å diagnostisere og monitorere entesitt, daktylitt og perifer artritt.
- Utbredelse av psoriasis i huden estimeres ved [PASI score](#)
- Ved polyartritt kan røntgen av hender/håndledd og føtter benyttes til artritt-klassifisering (jfr. CASPAR) og monitorering.

Vennligst se også [kapittel om kliniske verktøy og skåringssystemer](#)

Svangerskap

Sykdomsforløp under svangerskap:

Litt over halvparten (53%) av kvinner med psoriasisartritt opplever redusert sykdomsaktivitet under svangerskap, men hos ca. 40% blusser sykdommen opp igjen i ukene etter fødsel ([Østensen M, 1988](#); [Polachek A., Li S 2017](#)). Norske studier bekrefter lavere sykdomsaktivitet under svangerskap og en viss økning 6 måneder post partum ([Ursin K, 2019](#)).

Behandling under svangerskap:

For pasienter med høy sykdomsaktivitet kan det være aktuelt å fortsette behandlingen gjennom de første 2/3 av svangerskapet, unntaksvis gjennom hele svangerskapet. Dette gjelder imidlertid ikke alle medisiner. Metotreksat må for eksempel seponeres før unnfangelse.

Risiko for komplikasjoner

Sammenlignet med gravide uten psoriasisartritt, er det litt økt risiko for tidlig fødsel (OR 1,63) og keiser-snitt (OR1,47-1,43). Risikoen for spontanaborter, dødfødsler eller misdannelser er ikke økt ([Remaeus K, 2019](#)).

Hudsymptomer under svangerskap:

Psoriasis i huden blir bedre eller uendret hos over 80% av kvinner i løpet av svangerskapet ([Berman M, 2018](#)).

Mer informasjon:

For mer detaljert informasjon om svangerskap og psoriasisartritt, se avsnittet [om svangerskap](#) og informasjonen fra [NKS](#).

Behandling av psoriasisartritt

Individualisert tilnærming:

Behandlingen ved PsA bør [person-tilpasses](#) i stor grad fordi sykdommen er svært heterogen. Før oppstart av behandling er det viktig å kartlegge hvilke manifestasjoner som er tilstede (perifer artritt, aksial sykdom, daktylitt, [entesitt](#), psoriasis og negle-sykdom), og hvilke av disse som er mest plagsomme for pasienten.

Behandlingsmål:

Selv om behandlings-strategier med tidlig oppstart og “treat to target” er varierende dokumentert ved PsA, er det viktig for prognosen og behandlingsresultatet å behandle mot et på forhånd fastsatt mål og begynne tidlig når det er nødvendig. Behandlingsmål som vektlegges ved PsA er minimal eller ingen sykdomsaktivitet/inflammasjon, optimal fysisk funksjon, bedre livskvalitet og sosial deltakelse, forhindre strukturell skade og minimalisere komplikasjoner av behandlingen ([Coates LC, 2016](#)).

Medikamentell behandling

Suppresjon av inflammasjon er viktig for å kunne nå disse målene ([Gossec L, 2020](#)). Vurdering av sykdomsaktiviteten initialt og registrering av denne i forløpet er da nyttig. I motsetning til kutan behandling av mange med utelukkende hud-psoriasis, behandles psoriasisartritt oftest med systemisk virkende medikasjon.

Før behandlingen er det viktig å informere pasienten om hensikten med behandlingen og hvorledes medikamenter virker. [Pasientinformasjon fra legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan gjerne brukes. [Retningslinjer for behandling](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg. I tillegg gjøres individuell vurdering ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) i forhold til alder og vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svangerskap eller svangerskapsønske](#). Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) tas også spesielle hensyn.

[NSAIDs](#) er symptomatisk basisbehandling og kan være tilstrekkelig ved mild artritt.

[Steroid-leddinjeksjoner](#) kan være særlig nyttig ved mono- og oligoartritt.

[csDMARDs](#). Vedvarende perifer artritt kan behandles med csDMARDs som metotreksat eller leflunomid (Arava), ev. sulfasalazin, eller ciclosporin A (Sandimmun). Metotreksat foretrekkes derom også hud-manifestasjon trenger behandling. Kombinasjon av metotreksat og TNF-hemmer brukes ofte dersom metotreksat alene ikke er tilstrekkelig ([Fagerli MK, 2012](#)). Ikke alle DMARDs har PsA som godkjent indikasjon.

Når medikamenter brukes utenfor godkjent indikasjon skal en informere og dokumentere spesielt grundig (vennligst se [eget kapittel om utprøvende behandling](#)).

[Apremilast \(Otezla\)](#) har vist effekt ved psoriasisartritt og brukes som alternativ når TNF-hemmere og annen biologisk medikasjon ikke har effekt eller ikke kan brukes av andre årsaker. Medikamentet er gunstig bivirkningsprofil ([Reed M, 2017](#)), men høy kostand gjør at det ikke er i bruk i Norge (pr 2024).

[Biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#). Ved utilstrekkelig effekt av minst ett DMARDs kan biologisk behandling være indisert. TNF-hemmer er ofte første-valget. TNF-hemmere har vist god effekt også over lengre sykdomsforløp ([Fagerli KM, 2018](#)). Secukinumab (Cosentyx) en Interleukin-17A-Inhibitor eller ustekinumab (Stellara) en IL-12 /-23 hemmer er alternativer, oftest dersom TNF-hemmere ikke er aktuelle.

[JAK-hemmere \(tsDMARDs\)](#) som tofacitinib (Xelans) og Baricitinib (Olumiant) har også vist effekt og brukes for eksempel dersom DMARDs og minst ett biologisk legemiddel ikke har tilstrekkelig effekt.

Spondylitt og entesitt behandles ofte som ved [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#) med NSAIDs, [fysioterapi](#) og/eller biologisk legemiddel som TNF- hemmer eller IL-17 hemmer (Secukinumab).

Ved stabil remisjon vurderes om sykdomsdempende behandlingen kan trappes ned.

[Prednisolon](#) unngås så langt som mulig ved PsA fordi nedtrapping/seponering kan medføre eksaserbasjon av psoriasis (rebound fenomen). Eksaserbasjon av psoriasis i huden ses også ved bruk av [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) som vanligvis ikke er anbefalt.

Prognose

Psoriasisartritt må oppfattes som en alvorlig form for artritt, selv om prognosen er blitt bedre ([Losinska K, 2024](#)). Den kan forårsake betydelig smerte, stivhet og funksjonsnedsettelse, og forverres ofte uten behandling. Studier fra før biologisk behandling ble tilgjengelig viser at 47% utviklet erosjoner i ledd i løpet av de første to år, til tross for DMARDs ([Kane D, 2003](#)).

Forbedret sykdomsforløp med biologisk behandling:

Heldigvis forløper sykdommen fredeligere under behandling med [biologiske legemidler](#), men residiv ved seponering må forventes. Spontan remisjon er svært uvanlig.

Prediktorer for destruktivt forløp:

Perifer artritt forløper variabelt fra selvbegrensende/ikke-destruktiv via langsomt progredierende til uttalt

destruktive forløp. Prediktorer for destruktivt forløp er [polyartritt](#), høy SR/CRP, daktylitt og/eller negle-manifestasjoner, terapiresistens og allerede påvist leddskade.

Økt risiko for hjerte-karsykdom:

Personer med psoriasisartritt har økt risiko for [kardiovaskulær sykdom](#), inkludert koronararterie-manifestasjoner, noe som bidrar til at mortaliteten er økt sammenlignet med den generelle befolkningen ([Fagerli KM, 2018](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR: Gossec L, 2020 \(medikamenter\)](#)

[GRAPPA/EULAR 2017, Coates LC, 2017](#)

[Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#)

- Vennligst les mer om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Litteratur

- [Azuaga AB, 2023](#)
- [Ruyssen-Witrand A, 2020 \(behandling\)](#)
- [EULAR: Gossec L, 2020 \(medikamenter\)](#)
- [Ocampo V, 2019](#)
- [Richlin CT, 2018](#)
- [Coates LC, Clinical Medicine 2017](#)
- [Eder L, 2015](#)
- [Mease PJ. Ann Rheum Dis. 2011](#)
- [Madland TM. Norsk epidemiologi 2008;18:16-20.](#)

33.

PUSTULOSIS PALMOPLANTARIS, PPP-SYNDROMET

Øyvind Palm

Definisjon

Pustulosis palmoplantaris (PPP) er en kronisk, residiverende [inflammatorisk](#) sykdom der huden i håndflatene og fotsålene angripes i form av sterile pustler. Hudforandringene er ofte vanskelige å behandle. Det er omdiskutert om PPP er en subgruppe av [psoriasis vulgaris](#), en variant av [SAPHO syndromet](#) (synovitt, akne, pustulose, hyperostose) eller en egen tilstand.

I revmatologisk kontekst kan PPP føre til betennelse i costosternale og costoklavikulære ledd, samt perifer [artritt](#). Sykdommen har mange likheter med SAPHO syndromet og kan være en undergruppe av denne (uten akne). En japansk studie har påvist genetiske (CARD14 og IL36RN) og histopatologiske (enkeltstående intraepidermale pustler fylt med eosinofile og neutrofile leukocytter lokalisert distalt i svettekjertlers utførsels ganger/acrosyringium) forskjeller mellom PPP og SAPHO-syndromet ([Yamamoto T, 2009](#)).

Klinisk kan PPP skilles fra [psoriasisartritt](#) med pustulose ved fravær av psoriasis utenfor håndflatene og fotsålene ([Freitas E, 2020](#)). Behandling og oppfølging av PPP foregår ofte i samarbeid mellom hudlege og revmatolog.

Epidemiologi

PPP er en sjelden sykdom med en estimert prevalensen på 0.01 til 0.05% ([Erikson M-O, 1998](#)). Den rammer oftest kvinner mellom 50 og 60 år.

Symptomer

Pasientene med PPP opplever ofte kløe eller svie i håndflater og fotsåler der det er pustler. Fissurer kan forårsake sterkere smerte og øke risikoen for infeksjon. Hudforandringene er vanligvis bilaterale og symmetriske. Revmatiske manifestasjoner inkluderer smerter og stivhet i thoraksskjelettet, inklusiv sternokostale- og costo-sternale ledd.

Tabell: Sammenligning mellom PPP, psoriasisartritt med pustulose og SAPHO-syndrom

Egenskap	Pustulosis palmoplantaris (PPP)	Psoriasisartritt med pustulose	SAPHO-syndrom
Hudforandringer	Sterile pustler i håndflater og fotsåler	Sterile pustler i håndflater, fotsåler og andre steder	Sterile pustler, akne, synovitt, hyperostose
Psoriasis utenfor håndflater og fotsåler	Fraværende	Tilstede	Varierende
Genetiske forskjeller	CARD14, IL36RN	Ingen kjente	Ingen kjente
Histopatologiske forskjeller	Enkeltstående intraepidermale pustler	Multifokale intraepidermale pustler	Varierende
Revmatiske manifestasjoner	Vanligvis begrenset til costo-sternale og costo-klavikulære ledd	Kan omfatte flere ledd	Kan omfatte flere ledd

Undersøkelser

Anamnesen dekker disposisjoner for palmoplantar pustulose, psoriasis, artritt-sykdommer og andre [autoimmune tilstander](#). Eventuell akne noteres ([SAPHO-syndrom?](#)). Man bør spør om røykestatus, da røyking er sterkt relatert til PPP ([Rapso I, 2016](#)).

Klinisk undersøkes huden, spesielt håndflater og fotsåler for pustler på en rød og skjellende bakgrunn. Klinisk kan tilstanden skilles fra pustuløs psoriasis (PPPP) ved at andre deler av huden ikke er angrepet. Thoraks-skjelettet vurderes for tegn til osteitt/artritt.

Blodprøver. Det finnes ingen serologiske tester. Ved artritt kan CRP og SR være lett-moderat forhøyet, men manglende utslag er ikke uvanlig.

Bilediagnostikk. CT, MR eller ultralyd av thoraks-skjelettet kan avdekke inflammatoriske ødem og skjelettførandringer, tydende på osteitt eller artritt.

Biopsi er vanligvis ikke nødvendig, men kan gjøres dersom malignitet eller atypisk [infeksjon](#) eller [malignitet](#) mistenkes (som differensialdiagnoser)

Differensialdiagnoser

- [Psoriasisartritt med pustulose \(PPPP\)](#)
- [SAHPO](#) (syovitt, akne, hyperostose)
- [Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) (thoraks-smerter)
- Tietze syndrom (thoraks-smerter)



En 52 år gammel mann med bilateral pustulose palmart utløst av behandling med TNF-hemmer (adalimumab) for [ankyloserende spondylitt](#). [Seol JE, Park IH, Lee W, Kim H, Jung SY, Wang HY – Annals of dermatology \(2016\). CC BY- NC 4.0](#)

- [Hud](#): Dermatitt, eksem, mykose, xerose (tørr hud)

Behandling

[Lokalbehandling](#) av pustulose med kortikosteroider, med eller uten okklusjon. Calcipotrol er et alternativ, ev. også i kombinasjon, men ikke med salisylsyre.

[Andrelinjebehandling](#): Lysbehandling med PUVA og NB-UVB eller excimerlaser. [csDMARDs](#) som metotreksat eller ciclosporin A.

[Biologiske legemidler](#) brukes i alvorlige tilfeller hvor annen systembehandling og lokalbehandling ikke har tilstrekkelig effekt. TNF-hemmere, ustekinumab, secukinumab og Ixekizumab er rapportert å kunne ha effekt ([Freitas E, 2020](#)). Merk at biologiske legemidler også kan utløse pustulose ([Mössner R, 2008](#)).

Litteratur

[Miceli A, 2023](#)

[Freitas E, 2020](#)

[Yamamoto T, 2009](#) (ekstrapalmoplantare lesjoner)

34.

REAKTIV ARTRITT (REA) (REV 007)

Reaktiv artritt og Reiters syndrom

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på reaktiv artritt

Oftest unge, kaukasiske menn.

Asymmetrisk, ofte hissig oligoartritt som debuterer noen uker etter genital- uretral eller gastrointestinal infeksjon.

Entesitt (hæl, plantar), daktylitt (fingre eller tær) og øye-manifestasjoner forekommer.

De fleste er HLA-B27 positive.

Diagnosekoder ICD-10: [M02.9 \(uspesifisert reaktiv artritt\)](#), [M02.3 \(Reites syndrom\)](#), [M03.0 \(artritt etter meningokokksykdom\)](#)

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: [NXA10K](#). Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). [EKG FPFE15](#)

Læringsmål REV 007. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved palindrom revmatisme, Stills sykdom, RS3PE, IBD-relatert artritt, reaktiv artritt.

Definisjon

Nøkkelord ved ournalsskriving

Diagnosen bygger på

- Forutgående (omtrent 1-4 uker) enteritt eller genitouretral inflammasjon/infeksjon
- Artritt i store ledd (knær, hofter, ankler, andre. Asymmetrisk, mono-oligoartikulær. Ofte hissig manifestasjon som minner om infeksjon eller urin-syregikt
- Daktylitt, entesitt, episkleritt, skleritt eller uveitt
- Erythema nodosum eller annen hud-manifestasjon
- SR og CRP forhøyet
- HLA-B27
- Ikke septisk artritt, borrelia eller krystall-artritt
- Aksial manifestasjon mulig (inflammatorisk ryggsmerte, sakroiliitt på MR)
- NSAIDs – effekt

Hensikten med konsultasjonen

Reaktiv artritt (ReA) er en inflammatorisk [spondyloartritt](#), hovedsakelig i perifere ledd, som oppstår 1-4 uker etter en [infeksjon](#) i en annen del av kroppen. Infeksjonen kan være i urinveier (ofte klamydia) eller i tarmen (for eksempel salmonella, shigella, yersinia, campylobacter, clostridium). Enteritt gir ofte [magesmerter og diaré](#), men kan være subklinisk. [Artritten](#) antas å være en immunreaksjon på gjennomgått [infeksjon](#) og angriper oftest knær og ankler i form av mono- eller oligoartritt. [Leddvæsken](#) er steril ved dyrkning, men fragmenter av bakterier kan påvises ved PCR-teknikk. Artritt-sykdommen er vanligvis selvbegrensende, men også ramme enteser ([entesitt](#)), [slimhinner](#), [øyne](#) og [hjerne](#). Reiters syndrom er en form for reaktiv artritt ([Cheti A, 2023](#)).

Historikk

- ReA ble først beskrevet av [Hans Conrad Julius Reiter](#) (1881 – 1969) i 1916 som Reiters syndrom.
- Artritt assosiert til yersinia-infeksjon ble beskrevet 1969 ([Ahvonen P, 1969](#)).
- I 1973 fant den finske forskeren Aho K (f. 1935) en sammenheng med [HLA-B27](#) og introduserte begrepet reaktiv artritt ([Aho K, 1973](#)).
- I 1978 påviste Keat AC en sammenheng mellom klamydiainfeksjon, HLA-B27 og reaktiv artritt ([Keat AC, 1978](#)) og i 1987 deler av klamydia-bakterien i leddvæske ved hjelp av fluoreszein-markerte monoklonale antistoffer ([Keat AC, 1987](#)).
- Siden 1991 har reaktiv artritt vært en del av sykdomsgruppen spondyloartritt ([Dogadous M, 1991](#)).

Reiters syndrom

Reiters syndrom beskriver triade av artritt, [konjunktivitt](#) og uretritt og er en form for reaktiv artritt. Det er funnet at en episode med artritt over minst en måned kombinert med uretritt og/eller cervicitt (livmorhalsbetennelse) har en sensitivitet på 84% og en spesifisitet på 98% for dette syndromet ([Willkens RF, 1981](#)). Betegnelsen “Reiters syndrom” brukes lite fordi [Hans](#)

[Conrad Julius Reiter](#) ikke var den første som beskrev tilstanden, hans beskrivelse av patogenesen har vist seg ikke å være riktig, og han forbindes med krigsforbrytelser i konsentrasjonsleiren Buchenwald under den andre verdenskrigen.

Epidemiologi

- **Prevalens** på verdensbasis er estimert til 1-2 per 1000 (0,1-0,2%, men geografiske variasjoner foreligger, slik at forekomsten er høyere i Skandinavia ([Hayes KM, 2019](#); [Stolwijk C, 2016](#)).
- **Insidens** er beregnet til 30-40 per 100.000 i USA.
- **Alder**. De fleste med reaktiv artritt er unge personer mellom 18 og 40 år, med spesiell høy prevalens mellom 20 og 29 år ([Pennisi M, 2019](#)). Barn angripes sjelden.
- **Etnisitet**. Hvite angripes hyppigere enn fargede, noe som i det vesentlige er betinget i forekomsten av HLA-B27 (se nedenfor) ([Hayes KM, 2019](#)).
- **Tidlig artritt**. Reaktiv artritt er funnet å utgjøre 18,1% av tidlige artritt (< 4 måneders forløp), mens forekomsten av andre tidlige artritt som udifferensiert artritt er 41,7% og **revmatoid artritt (RA)** 24,1% ([Nordli ES, 2017](#)).



Reaktiv artritt ble påvist hos 7/300 (2,3%) pasienter med HIV i en studie med hydrops i venstre kne hos HIV-pasient. Illustrasjon: [Kole AK, Roy R, Kole DC – Indian journal of sexually transmitted diseases \(2013\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

Clamymidia. De fleste pasienter med Chlamydia trachomatis-utløst ReA er menn under 25 år gamle og 2/3 har skiftet seksualpartner de siste 2 – 3 månedene. Menn: kvinne andel er 9:1 til forskjell fra enteritt-utløst reaktiv artritt ([Garzia-Kurtzback A, 2018](#)). Årlig minimum insidens i en norsk studie fra 1995 viste insidens på klamymidia-insidens på 4,6 og enterobakterie-utløst artritt på 5,0/100.000 hos personer mellom 18 og 60 år ([Kvien TK, 1995](#)).

Uretritt, uspesifisert. Etter uspesifisert uretritt utvikler 1-3% artritt (Lam GK “Reactive Arthritis” i Rheumatology second edition, 2007).

Enteritt. Enteritt-betinget ReA sees ofte i forbindelse med sydenreiser og etter inntak av mat fra gatekjøkken (“fast food arthritis”). Etter enteritt ses reaktiv artritt med en forekomst mellom 1 og 7%, delvis avhengig av hvilken tarmbakterie artritten et dreier seg om. Campylobacter, salmonella og shigella er blant bakteriene som oftest utløser ReA ([Garg AX, 2008](#)). Voksne angripes 2,7 ganger oftere enn barn ([Townes JM, 2007](#)) og andelen kvinner og menn er omtrent lik ([Schmitt SK, 2017](#)). Forekomsten av enteritt-relatert reaktiv artritt korrelerer med hygieniske forhold som forurensning i drikkevann og bedrevet mat ([Hajjaj-Hassouni N, 2008](#)).

Klassifikasjon

Det foreligger ikke validerte kriterier, men reaktiv artritt kan defineres ved at følgende tre punkter er oppfylt ([Kingsley G, Sieper J. 1996](#)):

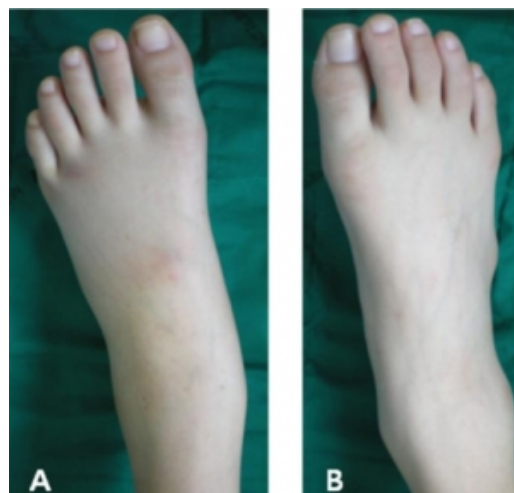
1. Artritt som oppstår dager til uker etter en klinisk- eller laboratorie-påvist enteritt eller genito-uretral infeksjon.
2. Asymmetrisk [mono- eller polyartritt](#) vanligvis i underekstremiteter.
3. Ingen annen årsak, slik som septisk artritt eller [krystall-artritt](#).

Sykdomsårsaker

ReA er en autoimmun reaksjon utløst av infeksjon. Bakterieprodukter transporteres til leddene og aktiverer immunsystemet. Genetisk predisposisjon, spesielt HLA-B27, spiller en viktig rolle. Tarmmikrobiomet kan også være involvert:

1) Gjennomgått infeksjon (etiologisk agens)

- **Uretritt/cervicitt-assosiert:** *Klamydia trachomatis* er den vanligste årsaken, og bakterie-rester (DNA) har ved direkte immunfluorescens og Polymerase chain reaction (PCR) blitt påvises i leddvæske ([Taylor-Robinson D, 1992](#)). *Ureaplasma urealyticum* er nest vanligst, mens *neisseria gonorrhoeae* er sjelden årsak til reaktiv artritt (vanligere ved [septisk artritt](#)).
- **Enteritt-assosiert:** *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* (flere typer), *Shigella* (oftest *S. flexneri*), *Yersinia* (*y. enterocolitica* og *y. pseudotuberculosis*). Sjeldnere: *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Hafnia alvei*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Leptospira ichtaehemorrhagica* og *Cryptosporidia* ([Zeidler H, 2021](#)).



Reaktiv artritt med hevelse i venstre ankel, utløst etter salmonella tarm-infeksjon hos en 12 år gammel, [HLA-B27](#) positiv gutt. Initialt behandlet 5 dager for feber, diare og abdominale smerter. Etter en uke reinnlagt med smerter i fot, håndledd i iliosakralledd. CRP 40, Utelukket [bakteriell, septisk artritt](#). Illustrasjon: [Chun P, Kim YJ, Han YM, Kim YM – Korean journal of pediatrics \(2011\). CC BY-NC 3.0.](#)

Andre sjeldnere utløsende infeksjoner inkluderer: [human immunodeficiency virus \(HIV\)](#), streptokokker

(barn), rubella, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, [tuberculosis](#), Mycoplasma pneumoniae, Brucella og meningokokker ([Zeidler H, 2021](#)). Det er verdt å merke seg at uretritt/cervisitt kan oppstå som en autoimmun reaksjon også utløst av patogene tarmbakterier.

2. Inflammatorisk respons

Bakterieprodukter fra infeksjonsstedet transporteres til leddene, der de aktiverer T-lymfocytter og utløser en inflammatorisk kaskade. Denne prosessen fører til frigjøring av [cytokiner](#) som tumor nekrose faktor-alfa (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10), IL-17 og IL-23, og dermed til betennelse i leddene ([Butrimiene I, 2004](#)).

3. Genetikk

Reaktiv artritt er assosiert med vevstypen [HLA-B27](#). Forekomsten av HLA-B27 varierer fra 40% (Campylobacter-assosiert ReA) til 85% (Yersinia-assosiert ReA). Hos 10% av pasientene med ReA utvikler sykdommen seg til [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#). Flere hypoteser forsøker å forklare sammenhengen mellom HLA-B27 og ReA:

- [HLA-B27 misfolding hypotese](#): Infeksjon fører til misdannelser i HLA-B27-molekylet, som utløser en immunreaksjon ([Colbert RA, 2014](#)).
- [Artritt-peptid hypotesen](#): Defekt i antigenpresentasjon ([Sieper J, 2004](#)).
- [Heavy chain homodimer hypotesen](#): HLA-B27 kan uttrykkes som homodimerer av tunge kjeder uten beta-2 mikroglobulin på celleoverflater, noe som utløser betennelse ([Allen RL, 1999](#)).

4. Mikrobiota

Interessen for [tarmmikrobiomet](#) rolle i utviklingen av artritt, spesielt spondyloartritt, har økt. Forskning på reaktiv artritt har ikke vist like konsistente resultater som for aksial artritt, men noen studier har påvist høy forekomst av enteropatogene bakterier og mindre normalflora hos pasienter med postinfeksjøs spondyloartritt, inkludert reaktiv artritt ([Manasson J, 2017](#); [Zeng H, 2020](#)).

Symptomer

Reaktiv artritt (ReA) kan gi et bredt spekter av symptomer, noe som kan gjøre diagnosen vanskelig og føre til at den overses i klinisk praksis ([Penisi M, 2019](#)).

[Allmenntilstanden](#) er ofte påvirket med [feber](#) og uttalt sykdomsfølelse.

[Akutt artritt](#). Ved akutt artritt som oppstår 1-4 uker etter en uretritt/cervisitt eller gastroenteritt er imidlertid grunn til å mistenke reaktiv artritt. Artritten medfører smerter, stivhet og hevelse. Oftest er knær og ankler angrepet, men også andre ledd kan affiseres. Oftest asymmetrisk, oligoartikulær (Y. pseudotuberculosis nesten alltid polyartikulær).

Revmatologiske manifestasjoner ved Reaktiv artritt (Schmitt SK, 2017)

Perifer artritt

-[Monoartritt](#) eller asymmetrisk > symmetrisk oligoartritt. Oftest i store ledd i underekstremitetene.

-[Entesitt](#) (sene/benvev festepunkt — Akillesene eller plantar fasciitt > knær eller overekstremiteter).

-[Daktylitt](#) (pøsefinger eller -tær)

Aksial artritt /inflammatorisk rygg sykdom

-Columna (lumbal > thoracal/cervical)

-Iliosakralledd

[Aksial affeksjon](#) kjennetegnes ved [inflammatorisk ryggsmerte](#) (gradvis debut før 45 års alder, morgenstiv >45 min, bedre av fysisk aktivitet). Symptomene er lite spesifikke, men [MR-undersøkelser](#) vil kunne underbygge diagnosen. Entydige funn gjøres ved [CT av iliosakralledd](#) senere i forløpet. Data tyder på at aksial affeksjon er underdiagnostisert ved reaktiv artritt ([Willkens R, 1979](#)).

[Daktylitt](#) (“pøsefinger”/”pølsetær”) innebærer fortykkelse i en eller hele finger eller tås lengde på grunn av fleksorsene-synovitt.

[Entesitt](#), [tendinit](#) og tenosynovitt ses relativt ofte post-streptokokk ReA.

[Gastrointestinal infeksjon](#) med salmonella enteritidis eller S. typhimorium kan gi diaré og feber, men begge symptomer kan være milde. Salmonella kan også forårsake [infeksiøs/septisk artritt og osteomyelitt](#) som er viktig å utelukke. [Leukopeni](#) kan forekomme initialt og artritt etter 1-3 uker. Shigella-infeksjon er mer akutt med blodig diaré og høy feber. Artritt kan deretter oppstå etter få uker til flere måneder. Yersinia-infeksjoner medfører feber, diaré og smerter i abdomens høyre nedre kvadrant. Artritt etter 1-2 uker er vanlig. Campylobacter utløser moderat diaré. ReA kan ses etter 10-14 dager ([Schmitt SK, 2017](#)).

[Genital-uretrale symptomer](#) omfatter uretritt, cervicitt, salpingo-oophoritt, cystitt eller prostatitt. Symptomene fra genital- eller urinveier som forutgår ReA kan være uretritt (vanligste symptom blant menn), cervicitt, salpingo-oophoritt, cystitt (med steril urin), epididymitt eller prostatitt. Symptomer kan være fraværende, slik som ved klamydia-infeksjon hos kvinner ([Marrazzo JM, 2005](#)) ([Moi H, 2015](#)). Utfloed ved klamydia-infeksjon er muko-purulent, men kan også være klar og ofte i små mengder.

[Hjerteaffeksjon](#) er sjelden. Rytmeforstyrrelser og aortaklaff-affeksjon vanligst i tidlig sykdomsfase. Aortitt og aortaklaffinsuffisiens kan ses sent i forløpet. Myokarditt kan også forekomme, kanskje oftest etter Chlamydia pneumoniae. [Perikarditt](#) kan ses senere i forløpet ved kronisk tilstand ([Bentaleb I, 2020](#)).

Hud-manifestasjoner og slimhinner: Keratoderma blennorrhagica (skjelling i håndflater og fotsåler) hos 20%, se illustrasjon nedenfor. Uretritt med dysuri og pollakisuri, balanitt (10-40%), prostatitt, cervisitt, salpingitt. **Orale sår er vanlig (60%). Erythema nodosum** ses etter yersinia-infeksjon, ellers sjelden ([Bentaleb I, 2020](#)).

Inflammatorisk ryggsmerte indikerer aksial affeksjon.

Øye-inflammasjon: Konjunktivitt (jfr. Reiters syndrom). Episkleritt, iridocyklitt, anterior uveitt og keratitt er sjeldnere

Utredning

Anamnesen omfatter forutgående infeksjonstegn og symptomer (se ovenfor).

Klinisk gjøres generell status og systematisk vurdering av ledd, hud, slimhinner, hjerte og lunger.

Blodprøver. CRP og Senkningsreaksjon (SR) er generelt forhøyet hos omtrent 50%. Initialt er lave eller normale verdier å forvente, mens de stiger med forløpet ([Pennisi M, 2019](#)). **Trombocytose**, lett leukocytose og forhøyet immunglobulin er også tegn på systemisk **inflammasjon**/en aktiv prosess. Den videre utredning med blodprøver tas av differensialdiagnostiske årsaker. Det er spesielt viktig å avdekke pågående infeksjon. SR, CRP, hvite med differensialtelling, trombocytter, eosinofile, ASAT, ALAT, GT, ALP, kreatinin, urinsyre, HLA-B27, anti-CCP. Vurder **borrelia**-, **HIV**-, **IGRA**-, **hepatitt B- og C**-, parvovirus-tester og blodkulturer. **HLA-B27** påvises hos 70-80% ved ReA (>90% ved aksial manifestasjon), mot ca. 8% i generell Sør-Norsk befolkning ([Gran JT, 1995](#)).

Immunologiske prøver. Antistoff mot *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis* kan påvises etter infeksjon, men er ofte positive i befolkningen og av begrenset diagnostisk betydning. Tester for å avdekke HIV, Tbc, borrelia og andre kroniske infeksjoner gjøres ved adekvat anamnestisk og klinisk mistanke.

Mikrobiologiske undersøkelser. Ved pågående diaré tas avføringsprøve til dyrkning og/eller enzyme Immunoassay (ELISA) på *Yersinia*, *Campylobacter*, evt. *Giardia lamblia* og *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*. Rectal swab kan brukes ([Glisovic S, 2018](#)). Mistanke om chlamydia-infeksjon utredes med urinprøve til PCR (morgen-urin, midtstrøms) hos menn. Kvinner tar selv penselprøve fra vagina, ev fra cervix ved gynekologisk undersøkelse. Supplerende utredning med vaginal-prøve, hals og anal-prøver tas ved behov. Mer om klamydiainfeksjon kan leses på [Folkehelseinstituttets sider](#).

Leddvæske. Leddvæske-undersøkelse viser funn forenelig med artritt med pleiocytose med 10-50.000 leukocytter med overvekt av neutrofile. Et såpass høyt antall leukocytter forekommer også ved [krystallartitt](#) og [infeksiøs artritt](#) som må utelukkes. Utenom leukocytt-telling, undersøkes leddvæsken med bakt.us, Gram farging, virusdyrkning og “polymerase chain reaction” (PCR). Ved mikroskopi i polarisert lys vurderes om krystall-artritt foreligger ([pyrofosfat-artritt/kondrokalsinose](#), [urinsyregikt](#)). Vennligst les om [leddvæske-undersøkelse også i eget kapittel](#).

Halsprøve. Ved symptomer fra halsen gjøres streptest med tanke på streptokokker., ev også klamydiatest og gonokokk-dyrkning.



Et tilfelle med alvorlige hud-manifestasjoner ved reaktiv artritt. a) Keratoderma blennorrhagica på truncus (a), i håndflater (b), samt (c) balanitt. Illustrasjon: [Agrawal PG, Khopkar US, Mahajan SA, Mishra SN – Indian journal of dermatology \(2013\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Bildedagnostikk. Radiografiske undersøkelses-resultater gir ofte uspesifikke resultater.

-**Konvensjonell røntgen** kan vise bløtdelshevelse eller ujevn periost ved entesitt ved Akillessenefestet og plantarfascien. Ved langvarig sykdom kan osteopeni og ben-sporer påvises.

-**Ultralyd-undersøkelse** viser ofte fortykket bursa ved Akillessene-manifestasjon.

-**MR-undersøkelse** kan ved aksial affeksjon vise benmargødem ved inflammasjon i iliosakralledd og kontrastopptak ved synovitt eller entesitt med periostal reaksjon hos pasienter med tilhørende symptomer.

-**CT av iliosakralledd** kan vise sakroiliitt i kroniske tilfeller, de fleste av disse er HLA-B27+. Til forskjell fra [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) ses unilateral sakroiliitt hyppigst.

Vennligst les om [billedagnostikk også i eget kapittel](#)

EKG bør gjøres for å vurdere ev. [arytmi](#), [perikarditt](#) eller [myokarditt](#) ved kardiale manifestasjoner

Diagnose

Reaktiv artritt er vanligvis selvbegrensende i løpet av 3-5 måneder. Symptomer som varer over 6 måneder oppfattes som kronisk forløp. De fleste av disse (15-30%) er HLA-B27 positive og har sakroiliitt ([Cheeti A, 2023](#)). En sikker, tidlig diagnose tillater behandling som kan hindre komplikasjoner ([Bentaleb I, 2020](#)).

Diagnostisering av reaktiv artritt (ReA) (Schmitt SK, 2017)

- [Sykehistorie](#) og [klinisk undersøkelse](#)
 - Forutgående infeksjon, ledd- og ekstra-artikulære manifestasjoner
 - Bekrefte utløsende infeksjon
 - Enteritt: dyrkning av avføring / immunologisk (/ELISA): campylobacter, salmonella, shigella, eller yersinia. PCR: C. difficile
 - Genitalt/urinveier (PCR): Chlamydia trachomatis i urin eller ved urinrørs-prøve
- [HLA-B27](#) test i blod
- SR og CRP (akutt fase) økt ved [entesitt](#) og [artritt](#)
- [Leddvæske-undersøkelser](#): 5000-50.000 celler, negativ dyrkning
- [Radiologisk](#)
 - Konvensjonelle røntgenbilder viser hevelse, osteopeni eller ben-sporer. Erosjoner ved kronisk forløp.
 - MR kan vise sakroiliitt, synovitt og entesitt

Differensialdiagnoser

- [Behcets sykdom](#) (genitale og orale sår, artritt, uveitt og annen [øye-affeksjon](#))
- [Borrelia-artritt](#) (oftest ett kne, annen type eksantem)
- [Immunterapi med sjekkpunkthemmere](#) ved kreft
- [Infeksiøs \(septisk\) artritt](#) inklusiv systemisk / disseminert gonorré (Mono- og oligoartritt)
- [Inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\) med spondyloartritt](#)
- [Juvenil artritt](#) (hos barn)
- [Psoriasisartritt](#)
- [Pyrofosfat-artritt/kondrokalsinose](#) (høyere alder, men ReA er da sjelden)
- [Revmatisk feber](#) (etter streptokokk-infeksjon hos barn)
- [Sarkoidose](#) (Løfgrens syndrom)
- Sekundær syfilis/lues
- [Stills sykdom / Adult Stills](#)
- Tropesykdom (Chikungunya, Dengue-feber)
- [Tuberkuløs artritt](#)
- [Urinsyregikt](#)
- [Whipples sykdom](#) (akutt oligoartritt eller kronisk polyartritt)

Se også [Monoartritt og Oligoartritt](#).

Behandling

Antibiotika. Ved reaktiv artritt bør man først vurdere om det (ennå) foreligger en infeksjon som skal antibiotika-behandles. Ved forutgående enteritt er det ikke vist at antibiotika har effekt på tarm eller påvirker forløpet av artritt. Derimot er gastrointestinale bivirkninger vanlig ([Barber CE, 2013](#)), og slik behandling anbefales ikke. Et unntak er ved alvorlig, langvarig tarminfeksjon hos [immunsvakkede](#) pasienter. Ved klamydia-indusert ReA er det annerledes. Studier viser effekt på artritt ved langvarig antibiotika-behandling, men varigheten av antibiotika-behandlingen er omdiskutert.



Illustrasjon: Røntgenbilde av kne. En 62 år gammel mann med clostridium-utløst reaktiv artritt med væske suprapatellært i høyre kne. [Essenmacher AC, Khurram N, Bismack GT – Journal of community hospital internal medicine perspectives \(2016\)](#). CC BY-NC 4.0

NSAIDs og injeksjoner. Symptomatisk behandling med [NSAIDs](#), for eksempel naproksen 50mg x 2 og [intraartikulære injeksjoner](#) med triamcinolon (Lederspan) er første valg i de fleste tilfeller ([Schmitt SK, 2017](#)).

csDMARDs. Ved langvarig og invalidiserende sykdom kan DMARDs som sulfasalazin eller metotreksat vurderes. Behandlingsmålet er å hindre erosiv sykdom med varig leddskade. En forventer effekt slik som ved psoriasisartritt og andre spondyloartritter, men det foreligger få studier som dokumenterer effekten.

Biologiske legemidler. Dersom reaktiv artritt er behandlingsresistent overfor godt gjennomført konvensjonell behandling og har progrediert over minst 6 måneder vil man overveie [biologisk behandling](#) med TNF-hemmer ([Courcoul A, 2018](#); [Courcoul A, 2017](#)) og per orale kortikosteroider ([Meyer A, 2011](#)). Det foreligger også rapporter på effekt av IL-6 hemmer tocilizumab ([Tanaka T, 2009](#)) og IL-17 hemmeren sekunkindumab ([van Mens LJJ, 2018](#)). Imidlertid er forventet effekt av biologisk behandling på daktylitt og entesitt liten ([Sieper J, 2016](#)).

Hvile. I den akutte fasen bør angrepne ledd avlastes, men ikke immobiliseres.

Fysioterapi kan bidra til å forbedre leddmobilitet, styrke og funksjon etter at artritten har gått over.

Prognose

Reaktiv artritt er vanligvis en selvbegrensende sykdom, men forløpet kan variere betydelig.

Sykdommen kan vare fra dager til flere måneder. I en norsk studie hadde etter ett år 40% med klamydiainduisert artritt og 20% med enteroartritt fortsatt tegn til artritt. Etter to år var imidlertid 100% av de klamydiainduerte og 95% enteritt-induserte blitt symptomfrie ([Glenås A, 1994](#)). Også andre har funnet at komplett remisjon er hovedregelen innen 6-12 måneder, men at 10 til 30% av pasientene utvikler et mer kronisk forløp ([Carter JD, 2006](#)).

Leddene blir sjelden destruert, men etter at artritten er gått tilbake, vil mange merke [leddsmarter](#) i en lengre periode. Eventuell [myokarditt](#) og [pleuritt](#) gir sjelden sekvele.

Initiale symptomer og utløsende agens kan antakelig predikere noe om forløpet. Blant pasienter som utvikler kronisk artritt som varer i mer enn seks måneder kan Reiters syndrom (artritt, uretritt og konjunktivitt), [Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt](#) eller [inflammatorisk tarmsykdom](#) påvises. Ved Salmonella utløst reaktiv artritt utvikler omkring 20% residiv av artritt og 10% får residiv av [uveitt](#). Langvarig sykdom (> 6 måneder) kan også sees ved yersinia eller shigella utløst reaktiv artritt.

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR \(Early arthritis\), Combe B, 2016](#)

Europeiske retningslinjer for håndtering av non-gonokokk uretritt ([Horner PJ, 2016](#))

[Norsk Revmatologisk Forening](#)

Vennligst les mer om [behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Litteratur

- [Cheeti A, 2023](#)
- [Bentaleb I, 2020](#)
- [Schmitt SK, 2017](#)
- [Garg AX, 2008](#)
- [Savolainen et al. Scand J Rheum 2009](#)
- [Glenås A, 1994](#)
- [Carter JD, 2010](#)

35.

REVMATOID ARTRITT (RA), LEDDGIKT (REV 006)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på revmatoid artritt (RA)

Revmatoid artritt (RA) kjennetegnes ved symmetrisk artritt, oftest i MCP- og PIP- og håndledd, samt tenosynovitt.

Diagnosen styrkes ved laboratorieprøver som viser lett-moderat forhøyet CRP og anti-CCP anti-stoff (ACPA).

Bildedagnostikk kan avdekke tidlige tegn til RA ved ultralyd og/eller MR-undersøkelser.

Diagnosekoder ICD-10: [M05.8 \(annen seropositiv\)](#); [M06.0 \(seronegativ\)](#)

Prosedurekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-dpunksjon: [NXA10K](#). Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). [EKG FPFE15](#)

ATC koder: Behandling med immunsuppressive legemidler: etanercept: L04AB01, adalimumab: L04AB04, triamcinolon (Lederspan): H02AB08, betametason (Celeston Chronodose): H02AB04, rituksimab: L01XC02, abatacept: L04AA24, tocilizumab: L04AC07, infliksimab: L04AB02. tofacitinib: L04AA29

Læringsmål REV 006. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

Definisjon

Revmatoid artritt (RA) er en av de vanligste kroniske [inflammatoriske](#) artrittsykdommene blant voksne. Sykdommen kjennetegnes av inflammasjon i [synovialhinnen](#) som medfører smerte, hevelse og stivhet og gradvis ødeleggelse av [led-
dbrusk](#) og benvev. Spesielt angripes små og store ledd symmetrisk i begge armer og ben, inklusiv små ledd i fingre og tær ([Smolen JS, 2016](#)).

Diagnosen stilles av en lege, oftest en revmatolog, på bakgrunn av symptomer, klinisk undersøkelse, supplerende blodprøver og bildediagnostikk ([Schett G, 2012](#)).

RA er en [systemsykdom](#), noe som ofte medfører tretthet, tendens til [feber](#) og [vekttap](#). I blodprøver påvises ofte forhøyede inflammasjonsparametere (SR, CRP). Biomarkørene anti-CCP (ACPA) og revmafaktor (RF) styrker mistanken om (seropositiv) RA, men den trenger ikke være til stede (seronegativ RA). Sykdommen kan også påvirke andre organer som [hud](#), [lunger](#), [hjerter](#) og [blodårer](#) ([Hyldgaard C, 2017](#)).

Sykdomsårsaken er ukjent, men både genetiske og miljømessige faktorer antas å spille en rolle.

Tidlig diagnose og behandling er avgjørende for å bremse sykdomsutviklingen, forhindre leddskade og bevare funksjon. Behandlingen består vanligvis av en kombinasjon av medikamenter, inkludert sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler ([csDMARDs](#), [bDMARDs](#), [tsDMARDs](#)), samt ikke-medikamentelle tiltak som [fysioterapi](#) og [ergoterapi](#).

Nye legemidler har siden 1980-tallet forbedret prognosen for RA betydelig. I noen tilfeller kan medikamentene stanse sykdomsutviklingen helt. Optimalt behandlingsresultat krever innsikt i sykdommen og riktig håndtering fra både pasient og behandlere ([Uhlig T, 2014](#); [Smolen JS, 2016](#); [Provan SA, 2020](#)).

Nøkkelord for journalskriving ved revmatoid artritt

- Diagnosen basert på...
 - Perifer artritt i MCP, PIP, MTP
 - Symmetrisk affeksjon
 - Andre perifere artritter, kjeveledd, atlanto-aksialt
 - Radiologisk påvist usurerende artritt
 - RF, anti-CCP, CRP, SR
 - Subkutane noduli
- Tidligere sykdommer
- Tidspunkt for artritt-debut
- Lunge-noduli, ILD, pleuritt
- Feltys syndrom
- Nevropati
- Osteoporose
- Gjennomgått behandling
 - csDMARDs
 - Biologiske midler
 - JAK-hemmere/tsDMARDs
 - Kortikosteroider per oralt
 - Revmakirurgi
- Allergier

Historikk

- Hensikten med konsultasjonen

Artrittsykdom er beskrevet i [Ebers papyrus](#) fra ca. 1500 f.Kr og i egyptiske mumier. [Hippokrates](#) beskrev artritt 400 år f.Kr, men uten å skille mellom ulike artritt-typer. Begrepet revmatisme ble innført av [Galen](#) (129 – 216 e. Kr.). Før år 1000 e. Kr. har vi imidlertid ingen rapporter som med sikkerhet beskriver den spesifikke RA-sykdommen.

Den antatt første RA-beskrivelsen kom i 1063, da Psellus beskrev en kronisk, invalidiserende RA-lignende sykdom hos [Konstantin IX \(980-1055\)](#). Den kjente flamske maleren [Peter Paul Ruben \(1577-1640\)](#) beskrev sine egne artritt-symptomer i 27 brev fra årene 1622-1640. På maleriet “The Holy Family with St. Anne” (se bildet nedenfor) ser det dessuten ut til at St. Anne har fingerleddsartritt med feilstillinger. Beskrivelsen av artritt i Rubens bilde er ofte referert til som RA, men ikke alle regner diagnosen som sikker ([Scott DL, 2020](#)). [Augustin Jacob Landre Beauvais \(1772-1840\)](#) beskrev RA i sin doktoravhandling 3. august 1800 “Goutte Asthenique Primitive” hos en kvinnelig pasient (Marguerite Garnier). [Sir Alfred Baring Garrod \(1819-1907\)](#) skilte sykdommen fra [artrose](#) og fra [urinsyregikt](#) i 1858. RA ble godkjent som spesifikk diagnose i England fra 1922 ([Entezami P, 2011](#)).

RA ser dermed ut til å ha dukket opp på den vestlige verdens historiske scene i middelalderen (ca. år 500-1500 e.Kr.). En aktuell hypotese er at RA er en infeksøs lidelse som spredte seg fra pre-colombianske arkaiske indianere i USA (for 6.500 år siden) til Vest-Europa på 1700-tallet. Symmetrisk småledds-artritt som ved RA, har blitt funnet hos disse indianerne, som bodde på vestsiden av Tennessee River, et område uten kontakt med immigranter før midten av 1700-tallet.

Behandling med årelating var vanlig behandling i oldtiden. I fjerne Østen var behandling med akupunktur, kopping, varmebehandling og soneterapi vanligere. Etter at mange behandlingsforsøk mislyktes, begynte man å bruke tungmetaller mot sykdommer, inklusiv RA.

Gull, vismut, arsenikk og koppersalter ble prøvd, og gullsalter (Myocrisin) ble tatt opp og brukt som [DMARD](#) (disease-modifying antirheumatic drug) langt inn i vår tid. [Sulfasalazin](#), et DMARD som fortsatt brukes, ble utviklet i 1940-årene. [Kortison](#) ble med suksess brukt mot RA for første gang i 1949 av [Philip Hench](#) og [Edward Kendall](#). [Metotreksat](#) ble syntetisert i 1950-årene og initialt brukt mot leukemi. Først siden 1980-åren er metotreksat brukt mot RA. Anti-monocyttderivert tumour nekrose faktor (anti-TNF), en gruppe [biologiske legemidler](#), ble vist å ha effekt mot RA i 1993 og har blitt brukt i Norge på denne indikasjonen siden slutten av 1990-tallet ([etanercept](#), [infliksimab](#)) ([Mandal A, Medical News](#)). Senere er en rekke nye, effektive medikamenter kommet på markedet ([Radu A-F, 2021](#)).

Epidemiologi

RA kan ramme personer i alle aldre, men er vanligere blant kvinner enn menn. Kvinner angripes oftest i

alderen 30-40 år, mens menn oftere får RA i 60-80 årsalderen. Selv om genetiske faktorer spiller en rolle, er det relativt få som har nære slektninger med samme diagnose.

Den globale prevalensen av RA er estimert til å være ca. 0,24 %, basert på data fra “The Global Burden of Disease 2010”. Forekomsten er høyest i Vest- og Nord-Europa, Nord-Amerika og andre regioner med befolkning av europeisk avstamning, som Australia og New Zealand. I Mellom- og Sør-Amerika er forekomsten lavere, og den er enda lavere i Øst-Asia og Afrika ([Cross M, 2013](#)). I Norge er [prevalensen](#) av RA estimert til å være 0,5 % ([Kvien TK, 2004](#)). Nyere danske registerdata viser en prevalens på 0,6-0,8 % blant kvinner og 0,3 % blant menn, og at forekomsten har økt med 50 % mellom år 2000 og 2018 ([Soussi BG, 2022](#)). Dette tyder på at forekomsten av RA er økende igjen, noe som kan skyldes bedre behandling og økende antall eldre personer i befolkningen ([Wang J, 2024](#)).



[Rubens](#): The Holy Family with St Anne. Legg merke til hennes venstre hånd der revmatoid artritt (RA) – symptomer synes å foreligge (vennligst se “Historikk” nedenfor).

[Insidens og livstidsrisiko](#). Insidensen av RA er estimert til 25-50 nye tilfeller per 100 000 per år, og er høyest hos kvinner. Sykdommen kan debutere i alle aldre, men gjennomsnittlig debutalder er rundt 50 år for kvinner og noe lavere for menn. Livstidsrisikoen for å utvikle RA er 2,3-3,4 % for kvinner og 1,1-1,5 % for menn ([Uhlig T, 2004](#); [Soussi BG, 2022](#)).

Sykdomsårsaker

RA er en kompleks sykdom med en multifaktoriell årsakssammenheng, hvor både genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle.

[Alder, kjønn og genetiske faktorer](#): Både [høy alder](#) og forekomst av RA hos nære slektninger (særlig første-grads slekt: foreldre, søsken eller barn) øker risiko for å utvikle sykdommen. Kvinner er generelt tre ganger mer utsatt enn menn, muligens på grunn av tilstedeværelsen av to X-kromosomer som kan øke risikoen for [autoimmune sykdommer](#). Denne kjønnsforskjellen utjevnes imidlertid i høyere alder. Den genetiske disposisjonen utgjør omtrent 40-50% av risikoen for å utvikle RA. Sykdommen bestemmes imidlertid ikke av ett enkelt gen. Mange av de involverte genene er også assosiert med andre [autoimmune sykdommer](#) ([Scherer HU, 2020](#)). Studier har vist at det å ha en førstegradsslektning (foreldre, søsken, barn) med RA tredobler risikoen, mens en andregradsslektning dobler risikoen ([Frisell T, 2013](#)). Omtrent 10 % av førstegradsslektninger til personer med RA har også sykdommen.

Arveligheten kommer også tydelig frem i tvillingstudier. Kordansen (sannsynligheten for at begge tvillinger utvikler sykdommen) hos monozygote tvillinger er 15-30%, mens den er 5% blant søsken og dizygote tvillinger. Denne sammenhengen er sterkst (40-65%) hos personer med antistoffer mot sykliske citrullinerte peptider antistoff (anti-CCP / ACPA), mens den er ca. 20% ved seronegativ sykdom.

Genome-wide association studier (GWAS) har identifisert flere genetiske risikofaktorer for RA, inkludert HLA-DRB1-alleler (HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*01 og HLA-DRB1*10) som inneholder en felles sekvens av fem aminosyrer ("shared epitope") ([Chauhan K, 2021](#)). Andre gener som STAT4 og CD40 er også assosiert med økt risiko for RA og andre autoimmune sykdommer ([Orozco G, 2014](#)).

[Epigenetiske faktorer](#) som regulerer genekspressjonen uten å endre DNA-sekvensen, kan være en viktig kobling mellom genetisk disposisjon og miljøfaktorer som bidrar til sykdomsutvikling ([Klein J, 2015](#)).

[Miljøfaktorer](#). Røking er en betydelig risikofaktor for RA, spesielt for anti-CCP-positive tilfeller. Røyking øker risikoen for RA med 1,4-2,2 ganger ved et forbruk på over 40 pakkeår ([Costenbader KH, 2006](#)). Mekanismene bak denne sammenhengen er ikke fullstendig klarlagt, men økt periodontal sykdom og lungesykdom kan være medvirkende faktorer ([Deane KD, 2017](#)). Både røking og peridontitis øker citrullinering av proteiner, en prosess som er viktig for autoantistoff-produksjon (a-CCP/ACPA) og sykdomsutvikling ([Klareskog L, 2009](#); [Hensvold AH, 2015](#)).

[Hormoner og svangerskap](#). Kvinner som har født har lavere risiko for å utvikle RA enn kvinner som ikke har født (RR 0,61) ([Guthrie KA, 2010](#); [Karlson EW, 2004](#)). Bruk av p-piller er ikke assosiert med økt risiko for RA ([Karlson EW, 2008](#)). Siden beskrivelsen til [Hench](#) i 1938 har det vært kjent at mange med RA blir bedre i [svangerskap](#) ([Hench P, 1938](#)). Dette kan skyldes økt immunologisk toleranse under graviditet ([Kaaja RJ, JAMA, 2005](#)). Svangerskapsforløp ved RA er nærmere beskrevet nedenfor.

[Mikrobiota \(tarmflora\)](#). [Mikrobiota](#). Tarmfloraen, også kalt mikrobiota, spiller en viktig rolle i menneskets helse og sykdom. Endringer i sammensetningen av bakterier i tarmen (dysbiose) har blitt knyttet til flere sykdommer, inkludert RA ([Jetwa H, 2017](#)).

Studier har vist at pasienter med RA har en mindre mangfoldig tarmflora enn friske personer. Dette betyr at det er færre ulike typer bakterier i tarmen hos RA-pasienter. I tillegg har man funnet en økt forekomst av visse bakterier, som *Actinobacteria*, *Collinsella*, *Eggerthella* og *Faecalibacterium*, hos personer med RA. Spesielt bakterien *Collinsella* har fått oppmerksomhet, da den kan påvirke tarmens permeabilitet (gjennomtrengelighet) og har blitt assosiert med økt sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad av RA. Forskning pågår for å undersøke om manipulering av tarmfloraen, for eksempel gjennom bruk av probiotika eller fekal transplantasjon, kan være en potensiell behandlingsstrategi for RA ([Chauhan K, 2021](#)).

Patogenese

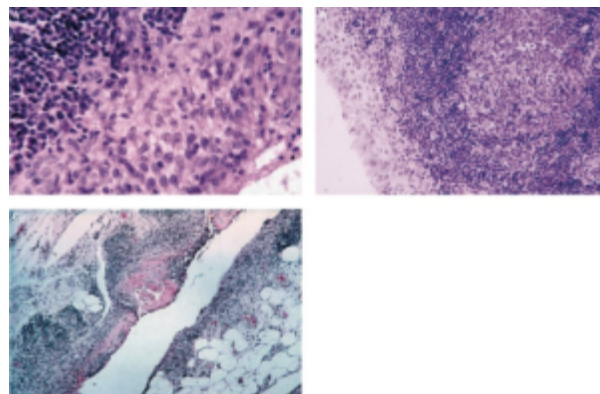
Immunresponsen ved RA starter ikke primært leddene, men i perifere vev som lunger, munnslimhinne og mage-tarmkanalen ([Klareskog L, 2020](#)). Her produseres modifiserte proteiner, som for eksempel citrullinert protein som utløser en immunrespons og produksjon av antistoffer mot citrullinert protein antistoff (a-CCP/ACPA).

Miljø og CCP / ACPA. Miljøfaktorer, som for eksempel sigarettøyking, kan over tid aktivere det [medfødte \(inate\) immunsystemet](#) og bidra til sykdomsutvikling. Bakgrunnen kan være at sigarettøyk kan indusere uttrykk av enzymet peptidylarginin deiminase (PAD) i alveolære makrofager i lungene ([Makrygiannakis D, 2008](#)). PAD omdanner aminosyren arginin til citrullin, noe som fører til dannelse av såkalte “neoantigenener”. Disse neoantigenene kan utløse en immunrespons og produksjon av [Anti-CCP / ACPA](#) ([Derksen VFAM, 2017](#)). Anti-CCP / ACPA er antistoff av IgG, IgM eller IgA isotyper som retter seg mot citrullinert protein. De kan binde citrullinerte rester av kroppens egne proteiner, som vimentin, fibronektin, fibrinogen, histoner og type II kollagen. Denne bindingen aktiverer komplementsystemet, en del av immunforsvaret, og forsterker betennelsesreaksjonen. Vennligst les mer om anti-CCP under [laboratorieprøver ved artritt i eget kapittel](#).

Inflammasjon er en naturlig reaksjon på vevsskade og har som hovedoppgave å begrense skaden og reparere vevet. Akutt betennelse er vanligvis hensiktsmessig og avtar etter kort tid, ofte med etterfølgende arrdannelse. Kronisk inflammasjon, derimot, er ofte uhensiktsmessig og vedvarer over lengre tid. Den kjennetegnes av betydelig celleaktivitet, vevsvæske (ødem), og pågående vevsødeleggelse og reparasjon. Å dempe en inflammasjon er oftest kun symptomatisk terapi.

Leddsksade. RA er karakterisert ved en kronisk inflammasjon i synovialhinnen ([synovium](#)). Denne betennelsen utløses av en autoimmun reaksjon, der kroppens eget immunsystem angriper leddvevet. Tidlig i sykdomsprosessen infiltreres synovialhinnen av immunceller fra både det medfødte og det adaptive immunforsvaret. Dette inkluderer monocytter, dendrittiske celler, mastceller, T-hjelperciller (Th1 og Th17), B-celler og plasmaceller. Disse cellene produserer cytokiner og kjemokiner, som tumornekrosefaktor (TNF) og interleukin-6 (IL-6), som aktiverer endotelceller og tiltrekker flere immunceller til synovialhinnen. Dette fører til en gradvis fortykkelse og hevelse av leddhinnen, samt dannelse av utvekster (villi) som vokser inn i leddhulen.

Det invaderende og prolifererende vevet i leddhinnen kalles [pannus](#). Fibroblaster i pannus endres til en mer



RA histologi fra ledd. Hyperplasi av intima. Flere lag synoviocytter (høyre bilde). Lymfocytt og plasmacelle-infiltrater og angiogense. Illustrasjon: [Sudoł-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Kwiatkowska B, Zaniewicz-Kaniewska K, Warczyńska A – Journal of ultrasonography \(2012\). CC BY-NC-ND 3.0.](#)

aggressiv form og stimulerer osteoklaster (celler som bryter ned beinvev) til å erodere og ødelegge leddbrusk og bein. Denne prosessen fører til de karakteristiske leddskadene (erosjoner eller usurer) som er typiske for RA ([Lopez-Mejias R, 2019](#)). Inflammasjonen fører dermed til erodering og destruksjon av periartikulært ben og [brusk](#) ([Scott DL, Lancet. 2010](#)).

Symptomer

Symptomene på RA kan variere fra person til person. De kan oppstå brått, men utvikler seg oftere gradvis over uker og måneder. Leddsmerter og stivhet, særlig om morgenen og etter hvile er vanlige symptomer. De kan oppstå flere uker før artritt blir klinisk påvisbar. Fordelingen av affiserte ledd, som ofte involverer metakarpofalangealleddene (MCP) og proksimale interfalangealledd (PIP) i fingrene på begge hender og metatarsofalangealleddene (MTP) i føttene, kan være en indikasjon på RA. Sannsynligheten for RA øker med antall affiserte ledd ([Wassermann AM, 2011](#)).

Debut-symptomer.

Før sykdommen bryter ut, kan det oppstå uspesifikke symptomer som generell sykdomsfølelse og led-
dsmerter i opptil seks måneder.

I startfasen (tidlig RA) er de typiske symptomene:

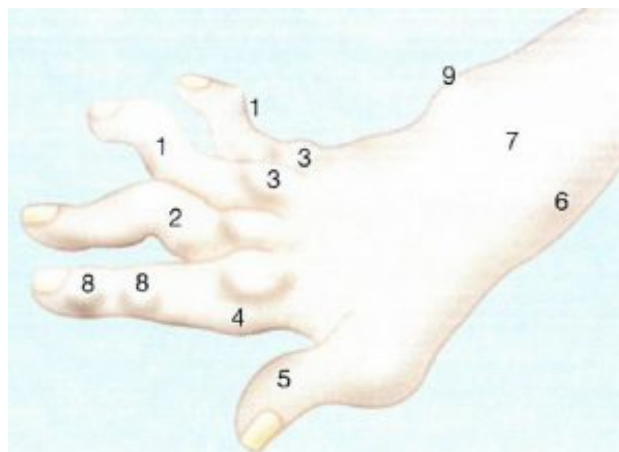
- Stivhet, spesielt om morgenen (morgenstivhet) og etter hvile, som varer i minst én time.
- Leddsmerter og hevelse i ledd
- Noen får synoviale hevelser også over sener og seneskjeder, til dels med redusert bevegelighet, for eksempel [stenoserende tendovaginitt/”trigger fingre”](#).
- Generell sykdomsfølelse
- [Utmattet \(fatigue\)](#)
- Noen får nattesvette, lavgradig [feber](#) og [vekttap](#) etter hvert.

De oftest rammede leddene er [MCP-, PIP- og håndledd i hender, MTP og ankler i føttene](#) med hevelser. Angrepet er ofte symmetrisk, det vil si at de samme leddene rammes på begge sider av kroppen.

I noen tilfeller kan RA debutere med [palindrom revmatisme](#), en type leddbetennelse som kjennetegnes av anfallsvis episoder med smerte og hevelse i leddene, ofte i håndledd og fingre. Disse anfallene varer vanligvis noen dager eller uker, før de forsvinner helt. Personer med palindrom revmatisme har økt risiko for å utvikle RA senere i livet, og anti-CCP-antistoffer kan påvises i blodet flere år før sykdommen utvikler seg ([Smolen JS, 2016](#)).

Etablert RA

Typiske revmatiske manifestasjoner over tid inkluderer kronisk smerte, symmetrisk hevelse og redusert bevegelighet i MCP (meta-carpo-falangeal), PIP (proksimale inter-falangial-ledd) og MTP (metatarso-falangial), håndledd, ankler og albuer, samt kjeve- og nakkeledd. Oftest spares hofter, og i columna affiseres kun nakken. Hvis sykdommen utvikler seg kan den medføre svekket seneapparat og instabile ledd med feilstillinger, deformiteter og muskelatrofi. [Revmaknuter \(noduli\)](#) ses hos ca. 20% ([Chauhan K, 2023](#)). Hos mange kan symptomene over tid føre til sekundære komplikasjoner, som for eksempel [depresjon](#) ([Matchham F, 2013](#)).



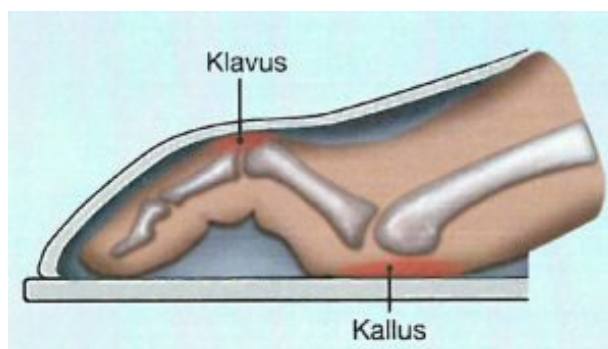
Illustrasjon for Kompendiet: Kari Toverud

De vanligste feilstillingene ved RA

1. Svanehalsdeformitet: hyperekstensjon i PIP og fleksjon i DIP
2. Knapphullsdeformitet ("Boutonniere"): hyperekstensjon i MCP, fleksjon i PIP og ekstensjon i DIP
3. Ulnar deviasjon i grunneledd (MCP): Fingrene bøyes mot lillefingersiden.
4. Volar subluksasjon i MCP: Leddhodet glir ut av leddskålen på håndflatens side.
5. Z-konfigurasjon (skomakertommel, 90-90 deformitet): Fleksjon i MCP-leddet i tommelen kombinert med ekstensjon i DIP-leddet.
6. Radial deviasjon i håndledd: Håndleddet bøyes mot tommelsiden.

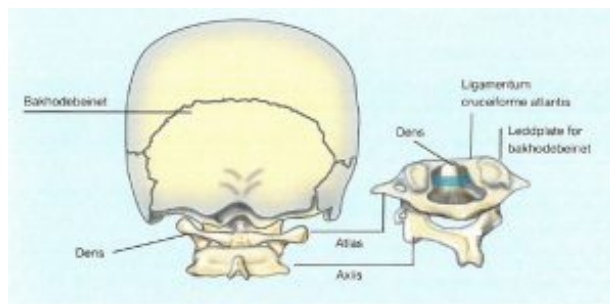
Andre manifestasjoner

- Prominerende capitulum ulnae
- [Tendovaginit/tendinopati](#); Senebetennelse eller seneskade.
- [Revmatiske knuter/noduli](#) (knuter over DIP kan også være en Heberden-knute ved [artrose](#))
- [Bakers cyste / Popliteal cyste](#) er benevnt etter [William M. Baker \(1839-1896\)](#) og sees hos over 50 % av pasientene. Cysten er ofte asymptomatisk, men kan også rupturere. Innholdet vil da tømme seg i leggen der det utløser en kraftig inflammatorisk reaksjon med varme, hevelse erythem. Hevelsen mistolkes ofte som dyp venetrombose. Imidlertid koeksisterer Bakers cyste og dyp venetrombose hos opptil 25 %. Cysten påvises klinisk ved fluktuerende oppfylling i knehasen og ved ultralyd. Behandles ved å behandle ev. kneledds-synovitt eller annen primær årsak (for eksempel ved artrocentese og injeksjon i kneleddet) ([Nakamura J, 2019](#)).




Illustrasjon for Kompendiet: Kari Toverud

- **Cervikalt. Atlanto-aksial nakkeaffeksjon.**
Artritt i leddet mellom første (atlas) og annen nakkevirvel (aksis) ses hos over 20% allerede første året fra RA er diagnostisert. Risikofaktorer for atlantoaksial skade er høy sykdomsaktivitet, anti-CCP-forekomst, og erosiv sykdomsutvikling generelt ([Carotti M, 2019](#)). Initialt er ca. 50% asymptomatiske.
- **Ekstraartikulære manifestasjoner** (se nedenfor i dette kapitlet)



Illustrasjon for Kompendiet: Kari Toverud

 Hvis nakkeaffeksjonen progredierer, kan **cervikal myelopati** oppstå, noe som er påvist hos 2,5% med RA etter ca. 14 års forløp. Anterior atlantoaksial sublaksasjon er vanligst (ca. 75%), mens sublaksasjon mellom den bakre buen av C1 og dens aksis ses hos 7-20% ([Manczak M, 2017](#)). Vertikal sublaksasjon er mindre vanlig. Også virvler kaudalt for C1/C2 kan disloseres (subaksiale glidninger). Typiske symptomer på cervikal manifestasjon er nakkesmerter med nevrogen utstråling til bakhodet. Andre symptomer er nummenhet i armer relatert til bevegelse av nakken. I verste fall kan artritt med instabilitet medføre pareser og død. Vurdering av mulig atlantoaksial sublaksasjon skal utføres før generell anestesi, fordi total relaksering medfører økt risiko for myelopati ved instabilitet.

Utredning

Ved undersøkelse av pasienter med **artritt** av mindre enn to ukers varighet, har ca. 10% RA, over 30% udifferensiert artritt, og resten har andre former for artritt, ofte **infeksiøs artritt**, **reaktiv artritt**, andre **spondyloartritter**, **krystallartritt** eller **systemiske bindevevssykdommer** ([Mil A, 2006](#)). Utredningen av RA omfatter anamnese, klinisk-, laboratorie- og bildediagnostiske undersøkelser. Biopsier er vanligvis unødvendige for diagnosen.

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) anbefaler at alle med artritt får revmatologisk vurdering innen seks ukers, og at sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (**DMARDs**) startes innen seks måneder ved RA ([Combe B, 2016](#)).



Illustrasjon Undersøkelse ved revmatoid artritt. Hvert ledd med mulig artritt inspiseres og palperes. Illustrasjon: [Krystyna Książopolska-Orłowska, Reumatologia 2016. CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Utredning av RA omfatter anamnese, klinisk undersøkelse, laboratorieprøver og bildediagnostikk;

Anamnese.

Grunnlaget for diagnosen legges ved en grundig vurdering av aktuelle symptomer (se ovenfor), en målrettet anamnese ([se eget kapittel om målrettet anamnese](#)) og kartlegging av eventuelle risikofaktorer (arv, miljø, røking).

Klinisk undersøkelse

[Den kliniske undersøkelsen](#) fokuserer på leddsymptomer, ekstraartikulære manifestasjoner og [differensialdiagnoser](#), samt en generell vurdering av pasientens helsetilstand. Ved sikker RA-diagnose er det nyttig å notere variabler som inngår i standardisert [måling av sykdomsaktivitet](#).

Laboratorieprøver.

En standardisert laboratoriepakke ved utredning av RA kan omfatte: Akutfase reaksjon: CRP (ev. også senkningsreaksjon, SR). Andre blodprøver: hemoglobin (Hb), hvite blodlegemer/leukocytter, med differensialtelling, trombocytter, ALP, ALAT, albumin, kreatinin, urinsyre (urat), gammaglobulin (IgG), s-elektroforese. Autoantistoffer: anti-CCP, RF, ANA. Infeksjonsserologi: Hepatitt B- og -C antistoff, IGRA-test (for tuberkulose), HIV hvis risikoadferd. Urin-stiks for å undersøke for protein og blod i urinen.

Tolkning av laboratorieprøver:

-Akutfasereaktanter: Forhøyet CRP og SR skyldes endringer i plasmaproteinene. Akutt fase proteiner produseres av hepatocytter (stimulert av Interleukin-1 og -6) og har funksjoner som koagulasjon, fibrinolyse og fagocytose. CRP, serum amyloid protein A, fibrinogen, haptoglobin, C3 og gammaglobulin øker ved betennelsesreaksjoner, mens albumin og transferrin synker. Forhøyet CRP og SR (særlig kombinasjonen) predikerer erosiv sykdom og er nyttige for å vurdere behandlingsrespons og sykdomsaktivitet. Calprotectin korrelerer også med sykdomsaktiviteten og radiologisk progresjon ([Jonsson MK, 2017](#)).

-Celle tellinger: Ved høy sykdomsaktivitet kan inflammasjons-[anemi](#) forekomme. Sykdomsaktivitet målt med CRP og SR vil samsvare med reduksjonen i Hb. Jernmangel-anemi kan diagnostiseres ved høy transferrin reseptor (> 2,5 mg/L) og lavt serum ferritin (< 50 mikrogram/L). I motsetning til ferritin er transferrin reseptor er uavhengig av inflammasjon. Årsaken til inflammasjons-anemi er delvis hepcidin-indusert påvirkning av jernmetabolismen og redusert produksjon av erythropoietin (EPO). Vennligst les mer om [anemi i eget kapittel](#). Antall leukocytter måles for å utelukke leukopeni, særlig neutropeni ved differensialtellingen. Leukopeni kan forårsakes av [Feltys syndrom](#), LGL-syndrom, medikamenter, benmargssykdom eller perifert i blodet ([Gazitt T, 2017](#)). Neutropeni øker risikoen for infeksjon. [Leukocytose](#) med neutrofilie ses ved kortikosteroid-behandling og iblant ved sykdomsresidiv (økt mobilisering fra depoter i benmarg). Leukocytose med neutropeni kan indikere bakteriell infeksjon. [Trombocytose](#) følger ofte sykdomsaktivitet/inflammasjon, men bakenforliggende årsaker er mindre klare. [Trombocytopeni](#) ses ved Feltys syndrom og som bivirkning av noen medikamenter ([Farr M, 1983](#)).

-Lever-enzymmer og hepatittantistoffer: Før behandling med metotreksat og andre medikamenter må tegn til

leversykdom, inklusiv hepatitt B og -C utelukkes. Forhøyet ASAT kan også være et symptom på [myositt](#), og supplerende måling av kreatin-kinase (CK) anbefales i slike tilfeller. Andre årsaker til høye leverenzymer er mange, og inkluderer alkohol, medikamenter og [levermalignitet](#). Ved cholestase forventes spesielt høye verdier av alkalisk fosfatase og g-GT ([Craig E, 2017](#)).

-Kreatinin og nyrefunksjonsprøver: Kreatinin i blodet er et mål på [nyrefunksjonen](#), og laboratoriet supplerer ofte med estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) for å gi et mer fullstendig bilde. Nyrefunksjonen er viktig for utskillelse av medikamenter, inkludert metotreksat. Ved nedsatt nyrefunksjon akkumuleres metotreksat rakt i blodet og kan medføre toksisitet. Ved glomerulonefritt, [amyloidose](#) eller annen nyresykdom kan store mengder protein (mest albumin) utskilles gjennom nyrer (urin). Dette fører til lavere albumin-nivået i blodet og kan medføre alvorlige komplikasjoner ([Kapoor T, 2018](#)).

-Andre undersøkelser: Urinsyre måles for å utelukke [urinsyregikt](#) som differensialdiagnose. CK (kreatin-kinase) måles ofte for å utelukke [myositt](#)/artritt-overlapp. Elektroforese og immunglobulin G (IgG) måles for å utelukke mangeltilstander med økt infeksjonsrisiko (eget kapittel om [ervert immunsvikt](#)). Før immunsuppressiv behandling skal tegn til [tuberkulose](#) utelukkes (IGRA), røntgen thoraks.

Immunologiske undersøkelser

-Anti-CCP antistoffer og Revmatoide faktorer (RF): Disse proteinene inneholder endret arginin som via PAD-enzym blir omdannet til citrullin. En lignende prosess ses ved at lysin blir til homocitrullin via cyanat enzym. Disse prosessene fører til at immunceller ikke gjenkjenner proteiner som eget vev (selvtoleransen brytes), og aktive T- og B-celler angriper vevet i et [autoimmunt angrep](#). Påvisning av polyklonalt antistoff rettet mot citrullinerte antigener i synovium (som inneholder bl.a. fibrin) benyttes i diagnostikken av RA. Dette antistoffet omfatter de tidligere spesifisiteter som anti-perinukleær faktor, anti-keratin antistoff og anti-Sa antigen.

- Anti-CCP (første- og annengenerasjons) kan påvises hos 50-60% av pasienter med tidlig RA (3-6 måneders sykdom), med høy spesifisitet (95-98%).
- Anti-CCP kan foreligge flere år før sykdomsdebut (pre-klinisk fase) og ved [palindrom revmatisme](#). Kombinasjon med leddsymptomer gir betydelig høyere risiko for revmatoid artritt ([Hensvold AH, 2015](#)). Nye pasienter med denne kombinasjonen bør vurderes av revmatolog innen 2-4 uker, spesielt ved forhøyet CRP.
- Revmatoide Faktorer (RF) er ofte positive sammen med anti-CCP, men har en underordnet betydning. Sensitiviteten stiger til 70% hos pasienter med etablert RA. Anti-CCP kan også påvises ved sykdomsutbrudd og hos pasienter med palindrom revmatisme, der det er en indikator på senere utvikling av RA.
- Selv om anti-CCP har høy spesifisitet for RA, kan antistoffet også påvises hos enkelte

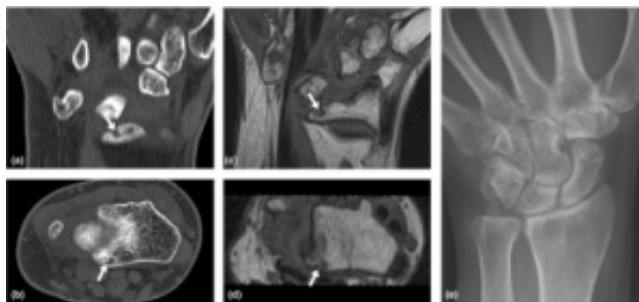
med [SLE](#) (RA/SLE="Rhusus"), [Sjøgrens](#) eller [psoriasisartritt](#). Disse har da ofte erosive, RA-lignende leddforandringer. Anti-CCP antistoff ses også ved aktiv tuberkulose.

- Ved tidlig RA utvikler pasienter med anti-CCP oftere radiografisk progresjon enn CCP-negative. Høye verdier av serum IgA RF og a-CCP er assosiert med høy sykdomsaktivitet, ledd-destruksjon og forekomst av ekstra-artikulære komplikasjoner.

[Jansen LM, van Schaardenburg D, 2003](#)

[-Revmatoide Faktorer \(RF\)](#) er autoantistoffer rettet mot kroppens egne IgG-antistoffer og påvises hos 80-90 % av pasienter med erosiv RA. De kan være av IgM, IgG eller IgA type. RF produseres lokalt i led-dvæske og er assosiert med ekstraartikulære manifestasjoner. Slike autoantistoffer kan også produseres ved ulike infeksjoner, leversykdommer, sarkoidose m.m. 1-5% av friske personer, særlig eldre, har RF i lave titere. Høye titer defineres som 2-3 ganger over øvre referanseområde. Data tyder på at seronegativ RA (RF-) har bedre prognose enn seropositiv RA (RF+), som i større grad assosieres med ekstra-artikulære manifestasjoner i lunger, hud og RA-vaskulitt ([Derksen VFAM, 2017](#)).

[-Anti-nukleære antistoffer:](#) ANA påvises hos 25 % ved RA, men er uten spesiell betydning dersom det ikke også foreligger symptomer på systemisk bindevevssykdom. Dette gjelder overlapp mot [systemisk lupus](#) ("Rhusus") eller ved [myositt](#) ([Pipili C, 2009](#)).



RA. Usurer på [CT \(a + b\)](#) og [MR \(c+d\)](#), men ikke på røntgen (e). Illustrasjon ovenfor: [Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Møller J, Thomsen HS, Østergaard M – Arthritis Research & Therapy \(2008\). CC BY 2.0.](#)

Bilediagnostikk

Ultralyd, computer tomografi (CT) og magnetresonanstomografi (MR) er etablerte metoder i diagnostikken av RA og har langt høyere presisjon enn konvensjonelle røntgenbilder ([Aletaha D, 2010](#)).

[-Røntgen:](#) Konvensjonelle røntgenbilder av begge hender og føtter brukes til å vurdere leddskader og gir et sammenligningsgrunnlag for å følge sykdomsutviklingen over tid. Røntgen thoraks utelukker åpenbar [lungesykdom](#) (CT er mer sensitiv og spesifikk), mens røntgenbilder av nakken i fleksjon og ekstensjon kan brukes til å undersøke for tegn på leddgikt i nakken hos asymptomatiske pasienter.

Røntgen kan påvise tegn på RA som leddnær [osteoporose](#), avsmalning av leddspalten (tyder på brusksvinn) og erosjoner. Disse forandringene kan imidlertid være vanskelige å oppdage tidlig i sykdomsforløpet.

Larsens røntgengradering er en skala som brukes til å klassifisere alvorlighetsgraden av leddskade ved RA og baseres på røntgenbilder: ([Larsen A, 1995](#))

0=Normalt ledd

1. Bløtdelshevelse / osteoporose / avsmalning
2. En eller to erosjoner
3. Flere erosjoner, leddspaltereduksjon
4. Store erosjoner, leddspalten er nesten borte
5. Totalt destruert ledd

-CT-undersøkelser: CT viser i prinsippet de samme forandringene som røntgen, men gir mer detaljerte bilder og er mer spesifikt (se illustrasjon ovenfor). Ulemper med CT er at de bruker relativt mye ioniserende stråling, som kan skade DNA i cellene, og at undersøkelsen ikke fremstiller bløtvev like godt som MR og ultralyd ([Døhn UF, 2007](#)).

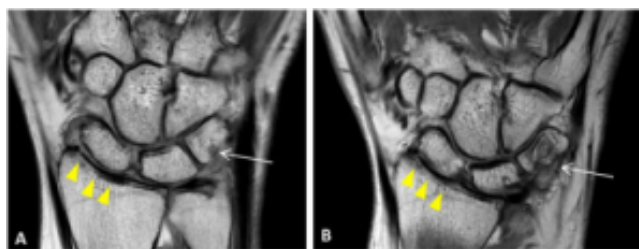
-Ultralyd-undersøkelser: Ultralyd bruker interaksjoner mellom vev og lydbølger for å lage bilder. Det kan påvise tidlige tegn på RA, som væskeansamling i leddet (hydrops) og betennelse i leddhinnen (synovitt), samt små erosjoner i bein og brusk, før disse forandringene kan sees på røntgen ([Wakefield RJ, 2000](#)). Ultralyd er et nyttig verktøy i utredningen av RA, men kan være tidkrevende ved rutinemessig oppfølging av pasienter med kjent diagnose ([Haavardsholm EA, 2016](#); [Hammer HB, 2012](#)). Vennligst les om [ultralydundersøkelse også i eget kapittel](#)

Ultralydundersøkelse av perifere ledd Ultralyd metode og atlas ved RA: Hammer HB 2011	
Ledd	Leddenes posisjon
MCP 1-5	Dorsal, longitudinal. Hånden hviler på et lite bord. Fingrene er ekstendert
Håndledd, radio-carpale og intercarpale ledd	Dorsal, longitudinal på nivå med lunatum capitatum
Håndledd, radio-ulnart	Dorsal, longitudinal på nivå med distale ulna. Hånden hviler på et lite bord
Albue	Anterior, longitudinal på nivå med distale humerus og proksimal radius
Kne	Anterior, longitudinal og lateral longitudinal av suprapatellar recess og den laterale recess. Pasienten hviler på benk med aktiv ekstendert kne
Ankel	Anterior, longitudinal over midtre del av leddet. Pasienten hviler med kneet flektert ca. 90 grader og foten hviler på benk
MTP 1-5	Dorsal longitudinalt. Pasienten hviler med kne flektert ca. 90 grader og foten hviler på benken

-MR-undersøkelser: MR gir detaljerte bilder av alle leddkomponenter og omkringliggende strukturer. Det er spesielt nyttig for å vurdere både inflammasjon og strukturell leddskade. MR gir informasjon for diagnostisering, prognostisering og monitorering av behandlingsrespons. MR er et viktig verktøy i utredningen av pasienter med tidlig udifferensiert artritt eller tidlig RA.

Studier har vist at MR kan identifisere pasienter med høy risiko for erosiv sykdom, da funn som erosjoner, synovitt og benmargsødem på MR er prediktorer for senere leddskade. Benmargsødem er en uavhengig risikofaktor for erosiv utvikling, påvist i to store MR-studier: en “inception-kohort” ([Haavardsholm et al, ARD 2008](#)), og en randomisert klinisk studie ([Hetland et al, ARD 2009](#)).

MR kan også brukes til å vurdere om ryggmargen og hjernestammen er påvirket ved RA. Supplerende CT er nødvendig før eventuell kirurgisk intervensjon ([Manczak M, 2017](#)).



MR-undersøkelse initialt (A) viser lav bruskhøyde (pilhoder) og en begynnende usur (pil). Tre år senere ses lavere leddspalte (pilhoder) og større usurerende skjelettforandringer. Illustrasjon: [McQueen FM, McHaffie A, Clarke A, Lee AC, Reeves Q, Curteis B, Dalbeth N – Arthritis research & therapy \(2014\). CC BY-2.0. Bildediagnostikk er også beskrevet i eget kapittel.](#)

Biopsi

Selv om biopsi sjelden er nødvendig for å diagnostisere revmatoid artritt (RA), kan det i noen tilfeller være aktuelt å ta en vevsprøve for å bekrefte diagnosen eller utelukke andre tilstander.

En synovialbiopsi, hvor en liten prøve av leddhinnen (synovium) tas ut, kan gi verdifull informasjon om sykdomsprosessen ved RA. Allerede tidlig i sykdomsforløpet kan man påvise [inflammatoriske celler](#) i synovialmembranen. Sykdommen kjennetegnes av økt antall monocytter og en fortykkelse av synovialhinnen med villøse utvekster (synovitt) som vokser inn mot leddhulen.

Vaskulitt i små kar kan påvises i [revmatiske knuter \(noduli\)](#) hos noen pasienter med RA. Biopsi av en slik knute kan vise tegn på vaskulitt, etterfulgt av kronisk granulomatøs betennelse.

Diagnose og klassifikasjonskriterier

Diagnosen RA stilles vanligvis når følgende fire punkter foreligger:

1. Inflammatorisk artritt i tre eller flere ledd
2. Positiv anti-CCP
3. Forhøyet CRP
4. Ikke funn forenelig med psoriasisartritt, [viral polyartritt](#), [krystallartitt](#) eller [systemisk lupus \(SLE\)](#) (se også differensialdiagnoser nedenfor)

Mange bruker også klassifikasjonskriteriene for å diagnostisere i klinisk hverdag, hvorav 2010 ACR/EULAR kriteriene er mest aktuelle (se nedenfor).

[ACR/EULAR 2010 kriterier](#)

Forutsetning for bruk av kriteriene er minst ett sikkert artritt-ledd som ikke kan forklares ut i fra annen sykdom. Sum-score på minst 6/10 er nødvendig for klassifisering av RA

A. Ledd-affeksjon	Score
-Ett stort ledd (skulder, albue, hofta, kne, ankel)	0
-2-10 store ledd	1
-1-3 små ledd (med eller uten affeksjon også av store ledd)	2
-4-10 små ledd (med eller uten affeksjon også av store ledd)	3
-mer enn 10 ledd (minst ett lite ledd)	5
B. Serologi (minst ett test-resultat: med lavt menes: $\leq 3 \times$ øvre ref. område. Høyt $> 3 \times$ referanseområdets øvre grense)	0
-Negativ RF og negativ ACPA/anti-CCP	
-Lav-positiv RF eller lav ACPA/CCP	2
-Høy-positiv RF eller ACPA/CCP	3
C. Akutt-fase reaktanter (minst en positiv test)	
-Normal CRP og SR	0
Unormal CRP eller SR	1
D. Varighet av symptomer	
-mindre enn 6 uker	0
-Mer enn 6 uker	1

[Kalkulator for beregning kan brukes via internett \(MDcalc\)](#)

[Aleta Ann Rheum Dis 2010 69 1580-8](#)

[ACR 1988 \(American College of Rheumatology\)](#)...Krever minst 4 av følgende:

1. Morgenstivhet minst en time
2. Artritt i minst tre ledd observert av lege
3. Artritt i håndledd, MCP eller PIP
4. Symmetrisk artritt i håndledd, MCP, PIP el. MTP
5. Revматоide knuter
6. Forandringer i håndledd eller fingre
7. Revmatoide faktorer

Punktene 1-4 skal ha en varighet på minst 6 uker

[Arnett FC, 1988](#)

Mål for sykdomsaktivitet

Det er utarbeidet standardiserte metoder. Vennligst les i eget [kapittel om skåring av sykdomsaktivitet og organskade](#).

Ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA

Ekstraartikulære manifestasjoner er symptomer og tegn på RA som oppstår utenfor leddene. Disse kan være forårsaket av cytokiner i blodet og kan korrelere med økt sykkelighet og dødelighet ([Giles J, 2019](#)). Omtrent 40 % av RA-pasienter opplever ekstraartikulære manifestasjoner, som kan oppstå gjennom hele sykdomsforløpet og indikere behov for mer intensiv behandling. [Revmatiske knuter \(noduli\)](#) under huden har tradisjonelt vært ansett som den vanligste manifestasjonen, men [lungemanifestasjoner](#) er mer alvorlige. Ekstra-artikulære manifestasjoner kan oppstå i hele sykdomsforløpet og kan indikere behov for mer effektiv behandling ([Turesson C, 2003](#)). En bør være oppmerksom på at [måleinstrumenter](#) i form av spørreskjema som brukes i revmatologisk praksis ikke alltid fanger opp disse komplikasjonene.

Revmatoid Lungesykdom

Lungesykdom ved RA kan utvikle seg raskt eller gradvis over flere år.

- [Pleuritt og pleuravæske](#): Betennelse i lungehinnen (pleura) med væskeansamling er ofte ensidig og gir smerter ved respirasjon. Det kan være det første symptomet på RA eller debutere samtidig med leddbetennelse ([Yokosuka T, 2013](#)).
- [Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#) og [revmatoide noduli \(revmaknuter\)](#) kan debutere før RA ([Hyldgaard C, 2017](#)), men ses vanligvis senere i forløpet. Risikofaktorer er genetisk disposisjon (MUC5B-promotervariant), høy alder, menn, tobakk, seropositivitet (RF, aCCP) ([Junge PA, 2018](#)). ILD er ofte asymptomatisk i starten, men symptomer som dyspne ved belastning og tørrhøste utvikles hos 7,7% ved RA (life-time risk) sammenlignet med 0,9% hos non-RA kontroller. Lungesykdommen begynner *etter* RA-debut hos over 80%, og eldre pasienter, menn og de med alvorlig RA er spesielt utsatt ([Bongartz T, 2010](#); [Kelly CA, 2014](#)).
- Diagnostikk og behandling av revmatoid lungesykdom. Krepitasjoner ved auskultasjon. CT eller høyoppløselig CT (HRCT) er de beste metodene for å påvise lungesykdom ved RA, da kun 5 % av tilfellene oppdages ved vanlig røntgen thoraks ([Ascherman DP, 2010](#)). Usal [interstitial pneumonia \(UIP\)](#) er vanligere enn [nonspecific interstitial pneumonia \(NSIP\)](#), og [organized/organiserende pneumonia \(OP\)](#) er sjelden ([Kelly C, 2016](#)). HRCT av lunger medfører lite radiologisk stråling og bør brukes for å kartlegge lunge-manifestasjoner hos pasienter med risikofaktorer og ved symptomer ([Hyldgaard C, 2023](#)). Dette gjelder anti-CCP positive tilfeller og der eventuelle [lungefunksjonstester](#) viser nedsatt lungefunksjon. Ubehandlet er det risiko for at inflammatoriske, interstitielle lungemanifestasjoner progredierer og danne irreversibel fibrose med lungesvikt på sikt ([Atzeni F, 2014](#)).



[Pleuravæske](#) i høyre lunge (pseudo-choyothoraks) hos en 50 år gammel mann med anti-CCP og revmafaktorer i blodet. En måned senere utviklet han [polyartritt](#) og typisk revmatoid artritt. Illustrasjon: [Yokosuka T, Suda A, Sugisaki M, Suzuki M, Narato R, Saito H, Enomoto T, Kobayashi T, Nomura K – Respiratory medicine case reports \(2013\) CC BY-NC-SA 3.0](#)

RA-ILD med fordeling av radiologiske kjennetegn ([Kelly CA, 2014](#))

<u>Subtype</u>	<u>%</u>	<u>Mønster</u>
Usual interstitiell pneumoni (UIP)	66%	Fibrose og bikake-mønster (honeycombing)
Non-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP)	24%	Mattglass som tegn på variabel alveolitt
Kryptogen organiserende pneumoni (COP)	4%	Multifokale perifere fortetninger
Overlapp syndromer	6%	Blandet

[Caplans syndrom](#) er et sjeldent syndrom som består av RA og pneumokoniose, ofte med lungenoduli på 0,5 cm eller større. Syndromet ble beskrevet blant kullgruve-arbeidere i 1953 av Antony Caplan 1931, britisk lege. ([Schreiber J. 2010](#))

[Medikamentrelatert lungesykdom](#). Det er viktig å skille revmatoid lungesykdom (se ovenfor) fra de sjeldne medikamentutløste lunge-bivirkninger. RA-medikament-utløst lungesykdom er såpass sjelden at differensialdiagnoser må overveies grundig. Blant [DMARDs](#) er lungesykdom utløst av metotreksat og leflunomid (Arava) mest kjent, men prospektive studier har vist lav forekomst ([Fragoulis GE, 2019](#)). Typiske symptomer begynner første året av behandlingen og omfatter dyspne, tørrhoste og pleurasmerter. [Lungefunksjonstester](#) viser nedsatt lungekapasitet. [CT-undersøkelser viser ofte interstitiell lungesykdom](#) med mattglass-fortetninger (NSIP) i begge lunger. Lungefibrose er ikke typisk ([Dawson JK, 2021](#)).

[Andre lungesykdommer](#) som kan ses ved RA er [astmatisk tilstand](#) med bronkial hyperreaktivitet, bronkiolitt, [follikulær bronkiolitt](#) der HRCT viser sentrolobulære peribronkiale mikronoduli (<3mm) uten honeycombing. Ofte relatert til kronisk infeksjon. [Obliterativ bronkiolitt](#) med akutt start og raskt progredierende dyspne, oftest kvinner med a-CCP antistoff og mangeårig sykdom. Sulfasalazin kan være utløser. HRCT viser sentrolobulært emfysem, bronkiektasier, bronkial veggfortykkelse og mosaikk-mønstre. Obstruksjon og normal DLCO ved lungefunksjonstester. Alvorlig tilstand. Revmaknuter/noduli i lunger ses ved langvarig, a-CCP positiv sykdom. Oftest ses noduli også subkutant. I lungene er lokaliseringen typisk i interlobære septa og subpleurale områder. Størrelsen varierer mellom få millimeter til flere cm i diameter. Histologisk foreligger sentral fibrinoid nekrose og palisade-dannende mononukleære celler. I sjeldne tilfeller kan knutene rupturere, medføre pleuravæske, bronko-pleural fistel og infeksjon. Differensialdiagnostisk vurderes [sarkoidose](#), [granulomatose med polyarteritt \(GPA\)](#), [bronkialcancer](#), [pulmonalt lymfom](#), [histiocytose](#) og metastaser.

-Symptomer på metotreksat-pneumonitt

- Oftest innen første året fra behandlingsstart
- Lav feber hos 90%
- Ny hoste (akutt/subakutt)
- Dyspne
- Lungeforandringene går tilbake etter seponering av medikasjonen hos omtrent 50%.

– [TNF-hemmere](#) og [leflunomid \(Arava\)](#) kan en sjelden gang utløse lungesykdom. Spesielt utsatt er pasienter med forutgående lungesykdom, røkere, alder over 60 år og ved hypoalbuminemi. Det mangler (pr 2023) data fra kontrollerte studier, men forsiktighet med disse medikamentene ved kjent RA-ILD bør utvises i tråd med anbefalinger fra British Society for Rheumatology ([Holroyd CR, 2019](#)).

Utredning av lungemanifestasjon. Anamnese (belastningsdyspne, tørrhoste, ubehag) og klinisk undersøkelse (auskultasjon). [Lungefunksjonsundersøkelser](#) (flere i forløpet for vurdering av mulig progresjon), HRCT av lunger, 6-minutter gangtest. Lungelegevurderinger.

Behandlingen av RA med lungesykdom kan inkludere [rituksimab](#) ([Mena-Vazqueres N, 2022](#)) eller syklofosamid i kombinasjon med [kortikosteroider](#) i alvorlige tilfeller. Mykofenolat eller tocilizumab er alternativer. Metotreksat kan også brukes ([Kiely P, 2019](#)), men som ved leflunomid og TNF-hemmere unngås medikamentet ofte på grunn av risiko for lunge-bivirkninger. Disse kan være vanskelig å skille fra opprinnelige lunge-manifestasjoner. I henhold til den norske Felleskatalogen (2023) er metotreksat kontraindisert ved lungesykdom. En studie viste likevel at behandling med metotreksat bedret prognosen/overlevelsen ved lungemanifestasjoner ved revmatoid artritt ([Rojas-Serrano J, 2017](#)). Metotreksat brukes derfor i enkelte tilfeller, men indikasjonen (nyttens overstiger risikoen) bør da dokumenteres spesielt. Vær også oppmerksom på at [utprøvende behandling](#) tilsier spesielle forholdsregler. Data fra en studie av abatacept eller [JAK inhibitorer](#) kan tyde på en stabilisering av lungemanifestasjonen er mulig ([Tardella M, 2022](#)).

Anti-fibrotisk terapi med nintedanib (Ofev) kan redusere progresjonen av lungefibrose ved RA, men på lik linje med lungefibrose generelt stanser ikke utviklingen helt ([Matteson EL, 2022](#)).

Monitorering: Kontroller må tilpasses det individuelle forløpet. Ved mistanke om progresjon gjøres klinisk vurdering hyppig, for eksempel hver 3. måned og [lungefunksjonstester](#) minst en gang hvert år. HRCT vurderes avhengig av klinikk og eventuell forverring av lungefunksjon.

Prognosen ved lungemanifestasjon er ved NSIP- generelt bedre enn ved UIP-mønster på CT av lungene ([Yunt ZX, 2017](#)).

Andre ekstra-artikulære RA-manifestasjoner

Hud

[Revmatoide knuter](#) (noduli) er den vanligste hudmanifestasjonen ved RA og ses ofte på ekstensorsiden av albuer og fingre hos pasienter med seropositiv RA. Andre hudsymptomer kan være betennelse rundt neglene (periungual inflammasjon), ulcerasjoner og [digitalt gangren](#) ved [iskemi](#) ([Cojocaru M, 2010](#)). [Vaskulitt i huden](#) kan forekomme ved langvarig og alvorlig sykdomsforløp, oftest hos pasienter med RF/anti-CCP-antistoffer. [Vaskulitt i små kar](#) kan gi små hudblødninger (petekker og purpura), mens vaskulitt i større kar kan føre til alvorlige vevsnekroser. (vennligst se også [eget kapittel om iskemi](#)).

[Øye-symptomer](#)

Tørre øyne (sicca, xerofthalmi) og munntørrehet (xerostomi) forekommer hos ca. 10 % av RA-pasienter, ofte som del av sekundært [Sjøgrens syndrom](#). Skleritt, en alvorlig [øyemanifestasjon](#) kan medfører smerter, rødhet, tynne sklera og synstap på sikt dersom behandling uteblir. Episkleritt og keratitt kan også forekomme ([Giles JT, 2019](#)).

[Hjertesykdom](#)

RA er assosiert med økt risiko for hjerte- og karsykdom, inklusiv aterosklerose, arteriell stivhet, koronararterie-arteritt, hjertesvikt, sykdom i hjerteklaffer og fibrinøs perikarditt ([Roman MJ, 2007](#)). [Perikarditt](#) kan gi brystmerter, ofte verre når pasienten ligger på ryggen. Inflammasjonen ved RA er en risikofaktor for aterosklerose og risikoen øker med høy sykdomsaktivitet ([Myasedova E, 2016](#)). Pasienter med RA har en 1,5-2,0 ganger økt risiko for hjerteinfarkt sammenlignet med friske. Denne risikoen er imidlertid redusert de siste årene, trolig på grunn av bedre behandling av RA og økt fokus på forebygging av hjerte- og karsykdom ([Schieir O, 2017](#); [Alsing CL, 2023](#)). Ved mistanke om [iskemisk koronar hjertesykdom](#) hos en pasient med RA, vurderes symptomene i sammenheng med andre risikofaktorer som røking, diabetes, hypertoni og høyt kolesterol ([Semb AG, 2020](#)).

[Nyrer.](#)

Primære [nyreaffeksjon](#) ved RA er sjelden, men kan oppstå ved samtidig vaskulitt og nevropati ([Nadkar MY, 2001](#)). Nyreskade kan også være [en bivirkning av medikamenter som brukes i RA-behandlingen](#). Det er derfor viktig med grundig medikamentanamnese, blodtrykksmåling og urinundersøkelser hos RA-pasienter. Nyre[amyloidose](#) (sekundær type SAA) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon som kan oppstå ved mangeårig utilstrekkelig behandlet RA ([Shinichi IADA, 2002](#)).

[Perifer nevropati](#)

Noen pasienter med RA utvikler perifer nevropati, en tilstand med skade på nervene i armer og ben. Symptomene kan være nummenhet, prikking, smerter og svakhet.



Revmatoid artritt (RA) med vaskulitt- leggsår (a), svanehalsdeformitet (b) og knapphullsdeformitet. Illustrasjon: [Soumya Jagadeesan and Padmanabha Shenoy. Indian Dermatology Online Journal, CC BY-NC-SA 3.0](#)

[-Karpaltunnelsyndrom](#), en tilstand der en nerve i håndleddet klemmes, er den vanligste typen nevropati ved RA. Denne oppstår når nervus medianus, som går gjennom håndleddet, blir komprimert. Den kan føre til smerter, nummenhet og prikking i hånden og fingrene.

-Andre nerver som kan påvirkes. Nervus medianus kan utsettes for kompresjon også under dens passasje gjennom muskelen proksimalt på underarmen ([pronator teres syndrom](#)). Også nervus tibialis kan klemmes av ([tarsal tunnel syndrom](#)). Dette skjer dorsalt om mediale malleol og gir smerter i tær, hæl og fotsåle. Nervus ulnaris kan komprimeres, oftest i albueområdet ved sulcus nervus ulnaris ([cubital tunnel syndrom](#)), noe som kan føre til smerter og nummenhet i hånden og ringfingeren. I tillegg kan nevrogene smerter og utfall forårsakes av cervical myelopati som er viktig å avklare (se ovenfor) ([Nadkar MY, 2001](#)).

CNS / hjerne og ryggmarg er vanligvis ikke direkte påvirket av RA, men det er rapportert tilfeller av [CNS-vaskulitt](#), [RA-noduli](#) i hjernen, meningitt og demyeliniserende sykdom utløst av TNF-hemmere ([Atzeni F, 2018](#)).

Interessant nok har epidemiologiske studier vist en redusert forekomst av Alzheimers sykdom hos personer med RA. Årsaken til dette er ukjent, men mulige forklaringer inkluderer effekter av anti-revmatiske medikamenter som NSAIDs, DMARDs eller TNF- α hemmere ([Policcchio S, 2017](#)), eller en sammenheng med nivåer av [proinflammatoriske cytokiner](#) og GM-CSF i spinalvæsken. Dersom en sammenheng kan bekreftes, kan det åpne for nye behandlingsmuligheter for Alzheimers sykdom ([Taipa R, 2019](#)). (Vennligst se også [eget kapittel om cerebral iskemi](#))

Hematologiske manifestasjoner

[Anemi](#) er den vanligste hematologiske manifestasjonen ved RA. Den kan skyldes gastrointestinal blødning på grunn av NSAID-bruk, eller hepcidin-mediert hemming av jerntransport på grunn av betennelse ([Chen Y, 2021](#)). Andre hematologiske forandringer som kan sees ved RA inkluderer [nøytropeni](#), [eosinofili](#), [trombocytopeni og trombocytose](#). [Feltys syndrom](#), en kombinasjon av leukopeni (lavt antall hvite blodceller) og splenomegali (forstørret milt), er en sjelden, men alvorlig komplikasjon ved RA. Litteratur: [Cojocaru M, 2010](#); [Turesson C, 2013](#).

Andre typer RA (atypisk revmatoid artritt)

-Tidlig RA

Definisjonen av tidlig RA varierer. En studie som inkluderte norske pasienter definerte tidlig RA som symptomvarighet under to år hos personer over 18 år, med revmatoid faktor eller anti-CCP-antistoffer, eller forhøyet CRP ([Hetland LM, 2020](#)). “Veldig tidlig artritt” kan defineres som sykdomsvarighet under 12 uker fra debut av første symptom. Begrepene “tidlig-” og “veldig tidlig artritt” er relevante fordi noen pasienter utvikler erosjoner og leddskade allerede innen denne tiden ([Bosello S, 2010](#)).

Typisk for tidlig RA er debut med smerte og stivhet eller hevelse i flere ledd ([Singh JA, 2012](#)). Diagnosen

baseres på symmetrisk artritt i MCP-, PIP- og MTP-ledd, høye nivåer av anti-CCP og/eller revmafaktor (RF), samt økt CRP og senkningsreaksjon (SR) ([Radu R-F, 2021](#)).

Tidlig behandling er essensielt for å forhindre leddskader ([Sundlisæter NP, 2018](#)). Imidlertid kan det være forsinkelser i henvisning til revmatolog, noe som kan føre til at pasienten ikke får spesialistvurdering innenfor tidsrammen for tidlig artritt. Ventetider settes sammen av at pasienter venter før de kontakter fastlege. Fastlegen bruker tid på utredning og henvisning og sykehus/spesialist har ventetid. Uten spesielle tiltak kan den samlede ventetiden overstige tids-definisjonen på tidlig artritt ([Palm Ø, 2004](#)). Det er derfor opprettet "tidlig artritt-klinikker" uten ventetider for spesialist-vurdering ([Nisar MK, 2019](#)).

Klassifikasjonskriteriene for RA (2010) er ikke like gode for klassifisering av tidlig artritt som ved etablert sykdom ([Mjaavatten MD, 2013](#)), EULAR har derfor utarbeidet egne retningslinjer ([Combe B, 2016](#)).

-Seropositiv RA versus seronegativ RA:

Seropositiv RA, der anti-CCP eller RF er positive, er den vanligste formen og utgjør 80-90 % av alle RA-tilfeller. Seropositivitet har tradisjonelt vært ansett som et tegn på et mer alvorlig og destruktivt sykdomsforløp, men nyere forskning har vist at også seronegativ RA kan føre til erosjoner og leddskade, og at behovet for behandling er like stort ([Norberg LG, 2018](#)). Også når en vurderer pasientrapporterte utfall som inkluderer fysisk funksjon og redusert arbeidsevne er det ingen forskjell mellom seropositiv og seronegativ RA ([Boer AC, 2018](#)).

Diagnostiske kriterier for seronegativ RA

1. Oppfyller de fire første ACR kriteriene (1-4)
2. Radiologiske forandringer forenelige med RA
3. Sykdomsvarighet i minst tre år hvor mange pasienter er testet negativ for RF x 3
4. Eksklusjon av andre sykdommer som kan gi lugnende symptomer som [sakroiliitt](#), [psoriasis](#), [symptomgivende IBD \(Ulcerøs kolitt eller Mb. Crohn\)](#), andre [artritt-sykdommer](#) ekskluderes og psoriasis, IBD, [ankyloserende spondylitt](#) eller [reaktiv artritt](#) blant første grad slektninger.

Litteratur Gran & Husby J Rheumatol 1987, 14; 1079-81

-Non-erosiv RA:

Non-erosiv RA er en form for RA uten påviselige erosjoner etter flere års sykdom. Det er omdiskutert om dette i de fleste tilfeller faktisk er revmatoid artritt, og det er viktig å vurdere differensialdiagnoser. (se nedenfor).

-RA hos eldre personer (Senil RA eller LORA)

Senil RA kalles også LORA (Late Onset RA) ([Korkmaz C, 2017](#)) og debuterer etter 60-65 års alder. Opprinnelig beskrevet denne tilstanden beskrevet som en benign form, ofte med lite eksudativ og seronegativ sykdom. Imidlertid kan sykdomsforløpet være aggressivt med sen mer akutt debut, mer systemisk inflammasjon, [polymyalgia revmatika](#)-lignende symptomer, affeksjon av store ledd og dårligere prognose. Dette kan skyldes komorbiditet, polyfarmasi, kognitiv svikt, depresjon og falltendens. Dessuten kan inflammasjonsmarkørene IL-6 og CRP ofte være høyere hos personer med senil RA, mens TNF α og revmafaktorer er lavere ([Serhal L, 2020](#)). [RS3PE \(remittering seronegativ symmetrisk synovitis med pitting ødem\)](#), [erosiv \(azotemisk\) osteoarthropati](#) og [polymyalgia revmatika](#) er de vanligste differensialdiagnoser til senil RA/LORA..

-Malign eller Systemisk RA

Malign eller systemisk RA er en sjelden, men aggressiv form for RA som oftere rammer menn i alderen 60-70 år. Sykdomsbildet preges av lite eksudativ synovitt, hyppig serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#)), vaskulitt og revmatiske knuter ([noduli](#)). Det kan også utvikles komplikasjoner som koronarangiitt, [polyneuropati](#), [interstitiell lungesykdom](#), [glomerulonefritt](#), [episkleritt](#) og [skleritt](#). [Vekttap](#) er vanlig ([Lilleby V & Gran. Tidsskriftet 1997; 117: 4223-5](#)).

Differensialdiagnoser

Det finnes mange differensialdiagnoser til revmatoid artritt (RA), spesielt når anti-CCP er negativ (seronegativ RA). En mer presis diagnostisk vurdering kan gjøres basert på antall affiserte ledd og deres lokalisering, som kan klassifiseres som monoartritt (ett ledd), oligoartritt (2-4 ledd) eller polyartritt (5 eller flere ledd). For mer informasjon om disse artritttypene, se eget kapittel om artrittdiagnoser. (vennligst se [eget kapittel om artritt-diagnoser](#)).

Forskjell mellom psoriasisartritt (PsA) og RA: Tabell tilpasset etter [Coates LC, Clinical Medicine 2017](#)

Symptomer	PsA	RA
Antall affiserte ledd	30-50% har oligoartritt	Polyartritt vanligst
Ledd-affeksjon	Hvilket som helst, inkludert DIP	Ikke DIP ledd
Entesitt	Klinisk hos 60-80%	Uvanlig
Daktylitt	Klinisk hos 30%	Uvanlig
Aksial affeksjon	Aksial fenotype	Erosiv cervikal affeksjon
Kutan / negle affeksjon	Psoriasis: 80% hud, 60% negler	Ikke økt forekomst
Serologiske antistoff	RF og CCP vanligvis negative	RF og CCP oftest positive
Bilddiagnostikk	Peri-ostal ny benformasjon	Erosjoner og osteopeni

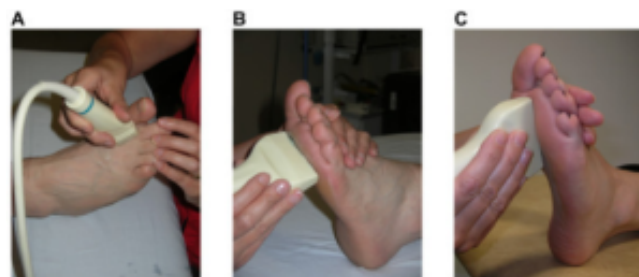
Inflammatoriske sykdommer

- [Artrose](#) (CMC-1, PIP, DIP og MTP-1, normale inflammasjons-parametere).
 - Erosiv osteopati (mixed arthritis/blandet artrose og artritt)
- [Borrelia-artritt](#): oftest ett kne noen uker etter bitt av skogflått, særlig der denne ikke ble fjernet raskt.
- [IBD. Artritt ved inflammatoriske tarmsykdommer \(IBD\)](#)
- [Infeksiøs / septisk artritt](#)
- Kreftbehandling med [sjekkpunkthemmere](#); artralgi, artritt og muskelsmerter ([Steven NM, 2019](#)).
- [Kryoglobulinemi syndromet](#) kan forveksles med revmatoid vaskulitt på bakgrunn av hud-manifestasjoner og utslag i revmatoide faktorer i blodet.
- [Palindrom revmatisme](#): Episoder med polyartritt. Utslag i anti-CCP styrker diagnosen.
- [Paramalign artritt](#)
- [Polymyalgia reumatika](#) (PMR: alle er over 50 år, brå start, de fleste >65 år, proksimale muskler, høyere CRP og SR)
- [Psoriasisartritt](#)
- [Pyrofosfat-artritt \(kondrokalsinose, pseudogikt, eldre personer\)](#)
- [Reaktiv artritt](#) (uker etter gastro-intestinal eller uro-genital infeksjon)
- [Retikulohistocytose, multisentrisk](#)
- [RS3PE](#)
- [Sarkoidose](#)
 - Løfgrens syndrom; hovne ankler/distale legger, erythema nodosum, hilus-lymfeknuter
 - Sarkoidose artropati: oligo- eller polyartikulær
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#) og andre systemiske bindevevssykdommer
- [Urinsyre gikt](#) (akutte anfall 1-2 ukers varighet, høy urinsyre i blodet)
- [Viral akutt polyartritt](#)
 - Parvovirus B19

- [Hepatitt -B og -C](#)
- Alfa-virus inklusiv Chikungunya: reise-anamnese: Triade: feber, artritt, utslett
- Rubella (Røde hunder blant ikke-vaksinerte)
- [Whipples sykdom](#): seronegativ varierende artritt som forutgår generelle symptomer på Whipples.

Behandling

Overordnede behandlingsprinsipper ved RA legger vekt på pasientmedvirkning i valg av behandling, og at behandlingen tilpasses sykdomsaktivitet, pasientsikkerhet, komorbiditet og sykdomsforløp. Revmatologer er spesialistene som vanligvis initierer og følger opp spesifikk medikasjon ([Smolen JS, 2020](#)).



Pasient med RA. Undersøkelse av føttenes MTP-ledd (a) med ultralyd bekrefter god behandlingseffekt av [biologisk legemiddel](#) i form av en TNF-hemmer. Plantar transvers vurdering (b) og longitudinalt plantart snitt (c). [Bowen CJ, Edwards CJ, Hooper L, Dewbury K, Sampson M, Sawyer S, Burrige J, Arden NK – Journal of foot and ankle research \(2010\). CC BY 2.0 DEED](#)

Ikke-medikamentell behandling

- [Kosthold/ Ernæring](#): Pasienter er ofte interessert i hvordan [kosthold](#) kan påvirke RA, men effekten av spesifikke kostholdsendringer er ikke godt dokumentert. Et sunt og balansert kosthold anbefales generelt ([Gioa C, 2020](#)).
- [Mikrobiota](#). Tarmfloraen (mikrobiota) kan ha betydning for sykdomsaktivitet, men det er fortsatt uklart om RA kan behandles ved å påvirke mikrobiotaen ([Zhao T, 2022](#)).
- [Tverrfaglig behandling](#): Revmatologisk behandling krever ofte samarbeid mellom ulike faggrupper, som fysioterapeuter, ergoterapeuter, sosionomer og sykepleiere ([Steultjens EJM, 2002](#)).
- [Forebyggende tiltak](#). Det er lite dokumentasjon på effekten av forebyggende tiltak hos personer med risikofaktorer for RA. Røykeslutt anbefales på generelt grunnlag, og sunn kroppsvekt er et mål ([Deane KD, 2017](#)).
- [Revmakirurgi](#) omfatter synovektomi, artroskopi, osteotomi, artroser, metatarsal hode excision artroplastikker eller innsetting av totalproteser ([Trieb K, 2009](#)). Vennligst les om [revmakirurgi i eget kapittel](#).

Medikamentell behandling

Behandlingsmulighetene for RA har utviklet seg betydelig de siste tiårene. Nyere behandlingsmetoder har ført til betydelig bedring i både fysisk funksjon og prognose for personer med RA. Sykdomsremisjon uten radiografisk skade eller progresjon er nå et realistisk mål.

Behandlingsmål: Målet med RA-behandling har endret seg fra å lindre symptomer til å oppnå remisjon, det vil si fravær av sykdomsaktivitet og progresjon, samt kontroll på leddsmerter og betennelse. Målet er også å forhindre varig leddskade.

Behandlingsstrategi: Den sykdomsspesifikke behandlingen starter vanligvis med et csDMARD, oftest [metotreksat](#), så snart diagnosen er sikker. [Kortikosteroid](#) kan gis i tillegg for rask symptomlindring. Dersom metotreksat ikke gir tilstrekkelig effekt innen 3 måneder, eller remisjon ikke er oppnådd etter 6 måneder, velger en ofte å supplere behandlingen med et biologisk DMARD ([bDMARD](#)), som for eksempel en TNF-hemmer. Dersom biologisk behandling ikke tolereres, har utilstrekkelig effekt eller er kontraindisert, kan en JAK-hemmer ([tsDMARD](#)) være et alternativ. I noen tilfeller velger en å begynne tidligere med bDMARDs ([Burgers LE, 2019](#)). Samtidig vurderes på ny at diagnosen og behandlingsindikasjonene er riktige ([Smolen JS, 2023](#)). Behandlingsprosedyre er mer detaljert beskrevet i [Metodeboken til Norsk Revmatologisk Forening](#).

Utfordringer: Utfordringer ved RA-behandling inkluderer å unngå bivirkninger, sikre at pasientene følger behandlingsanbefalingene og kontrollere kostnadene. Studier har vist at pasientmedvirkning i behandlingsvalg (shared decision making) kan øke etterlevelsen av behandlingen. ([Barton JL, 2020](#)).

Pasientinformasjon. Det er viktig å gi pasienten grundig informasjon om sykdommen, behandlingsoalternativer og mulige bivirkninger. Da kan uheldig auto-seponering eller manglende oppfølging fra pasientens side som årsak til [behandlingssvikt](#) unngås. Mange revmatologiske avdelinger tilbyr tilrettelagte kurs for pasienter og ledsagere og det arrangeres møter og kurs i samarbeid med pasientorganisasjonene. I tillegg ligger [pasientinformasjon om sykdommer på Norsk Revmatikerforbunds hjemmesider](#). Informasjon om legemidler kan hentes fra [Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#). Når behandlingen styres av spesialist i revmatologi og etter anbefalte retningslinjer, viste norske data mellom 2000 og 2010 at remisjon oppnås hyppigere, noe som er avgjørende for god prognose ([Aga AB, 2013](#)).

Før behandlingen er det viktig å informere pasienten om hensikten med behandlingen og hvorledes medikamenter virker. [Pasientinformasjon fra legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan gjerne brukes. [Retningslinjer for behandling](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg. I tillegg gjøres individuell vurdering ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) i forhold til alder og vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svanger-](#)

skap eller svangerskapsønske. Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) tas også spesielle hensyn.

Medikamentgrupper:

Analgetika: De fleste RA-pasientene trenger symptomatisk behandling med [analgetika](#) i tillegg til [NSAIDs](#) og [DMARDs](#). Paracetamol er vanligvis førstevalget, men i noen få tilfeller kan opioider eller kombinasjonspreparater være nødvendig for kortvarig bruk. Langtidsbruk av opioider bør unngås på grunn risiko for avhengighet ([NICE Guideline, 2018](#)). Vennligst les mer om [analgetika i eget kapittel](#).

NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler): Disse er blant de eldste medikamentene vi bruker mot smerte, feber og inflammasjon. De virker raskt ved at de hemmer prostaglandin-syntesen. NSAIDs påvirker imidlertid kun symptomene og ikke sykdomsprogresjonen, og brukes derfor vanligvis i kombinasjon med DMARDs ved aktiv RA. Ulike NSAIDs har omtrent samme effekt, men varierende halveringstid. ([NICE Guideline, 2018](#)). Vennligst les mer om [NSAIDs i eget kapittel](#).

Kortikosteroider: Prednisolon eller tilsvarende kortikosteroid kan benyttes i tiden før respons på DMARDs (“bridging”), ved akutte eksaserbasjoner og ved noen ekstraartikulære manifestasjoner. En lav til moderat dose (10-30 mg/dag) med gradvis nedtrapping og avslutning innen få måneder er ofte tilstrekkelig. En sammenligning av initiale prednisolon-doser på 10mg og 60 mg/dag viste ikke bedre nytte av 60 enn av 10mg ([Krause D, 2022](#)). En må imidlertid ta høyde for individuelle sykdomsforløp og tilsvarende tilpasset behandling. Vennligst les mer om [kortikosteroider i eget kapittel](#).

Intraartikulære injeksjoner: Injeksjoner med kortikosteroider (triamcinolon, Lederspan) direkte i betente ledd kan gi rask symptomlindring. Injeksjonene kan med fordel gjøres [ultralyd](#)veiledet for å sikre presisplassering ([Norberg LB, 2018](#)). Teknikken læres under tjenestetiden som [LIS-lege](#). Injeksjonsmetoder for noen av de vanligste leddene er vist i eget kapittel om [leddpunksjon og injeksjonsbehandling](#).

DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs): DMARDs kan deles inn i tre hovedgrupper:

1. [Konvensjonelle syntetiske DMARDs \(csDMARDs\)](#): Metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, ciklosporin, mykofenolat.
2. [Biologiske legemidler](#) (bDMARDs): TNF-hemmere (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), interleukinhemmere (anakinra).
3. Målrettede (targeted) syntetiske molekyler (tsDMARDs) som omfatter Januskinase hemmere ([JAK-hemmere](#)): (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib).

csDMARDs er grunnstammen i behandlingen av RA og har som mål å bremse sykdomsprogresjonen

og forhindre leddskade. Metotreksat er ofte førstevalget, og kan kombineres med [biologiske legemidler](#) (bDMARD) ved behov. csDMARDs settes inn med en gang en sikker diagnose med sykdomsaktivitet foreligger. Det er ønskelig at denne perioden ikke overstiger 4-6 uker. Det er en spesialistoppgave å beslutte oppstart med DMARDs.

[Tester og vaksiner før oppstart](#) av ethvert DMARD bør det utføres blodprøver. Disse kan omfatte hematologisk status, leverenzymmer, kreatinin, antistoff mot hepatitt -B og -C, samt IGRA-test for [tuberkulose](#). Pasienter med kronisk viral hepatitt har overhyppighet av hepato-toksisitet. Rtg thoraks tas for å ha et utgangspunkt dersom det under behandling med metotreksat skulle oppstå pulmonale symptomer. Pasientene bør også vurderes for [vaksinering](#) mot influensa og pneumokokker, samt hepatitt og andre hvis risiko for infeksjon foreligger. Den relativt nye herpes zoster-vaksinen, Shingrix, kan også anbefales til utsatte grupper ([Winthrop KL, 2022](#)).

[Metotreksat \(MTX\)](#) er et csDMARD som først ble brukt mot RA i 1962 og ble mer utbredt fra 1980-tallet. Metotreksat men er fortsatt en hjørnestein i behandlingen av flere grunner.

1. 25-40% har god effekt av metotreksat alene og kombinert med prednisolon oppnår nesten 50% lav sykdomsaktivitet eller remisjon ved tidlig RA.
2. Sammen med biologiske legemidler øker metotreksat behandlings-effekten.
3. Metotreksat reduser utvikling av nøytraliserende antistoffer ved bruk av biologiske legemidler (se nedenfor).
4. Vanligvis begynnes med metotreksat i doser opp til 25mg/uke.

Bivirkninger av MTX som kvalme, hårtap, stomatitt og hepato-toksisitet kan forebygges med profylaktisk folsyre 1mg/dag eller 10mg/uke. Omtrent 5% må likevel avslutte metotreksat på grunn av bivirkninger ([Alethaha D, Smolen JS, JAMA 2018](#)).

Blant kontra-indikasjoner er [leversykdom](#), alvorlig [nyresvikt](#) (eGFR <30) og [svangerskap eller planlagt svangerskap](#). Ved lavgradig nyresvikt (lett økt kreatinin eller litt lav eGRF) må en være klar over at metotreksat kan akkumuleres og medføre toksisitet. Tilsvarende ved bruk av trimetoprim, trimetoprim-sulfa / Bactrim (mot infeksjon).

[Andre csDMARDs](#). Alternativer til metotreksat (se ovenfor) er sulfasalazin (Salazopyrin) og leflunomid (Arava) ([Smolen JS, 2023](#)). Andre DMARDs som azathioprin (Imurel), ciclosporin (Sandimmun Neoral) og mykofenolat (CellCept) har vanligvis mindre effekt mot artritt og brukes i dag fortrinnsvis ved ekstra-artikulære manifestasjoner. Vanligvis kombineres ikke de ulike csDMARDs ([Kerrigan SA, 2020](#)). Dersom pasienten er i vedvarende remisjon og supplerende behandling med kortikosteroider er avsluttet, vurderes om csDMARDs kan trappes ned og avsluttes ([Smolen JS, 2023](#)). [Vennligst ler mer om csDMARDs i eget kapittel](#).

Det forventes å ta 6-8 uker før behandlings-respons med csDMARDs inntreffer. Hvis det er behov for rask

reduksjon av inflammatorisk aktivitet brukes Prednisolon 5-15 mg/dag i mellomtiden (“bridging”, se ovenfor). [Kortikosteroider er beskrevet i eget kapittel](#)

Biologiske legemidler (bDMARDs): Generell indikasjon er pasienter med aktiv sykdom som ikke har respondert med effekt eller remisjon på ett eller flere csDMARDs innen 3- 6 måneder. Mye brukt er TNF-hemmere som etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab og certolizumab pegol ([Wysocki T, 2022](#)). Virkning på sykdomsaktivitet forventes i løpet av få uker. Blant bivirkninger er økt [infeksjonsrisiko](#), blant annet oppbluss av latent [tuberkulose](#) ([Zhang Z, 2017](#)). Anakinra (Kineret) er en IL-1 hemmer som har RA som indikasjon. Sammenlignet med andre bDMARDs er effekten imidlertid dårligere ([Nikfar S, 2018](#)), slik at den i praksis er lite brukt mot RA. Dersom sykdommen er i vedvarende remisjon og supplerende behandling med kortikosteroider er avsluttet, vurderes om bDMARDs kan trappes ned og avsluttes, særlig hvis pasienten også bruker et csDMARD ([Smolen JS, 2023](#)). (Vennligst les mer [om biologiske legemidler i eget kapittel](#)).

JAK-hemmere (tsDMARDs): Når biologiske legemidler ikke har tilstrekkelig virkning eller ikke tolereres, kan JAK-hemmere være et aktuelt behandlingsvalg ([Goll GL, 2020](#)). Bruken forutsetter at risiko for potensielle bivirkninger er vurdert på forhånd. Disse omfatter kardiovaskulær sykdom, hudkreft (adjudicated nonmelanoma skin cancer) og infeksjoner ([Ytterberg SR, 2022](#); [Smolen JS, 2023](#)). Generelt utvises forsiktighet blant pasienter over 65 års alder, ved kjent kardiovaskulære risikofaktorer (koronar hjertesykdom, aterosklerose og tidligere kardiovaskulær hendelse som myokardinfarkt, iskemisk slag, tromboembolier), røkere og ved høy kreft-risiko. Tofacitinib (Xeljanz), baricitinib (Olumiant), upadacitinib (Rinvoq) og Jyseleca (filotinib) er tablettar som intracellulært hemmer JAK-kinase (JAK1, 2 og 3, samt TYK2 / tyrosinkinase 2) i patogenesen av RA ([Genovese MC, 2016](#)). Effekten og indikasjonene kan sammenlignes med biologisk behandling ([Combe B, 2021](#)). Noen av bivirkninger er omtrent som for de biologiske legemidlene. Dette inkluderer økt infeksjonsrisiko, forhøyede leverfunksjonsprøver, neutropeni og hyperlipidemi. Mer spesifikk bivirkning er økt forekomst av herpes zoster ([Taylor PC, 2019](#)). Dersom sykdommen er i vedvarende remisjon og supplerende behandling med kortikosteroider er avsluttet, vurderes om tsDMARDs kan trappes ned og avsluttes, særlig hvis pasienten også bruker et csDMARD ([Smolen JS, 2023](#)). Vennligst les mer om [JAK-hemmere i eget kapittel](#).

Cervikal manifestasjon. Ved ustabilitet i nakken kan en stiv nakkekrage være nødvendig. Smerter kan behandles med [NSAIDs](#) eller [analgetika](#). Kirurgisk behandling ([revmakirurgi/nevrokirurgi](#)) vurderes ved glidning over 8 millimeter, og/eller symptomer på myelopati (kraftsvekkelse, smerter i bakhodet / parestesier). Kirurgisk stabilisering har vanligvis få komplikasjoner, de fleste oppnår mindre symptomer ([Wolfs JF, Kloppenburg M, 2009](#)). Ubehandlet er komplikasjoner assosiert med dødelighet ([Riise T, 2001](#)).

Statiner kan ha en gunstig effekt på RA-relatert [hjerte- og karsykdom](#), både ved å senke kolesterolnivået og gjennom antiinflammatoriske og antioksidative effekter ([Soulaïdopoulos S, 2018](#)).

Oppfølging under behandling

Regelmessig oppfølging hos revmatolog er viktig for å monitorere sykdomsaktivitet, vurdere behan-

dlingsrespons og justere behandlingen ved behov. En ønsker gjerne å oppnå på forhånd avtalte behandlingsmål (“treat to target”). Slike behandlingsmål kan også omfatte reduksjon av [utmattelse/fatigue](#). Oppnås reduksjon av høy sykdomsaktivitet, bedres ofte også fatigue. I enkelte tilfeller forløper imidlertid utmattelse uavhengig av andre symptomer og undersøkelsesfunn ([Uhlig T, 2018](#)) og kan i blant være betinget i depresjon ([Michelsen B, 2017](#)).

Det er en spesialistoppgave å vurdere når behandlingen med DMARDs skal starte, men også når den skal avsluttes.

- Ved aktiv sykdom er kontroll hos en revmatolog eller spesialavdeling hver 1-3 måned nødvendig. Hensikten er å justere behandlingen etter sykdomsaktivitet og ev. komplikasjoner slik at en oppnår behandlingsmålet raskest mulig og med færrest mulige bivirkninger. Tett revmatologisk oppfølging under perioder med høy sykdomsaktivitet er vist å bedre prognosen ([Burmeister GR, 2017](#)). Kliniske undersøkelser av ledd (leddstatus) er i forløpet essensielt for vurdering av sykdomsaktivitet. Supplerende undersøkelse med ultralyd kan avdekke subkliniske forandringer, men er mer resurskrevende og fører ikke til bedre resultater ([Sundin U, 2020](#)).
- Når remisjon eller lav sykdomsaktivitet er nådd, kan sykdommen følges opp hver 3-12 måned, så lenge det er behov for sykdomsdempende behandling ([Smolen JS, 2016, EULAR](#)).
- Dersom RA er i vedvarende remisjon uten DMARDs eller annen sykdomsdempende behandling, velger en ofte å avslutte oppfølgingen hos spesialist.
- Før operasjon er det litt ulike prosedyrer. Tyske anbefalinger ([Albrecht K, 2022](#)) foreslår:
 - Kortikosteroider som prednisolon forsøkes redusert 2-3 måneder før inngrepet, til lavest mulig dose, helst <10mg/døgn.
 - Metotreksat-dosen bør være ≤ 15 /mg/døgn
 - Leflunomid (Arava) kan vaskes ut etter prosedyre, dersom spesiell høy infeksjonsrisiko foreligger.
 - Azathioprin (Imurel, mykofenolat og ciclosporin A kan settes på pause 1-2 dager for inngrep
 - Biologiske legemidler (bDMARDs) settes på pause i minst ett doseringsintervall (eller for TNF-hemmere anbefalt å stanse TNF-hemmere avhengig halveringstiden (stanse minst 2 ganger halveringstiden) for det enkelte medikament ihht [norske prosedyrer](#))
 - JAK-hemmer (tsDMARD) stanses 3-4 dager før større inngrep.
 - Apremilast (Orencia) kan kontinuieres
- Etter operasjoner gjøres re-startes biologiske legemidler i form av TNF-hemmer generelt 2 uker etter inngrepet, men avhengig av postoperativt forløp ihht [norske prosedyrer](#).

[Sykdomsaktiviteten](#) vurderes ved en kombinasjon av anamnese, klinisk undersøkelse og blodprøver med CRP eller senkningsreaksjon (SR). I tillegg kan en bruke standardiserte verktøy som [DAS 28](#), [SDAI](#) eller [CDAI](#). Disse omfatter vurdering av antall hovne og ømme ledd, smerteskala, CRP og/eller SR, legens og

pasientens vurdering. I den grad en anser sykdomsaktivitet for en objektiv størrelse, er det en ulempe at også subjektive mål inngår i skåringene. Spørreskjema der pasienten selv estimerer sin sykdom (patient-reported outcome measures = PROMS) som Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) -score brukes også i økende grad ([Holte K, 2018](#)). En bør imidlertid være oppmerksom på at generalisert non-inflammatorisk [smerte](#) som er vanligere ved RA enn i befolkningen ellers ([Ranzolin A 2009](#); [Wolfe F, 2011](#)) kan medføre høyere skår enn den inflammatoriske tilstanden tilsier ([Pollard LC, 2010](#)). Vennligst se også [kliniske verktøy for skåring av sykdomsaktivitet og skade i eget kapittel](#). I regi av OMERACT er det utviklet et skåringssystem (RAMRIS) for resultater av MR-undersøkelser ([Østergaard M, J Rheum 2017](#)). Tilsvarende for ultralyd: [Ultralyd metode og atlas ved RA: Hammer HB 2011](#).

[Kardiovaskulær sykdom](#). EULAR anbefaler screening for kardiovaskulær sykdom regelmessig (minst hvert 5. år) ved revmatoid artritt. [R Agca, et al 2016](#).

Svangerskap ved revmatoid artritt (RA)

Omtrent 60% av gravide med RA opplever redusert sykdomsaktivitet under svangerskapet ([Jethwa H, 2019](#)). Denne positive effekten kan tilskrives immunologiske mekanismer som reduserer inflammasjon under graviditeten, trolig for å øke toleransen for fremmede proteiner, slik som de fra fosteret ([Østensen M, 2015](#)).

[Normalt forløp for de fleste](#): De aller fleste svangerskap og fødsler hos kvinner med RA forløper uten komplikasjoner. En norsk studie fant en lett økt risiko for spontanabort sammenlignet med friske kvinner, men ingen økt risiko for dødfødsler (RR 1,2 for tidlig spontanabort, RR 1,4 for sen spontanbart) ([Wallenius M, 2015](#)).

[Forverring etter fødsel](#): Etter fødselen opplever dessverre 47% av kvinnene en forverring av RA ([Jethwa H, 2019](#)). Årsakene til denne forverringen er ikke fullstendig klarlagt.

Behandlingsbehov under svangerskap

Selv om mange opplever forbedring i svangerskapet, vil mer enn halvparten ha aktiv RA i siste trimester ([de Man YA, 2008](#)). For disse kvinnene er det viktig å gi korrekt informasjon om medikamentbruk under svangerskapet.

Medikamenter som [ikke](#) skal brukes i svangerskap

- [Metotreksat](#)
- [Mykofenolat](#)

- [Cyclofosfamid](#)
- Selektive COX II hemmere (mangler tilstrekkelig dokumentasjon på sikkerhet)
- [NSAIDs](#) (i tredje trimester)
- [Leflunomid](#),
- Mepacrine
- [Tofacitinib](#) (mangler tilstrekkelig dokumentasjon på sikkerhet)

Medikamenter som kan brukes i svangerskap

- [Sulfasalazin](#),
- [Hydroksyklorokin](#) (Plaquenil)
- [Ciclosporin-A](#)
- Takrolimus
- [Azathioprin](#)
- [Kolkisin](#)
- [Kortikosteroider](#) ([prednisolon](#), [metylprednisolon](#))
- [Immunglobuliner iv \(IVIg\)](#)
- Noen [biologiske legemidler](#) kan brukes på strenge indikasjoner:
 - TNF-hemmere kan brukes. [Certolizumab](#) passerer i placenta i liten grad (mindre enn 10%), noe som gjør at fosteret eksponeres i liten grad. [Etanercept](#) krysser placenta i 10-30 % som også er relativt gunstige verdier. [Infliximab og adalimumab](#): Oppnår høyere konsentrasjon i fosteret enn hos mor på grunn av aktiv transport over placenta, og bør kun brukes på strengere indikasjon etter første trimester.
 - Abatacept, anakinra, belimumab, canakinumab, ixekizumab, rituksimab, sarilumab, secukinumab, tocilizumab og ustekinumab kan brukes om nødvendig.

Dersom biologisk behandling er gitt etter svangerskapsuke 22. bør barnet ikke ha levende vaksiner de første 6-12 levemåneder på grunn av mulig nedsatt immunforsvar.

[Götestam Skorpen C et al, Ann Rheum Dis, 2016](#)

[Samaritano LR, 2020](#)

Medikamenter som ikke skal brukes ved amming

- Metotreksat
- Mykofenolat mofetil
- Cyclofosfamid
- Leflunomid
- Tofacitinib
- COX-II hemmere, utenom celecoxib
- Tilstrekkelige data for sikkerhet mangler for rituksimab, anakinra, belimumab, ustekinumab, tocilizumab og abatacept og bør ikke brukes ved amming.

Medikamenter som [kan brukes ved amming](#)

- Hydroksyklorokin (Plaquenil)
- sulfasalazin
- azathioprin (Imurel)
- ciclosporin
- takrolimus
- Kolkisin
- Prednison/prednisolon
- Immunglobulin
- NSAIDs
- Celecoxib
- Infliksimab
- Adalimumab
- Etanercept
- Certolizumab

[Götestam Skorpen C et al., Ann Rheum Dis, 2016](#)

[Mer informasjon](#)

For mer informasjon om svangerskap og revmatisk sykdom, se [eget kapittel](#) og nettsidene til Nasjonalt kompetansesenter for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSR).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR anbefalinger](#) (alle)

Her et et lite utvalg for RA:

- Behandling med DMARDS, EULAR: ([Smolen JS, Ann Rheum Dis 2023](#))
- Tidlig artritt EULAR: [Combe B, 2016](#)
- Kardiovaskulær risiko EULAR; [Agcar, 2016](#)
- [Sykepleier-anbefalinger EULAR; Bech B, 2019](#)
- [Fysisk aktivitet EULAR; Rauch Osthoff, 2018](#)
- EULAR points to consider for the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation; update 2024

[Norsk Revmatologisk Forening / Legeforeningen](#)

- [Generelt informasjon om behandlingsretningslinjer er i eget kapittel i Kompendiet](#)

Prognose

Med effektiv behandling oppnår 75-80 % av pasientene med revmatoid artritt (RA) lav sykdomsaktivitet eller remisjon. Dette betyr at de fleste kan fortsette å delta i normale sosiale aktiviteter og arbeid ([Burmeister GR, 2017](#)). Imidlertid opplever en mindre del av pasientene et alvorlig sykdomsforløp, noe som understreker behovet for fortsatt forskning og utvikling av nye behandlingsalternativer.

Faktorer som påvirker prognosen

Det er utfordrende å forutsi det individuelle sykdomsforløpet ved RA, men flere faktorer kan gi en indikasjon på prognosen:

- **Vedvarende høy sykdomsaktivitet:** Pasienter med kontinuerlig høy sykdomsaktivitet har ofte dårligere prognose enn de som oppnår remisjon eller lav sykdomsaktivitet.
- **Antall affiserte ledd:** Pasienter med mange affiserte ledd ved sykdomsstart har ofte et mer aggressivt sykdomsforløp.
- **Tidlig utvikling av erosjoner:** Tidlig utvikling av leddskade på røntgen (erosjoner) er assosiert med dårligere prognose.
- **Ekstraartikulære manifestasjoner:** Forekomst av symptomer utenfor leddene, som for eksempel revmatoid lungesykdom eller vaskulitt, kan indikere et mer alvorlig sykdomsforløp.
- **Høye nivåer av serum IgA RF og anti-CCP:** Disse antistoffene er assosiert med økt risiko for leddskade og ekstraartikulære manifestasjoner.
- **Høy alder:** Eldre pasienter har ofte raskere funksjonstap, selv om leddødeleggelsen ikke nødvendigvis er mer uttalt enn hos yngre pasienter.
- **Andre faktorer:** Høyt antall hovne ledd, tidlige erosjoner, dårlig behandlingsrespons på to eller flere DMARDs, RA-vaskulitt og røyking er også forbundet med dårligere prognose.

Dødelighet

Dødeligheten er noe høyere hos pasienter med RA sammenlignet med normalbefolkningen ([Standard Mortalitäts Ratio, SMR](#) 1,5-2). Dette skyldes hovedsakelig økt risiko for [kardiovaskulære sykdommer](#), infeksjoner og i noen grad lymfom ([Naz, SM, 2007](#)). Tidligere studier har påvist en to ganger økt risiko for hjerteinfarkt hos RA-pasienter. Denne kardiovaskulære risikofaktoren er sammenlignbar med diabetes mellitus ([van Halm VP, 2009](#)). Denne risikoen ser ut til å være redusert de siste årene takket være mer effektiv behandling og økt fokus på forebygging av hjerte- og karsykdom.

[Bedre prognose med moderne behandling](#)

Moderne behandling med DMARDs og biologiske legemidler har ført til betydelig bedring i prognosen for RA-pasienter. Studier har vist at 5-års overlevelse etter år 2000 er blitt lik den i normalbefolkningen ([Laicaille C, Ann Rheum Dis 2017](#)). Dette skyldes sannsynligvis bedre kontroll av sykdomsaktivitet, redusert leddskade og forebygging av komplikasjoner.

Litteratur

[Chauhan K, 2022](#)

[Radu A-F, 2012](#)

[Scott DL, Lancet. 2010](#)

[Smolen JS, 2023](#) (EULAR anbefalinger om behandling og oppfølging)

[Kerschbaumer A, 2020](#) (behandling)

36.

RS3PE SYNDROM. REMITERENDE SERONEGATIV SYMMETRISK SYNOVITT MED PITTING ØDEM (REV 007)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på RS3PE

Minst 80% er menn over 60 års alder.

Raskt innsettende smerte og hevelse i små ledd i over- og underekstremiteter.

Betydelig ødem-dannelse dorsalt over hender og føtter.

Forhøyet CRP og SR.

Diagnosekoder ICD-10:: [M65.9 \(uspesifisert synovitt/tenosynovitt\)](#)

[Læringsmål REV 007](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved RS3PE.

Definisjon

Remiterende Seronegativ Symmetrisk Synovitt med Pitting Ødem (RS3PE) er en inflammatorisk revmatisk sykdom hos [eldre personer](#) bestående av brått innsettende seronegativ symmetrisk [synovitt/artritt](#) ledsaget av [ødem](#) på hånd- og fottrygger og med spontan helbredelse (remitting) ([Lilleby V, 1997](#); [Karmacharya P, 2016](#)). Tilstanden er ofte primær, men kan også ledsages av hematologisk malignitet eller kreftsvulster ([Cantini F, 1999](#)).

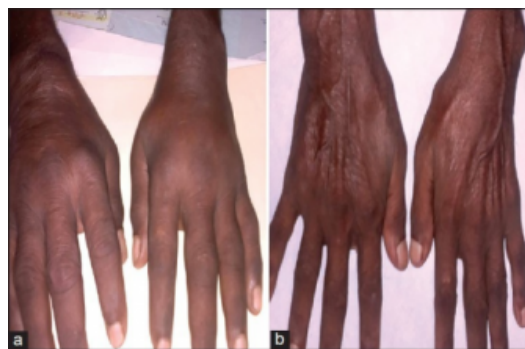
Historie

Initialt ble sykdommen oppfattet å være en undergruppe av [revmatoid artritt](#), men er nå definert som en egen sykdom ([Yao Q, 2010](#)). Åtte eldre menn og to eldre kvinner med symmetrisk symmetrisk, akutt polysynovitt og ødem i hender og føtter ble beskrevet i [1985 av McCarty DJ](#) som også ga tilstanden navnet Remiterende Seronegativ Symmetrisk Synovitt med Pitting Ødem (RS3PE). Ingen av pasientene hadde revmafaktorer. Diagnosticske kriterier ble foreslått i 1997 ([Olive A, 1997](#)).

Etiologi

Årsaken er ukjent (idiopatisk). Flere studier foreslår en sammenheng med vascular endothelial growth factor (VEGF) ([Li H, 2015](#)). Ødemutvikling som følge av redusert lymfedrenasje er også foreslått i eldre studier ([Kalliomâki JL, 1968](#); [Grillet B, 1987](#)). IL-6 er påvist forhøyet i leddvæske fra pasienter med RS3PE og antas å være en del av patogenesen ([Varshney AN, 2015](#)). Kasuistiske meddelelser om utvikling av RS3PE etter BCG- og COVID- [vaksinasjon](#) og i forløpet av mycoplasma pneumoniae infeksjon. En del tilfeller er assosiert med bakenforliggende [malignitet](#).

Epidemiologi



60 år gammel mann med RS3PE. Smerter i flere ledd, lett forhøyet ST (37) og CRP (6,1) med tilkommet markert hevelse / ødem i venstre hånd før (a) og etter behandling med Prednisolon 15 mg/dag i 3 uker (b). Ingen residiv etter seponering (ved 14 måneders observasjon).

Illustrasjon: [Varshney AN, Singh NK – Journal of postgraduate medicine \(2015 Jan-Mar\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

[Eldre personer](#) over 60 år (gjennomsnitt 72, variasjonsbredde 58-92). Ofte menn enn kvinner (2:1 forekomst) ([Joseph ADD, 2020](#)). RS3PE er også beskrevet i yngre aldersgrupper, men det er ekstremt sjelden ([Ozsahin M, 2011](#)).

Symptomer

- RS3PE kjennetegnes ved betydelig ødem-dannelse i hender (håndrygger) og føtter (fotrygger). Tilstanden kan betegnes som “puffy”, ødemeatøst hånd og fot syndrom ([Joseph ADD, 2020](#)). Symmetriske manifestasjoner er karakteristisk, men unilateral affeksjon er også beskrevet ([Ozsahin M, 2011](#)).
- Symptomerne omfatter også raskt innsettende smerte og hevelse av små ledd i over- og underekstremiteter. Tilstanden kan dermed ligne på [revmatoid artritt \(RA\)](#), bortsett fra det markante [ødemet](#) og vanligvis fravær av [revmatoide faktorer/anti-CCP](#).
- Symmetrisk affeksjon av [PIP, MCP, MTP, håndledd og fotrygg](#). Ikke sjelden sees asymptomatiske fleksjons-kontrakturer i fingre og håndledd. [Karpal tunnel syndrom](#) kan forekomme samtidig.
- Myalgi som ved [polymyalgia revmatika](#) er ikke uvanlig.
- [Pleuravæske](#) som responderer raskt på behandling med kortikosteroider forekommer.

Utredning

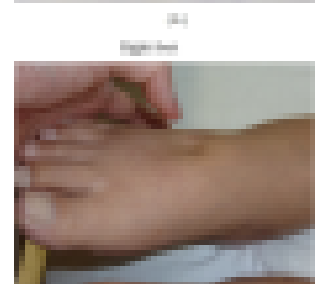
[Anamnesen](#) for de aktuelle symptomene (se ovenfor) er kort, ofte få dager. Ingen utløsende årsak. En forvcenter at pasienten er over 60 års alder.

[Klinisk](#) gjøres generell undersøkelse og systematisk leddstatus. Ødem på hånd- og fotrygger presiseres. Undersøkelse med tanke på mulig bakeneforliggende malignitet er også aktuelt.

[Laboratediagnostikk](#). Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hgb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, albumin, CK, urinsyre, glukose, proteinelektroforese. [Anti-CCP](#), [ANCA](#) og urin stiks. CRP og senkningsreaksjon (SR) er tydelig forhøyet.

[Immunologiske undersøkelser](#): Ingen spesielle tester. Seronegativ for RF, a-CCP.

[Bilediagnostikk](#). Sykdommen er non-erosiv i 95% av tilfellene. Undersøkelser



RS3PE med tydelig, symmetrisk ødem i hender og føtter. [Yamada S, Fuyuno S, Eriguchi M, Tsuruya K, Kitazono T – Case reports in medicine \(2012\). CC BY-3.0 DEED](#)

med [Ultralyd](#) eller MR vil vise tenosynovitt i både fleksor- og ekstensorsener. [Malignitet-utredning](#) der bildediagnostikk inngår er aktuelt (CT hals, thoraks og abdomen). Ved usikkerhet, kan også MR-undersøkelse eller [PET/CT](#) være aktuelt.

Diagnostiske kriterier

Diagnostiske kriterier for RS3PE syndromet ([Olive A, 1997](#); [Agarwal V, 2005](#))

Alle fire punkter skal oppfylles:

1. Bilateral pitting [ødem](#) i begge hender og/eller føtter (sjelden unilateralt)
2. Brå debut av [polyartritt](#)
3. Alder >50 år (enkelte rapporter på yngre personer)
4. [Revmafaktorer](#) er negative

Differensialdiagnoser

RS3PE er i sin klassiske form lett å gjenkjenne, men mindre typiske eller inkomplette former kan etterligne en rekke sykdommer, slik som [polymyalgia revmatika](#), [spondyloartritt](#), [revmatoid artritt](#), [systemiske bindevesykdommer](#), [vaskulitt](#), eller [relapsing polykondritt](#):

- [Amyloidose](#) (proteiner i urin, sjelden)
- Hypoalbuminemi (sjekk albumin/protein i blod og urin) og nyrefunksjon
- [Kondrokalsinose](#)
- Lipødem
- Lymfestase / lymfeødem
- [MCTD](#) (yngre kvinner)
- [Polymyalgia revmatika](#)
- [Relapsing polykondritt](#)
- [Revmatoid artritt](#) (“late onset”)
- [Sarkoidose](#)
- [Spondyloartritt](#) (inkludert [psoriasisartritt](#))
- [Urinsyregikt](#)
- [Vene-trombose](#)

Behandling

Typisk for RS3PE er en dramatisk respons på [prednisolon](#), selv i lave doser 10-20mg/dag ([Joseph ADD, 2020](#)). I tilfeller assosiert med malignitet er behandling av kreft-sykdommen essensiell.

[NSAIDs](#). Initialt prøves gjerne NSAIDs, men ofte med utilstrekkelig effekt.

[Kortikosteroider](#). De fleste responderer utmerket på lave doser per oralt [kortikosteroid](#) 10-20mg/dag ([Yamaguchi H, 2023](#)).

[DMARDs](#). Hydroksyklorokin (Plaquenil) kan virke steroid-sparende.

Prognose

Komplett remisjon innen 4-18 måneder (maksimalt 27 måneder) forventes. Noen plages senere av fleksors-ene-synovitt med kontrakturer. Påfølgende hjerneblødning rapportert. Det er rapportert økt forekomst av [malign sykdom](#) i form av [lymfoproliferativ](#) sykdom (myelomatose, akutt myelogen leukemi, non-Hodgkins lymfom) og Kaposi sarkom ved RS3PE, samt solide [tumorer](#) (prostata, pulm, rektum, kolon, ventrikkel, pankreas, endometriet og ovarier). Alle bør derfor utredes for malignitet som med røntgen- eller CT thoraks, mammografi, perifert blodutstryk, sternalpunksjon, elektroforese av serum og urin, samt bestemmelse av PSA hos menn. Bruk av [PET/CT](#) vurderes.

Litteratur

[Lilleby V & Gran JT. Tidsskriftet 1997](#)

[Joseph ADD, 2020](#)

[Yamamoto S, 2020](#) (paraneoplastisk)

[McCarty DJ, 1995](#)

37.

SPONDYLOARTRITTER (SPA). OVERSIKT. REV 006, REV 007

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på spondyloartritt

Perifer oligo-artritt og/eller spondylitt. Felles kliniske, radiografiske og immunologiske kjennetegn (vennligst se nedenfor) tyder på en felles etiopatogenese.

Diagnosekoder ICD-10: [M45.0-M49: Bekhterevs / Ankyloserende spondylitt](#). [M02.3: Reaktiv artritt / Reiters syndrom](#), [M08.1: Juvenil entesitt-relatert artritt /ankyloserende SpA](#); [L40.5: Psoriasisartritt: Psoriasis artritt](#). [L40.0: kutan psoriasis vulgaris](#). [M07.5 + K51.9 Artritt ved IBD: Artritt, SpA, ved Ulcerøs kolitt](#). [M07.4 + K50.9 Artritt ved Crohns](#)

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). Mikroskopi av led-
dvæske: [NXFT05](#).

ATC koder: Behandling med [immunsuppressive legemidler](#): L04A

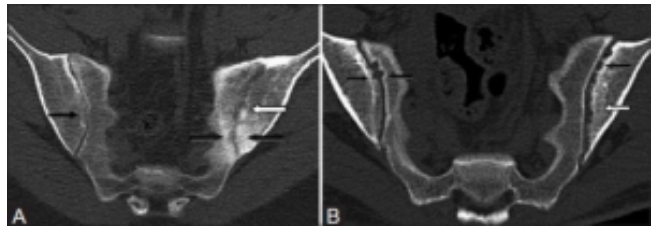
[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

[REV 007](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, syk-

domsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved palindrom revmatisme, Stills sykdom, RS3PE, IBD-relatert artritt, reaktiv artritt.

Definisjon

Spondyloartritt (SpA) er en gruppe kroniske, [inflammatoriske](#) revmatiske sykdommer som har flere felles kliniske-, laboratorie-, radiologiske- og genetiske trekk. Vennligst se tabell nedenfor i dette kapitlet. SpA kan angripe ledd i form av asymmetrisk perifer [artritt](#) og det aksiale skjelettet ved iliosakralledd-artritt og inflammasjon i columna. Ofte overlapper aksiale og perifere symptomer. Andre kjennetegn er daktylitt, [entesitt](#) og [uveitt/iridocyklitt](#), samt fravær av [revmatoide faktorer \(RF\)](#), men økt forekomst av [HLAB-27](#) i noen av SpA-undergruppene ([Sharip A, 2020](#)). Spondyloartritt omfatter følgende tilstander:



Kvinne 51 år gammel med [psoriasisartritt](#). CT-bilder av iliosakralledd viser artritt med usurer ved aksial manifestasjon. Asymmetrisk affeksjon i dette tilfellet. Illustrasjon: [Prakash D, Prabhu SM, Irodi A – The Indian journal of radiology & imaging \(2014\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

1. [Bekhterevs sykdom / Ankyloserende spondylitt](#)
2. [Psoriasisartritt](#)
3. [Reaktiv artritt](#)
4. [Artritt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom \(IBD-relatert SpA / enteropatisk SpA\)](#)
5. [Udifferensiert spondyloartritt](#) (se beskrivelse nedenfor)
6. [Juvenil entesitt-relatert artritt](#) som også er en undergruppe av [barneleddgikt \(JIA\)](#)

Historie

Begrepet SpA har eksistert siden i 1974, Moll og medarbeidere definerte tilstanden ([Moll JM, 1974](#)). De definerte undergruppene av spondyloartritt (Bekhterevs/ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, reaktiv artritt, IBD-relatert/enteropatisk artritt og udifferensiert SpA) er mer konkret definert ([Dougados M, Lancet 2011](#)). En ekspertgruppe har laget klassifikasjonskriterier for aksial og perifer artritt ([ASAS Rudwaleit M, Ann Rheum Dis, 2010](#)).

Epidemiologi

Forekomsten av SpA er høyere i nord (1,6% i arktiske strøk) enn på sørlige deler av kloden (0,2% i Sør-Øst-Asia. Utbredelsen følger delvis forekomsten av HLA-B27 som er vanligst i nordlige strøk ([Stolwijk C, 2016](#)). I sørlige Sverige er [prevalensen](#) av SpA i en befolkningsstudie beregnet til 0,45% ([Haglund E, 2011](#)).

Genetikk

Selv om spondyloartritt defineres i samme gruppe, indikerer det ikke at sykdomsårsaken er felles for diagnosene. Sammenhengen med [HLA-B27](#) er størst ved [Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#) (95%) og [reaktiv artritt](#) (70-80%), lavere ved [IBD-relatert SpA](#) og [psoriasisartritt](#) ([Stolwijk C, 2016](#); [Sharip A, 2020](#)).

Symptomer

Vanligst er asymmetrisk artritt i store ledd. Typisk er [oligoartikulær, asymmetrisk, non-destruktiv artritt](#). Mange får aksiale manifestasjoner med [inflammatorisk ryggsmerte](#) som første symptom ([Dougados M, 2011](#)).

Undersøkelser

Diagnosen av SpA stilles vanligvis basert på symptomer, fysisk undersøkelse, bildediagnostikk og blodprøver.

Anamnesen omfatter familieanamnese, tegn til perifer artritt, inflammatorisk ryggsmerte, psoriasis, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD), forutgående infeksjon, særlig i urinveier (klamydia) eller tarm og aktuelle symptomer.

Klinisk undersøkelse av ryggen, leddene og huden.

Blodprøver: Blodprøver kan brukes til å se etter inflammasjon, revmatoid faktor (RF) og [HLA-B27](#).

Bilediagnostikk: Røntgen, MR og CT kan brukes til å se etter tegn på inflammasjon og skader i ledd og rygg.

[Ekstra-artikulære manifestasjoner ved spondyloartritter](#) ([Duba AS, 2018](#))

Mukokutane

- [Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum](#) (IBD-relatert artritt)
- Keratoderma blennorrhagicum, circinat balanitis ([reaktiv artritt](#), særlig ved klamydia)
- Negle-forandringer: pitting, riller, hyperkeratose, og onycholyse (Psoriasisartritt)
- [Orale ulcera](#) ([Reaktiv artritt](#), [IBD-relatert artritt](#))
- Psoriasis ([Psoriasisartritt](#))

Gastrointestinalt: -[Ulcerøs kolitt](#), [Crohns sykdom](#) (IBD-relatert artritt)

- Infeksiøs eller steril ileitt/kolitt ([Reaktiv artritt](#))
- Mikroskopisk kolitt ([Bekhterevs /ankyloserende spondylitt](#))

Genitalt-urinveier

- Prostatitt, infeksiøs/steril uretritt, cervicitt, cystitt, salpingitt, vulvovaginitt ([Reaktiv artritt](#))

Lunger: ([Bekhterevs /ankyloserende spondylitt](#))

- Pulmonal fibrose (apikale lungefelt)

Kardiovaskulært

- Aortitt, aorta rot dilatasjon, aorta-klaff insuffisiens ([Bekhterevs /ankyloserende spondylitt](#))
- Ledningsforstyrrelser ([Bekhterevs /ankyloserende spondylitt](#))
- Myokardial dysfunksjon

-[Perikarditt](#)

Nevrologisk

- Atlantoaksial sublaksasjon

-[Cauda equina syndrom](#)

- Ossifikasjon av posteriore longitudinale ligament med spinal stenose

Nyrer

- IgA nefropati
- Sekundær [amyloidose](#) (AA-amyloidose)
- Kalsium oksalat-stener ([Crohns sykdom](#))

Skjelett

- [Osteoporose](#)

Øye

- [Uveitt](#), [residivere](#)(oftest anterior), [keratitt](#), [konjunktivitt](#)

Forskjeller på ulike spondyloartritter (Richlin CT, 2018)				
<u>Kjennetegn</u>	<u>Psoriasisartritt</u>	<u>Bekhterevs /ankyloserende spondylitt</u>	<u>Reaktiv artritt</u>	<u>IBD-assosiert artritt</u>
Alder ved debut (år)	36	20	30	30
Mann/kvinne ratio	1:1	3:1	3:1	2:1
<u>Perifer artritt</u>	96%	30%	90%	30%
<u>Aksial artritt</u>	50%	100%	–	30%
<u>Daktylitt</u>	Vanlig	Fraværende	Uvanlig	Fraværende
<u>Entesitt</u>	Vanlig	vanlig	Uvanlig	Uvanlig
<u>Psoriasis</u>	100%	10%	10%	10%
<u>Negle-lesjoner</u>	87%	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig
<u>HLA-B27</u>	40-50%	90%	70%	30%

Klassifikasjon

Ulike spondyloartritter (med lenker):

1. [Bekhterevs sykdom / Ankyloserende spondylitt: vennligst les mer i eget kapittel](#)
2. [Psoriasisartritt: informasjon om sykdommen i eget kapittel](#) (Spondylitt, Oligoartritt, Monoartritt)
3. [Reaktiv artritt: beskrevet i eget kapittel](#)
4. [Artritt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom \(IBD-relatert SpA / enteropatisk SpA\) er beskrevet i eget kapittel](#)
 1. Ulcerøs kolitt
 2. Crohns sykdom
5. **Udifferensiert spondyloartritt:** **Definisjon:** Pasientene tilfredsstillter klassifikasjonskriteriene for spondyloartritt, men spesifikk sykdomsdiagnose er ikke mulig. Typisk foreligger inflammatorisk ryggsmerte, perifer artritt i hofter, knær eller ankler og entesitt. Noen har HLA-B 27, andre ikke. **Epidemiologi:** Prevalens opptil 0,7% i Europa (basert på ESSG kriterier) ([Stolwijk C, 2016](#)). **Forløp:** I løpet av 5-10 år vil 24% utvikle Bekhterevs / Ankyloserende spondylitt, 2,7% Psoriasisartritt, mens 22,5% går i remisjon. Mange vil forbli udifferensierte og enkelte får andre diagnoser, inklusiv [fibromyalgi](#) og andre smertesyndromer. **Klassifikasjonskriterier:** [ESSG: Dougados M, 1991](#); [ASAS Rudwaleit M, Ann Rheum Dis, 2010](#). **Litteratur:** [Sampaio-Barros. J Rheum 2010](#).
6. [Juvenil entesitt-relatert artritt](#)

Aksial spondyloartritt kan defineres etter ASAS kriterier ([Rudwaleit M, 2009](#)): [Inflammatorisk ryggsmerte](#) med symptomer >3 måneder blant personer <45 års alder, i tillegg til enten sakroiliitt ved bilde-

undersøkelser (rtg, CT eller MR) og minst et SpA funn (daktylitt, entesitt) eller HLA-B27 og minst to SpA funn.

Aksial SpA kan klassifiseres inn i to undergrupper:

- **Non-radiografisk spondyloartritt** (non-radiografisk SpA)
 - I noen tilfeller er en tidlig fase av sykdommen, andre ganger uspesifikke funn (uten sykdom) eller tegn på annen sykdom.
- **Radiografisk SpA**. Radiografisk kan defineres som metode som benytter stråling. Radiografisk SpA er nærmest identisk med Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt

ASAS kriterier for aksial SpA ([Rudwaleit M, 2009](#)).

Blant pasienter < 45 års alder med minst tre måneder med ryggmerter

**Bilediagnostisk arm
(Radiologisk SpA)**

Sakroiliitt ved bildedi-
agnostikk
OG
≥ 1 SPA tegn

ELLER

**Klinisk arm (non-
radiologisk SpA)**

HLA-B27 +
OG
≥ 2 andre SPA tegn

Sakroiliitt ved bildediagnostikk:

Aktiv (akutt) inflammasjon på MR som indikerer sakroiliitt assosiert med SpA
Sikker radiologisk sakroiliitt i henhold til modifiserte New York Kriterier (røntgen eller CT)

SpA tegn:

Inflammatorisk ryggsmerte

Artritt

Entesitt (hæl)

Uveitt

Daktylitt

Psoriasis

IBD

God effekt av NSAIDs

Familiedisposisjon for SpA

HLA-B27+

Forhøyet CRP

Perifer SpA kan klassifiseres ([Rudwaleit M, 2011](#)) blant pasienter uten aktuelle ryggmerter, med perifer artritt eller entesitt eller daktylitt pluss minst ett av følgende SpA kjennetegn (uveitt, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, forutgående infeksjon HLA-B27, sakroiliitt ved bildediagnostikk) eller minst to av følgende: artritt, entesitt, daktylitt, inflammatorisk ryggsmerte tidligere, nær slekt med SpA.



Disse ASDAS-kriteriene er kompliserte å bruke i praksis og er blitt kritisert for manglende spesifisitet ([Braun J, 2018](#); [Aydin SZ, 2012](#)).

Selv om MR-lesjoner i kriteriene for aksial SpA skal være typiske er det verdt å merke seg at funn av sakroiliitt ved MR kan være beheftet med flere begrensinger og feiltolkninger. Lesjonene ved SpA kan fluktuere og medføre manglende funn (lav sensitivitet). Dessuten er sakroiliitt på MR beskrevet hos over 20% med uspesifikke ryggmerter og omtrent en av tre distanseløpere uten at SpA foreligger (lav spesifisitet) ([Lucas C, 2018](#)).

Svangerskap

Det foreligger data for [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#) og [psoriasisartritt](#). Ved aksial manifestasjon bør en være oppmerksom på at mange vil trenge sectio, og det synes å være litt økt forekomst av preeklampsi

og tidlig fødsler ([Maguire S, 2020](#)). Vennligst se under de respektive kapitlene og [generelt om svangerskap ved revmatisk sykdom](#).

Behandling

Behandlingen av SpA avhenger av alvorlighetsgraden av symptomene. Behandlingsalternativene kan inkludere:

Medikamenter. [NSAID](#) og sykdomsmodifiserende reumatiske legemidler (cs[DMARDs](#)), [tsDMARDs](#), samt [biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#) kan brukes til å redusere betennelse og smerte.

Fysioterapi kan være nyttig for å styrke musklene, forbedre bevegeligheten og lindre smerte.

Regelmessig fysisk aktivitet kan bidra til å forbedre bevegeligheten og lindre smerte.

Kirurgi er vanligvis bare nødvendig i alvorlige tilfeller der andre behandlinger ikke har lyktes.

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[ASAS-EULAR 2022, Ramiro S, 2023 \(behandling av spondyloartritt\)](#)

[ACR: Ward MM, 2019 \(behandling av AS/Bekhterevs, AxSpA\)](#)

[EULAR: van der Heijde D, 2016 \(Behandling\)](#)

[Ogdie A, 2020 \(behandling av psoriasisartritt\)](#)

[Norsk Revmatologisk forening/Legeforeningen](#)

[Aksial spondyloartritt](#)

[Psoriasisartritt](#)

[Reaktiv artritt](#)

[NKSR \(svangerskap\)](#)

- Vennligst les [generelt om behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#)

Litteratur

[Ramiro S, 2023](#)

[Cardelli C, 2021](#)

[Sepriano A, 2020](#)

[Sharip A, 2020](#)

[Duba AS, 2018](#)

[Ehrenfeld, 2012](#)

38.

STILLS SYKDOM I VOKSEN ALDER (ADULT ONSET STILL'S DISEASE, AOSD) (REV 007)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Adult Stills sykdom

Unge voksne (adult Stills) med svingende feberepisoder og spontan normalisering uten bruk av febernedsettende medikamenter.

Feber-kurve: "kirkespir/spiking fever".

Erythem følger feberepisodene.

Artritt er vanlig senere i forløpet.

Høye inflammasjonsparametere (SR og CRP). Høy ferritin.

Diagnosekoder ICD-10: [M06.1 \(Stills i voksen alder\)](#)

Prosedurekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-dpunksjon: [NXA10K](#). Intravenøs infusjon: [WBG000](#). [EKG FPFE15](#)

ATC koder: Anakinra : [L04AC03](#). Canakinumab: [L04AC08](#). Tocilizumab: [L04AC07](#)

Læringsmål REV 007. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved palindrom revmatisme, Stills sykdom, RS3PE, IBD-relatert artritt, reaktiv artritt.

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving ved adult Stills sykdom

- Diagnosen er basert på...
 - Feberepisoder over minst en uke (maks temp >39, varighet av lengste feberepisode, spontan normalisering minst en gang daglig)
 - Artritt eller artralgi over minst to uker
 - Makulært-papulært utslett, ofte relatert til feberepisoder
 - Sår hals
 - Lymfeknutesvulst, splenomegali
 - Serositt (perikarditt, pleuritt peritonitt)
 - Leukocytose >10.000. Høye SR, CRP, ferritin, ALAT, ASAT
 - Normale ANA, RF og anti-CCP
- Tidspunkt for sykdomsdebut (alder)
- Immunmodulerende behandling, IL-1 hemmer

Adult Stills sykdom (AOSD) er en sjelden [autoinflammatorisk sykdom](#). Den ligner på [systemisk juvenil artritt](#) hos barn, men rammer voksne og er karakterisert ved en triade av symptomer:

1. [Feber](#): Høye temperaturer (>39°C) med svingende forløp og daglig normalisering.
2. [Artritt/artralgi](#)
3. Flyktig [eksantem](#): Et forbigående, laksefarget utslett.

Andre vanlige symptomer inkluderer sår hals, lymfeknutesvulst, forstørret milt (splenomegali) og serositt (betennelse i hjerteposen, lungehinnen eller bukningen). Laboratoriefunn viser ofte [leukocytose](#) og forhøyede nivåer av SR, CRP og ferritin. [Autoantistoffer](#) er vanligvis ikke til stede. [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#) er en alvorlig og potensielt livstruende komplikasjon ([Eftimiou P, 2021](#)).

Historikk

Sykdommen ble først beskrevet hos barn av [Sir Frederick Still](#), britisk lege (1868-1941), Guy's Hospital og Great Ormond Street i London (G.F. Still: On a form of chronic joint disease in children). Den voksne formen, Adult Stills sykdom, ble beskrevet av Bywaters i 1971 ([Bywaters EG, 1971](#)).

Epidemiologi

Adult Stills sykdom er sjelden sykdom med en estimert insidens på 0,4 nye tilfeller per 100.000 innbyggere per år og [prevalens](#) på 3,4-6,9/100.000 i Norge ([Evensen KJ, 2006](#)). Menn og kvinner rammes like ofte. Sykdommen debuterer vanligvis i aldersgruppene 15-25 år og 36-46 år med median debutalder på 21 år, hvorav over 80 % er under 32 år. Debu-

talder over 60 år er også rapportert ([Owlia MB, 2009](#); [Giacomelli R, Ruscitti P, 2018](#)).

Etiologi og patogenese

Årsaken til AOSD er ukjent. Men det antas å være en [autoinflammatorisk sykdom](#) der det [medfødte \(inate\) immunsystemet](#) er involvert ([Eftimiou P, 2021](#)). [Infeksjoner](#) kan være en utløsende faktor (toksoplasmose, rubella, meslinger, Epstein-Barr-virus, mykoplasma pneumoniae, parvovirus og chlamydia pneumoniae) via Toll-like reseptorer ([Rao S, 2022](#)).

Patogenesen involverer en [pro-inflammatorisk kaskade](#) der det [innate immunsystemet](#) er betydelig involvert. Til en viss grad er imidlertid også det adaptive immunsystemet ([Feist E, 2018](#)). [Signalmolekylene \(interleukiner\)](#) IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF og IL18 er forhøyet ([Pascal V, 2005](#) ; [Kudela D, 2019](#)).

Genetikk

Det er sannsynlig at det foreligger en genetisk disposisjon for å utvikle AOSD (polygenetisk autoinflammatorisk sykdom). Sykdommen har likhetstrekk med andre [autoinflammatorisk sykdommer](#) som oftest bryter ut i barnealder. Ulike HLA assosiasjoner synes å disponere for forskjellige sykdomsforløp ([Ruscitti P, 2018](#)). Genetiske analyser tyder på at [systemisk juvenil artritt](#) og AOSD kan være samme tilstand ([Nirmala N, 2015](#)).



Symptomer

[Sår hals/faryngitt](#) kan være første symptom fra dager til et par uker før feber-episoder begynner.

[Feber](#) er vanligvis det første symptomet. AOSD kan derfor være en aktuell diagnose ved [feber av ellers ukjent årsak](#). Feberepisoder er vanligst symptom og ses hos 60 – 100 %. Symptomer på feber er frysninger med skjelving og påfølgende svette. Feberen kan komme i lange sykler med varighet 8 uker – 8 måneder. Hver episode har kirkespirformet feberkurve med topper på > 39°C og veksler med minst en normal temperatur daglig. Typisk normaliseres feberen uten febernedsettende medikasjon. Feberen oppstår oftest om kvelden og er relativt ofte ledsaget av frysninger ([Gerfaud-Valentin M, 2014](#)).

Stills sykdom i voksen alder. 22 år gammel kvinne som etter 4 uker med leddsmerter utviklet svingen feber 35-39 grader og lakse-rødt eksantem. CRP 30, ferritin 2027 (referanseområde: 10-291). Illustrasjon: [Mimura T, Shimodaira M, Kibata M, Tsukadaira A, Shirahata K – BMC research notes \(2014\). CC BY-4.0](#)

- Hensikten med konsultasjonen

Artritt og artralgi: Artritt påvises hos 86 – 100 % og er etter feber, nest vanligste symptom. Artritt foreligger ikke nødvendigvis initialt. [Polyartritt eller oligoartritt](#) er ikke migrerende (som ved [revmatisk feber](#)), men ofte symmetrisk og ledsaget av betydelig morgenstivhet. Håndledd, knær og albuer angripes hyppigst ([Geraud-Valentin M, 2014](#)). Til forskjell fra [reumatoid artritt \(RA\)](#) spares ofte fingre og tær bortsett fra tommels CMC og stortå TMP. Noen utvikler ankylose (særlig håndledd og cervikalt), men ikke de første 5 årene av sykdommen. Hvis ankylose rammer CMC eller TMP, ses radiologisk en tiltakende avsmalning av leddspalten, men uten erosjoner.

Eksantem: Utslett ses hos 58 – 87 %. Det mistolkes initialt ofte som viralt utslett. Det er laksefarget eller rosa, flyktig (timer), evt. kun ved feber, sjelden sterk kløe, oftest ikke i ansikt, fotsåler og håndflater. Bad eller gnissing kan utløse utslett ([Köbner fenomen](#)). Andre typer utslett som kan ses, er persisterende utslett (atypical persistent skin eruptions, APSEs) som histologisk kjennetegnes ved fokal parakeratose, spredte nekrotiske keratinocytter i stratum corneum og øvre tredjedel av epidermis ([Rao S, 2022](#)). Andre hudmanifestasjoner er plakk i ansikt, nakke og rygg, lineær pigmentering og trombocytopenisk purpura.



Livstruende komplikasjoner: [Perikarditt](#) med tamponade, [pulmonal arteriell hypertensjon \(PAH\)](#), fulminant hepatitt, [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#), disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), [trombotisk mikroangiopati](#) ([Feist E, 2018](#)).

Kliniske og laboratorie-funn ved adult Stills sykdom (Adaptert etter [Ruscitti P, 2018](#)).

Kliniske kjennetegn	Spesifikasjon	Forekomst
Feber	Høye temperaturer >39 grader med et svingende forløp med normalisering daglig etter maksimalt 4 timer, selv uten medikasjon. Kirkespir-formet feberkurve med de høyeste verdier ved anfall om kvelden. Utgjør ca. 20% av "residiverende høy feber av ukjent årsak".	93-100%
Artritt	Artralgi og artritt, oftest håndledd, knær og ankler. Mildt, transistent vanligst. Kronisk symmetrisk erosiv sykdom forekommer forløp	86-100%
Eksantem	Lakse-rosa farge, makulo-papuløs formasjon kan forekomme. Oftest proksimalt på ekstremiteter og truncus. Oppstår under feberanfall. Ikke vaskulitt	58-87%
Myalgi	Følger oftest feberforløpet	13-84%
Splenomegali	Kombinasjon med lymfeknute-svulster gjør at lymfom må utelukkes som differensialdiagnose	35-79%
Lymfadenopati	Biopsi viser paracortical ekspansjon av immunocytter/blaster. Lymfeknutene er gjerne lokalisert cervikalt og submandibulært	28-74%
Sår hals	Bare litt rødhet observeres ved undersøkelse	27-74%
Lever-manifestasjon	Normalisering uten varig skade er vanligst, men ikterus og fatal leversvikt med er rapportert). Behandling med NSAIDs kan også medføre lever-påvirkning	21-62%
Pleuritt	Også interstitiell lunge-affeksjon er beskrevet	8-53%

Vekttap		5-44%
Perikarditt	Oftest tidlig i sykdomsforløpet, tamponade kan forekomme	6-38%
Abdominal smerte		5-38%
Blodprøver		
Ferritin økt	>5 x øvre referanse-område	69-93%
CRP økt		96-100%
SR økt		87-99%
Neutrofil leukocytose	Hos 80 % (maks. 62 000)	74-97%
Leverenzym økt	Mild-moderat økning	36-74%
Inflammatorisk anemi		18-68%
Livstruende komplikasjoner		
Makrofag aktiveringssyndrom (MAS)	Økt dødelighet (10-41%). Kan trigges av infeksjoner og medikamenter. Høy feber, hepatosplenomegali, ekstremt høy ferritin, økte triglyserider, leverenzym, cytopeni. Lav fibrinogen og relativ lav SR men høy CRP. Typiske funn i benmarg: Hemofagocytose med aktiverte makrofager	15%
Disseminert intravasal koagulasjon (DIC)	Vedvarende feber, purpura. Kan ligne sepsis.	
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	Mikroangiopatisk, hemolytisk anemi, trombocytopeni og multiorgansvikt. ADAMTS13 assosiert	
Lungeblødning (diffus, intra-alveolær)	Dyspne, ny anemi, brystmerter	
Sjeldne: Sentralnervesystem (Psyko-organisk syndrom, afasi, hjernestammeblødning, meningo-encefalopati, aseptisk meningitt, status epilepticus, hørselstap), polynevropati , Guillain-Barré varianter og nefritt.		

Utredning

Anamnesen omfatter familiær disposisjon (første grad slekt) og aktuelle symptomer inklusiv feberforløp (se ovenfor).

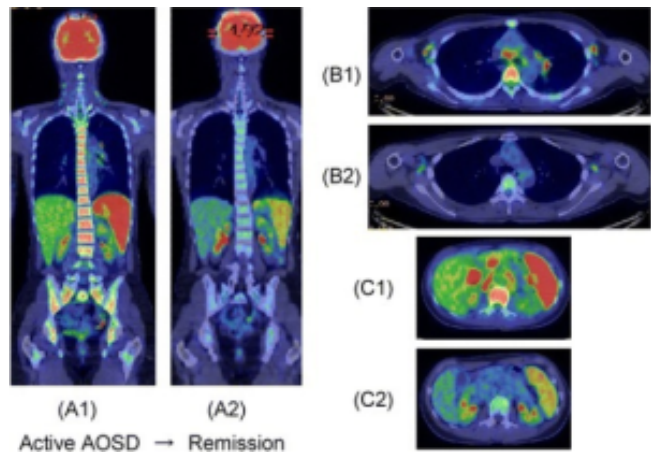
Klinisk undersøkelse vurderer generell status, ledd, hud, svelg, lymfeknuter, hjerte, lunger, lever, milt og temperatur.

Laboratorieundersøkelser. Rutineundersøkelser som kan være aktuelle er CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, ferritin, fibrinogen, triglyserid, IgG, albumin, [anti-CCP](#), [ANA](#), [ANCA](#), urin-stiks.

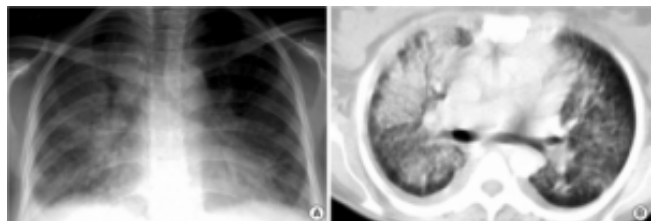
CRP er forhøyet ved aktiv sykdom. Senkningsreaksjon (SR) kan falle ved samtidig [MAS](#). Leukocytose og anemi er ikke uvanlig. [Trombocytose](#) er sjelden, trombocytopeni ses ved [TTP](#) og DIC). Leverenzymene er ofte lett-moderat økt. Ferritin forventes >5x øvre referanseområde ved aktiv sykdom og er skyhøye ved MAS. Fibrinogen er lav ved MAS. Triglyserider stiger ved MAS. Hyper-gammaglobulinemi er vanlig som tegn på inflammasjon. Procalcitonin kan være lett forhøyet fordi TNF-alfa aktiviteten er høy, slik at "cut-off" for procalcitonin bør settes høyere enn vanlig, gjerne til 1,4 ng/ml. Proteinuri ses oftest kun under feberepisoder. Benmargsbiopti er aktuelt ved mistanke om [MAS](#) eller lymfom.

Immunologiske tester. Ingen er spesifikke. Positiv RF hos 4-18 %. Positiv ANA hos 0-11 %. Høy IL-18 ved aktiv sykdom (ikke rutine-test). Vennligst les om [tolkning av laboratorieprøver også i eget kapittel](#).

Bilddiagnostikk. Utredning av Stills sykdom bør omfatte røntgen eller helst CT- thoraks og ultralyd eller CT av abdomen av differensialdiagnostiske årsaker. [PET/CT](#) kan vise økt opptak i lymfeknuter, milt og benmarg og brukes ved feber av ukjent årsak. Ved artritt i tidlig sykdomsfase er røntgen-undersøkelser av liten verdi, mens ultralyd eller MR foretrekkes. Vennligst les generelt om [bilddiagnostikk i eget kapittel](#).



[PET/CT](#) ved adult Stills. Patologisk 18FDG opptak i benmarg, milt og lymfeknuter før behandling (A1, B1, C1) med normalisering under behandling (A2, B2, C2). Illustrasjon PET/CT: [Yamashita H, Kubota K, Mimori A – Arthritis research & therapy \(2014\)](#). CC BY-4.0



[Lungeblødning](#) ved adult Stills sykdom. Illustrasjon røntgen og CT: [Sari I, Birlik M, Binicier O, Akar S, Yilmaz E, Onen F, Akkoc N – Journal of Korean medical science \(2009\)](#). CC BY-NC 3.0

Klassifikasjonskriterier

Yamaguchis kriterier (krever minst 5 kriterier, hvorav to majorkriterier)

Major

1. Feber 39 grader eller mer i minst en uke. Intermitterende.
2. Artritt eller artralgi i minst to uker
3. Makulært eller makulo-papuløst rosafarget utslett (ikke kløende)
4. Leukocytose (minst 10 000/mm³ med minst 80 % neutrofile)

Minor

1. Sår hals / faryngitt
2. Lymfadenopati og/eller splenomegali
3. For høye leverenzymmer
4. Negative tester for RF og ANA

[Yamaguchi M, 1992](#)

Differensialdiagnoser til AOSD

Infeksiøse lidelser: [Borreliose](#), mykoplasma, [virale artritt](#) ([hepatitt](#), herpes, [HIV](#), meslinger, parvovirus B 19, rubella), toksoplasmose, yersinia

Autoinflammatoriske sykdommer: [Familiær Middelhavsfeber](#) (utslett kun distal på underekstremiteter), Hyper-IgD syndrom (lymfeknutesvulst), PFAPA, Tumor Nekrose Faktor Reseptor Assosiert Periodisk syndrom (TRAPS)

Systemiske bindevevssykdommer: [Dermatomyositt](#), [Systemisk lupus \(SLE\)](#).

[GVDH \(avstøtningsreaksjon\)](#)

[Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#)

Malignitet: Angioimmunoblastisk T-celle lymfom. [Lymfom](#)

Medikament-reaksjon: [DRESS \(eosinofili, utslett, feber\)](#)

Andre: [Castleman sykdom](#), [Kikuchi-Fujimoto](#), [Schnitzler syndrom](#), [Sweets/neutrofil dermatose](#), [revmatoid artritt](#), [sarkoidose](#)

Behandling

Før behandlingen påbegynnes, er det viktig å informere pasienten grundig om behandlingens mål og hvordan medikamenter virker. [Pasientinformasjon fra legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan være nyttige ressurser. Etablerte [retningslinjer for behandling](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg, men behandlingen må alltid individualiseres ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) og tilpasses pasientens alder og vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svangerskap eller svangerskapsønske](#). Dersom man velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#), må det tas særskilte hensyn.

Behandlingen av Adult Stills sykdom er rettet mot å dempe inflammasjonen og forhindre komplikasjoner. [Kortikosteroider](#) (prednisolon) har vært den første behandlingen i flere år, men [biologiske legemidler](#), spesielt IL-1 hemmeren anakinra er et alternativ som nå brukes ofte (se nedenfor).

Biologiske legemidler: Teoretisk skal cytokin hemmere rettet mot IL-1 β , IL-6, TNF- α , og IL-18 ha god effekt på inflammasjonen ved adult Stills sykdom. Faktisk er da også førstevalget ved aktiv, typisk sykdom vanligvis IL-1-hemmeren anakinra ([Feist E, 2018](#)) som er et [biologisk legemiddel](#). Canakinumab (IL-1 hemmer med lengre effekt) og IL-6 hemmeren tocilizumab kan være (dyrere) alternativ. Medikamentene forventes å holde sykdommen under kontroll også ved lang tids bruk, slik at annen medikasjon ofte er unødvendig. IL-6 hemmeren tocilizumab (biologisk) er et alternativ til IL-1 hemmer. TNF-hemmere (biologisk) har mindre forventet effekt, men kan være aktuelle når kronisk leddaffeksjon (RA-lignende) foreligger ([Efthimiou P, 2021](#)).

Immunoglobulin: Immunoglobulin intravenøst (2g/kg kroppsvekt fordelt over 3-5 dager) brukes vanligvis ikke med unntak av noen tilfeller med samtidig [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#), ved andre livstruende komplikasjoner eller ved høy sykdomsaktivitet i svangerskap (dersom IL-1 hemmer ikke kan brukes).

Kortikosteroider (Prednisolon 0,5-1,0 mg/kg/dag) har effekt hos ca. 60%, men en rekke bivirkninger må påregnes. Intravenøs metylprednisolon (SoluMedrol) brukes ved alvorlig eksaserbasjon, affeksjon av indre organer og ved tegn på MAS. Respons innen få dager forventes.

csDMARDs. Metotreksat kan brukes som steroid-sparende medikament forutsatt at leversykdom og andre

kontra-indikasjoner er utelukket. Metotreksat er mest aktuelt ved kronisk ledd-affeksjon (RA-lignende form) og doseres som ved [revmatoid artritt \(RA\)](#).

[NSAIDs](#) mislykkes i å kontrollere sykdommen i de aller fleste tilfellene. Symptombehandling med NSAIDs inntil andre medikamenter har effekt er aktuelt, forutsatt at en observerer nøye med tanke på leverenzymstigning, gastrointestinale komplikasjoner og andre bivirkninger ([Rao S, 2022](#)).

Prognose

[AOSD](#) har ulike, individuelle forløp ([Mathieu Gerfaud-Valentin 2014](#)), og prognosen for Adult Stills sykdom er varierende. Med riktig behandling kan de fleste pasientene oppnå symptomfrihet eller god kontroll over sykdommen. Men noen pasienter kan få tilbakefall eller utvikle komplikasjoner. Polyartritt som varer > 6 måneder indikerer kronisk artikulært forløp.

- Monocyklisk systemisk (ca 50%) ([Evensen KJ, 2006](#))
- Polycyklisk systemisk
- Kronisk artikulær ([RA-lignende](#))

Svangerskap og fødsel

De fleste kvinner med adult Stills sykdom er i fertil alder. Dessverre er det begrenset kunnskap om hvordan sykdommen påvirker svangerskap og svangerskapsutfall. Per 2019 var det bare rapportert 49 tilfeller.

[Risikosvangerskap](#). Erfaringer tilsier at gravide med Stills sykdom har en økt risiko for komplikasjoner. Den vanligste komplikasjonen er nedsatt fostervekst (“small for date”), som forekommer hos 46% av tilfellene. For tidlig fødsel rammer 23%. Sykdommen kan blusse opp eller debutere for første gang under svangerskap, ofte i 5. eller 6. måned. Forverring av sykdommen etter fødselen (eksaserbasjon postpartum) er også vanlig. Svangerskap med Adult Stills sykdom regnes derfor som et risikosvangerskap. Oppfølging skjer i spesialisthelsetjenesten, der et tverrfaglig team bestående av revmatolog, fødselslege, jordmor og fastlege samarbeider for å sikre optimal kontroll og behandling. ([De Carolis S, 2019](#)). Vennligst les mer om [svangerskap ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[Italiensk ekspertgruppe \(Colafrancescos S, 2019\)](#)

- Vennligst les [generelt om behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#).

Litteratur

- [Rao S, 2022](#)
- [Efthimiou P, 2021](#)
- [Ruscitti P, 2018](#)
- [Feist E, 2018](#)
- [Mathieu Gerfaud-Valentin 2014](#)
- [Yoo DH, 2019](#)
- [Goda K, 2020 \(MAS\)](#)

39.

URINSYREGIKT, GIKT, URICA (REV 008)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på urinsyregikt

Akutte anfall av monoartritt, oftest blant godt voksne menn. Prevalensen øker med alderen.

Dramatisk debut med sterke smerter i ett ledd, varme og rødhet, oftest i stortås grunnledd (podagra) og spontan remisjon etter 3-10 dager.

Tofi ved kronisk urinsyregikt.

Blodprøve viser oftest forhøyet urinsyre.

Diagnosen sikres ved leddvæske-mikroskopi (typiske krystaller).

Diagnosekoder ICD-10:: M10.0

Prosedurekoder: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#). Leddvæskeundersøkelse i polarisert lys:
[NXFT05](#)

ATC koder: Behandling med: triamcinolon (Lederspan): H02AB08, betametason (Celeston Chronodose).
Anakinra : L04AC03

Læringsmål: REV 008. Revmatologen skal ha kunnskap om differensialdiagnostikk og dif-
ferensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder: de inflammatoriske revmatiske
artrittsykdommene, infeksiøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritter
sekundært til infeksjon, artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god
kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassi-
fisering.

Definisjon

Urinsyregikt er en [krystall-artritt](#) som oppstår når urinsyrekrystaller dannes og samler seg i leddene. Dette kan føre til akutte anfall med smerte, hevelse og rødhet, ofte i stortåen, men kan også forløpe kronisk og mindre dramatisk. En ser da innlagring av urinsyre-tofi subkutant og cyste-lignende, usurer (billett-klipp) i ledd. Podagra er akutt urinsyregikt i stortåens MTP-1.

Urinsyregikt kan diagnostiseres på klinisk grunnlag når det foreligger raskt utviklende [monoartritt](#) med tydelig hevelse og rødhet, ofte med involvering av MTP-1 ledd (stortå). Påvisning av urinsyrekrystaller i leddvæske sikrer diagnosen. Infeksjon ([infeksiøs/septisk artritt](#)), hissig [reaktiv artritt](#) (yngre personer) og [kondrokalsinose / pyrofosfatartritt](#) (eldre) er de nærmeste differensialdiagnosene ([Dalbeth N, 2021](#); [Clebak KT, 2020](#)).

Historikk

Urinsyregikt er en av de eldste sykdommene vi kjenner til hos mennesker, beskrevet av egypterne 2.640 år før Kristus. [Hippokrates](#) i det 5. århundre kalte urinsyregikt i stortåens grunnledd (podagra) de rikes artritt forårsaket av høyt inntak av alkohol og mat.

Kolkisin ble brukt av grekerne for mer enn 2000 år siden, men indikasjonen ble spesifikt beskrevet av legen Alexander av Tralles i år 600 ([Nuki G, 2006](#)).

Urinkrystallene ble beskrevet av Scheele i 1776.

Sir [Archibald Garrod](#) (1857-1936, St. Bartholomew, England) påviste sammenhengen mellom hyperurikemi og urinsyregikt.

Forekomst

Urinsyregikt er en av de vanligste inflammatoriske revmatisk sykdommene og rammer omtrent 3-6% av menn og 1-3% av kvinner i vestlige land ([Dalbeth N, 2016](#)). Risiko for sykdommen er svært avhengig av

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen bygger på..

- Minst en episode med hevelse, smerte eller ømhet i perifert ledd eller bursa
- Høy urinsyre i blod
- Urinsyrekrystaller påvist i ledd eller bursa
- Tofi
- Bildediagnostikk (rtg, ultralyd)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Alkohol
- Diuretika
- Overvekt
- Hypertensjon

Hensikten med konsultasjonen

alder, kjønn og livsstil. Den er sjelden før 20 års alder. En større svensk spørreundersøkelse identifiserte overvekt, lite mosjon og stort alkoholinntak som risikofaktorer ([Dehlin M, 2022](#)).

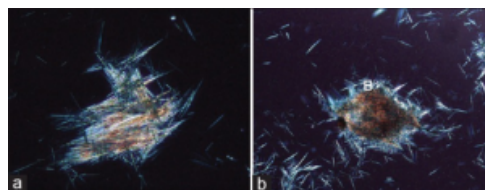
Prevalens. Blant personer over 75 år er prevalensen i Storbritannia 7% hos menn og 4% hos kvinner ([Kuo CF, 2015](#)). I lavere aldergrupper affiseres menn opptil ni ganger hyppigere enn kvinner.

Insidens. Den årlige insidensen er omkring 45-62 per 100.000 og økende de siste tiårene, særlig blant kvinner (doblet fra 1977-1996 og økt med 44% fra 1994-2007). Mulige årsaker er høyere levealder, flere med [kronisk nyresvikt](#), diett-endringer, overvekt og bruk av diuretika. Mulige beskyttende faktorer (som reduserer forekomsten) er planteoljer, fettfrie meieriprodukter, vitamin C og kaffe.

Sykdomsårsak

Inntak, produksjon og sekresjon. Urinsyregikt skyldes at urinsyrekrystaller felles ut i ledd når konsentrasjonen av urinsyre i blodet har nådd et for høyt nivå, noe som klart ert den største risikofaktoren for urinsyregikt ([Zhu Y, 2012](#)). Grensen for løseligheten til urat er omkring 400 micromol/L. Oftest påvises urinsyre (urat) i nivåer over 420 mmol/l eller adskillig høyere i serum. Denne konsentrasjonen er igjen avhengig av produksjon og utskillelse. Urinsyrenivået øker ved tilførsel av purinrik næring, høy endogen produksjon og lav utskillelse via nyrene, hvorav redusert utskillelse via nyrene står for ca. 90% av tilfellene med urinsyregikt.

Kosthold. Næringsmidler som kjøtt, innmat, sjømat og øl er spesielt rike på purin. Øl øker risikoen mer enn vin og sprit. Urinsyre dannes under nedbrytning av DNA. Når DNA spaltes i nukleotider oppstår purinbaser. Disse nedbrytes til hypoxantin og xantin som under påvirkning av enzymet xanthinoksidase danner urinsyre. Oppløseligheten av urinsyre avtar ved dehydrering og med synkende temperatur (distalt i ekstremiteter). Monosodium uratkrystaller deponeres i ledd og initierer en kompleks immunologisk kaskade. Denne innebærer at fagocytterende celler produserer [cytokiner og kemokiner](#) som IL-1, TNF-alfa, IL-6 og IL-8 ([Singh JA, 2011](#)).



Urinsyregikt: Nålfornede krystaller fra tofus. Illustrasjon (krystaller): [Verma S, Bhargav P, Toprani T, Shah V – Indian journal of dermatology \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Overproduksjon. Andre årsaker er overproduksjon av urinsyre ved økt celle-død, særlig under kreftbehandling, hemolyse, [rhabdomyolyse](#), i mindre grad ved [psoriasis](#) og ved ulike inflammatoriske sykdommer. Alkoholisme eller genetisk betingede metabolske lidelser som kan øke urinsyreproduksjonen. Psoriasis medfører økt celledød og gir ofte lett hyperurikemi.

Utskillelse. Omkring 2/3 skilles ut i urin og 1/3 med fæces. I nyrene filtreres 100 % for deretter totalt å bli reabsorbert. Av dette utskilles 50 % for så igjen å bli reabsorbert slik at bare 10 % av den opprinnelige filtrerte urinsyren utskilles i urinen. Prosessen finner sted i proksimale tubuli. Angiotensin II reseptor-antagonister reduserer den initiale reabsorpsjonen, slik at mengden urinsyre som skilles ut i urin økes. Også vitamin-C øker utskillelsen. Diuretika, alkohol, lav-dose acetylsalisylsyre (ASA), ciklosporin og takrolimus derimot hemmer den aktive utskillelsen med nedsatt ekskresjon av urinsyre som resultat.



Akutt urinsyregikt i venstre MTP 1 med smerte, rødhet og hevelse i foten. Foto: PxHere.

Genetikk. Det foreligger en arvelig disposisjon for økt urinsyrenivå og urinsyregikt. Monozygote tvillinger har mer lik urinsyreutskilling enn kontrollpersoner. Arveligheten for utskillelsen er beregnet til 60% ([Emmerson BT, 1992](#)).

Lesch-Nyhans syndrom ([Michal Lesch 1938-2008](#) og [William Nyhan](#) f 1926) er en X-kromosomal recessiv genetisk metabolsk sykdom som påvirker purin-metabolismen. Sykdommen medfører høye nivåer av urinsyre i blodet. Ubehandlet ses nyrestener, nyresvikt, og urinsyregikt ([Bell S, 2016](#)).

Risikofaktorer for urinsyregikt ([Hainer BL, 2014](#))

Risikofaktorer	doser	Relativ risiko (95% konfidensintervall)
Diuretika bruk*	—	3.37 (2.75 to 4.12)
Alkohol inntak	≥ 50 g per dag vs. ingen	2.53 (1.73 to 3.70)
Øl	≥ 2 glass per dag vs. ingen	2.51 (1.77 to 3.55)
Brennevin	≥ 2 drinker per dag vs. ingen	1.60 (1.19 to 2.16)
Vin	≥ 2 glass per dag vs. ingen	1.05 (0.64 to 1.72)
Hypertensjon	—	2.31 (1.96 to 2.72)
Body mass index (BMD)	≥ 30 kg per m ² ved 21 års alder	2.14 (1.37 to 3.32)
Sukkerholdige drikkevarer/brus	≥ 2 glass per dag vs. ingen	1.85 (1.08 to 3.16)
Fruktose inntak	Høyest vs. lavest kvintil	1.81 (1.31, 2.50)
Sjømat inntak	Høyest vs. lavest kvintil	1.51 (1.17, 1.95)
Kjøtt konsum	Høyest vs. lavest kvintil	1.41 (1.07, 1.86)
Vitamin C inntak	≥ 1,500 mg vs. < 250 mg per dag	0.55 (0.38, 0.80)
Kaffe konsum	≥ 6 kopper per dag vs. ingen	0.41 (0.19, 0.88)
*justert for alder		

Symptomer

Akutt artritt. Meget smertefull hevelse, oftest begrenset til ett ledd (**monoartritt**), ofte ledsaget av varme (calor) over leddet og noe rødhet. MTP-1 er vanligste affiserte ledd (ca. 60%), men urinsyregikt ses også i øvrige MTP ledd (i føtter), ankler (ca. 40%), knær, håndledd og albue-ledd. Noen pasienter har oligo- eller polyartikulær affeksjon og sykdommen har affinitet for artrose-ledd.



67 år gammel mann med ubehandlet urinsyregikt i 8 år. Uvanlig store urinsyre-tofi på fingrene. Illustrasjon: Aradoini N, Talbi S, Berrada K, Abourazzak FZ, Harzy T – The Pan African medical journal (2015). CC BY-2.0

Anfallene når vanligvis maksimal intensitet innen 24 timer og klinger av innen 1-2 uker. Krystallene kan avleires i brusk (øret) og underhud i form av urinsyre-tofi (**Clebak KT, 2020; Dalbeth N, 2021**).

Urinsyre-tofi kjennetegner kronisk urinsyregikt. Tofi gjenkjennes ved gul-hvit, kalklignende knuter som skinner gjennom huden. Typiske lokalisasjoner er øret, olecranon bursa og fingerpulpa. Tofi kan også lagres i andre områder, slik som i vertebra, hud og bløtdeler. Disse kan palperes eller vises ved bildediagnostikk. I noen tilfeller kan funnene mistolkes som metastaser fra kreft (**Thompson JW, 2021**).

Utredning

Målet med utredningen er å stille en korrekt diagnose og velge riktig behandling for å lindre symptomer og forhindre komplikasjoner. Utredningen legger først vekt på anamnesen og det kliniske sykdomsbilde. Dernest er laboratorieprøver og spesielt leddvæskeundersøkelse viktig (**Qaseem A, 2016**). Diagnosen urinsyregikt skal ikke stilles utelukkende på bakgrunn av høy urinsyre i blodet.

Anamnesen kartlegger aktuelle symptomer og forløp, inkludert tidligere episoder og disponerende faktorer som nyresvikt, høyt alkoholforbruk, ugunstig ernæring, disponerende medikasjon, kombinert med klinisk undersøkelse gir oftest en sterk mistanke om urinsyregikt.

Klinisk Undersøkes angrepne ledd, brusk, bursa, sener og subcutane strukturer (tofi). Det gjøres også en generell undersøkelse med organstatus.

Laboratorieprøver omfatter CRP, SR, celletellinger, elektrolytter, lever- og nyrefunksjonsprøver og urinsyre i blodprøver. Urinen kan undersøkes for utskillelse av urinsyre, særlig blant unge pasienter. Dette for å skille overproduksjon med høy utskillelse (>800mg/døgn) fra tilfeller med redusert utskillelse / retensjon av urinsyre i blodet, noe som har behandlingsmessig betydning.

Mikroskopi av leddvæske med påvisning av krystaller i leddvæske ved mikroskopi i polarisert lys eller fasekontrast-mikroskopi sikrer diagnosen.

Bilddiagnostikk. Røntgenbilder eller CT kan påvise runde erosjoner (“billett-klipp”). I alvorlige tilfeller kan destruktive leddforandringer ses. Krystall-avleiringer kan også vises ved [ultralydundersøkelse](#) (dobbelte kontur, tofi, “snøstorm”), men sensitiviteten er noe lav ([Ogdie A, 2017](#); [Zhang Q, 2018](#)).

[Spektroskopi og Dual Energy CT \(DECT\)](#) er en mer ressurskrevende metode som kan brukes i spesielle tilfeller ([Chou H, 2017](#)).

Komorbiditet. Ved påvisning av urinsyregikt, bør en alltid vurdere om komorbiditet som [nyresvikt](#), [hjertesvikt](#), [hypertensjon](#), [diabetes](#) eller [hyperlipidemi](#) foreligger ([Clebak KT, 2020](#)).

Klassifikasjonskriterier (ACR/EULAR)

1. Obligatorisk: Minst en episode med hevelse, smerte eller ømhet i perifert ledd eller bursa.
2. Hvis leddvæske viser urinsyrekrystaller i ledd eller bursa er diagnosen sikker.
3. Kliniske kriterier:

	<u>Spesifikke funn</u>	<u>Poeng (maksimal sum= 23)</u>
Leddaffeksjon i aktuell sykehistorie	Ankel eller forfot, utenom MTP-1	1
	Stortå grunnledd (MTP-1)	2
	a) Erythem over leddet	
Kliniske kjennetegn	b) Svært smertefullt ved berøring og trykk	3 (maksimalt: a+b+c)
	c) Store vansker med å gå p.g.a. leddaffeksjonen	
Tidsforløp ved anfall (anamnestisk, uansett behandling)	a) Maks smerte innen 24 timer. b) Tilbakegang innen 2 uker. c) Fullstendig symptomfrihet mellom episodene.	1 (minst to funn (a-c) ved en episode).
		2 (minst to funn (a-c) ved flere episoder)
Urinsyre-tofi	Påvist	4
Urinsyrenivå mellom anfall	< 240 $\mu\text{mol/l}$	-4
	360 – < 480 $\mu\text{mol/l}$	2
	480 – < 600 $\mu\text{mol/l}$	3
	$\geq 600 \mu\text{mol/l}$	4
Uratkrystaller i leddvæske	Ingen	-2
Bilddiagnostikk	Ultralyd eller DECT med positivt funn	4
Røntgenbilde	Typisk erosjon	4

[Neogi T, Ann Rheum dis 2015\)](#)

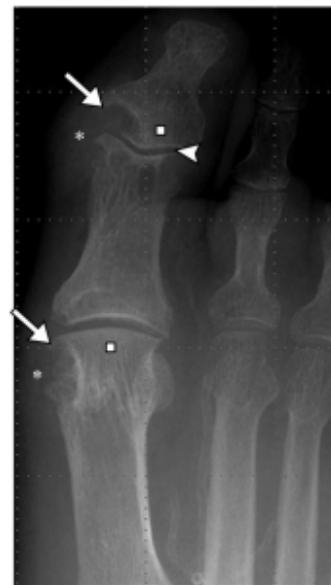
Kalkulator for klassifisering (University of Aukland)

- [Lenke til side med urinsyregikt- kalkulator](#)

Differensialdiagnoser

Til tross for at urinsyregikt er en relativt vanlig og klassisk artritt-sykdom blir den ofte feildiagnostisert.

- [Artrose](#) i stortå (hallux valgus, hallux rigidus)
- [Erysipelas](#)
- [Erythema nodosum](#). Kan medføre betydelig erythem og økt varme over ankler for eksempel ved [sarkoidose](#) /Løfgrens syndrom.
- [Infeksiøs \(septisk\) artritt](#). Smerte, rødhet og hevelse i ledd er viktig å utelukke. I sjeldne tilfeller forekommer infeksiøs artritt og urinsyregikt samtidig.
- [Oksalsyre-/oxalose artropati](#) ses ved dialyse over er lang tid.
- [Metastaser](#). Urinsyretofi kan i noen tilfeller mistolkes som metastaser fra kreft ([Thompson JW, 2021](#)).
- Nekrotiserende fasciitt/bakteriell cellulitt
- [Psoriasisartritt](#)
- [Pyrofosfat-artritt \(kondrokalsinose\)](#). Angriper eldre personer forløpe svært likt (pseudogikt) og begge responderer like godt på [NSAIDs](#). Påvisning av [pyrofosfatkrystaller i leddvæsken](#) og normalt urinsyre-nivå i blodet skiller fra urinsyregikt (urat-krystaller).
- [Reaktiv artritt](#). Kan også forløpe hissig og med hissig artritt.
- [Sarkoidose](#)
- [Traume](#). Røntgen-undersøkelse kan være nødvendig for å utelukke fraktur.



Urinsyregikt med "billett-klipp" usurer i ledd på røntgenbilde. Illustrasjon: [Girish G, Melville DM, Kaeley GS, Brandon CJ, Goyal JR, Jacobson JA, Jamadar DA – Arthritis \(2013\). CC BY 3.0](#)

Behandling

Før behandlingen er det viktig å informere pasienten om hensikten med behandlingen og hvorledes medikamenter virker. [Pasientinformasjon fra legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan gjerne brukes. [Retningslinjer for behandling](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg. I tillegg gjøres individuell vurdering ([tilpasset legemiddelbehandling](#)) i forhold til alder, vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svangerskap eller svangerskaps-ønske](#). Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) tas også spesielle hensyn.

Behandlingsmål. Urinsyregikt kan behandles effektivt, men i praksis er det likevel vanskelig ([Fisher MC,](#)

2017). Ved behandlingsstart bør en sette konkrete mål for hva en ønsker å oppnå med behandlingen (“treat to target”) ([Khanna D, 2012](#)). Det vanlig tilstrebe nær normale urinsyre/urat-nivåer i blodet: $<360 \mu\text{mol/l}$ eller $<300 \mu\text{mol/L}$ ved tofi. og fravær av nye anfall. Risikofaktorer som fedme, uheldig kosthold (purinrikt kjøtt, sjømat) og mye alkohol må reduseres.

Ved akutt anfall er det en fordel å komme raskt i gang (innen 24 timer) med behandlingen. Behandlingsvarigheten er 7-10 dager. Det finnes ulike behandlingsalternativer ([Abishek A, 2017](#)):

1. Is-pakninger eller annen nedkjøling og hvile supplerer medikamentelle tiltak.
2. Medikamenter i akutt fase:
 1. Alternativ: Alle typer **NSAIDs** har omtrent lik effekt og er ofte første-valget. Etorikoksib (Arcoxia) tabletter 120mg x 1 eller naproksen tabletter (500mg x 2) så lenge det er behov, eller 1-2 dager etter anfallet er over er vanlige valg. Vær oppmerksom på at NSAIDs har økt bivirknings-risiko hos eldre og ved nyre-, mage-tarm eller hjerte-kar sykdommer.
 2. Alternativ: **Glukokortikoid**, oftest **Prednisolon** tabletter (vanlig dose er 30mg/dag i 3-5 dager).
 3. Alternativ: **Kolkisin** tabletter, første dag gis initialt 1mg (2 tabletter a 0,5mg), deretter 0,5 mg (1 tablett) en time senere. Noen påfølgende dager med 0,5mg x 2-3 er vanligvis tilstrekkelig.
 4. Alternativ: I noen tilfeller installeres **triamcinolon (Lederspan)** direkte i leddet med tilstrekkelig effekt.
 5. Alternativ: I vanskelige tilfeller benyttes **biologisk legemiddel** i form av **canakinumab (Ilaris)** eller **anakinra (Kineret)**. En injeksjon anakinra daglig over tre påfølgende dager pleier å være tilstrekkelig. [Behandling utenfor godkjent indikasjon](#) krever ekstra oppmerksomhet. [Pasientinformasjon fra NRF/Legeforeningen](#).

Forebyggende medikasjon. Hos pasienter med hyppige anfall (> 2 per år), svært høye mengder urinsyre i blodet ($> 800 \text{ mmol/l}$), tofi eller tegn til nyresvikt vil man på sikt forsøke å redusere mengden urinsyre i blodet. Behandlings-målet er fravær av nye anfall og urinsyrenivå i blodet på 300-360 mmol/l. Det er vanligvis ikke behov for slik medikasjon ved asymptomatisk hyperurikemi eller anfall sjeldnere enn en gang årlig etter amerikanske anbefalinger ([Kannah D, 2012](#)).

Asymptomatiske. Det er ikke enighet om nytten av å medikamentelt senke nivået av serum urinsyre hos asymptomatiske pasienter med hyperurikemi ([Petreski T, 2020](#)). Kosthold- og livsstil bør uansett tilpasses. Svært høye verdier (>850 mmol/l) har vært antatt å disponere for nye urinsyregikt-anfall, men tilstrekkelig dokumentasjon for dette mangler. Risikofaktorer for utvikling av arthritus urica hos slike pasienter er økende verdier for serum urinsyre, vedvarende alkohol-konsumpsjon og behandling med diuretika.

Allopurinol: Dersom det ikke er kontraindikasjoner, er allopurinol 200-300 mg oftest benyttet. Historisk har en initiert behandlingen ca. to uker etter et anfall er overstått.

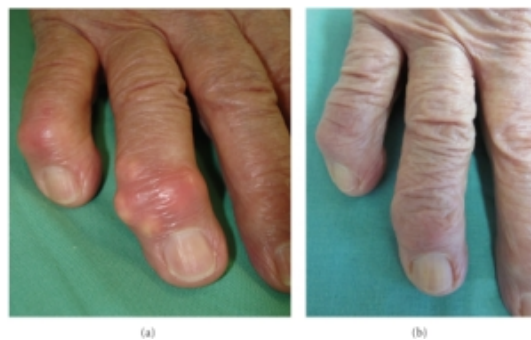
Nyere data viser imidlertid at oppstart under et anfall kan være fordelaktig ([Hill EM, 2015](#); [Taylor TH, 2012](#)). En kan begynne forsiktig med en lav dose, for eksempel 50-100mg/dag, fordi enkelte få hypersensitivitets-reaksjoner. Allopurinol hemmer dannelsen av urinsyre (hemmer xanthine oxidase) i purin-metabolismen. I oppfølgingen bør celletellinger gjøres (leukopeni) og nyre- og leverfunksjon overvåkes. [Pasientinformasjon er tilgjengelig fra Revmatologisk forening/Legeforeningen.](#)

Febuksostat: Hemmer også xantin oksidase og er et alternativ for eksempel ved nyresvikt eller intoleranse for allopurinol. Febuksostat skal imidlertid ikke brukes ved alvorlig kardiovaskulær sykdom. [Pasientinformasjon er tilgjengelig fra Revmatologisk forening/Legeforeningen.](#)

Probecid: Probecid øker utskillelsen av urinsyre gjennom nyrene (hemmer den tubulære reabsorpsjonen). Doseringsforslag er tabl. 250 mg x 2 første uke, deretter 1000-1500 mg per døgn. Ved nyresten som består av urinsyrekrystaller må enten urinen alkaliseres (med Natron og PH-kontroller) eller en velger et annet preparat. [Pasientinformasjon fra NRF/Legeforeningen.](#)

Lesinurad: Behandlingsforslag er tabl. 200 mg x 1 som hemmer urinsyre reabsorpsjon i nyretubuli slik at urinsyre skilles ut i økte mengder. Lesinurad kan kombineses med allopurinol eller febuksostat når monoterapi med disse ikke er tilstrekkelig. [Pasientinformasjon fra NRF/Legeforeningen.](#)

Varighet av urinsyre-senkende behandling er generelt tre måneder etter at behandlingsmålet er nådd hos pasienter uten urinsyre-tofi og seks måneder etter oppnådd behandlingsmål ved tofi. Oppfølging hver 6. måned med kontroll av urinsyre-nivå er aktuelt, også etter at behandlingsmålet er nådd ([ACR: Khanna D, 2012](#)).



Urinsyregikt, kronisk med tofi. Før (a) og etter 10 måneders behandling med febuxostat (allopurinol var kontraindisert). [Tausche AK, Wunderlich C, Aringer M – Case reports in medicine \(2011\). CC BY-3.0 DEED](#)

Prognose

Prognosen for urinsyregikt varierer fra person til person. For de fleste er urinsyregikt en håndterbar tilstand med riktig behandling.

De fleste pasientene får bare noen få anfall av urinsyregikt i løpet av livet, og disse kan håndteres effektivt med medikamenter som beskrevet i tidligere seksjoner. Andre pasienter kan ha behov for langvarig eller kontinuerlig behandling på grunn av betydelig forhøyet urinsyrenivå (hyperurikemi). En liten gruppe pasienter utvikler kronisk urinsyregikt, preget av hyppige anfall og dannelse av urinsyrekrystaller i ledd og annet vev (tofi).

- Pasienter med urinsyregikt har økt risiko for å utvikle [kardiovaskulær sykdom](#) som myokardinfarkt og hjerneslag ([Disveld IJM, 2018](#)).
- Det er også en sammenheng mellom hyperurikemi og urinsyregikt og for tidlig død, selv hos personer uten andre kjente risikofaktorer for av kardiovaskulær sykdom ([Lottmann K, 2012](#)).

Det er viktig å være klar over at oppstart av urinsyresenkende medikamenter kan utløse et nytt anfall av urinsyregikt hos ca. en av tre pasienter ([Schumacher HR Jr, 2008](#)). Risikoen for dette kan reduseres ved å ta et NSAID (betennelsesdempende smertestillende) i kombinasjon med urinsyresenkende medikament i starten av behandlingen.

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR 2023: Mandl P, 2024](#) (Bilddiagnostikk og diagnostisering)

[EULAR: Richette P, 2020](#) (diagnostisering)

[EULAR: Richette P, 2016](#) (behandling)

[ACR: Khanna D, 2012](#) (del1 utredning)

[ACR: Khanna D, 2012](#) (del 2: behandling)

[Britiske: Hui M, 2017](#)

[Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#)

- Vennligst les [generelt om behandlingsretningslinjer i eget kapittel](#).

Litteratur

[Fernando A, 2024](#)

[Dalbeth N, 2021](#)

[Abishek A, 2017](#)

[Robinson PC, 2016](#)

[Gliozzi M, 2015](#) (behandling)

[MacFarlane LA, 2014](#)

[Becker MA, 2009](#)

[Uhlig T, Tidsskr nor legefors, 2016](#)

[Lianes O, Tidsskr nor legefors 2020](#)

40.

VIRALE, VIRUSARTRITT (REV 008)

Viral artritt

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på virale artritter

Akutt smertefull, polyartikulær debut og selv-begrensende forløp hos de fleste.

Parvovirus, hepatitt B, hepatitt C, Epstein-Barr virus og alphavirus inklusiv chikungunya i eksotiske strøk virus er vanligst.

Diagnosekoder ICD-10: [M.01.5 \(Artritt ved virussykdommer\)](#). [M01.4 \(Artritt ved rubella\)](#)

[Læringsmål REV 008](#). Revmatologen skal ha kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder: de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksiøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritter sekundært til infeksjon, artritter ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

Definisjon

Virusartritt er en type leddbetennelse forårsaket av virusinfeksjon. Selv om virus står for kun ca. 1 % av alle akutte [artritter](#), er det viktig å vurdere denne differensialdiagnosen ved utredning av akutt leddbetennelse. De vanligste virusene som forårsaker virusartritt er parvovirus B19, [hepatitt B og C](#), [HIV](#). I eksotiske strøk kan ulike alfavirus, inkludert chikungunya, være aktuelle. Rubella er en sjelden årsak i områder med god vaksinedekning.

Epidemiologi

Viral artritt antas å forårsake ca. 1% av alle akutte artritter, men gode epidemiologisk data mangler ([Marks M, 2016](#)). Forekomsten varierer geografisk og avhenger av utbrudd av ulike virus. Virusartritt er mer vanlig hos voksne enn hos barn.

Rutine-vaksinasjon mot rubella og kuma har redusert relatert virusartritt, mens lokale utbrudd av andre virus forårsaker varierende økning av artritt. Eksempler er sindbis virus i Finland ([Kurkela S, Manni T, 2005](#)) og chikungunya (CHIKV) i Italia ([Moro ML, Grilli E, 2012](#)). Virale artritter er mye vanligere blant voksne enn barn.

Patogenese

En kjenner ikke patogenesen i detalj, men virus kan invadere leddene direkte, medføre produksjon av immunkomplekser og utløse en kronisk [inflammasjon](#) ([Rulli NE, 2007](#)).

Symptomer, diagnose og etiologi

Virusartritt er ikke en klassisk [infeksiøse/septisk artritt](#), der bakterier påvises i leddet, men er differensialdiagnoser som bør vurderes ved alle akutte [artralgi og artritt](#).

Vanligst er artritt og artralgi sammen med influensa-lignende symptomer. Noen har også systemiske manifestasjoner på virus-infeksjon, slik som viralt [eksantem](#), [feber](#) og [lymfadenopati](#) ([Marks M, 2016](#)).



Pasient med invalidiserende artritt i fingre, håndledd, albuer, skuldre, knær og ankler forårsaket av chikungunya virus i India. [Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, Kumar DP – Indian journal of dermatology \(2010\). CC BY-2.0 DEED](#)

Symptomer. Symptomene varierer avhengig av hvilket virus som forårsaker infeksjonen. Felles for de fleste virusartritter er en episode med selvbegrensende, symmetrisk [polyartritt eller artralgi](#). Monoartritt er uvanlig. [Feber](#), [eksem](#) og [lymfadenopati](#) er også vanlige symptomer.

Anamnesen bør avklare tidspunkt for sykdomsdebut, ev. forutgående [infeksjoner](#), familiær disposisjon for revmatisk sykdom, ledsagende symptomer fra ledd, hud og indre organer, samt feberforløp.

Klinisk undersøkelse inkluderer generell status og systematisk leddundersøkelse, samt vurdering av hud og slimhinner.

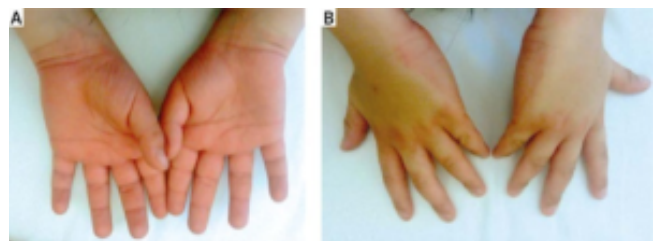
Blodprøver omfatter tester for [antinukleære antistoff \(ANA\)](#), [anti-citrullinerte protein antistoff \(ACPA/anti-CCP\)](#) av differensialdiagnostiske grunner. Svake, uspesifikke utslag forekommer. Ved mistanke om viral artritt bør det tas serum-tester direkte mot aktuelle virus. Disse velges på bakgrunn av anamnesticke, kliniske og epidemiologiske data hos den enkelte pasient. Generelt vil IgM antistoff stige ved akutt infeksjon, mens IgG overtar etter få uker. Vanligvis lykkes det ikke å påvise virus direkte (PCR-undersøkelse) i leddvæske.

Bilddiagnostikk som ultralyd eller MR av ledd og røntgen eller CT av brystkassen kan være aktuelt.

Differensialdiagnoser: I sjeldne tilfeller kan virusartritt etterligne kroniske revmatiske sykdommer som [revmatoid artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) eller [vaskulitt](#). Utsalg i [ANA](#) og [revmafaktorer](#) kan bidra til dette, selv om disse utslagene vanligvis er lave og forbigående. Enkelte virus som chikungunya (se nedenfor), kan forårsake mer kronisk artritt, men varighet utover 6-12 uker er uvanlig ([Tiwari V, 2023](#)).

Ulike virus som kan forårsake artritt

Parvovirus. Et lite enkeltkjedet DNA-virus som hos barn forårsaker den femte barnesykdom (erythema infectiosum). Barn infiseres ofte, men utvikler sjelden artritt. Parvovirus-infeksjon kan gi utslag i ANA, RF, anti-mitokondrie-antistoff, glatt muskelcelleantistoff og parietalcelle-antistoff i blodet. Inkubasjonstiden er en uke etter intranasal inokulasjon. Viremi opptrer sykdommens 4.-12. dag (influenza-symptomer). I løpet av sykdoms-



Parvovirus. Skarpt begrenset "hanske og sokke fenomen". 4 år gammel gutt med 2-3 dager feber og kløende eksem. Illustrasjon: [Scaparrotta A, Rossi N, Attanasi M, Petrosino MI, Di Pillo S, Chiarelli F - Archives of medical science : AMS \(2015\). CC BY-NC-ND 3.0.](#)

uke 2 utvikles IgM antistoffer som persisterer i 2-3 måneder. I tredje sykdoms-uke kan IgG antistoffer påvises. Flest kvinner (35 : 3) angripes. De smittes gjerne av barn med den femte barnesykdom i løpet av årets første 6 måneder. Gjennomsnittlig debutalder er 28 år. Utslettet kan mangle eller være flyktig. Evt. retikulært mønster og erythematøse plakk i hanske-distribusjon på hender med lett deskvamasjon. Uvanlige hudlesjoner er purpura og vesiko-pustler. Ofte polyartritt. Feber, lymfadenopati, hepatosplenomegali og serositt sees ikke sjelden. Affeksjon av nyrer og sentralnervesystem kan inntreffe. Cytopeni hos opp mot 70 %. Både anti-ds DNA, anti-Sm antistoff og hypokomplementemi forekommer. Tilstanden er ofte lang-

varig, og overgang i [RA](#) og [SLE](#) er beskrevet. Likeledes kronisk tretthetssyndrom. Ved persisterende artritt er det rapportert effekt av både TNF α -hemmere ([biologisk legemiddel](#)) og i.v. gamma-globulin (Oktagam) ([Gran JT Scand J Rheum 1995](#); [Colmegna I, 2009](#)).

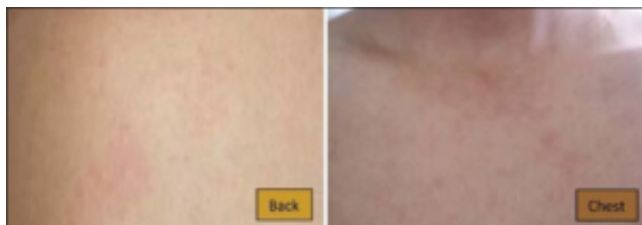
[Epstein Barr virus \(EBV\)](#). EBV viral artritt ses spesielt blant immunsupprimerte pasienter som bruker [kortikosteroider](#), [DMARDs](#), [JAK hemmere](#), [biologiske legemidler](#) og særlig kombinasjoner av disse. Artralgi er vanligst, men sjeldne tilfeller med hevelse i store ledd er også rapportert. Høy infeksjonsrate gjør at EBV antistoff er vanlige i befolkningen, slik at stabile IgG antistoff-titere er av liten diagnostisk betydning.

[Hepatitt B](#). Hepatitt B forløper ofte asymptomatisk eller med påfallende utmattelse. Akutte symptomer med forbigående artritt i håndledd, knær, ankler og fingre kan ligne debut av [revmatoid artritt \(RA\)](#) / ["tidlig RA"](#)). Imidlertid er ofte Hepatitt-B assosiert med utslett og artritten går tilbake ved debut av ikterus ([Calabrese LH, 2005](#)). Positiv HBsAg, høye leverenzymmer / transaminaser og IgM anti-HBc antistoff hos en pasient med nylig debut av polyartritt kan være diagnostisk.

[Hepatitt C](#). Hepatitt C forløper ofte asymptomatisk. Akutt debut kan likevel være med kvalme og abdominale smerter. Omtrent 80% utvikler kronisk sykdom som også medfører lite eller milde symptomer. Polyartritt ses hos 20% med kronisk hepatitt C. Den kan ligne RA, men er ikke destruktiv selv om utslag i RF ikke er sjelden. Kryoglobulinemi kan forårsake vaskulitt ([kryoglobulinemi-syndrom](#)) og langvarig sykdom medfører ofte sicca-fenomener som kan feiltolkes som [Sjögrens syndrom](#).

[HIV](#). Kan gi ulike revmatiske symptomer. Vennligst se [egget kapittel om HIV og revmatiske symptomer](#)

[Rubella](#). Medfører røde hunder (rubella-infeksjon) hos ikke-[vaksinerte](#). Revmatologisk ses [ledsmerter og polyartritt](#) i små-ledd, oftest hos kvinner. Debut er med klassisk makulopapulært eksem i ansikt som spres til truncus, hender og føtter utenom håndflater og fotsåler. Tydelig [hovne lymfeknuter](#) på halsen og opp mot hodet forventes. Både infeksjonen og rubella-vaksine er assosiert med artritt som ses hos 30-50% av jenter/kvinner og 6% av gutter/menn ([Smith C, 1987](#)). Artritten ligner [revmatisk feber](#), fingerledd, håndledd og knær affiseres vanligst. [Artralgi](#) (uten artritt) og periartikulær inflammasjon er også vanlig. Artritt oppstår oftest samme uken, men i forkant av utslettet og varer i inntil to uker.



Rubella (røde hunder eksantem) fra et utbrudd i India i 2006. Illustrasjon: [Gupta SN, Gupta N, Gupta S – Journal of family medicine and primary care \(2013 Oct-Dec\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

[Eksotiske/Sjeldne virus](#)

[Alfa-virus fra familien Togavirus](#)

- **Chikungunya** (Øst-Afrika, Indiske hav) (betyr “to walk bent over”): akutt innsettende, influensalignende sykdomsbilde først, deretter utslett, alvorlig artralgi, artritt, hepatitt, myalgi. Polyartritt kan vare i måneder. Smittes ved bitt av infiserte moskitoer.
- **O’nyong-nyong feber** (Øst-Afrika): feber, symmetrisk artralgi, lymfadenopati, generalisert utslett. Evt. smerter i dyne og bryst. Smittes ved infiserte moskitoer. Et [togavirus](#) beslektet med chikungunya.
- **Ross River feber** (Oceania med Australia, Papua New-Guinea, Solomon øyene): akutt innsettende. Symmetrisk artralgi/artritt, feber, utslett, myalgi, fatigue hos 90%, sår hals. Moskito-smitte.
- **Mayaro-feber** (Sør-Amerika): feber, frysninger, hodepine, myalgi, artralgi som kan persistere i opptil 2 måneder, utslett, lymfeknutesvulst i lysker, svimmelhet. Smittes av moskitoer. Inkubasjonstid 1-2 uker.
- **Sindbis** (også i Europa, for eks. Ockelbos sykdom i Sverige, Pogostas sykdom i Finland, Karelsk feber i Russ-land, i Norge også beskrevet under betegnelsen “Bærplukkeryken”). Feber (> 20%), ikke kløende utslett (88%), artralgi (93%), artritt, parestesier, varer som oftest en uke. Hos 20% kan led-dplagene persistere over flere år.
- **Barmah Forest Virus** (Australia): klinikk som for Ross River.



Chikungunya med feber, tenosynovitt og polyartritt. Illustrasjon: [Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, Kumar DP – Indian journal of dermatology \(2010\)](#). CC BY-2.0

Virus-artritt. Klinisk presentasjon (adaptert etter [Holland R, 2013](#))

<u>Virus</u>	<u>Forekomst av artritt</u>	<u>Typiske symptomer</u>	<u>Sannsynlighet for artritt</u>	<u>Varighet av artritt</u>	<u>Kommentarer</u>	<u>Diagnose</u>
EBV (Epstein Barr)	Veldig sjelden	Faryngitt, cervical lymfopati, feber, mononukleose	Veldig lav	dager	Ofte myalgi ved akutt infeksjon	“M EB EL Di tas Str AS
Herpes	Veldig sjelden	CMV-monomukleose-symptomer. Vannkopper. Herpes simpleks med mukosa-infeksjon	veldig lav	–	Sjelden artritt. Spesifikk behandling for noen non-artikulære manifestasjoner	PC inf
Adenovirus og enterovirus	Veldig sjelden	Øvre luftveier. Gastrointestinalt. Konjunktivitt.	Veldig lav	–	–	PC agg Ser typ sek An luf
Parvovirus B19	Høy	Viralt eksantem hos barn. Artritt/artralgi med feber blant voksne	Høy	Dager, men kan være langvarig	RA-lignende sykdomsbilde er beskrevet	B1 blo
Hepatitt A	Lav	Influensa-lignende med påfølgende ikterus	Lav	Dager	Artralgi er vanligere enn alvorlig RA	An 6 n
<u>Hepatitt B</u>	Moderat	Utmattelse. Eksantem. Ikterus	Moderat	Dager-uker	Akutt artritt-debut. Artritt forutgår ikterus.	HE HE
<u>Hepatitt C</u>	Moderat	Utmattelse. Ikterus. Ved assosiert kryoglobulinemi kan vaskulitt forekomme	Moderat	Uker-måneder ved kronisk sykdom	Vedvarende artralgi (20%). Sikker artritt (2-5%)	an HO Kr Ko
<u>HIV</u>	Lav	Akutte mononukleose-lignende symptomer	Lav	–	Artritt og artralgi under akutt infeksjon.	an HI
Kusma. Parotitt-virus (paramyxoviridae)	Veldig sjelden	Parotitt og lymfadenopati	Veldig lav	Uker	–	Sp tes
Rubella-virus (RUBV) (Røde hunder)	Høy	Akutt makulopapulært utslett med utsparing av håndflater og fotsåler	Høy	Uker	Kan også oppstå relatert til rubella-vaksinasjon	Ig Ge sek

Behandling

Behandlingen av virusartritt avhenger av det spesifikke viruset som forårsaker infeksjonen. I de fleste tilfeller er behandlingen symptomatisk og rettet mot å lindre smerter og betennelse. Antivirale legemidler kan være aktuelle i noen tilfeller.

Litteratur

- [deClercq E, 2024](#) (antiviral behandling, oversikt)
- [Tiwari V, 2023](#)
- [Holland R, 2013](#)
- [Marks M, 2016](#)
- [Laine. Rheumatology 2000](#)
- [Toivanen. Curr Opin Rheum 2008](#)
- [Hoddevik. Tidsskr Nor Legeforen 1983; 15: 28-9](#)

PART III

BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 021-033)

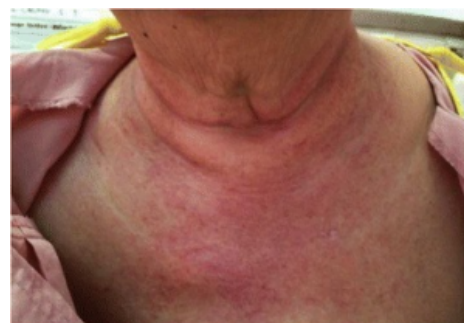
Helsedirektoratets læringsmål (Inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer)

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

REV 021

Ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder:

- [SLE](#)
- [Antifosfolipidsyndrom](#)
- [Sjögrens syndrom](#)
- [MCTD](#)
- [Systemisk sklerose](#)
- [Inflammatoriske myopati](#)



Dermatomyositt. Illustrasjon: Ng YR, Ho CD, Ng WL, Tan SM – Surgical case reports (2015). CC BY 4.0

REV 022 Symptomer og kliniske sykdomsbilder

Ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

REV 023 Utredning, diagnostisering og differensialdiagnoser

- Selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

REV 024 Undersøkelse av organer

- Beherske målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av organer relevant for bindevevssykdommer.

REV 025 Blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver

- Ha god kunnskap om metodene og tolkning av blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver relatert til inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[REV 026 Kapillærmikroskopi \(P\)](#)

- Beherske utførelse og tolkning av funn ved kapillærmikroskopi.
Utdypende tekst Det vises til prosedyre. Minimum 50 prosedyrer er anbefalt.

[REV 027 Urinmikroskopi – nefrittsediment](#)

- Beherske urinmikroskopi og selvstendig kunne gjenkjenne et nefrittsediment og tolke funn i lys av sykehistorie og klinisk undersøkelse.

[REV 028 Ultralydundersøkelse – fysikk, teknikk og innstillinger](#)

- Ha kunnskap om fysikk, grunnleggende teknikk og innstillinger ved ultralydundersøkelse, herunder av kar, ledd og store spyttkjertler.

[REV 029 Akutte tilstander](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

[REV 030 Organmanifestasjoner ved Systemiske Bindevevssykdommer](#)

- Ha god kunnskap om organmanifestasjoner ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[REV 031 Behandling: Initiering og oppfølging ved Systemiske Bindevevssykdommer](#)

- Selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

[REV 032 Nyoppståtte bindevevssykdommer](#)

- Selvstendig kunne starte behandling, planlegge og gjennomføre oppfølging, herunder fastsetting av behandlingsmål, ved nyoppståtte bindevevssykdommer.

[REV 033 Behandling av bindevevssykdommer: Behandlingsanbefalinger](#)

- Ha god kunnskap om evidens og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på

konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

- God kunnskap innbefatter at legen behersker målstyrt legemiddelbehandling slik som angitt i behandlingsanbefalinger eller i henhold til akseptert og forsvarlig medisinsk praksis

Diagnosekapitler (Bindevevssykdommer)

[50. Antifosfolipid syndrom \(APS\) og katastrofalt APS, APLS, CAPS \(REV 021, REV 029, REV 031, REV 032\)](#)

[51. Antisyntetase syndrom \(ASS\) \(REV 021, REV 023, REV 029, REV 031, REV 032\)](#)

[52. Eosinofil Fasciitt \(Shulmans syndrom\)](#)

[53. Inklusjonslegeme myositt \(IBM\) \(REV 021\)](#)

[54. Kikuchi Fujimotos sykdom \(KFS, histiocytisk nekrotiserende lymfadenitt\) \(REV 030\)](#)

[55. MCTD Mixed connective tissue disease – Blandet bindevevssykdom \(REV 021\)](#)

[56. Myositt. Polymyositt og Dermatomyositt \(REV 021\)](#)

[57. Systemisk Lupus Erythematosus \(SLE\) \(REV 021\)](#)

[58. Sjøgrens syndrom \(REV 021\)](#)

[59. Systemisk sklerose \(SSc\). Sklerodermi \(REV 021\)](#)

[60. UCTD – Udifferensiert systemisk bindevssykdom. Undifferentiated connective tissue disease \(REV 021\)](#)

41.

EPIDEMIOLOGI, GENETIKK, PATOGENESE OG MANIFESTASJONER VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 021)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer.

Forståelse av epidemiologi og genetikk er avgjørende for å forbedre diagnostikk, behandling og forebygging av systemiske bindevevssykdommer. Begrepene er nærmere beskrevet i kapitlet nedenfor:

Epidemiologi

[Epidemiologi](#) er læren om sykdomsforekomst i ulike grupper av befolkninger, faktorer som påvirker sykdomsvariasjon og hvordan sykdommer kan kontrolleres ([BMJ, 2023](#)). Epidemiologiske studier av systemiske bindevevssykdommer viser for eksempel at kvinner er mer utsatt enn menn, og at sykdomsdebut etter 60 års alder er sjelden. Disse sykdommene er sjeldne, men potensielt alvorlige, og kan ramme [hud](#), [slimhinner](#), [lunger](#), [nyrer](#), eksokrine kjertler, [muskler](#) og [ledd](#). De kan oppstå i alle aldre, men er vanligst blant unge voksne. Forekomsten varierer mellom ulike etniske grupper og avhengig av miljøfaktorer. Epidemiologisk kunnskap er viktig for forebygging, diagnostisering og oppfølging av disse sykdommene ([Parks CG, 2017](#)). Vi har derfor integrert avsnitt om epidemiologi i de aller fleste kapitlene som beskriver de ulike sykdommene i Kompendiet.

Innen sammenlignbare befolkninger påvises ofte ulik forekomst. Årsaken kan være epidemiologisk, men også avhengig av metodeforskjeller i studiene. Av størst betydning er studienes varighet, klassifikasjons-kriterier for diagnosene og om studiene er basert på befolkninger (befolknings-studier) eller et selektert pasientmateriale, for eksempel fra over-regionale spesialavdelinger ([Gaubitz M, 2006](#)).



De tre vanligste systemiske bindevevssykdommene er:

- Primært [Sjögrens syndrom](#),
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) og
- [Antifosfolipid syndrom](#) (vennligst se tabellen nedenfor).

Endringer i forekomst over tid

Longitudinelle studier viser endringer i forekomst over tid. For eksempel har en studie vist en nesten tredoblet økning i forekomsten av [SLE](#) over en periode på 42 år (1950-1992), samtidig som dødeligheten har sunket ([Uramoto KM, 1999](#)). Dette kan forklares med tidligere diagnose, diagnostisering av mildere tilfeller, økt bruk av [antistoff-tester \(ANA med sub-grupper\)](#) og bedre behandling ([Gabriel SE, 2009](#)). Norske data indikerer at [nyreaffeksjon](#) er en vesentlig faktor for alvorlig sykdomsforløp og økt mortalitet ([Reppe Moe SE, 2019](#)).

[Systemisk lupus \(SLE\)](#) hos en ung jente ([juvenil lupus](#)) med typisk "sommerfugl-eksantern" i begge kinn. 20-30% av SLE oppstår før voksen alder. Illustrasjon SLE: [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\). CC BY-4.0](#)

[Sjögrens syndrom](#) har vært definert ved mer enn ti ulike klassifikasjonskriterier de siste ti-årene, noe som gjør sammenligninger mellom studier vanskelig. En norsk studie sammenlignet [prevalens](#) ved bruk av de mindre strenge preliminære europeiske kriterier av 1993 ([Vitali C, 1993](#)) og de noe strengere reviderte kriterier av 1996. I aldersgruppen 40-44 år var prevalens av Sjögrens på henholdsvis 0,44% og 0,22%. I aldersgruppen 71-74 var prevalensen henholdsvis 3,39% og 1,40%. Studien viste også en syv-dobling av forekomsten mellom aldersgruppene ([Haugen AJ, 2007](#)). Til sammenligning viste en nyere studie, basert på de mer aktuelle og enda strengere AECG kriteriene ([Vitali C, 2002](#)) er lavere prevalens estimert til 0,05% i Rogaland og Hordaland. Gjennomsnittsalderen ved undersøkelsen var 61,6 år ([Gøransson LG 2011](#)).

Epidemiologi generelt er omtalt i kapitlet om [Epidemiologi, forskning og statistikk](#).

Epidemiologiske data for systemiske bindevevssykdommer

Diagnose	<u>Prevalens (per 100.000)</u>	<u>Insidens (per 100.000)</u>	Referanse
<u>SLE</u>	52	3,0	<u>Lerang K, 2012</u>
<u>ApLs</u>	50	2,1	<u>Duarte-Garcia A, 2019</u>
<u>Sjøgrens</u>	50	7,0	<u>Göransson LG, 2011, Qin B, 2015</u>
<u>MCTD</u>	2,1	1,9	<u>Gunnarsson R, 2011</u>
<u>Systemisk sklerose</u>	9,9	13,9 /million	<u>Hoffmann-Vold A-M, 2012, Steen VD, 2005</u>
<u>Myositt (DM, PM)</u>	8,7	6-10 /million	<u>Dobloug C, 2015</u>

Genetiske forhold

Immunsystemets funksjon påvirkes av genetiske og miljømessige faktorer. Dette forklarer delvis individuelle forskjeller i respons på [infeksjoner](#) og risiko for [autoimmune sykdommer](#). Genetikk kan også forklare ulik sykdomsforekomst og forløp mellom ulike etniske grupper.

Gener, alleler og kromosomer

Enkelte tilstander innen revmatologi kan også oppstå som følge av genetiske endringer/mutasjoner i løpet av livet. Et eksempel er vaskulitt-sykdommen [VEXAS syndrom](#) som ble beskrevet ganske nylig. Årsaken til slike genetiske endringer er oftest ukjent. In noen tilfeller er miljøfaktorer av betydning. Forståelse av genetikk og vårt hele genom med de individuelle variasjonene essensielle for å avdekke nye kurative behandlingsformer og forebyggende tiltak, også innen fremtidig revmatologi ([Jackson M, 2018](#)).

De inflammatoriske, [autoimmune](#) bindevevssykdommene har multigenetisk (polygenetisk) årsak. Dette er til forskjell fra [Marfans syndrom](#) og de fleste [autoinflammatoriske tilstandene](#) der mutasjon i ett gen er ansvarlig (monogen sykdom). For sykdomsutvikling er i tillegg et samspill mellom genetikk og ulike miljøfaktorer som alder, kjønn, infeksjoner og ernæring avgjørende.

Generelt (basert på: [Martinsen L, Store Norske Leksikon, 26.03.2021](#)).

Gener er avgrensede områder på DNA-molekylet som koder for ulike egenskaper.

Alleler er ulike varianter av samme gen. Vi arver ett allel fra hver forelder. Summen av alle gener og alleler kalles individets genotype, mens de observerbare egenskapene kalles fenotype.

Alleler. Gener kan komme i ulike varianter, og hver variant kalles et allel. Vi har ett allel fra mor og ett allel fra far (diploide) og således to sett kromosomer. Dersom de to allelene er helt like kalles individet en homozygot. Dersom de to allelene er forskjellige kalles individet en heterozygot.

Kromosomer. Mesteparten av genene befinner seg i cellekjernenes kromosomer. Det enkelte kromosom består av ett langt DNA-molekyl. Genene er ordnet på rekke og rad på kromosomene. Noen gener som disponerer for autoimmunitet er lokalisert på X-kromosomet. Kvinners dobbelte X kromosomer (XX) er medvirkende årsak til kvinners økte forekomst av autoimmune sykdommer ([Billi AC, 2019](#)). Videre er det vist at menn med Klinefelter syndrom (karyotype XXY) har økt risiko for ([Scofield RH, 2008](#)), og en mannlig pasient med alvorlig [pre-pubertal SLE](#) viste seg å ha en XX karyotype på grunn av X-Y translokasjon ([Chagnon P, 2006](#)).

Genotype og Fenotype. Summen av alle gener og genes alleler (genvarianter) kalles individets genotype som er den totale genetiske sammensetningen til et individ. De ytre egenskapene til organismene kalles fenotype. Disse omfatter også sykdomsmanifestasjoner. Altså, det vi ser er fenotype, mens det vi ikke ser – de underliggende genene – kalles genotype. For [systemiske bindevevssykdommer](#) er bestemmelse av genotyper oftest uinteressant. For revmatologen som vurderer [juvenil SLE](#), [autoinflammatoriske sykdommer](#), [Marfans sykdom](#), [Ehlers-Danlos syndrom](#), [Loeys-Dietz syndrom](#), [DaDa2/juvenil PAN](#), [Sneddons syndrom](#), [VEXAS](#), [non-inflammatoriske myopatii](#) med flere er genotype av diagnostisk interesse ([Kacar M, 2019](#)).

Dominante og Recessive gener. En av de viktigste oppdagelsene [Gregor Mendel](#) gjorde var at noen genutgaver dominerer over andre (dominante gener versus recessive), mens andre krever to kopier av samme allel for å komme til uttrykk (recessiv arv). De fleste egenskaper, inkludert disposisjon for systemiske bindevevssykdommer, følger imidlertid mer komplekse arvemønstre.

Polygenetisk. Mange egenskaper og sykdommer er påvirket av flere gener som samhandler med hverandre og miljøfaktorer. Dette kalles polygenetisk arv, og er typisk for systemiske bindevevssykdommer.

Mutasjoner. Innen enkeltindivider kan arveanleggene endres ved mutasjoner. Dette kan føre til en endring i en egenskap hos individet som bærer det muterte genet, eller endringen kan nedarves og effekten først komme til syne hos avkommet. Mutasjon i voksen alder med påfølgende sykdomsutvikling hos individet er kjent ved [VEXAS syndrom](#).

Epigenetikk er reversible endringer i genaktivitet uten endringer i DNA-sekvensen. Både mutasjoner og epigenetikk kan spille en rolle i utviklingen av autoimmune revmatiske sykdommer. Det er sannsynlig at epigenetikk er av betydning for utvikling av en del autoimmune revmatiske sykdommer ([Ray D, 2018](#)).

Tvillingstudier viser betydningen av både genetikk og miljøfaktorer for utvikling av revmatisk sykdom. Eneggede tvillinger, som er genetisk identiske, har høyere risiko for å utvikle samme sykdom enn toeggede tvillinger. To-eggede tvillinger er genetisk forskjellige som andre søsken. Ved monogene genetiske sykdommer forventes at eneggede tvillinger nesten alltid utvikler samme sykdom (nær 100% konkordanse). For multigenetiske sykdommer, varierer forekomsten av samme sykdom hos begge en-eggede tvillinger mellom 5 og 70% og er lavere for to-eggede, noe som illustrerer betydningen av både genetikk og miljøfaktorer. Eneggede tvillinger har 24-25% risiko for [SLE](#) dersom den ene blir syk ([Grennan DM 1997](#)). Tilsvarende blant andre søsken (av samme kjønn) er 2-6% og ca. 8% for første grads slekt samlet.

Polyautoimmunitet. Det er ikke uvanlig å finne flere autoimmune sykdommer i samme familie. Dette kalles polyautoimmunitet eller multippelt autoimmunt syndrom (MAS) ([Anaya JM, 2007](#)). For eksempel har 11% med [SLE](#), en nær slektning med [autoimmun sykdom](#). Genetiske studier har vist at genene PTPN22 og STAT4 er knyttet til risiko for ulike autoimmune sykdommer som [SLE](#), [systemisk sklerose](#) og [revmatoid artritt](#).

Behandling av gendefekter og antigen. Genterapi og immunterapi er lovende behandlingsformer som

kan potensielt kurere eller modifisere sykdomsforløpet ved autoimmune sykdommer. Spesielt er CRISPER-redigering en lovende metode som målrettet finner, kutter og reparerer biter i arvematerialet. man kan ødelegge skadet DNA og innsetter nytt arvemateriale ([Valen E, 2022](#)). Kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi ([CAR-T cellebehandling](#)) er et nytt, svært potent behandlingsprinsipp under utprøving i revmatologi. Metoden benytter genteknologi til å modifisere T-celler slik at de gjenkjenner spesifikke antigen på B-cellers overflate. CAR-T cellebehandling stammer fra kreftbehandling mot B-celleleukemi og lymfom ([Schuster SJ, 2017](#)). Rettet mot CD-19 celler (anti-CD-19 CAR-T) har behandlingen vist svært god effekt mot alvorlig [SLE](#).

Gentester. Eksempler på gen-tester: NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing), karyotype (kromosomundersøkelse), exome-sekvensering (protein-kodende gener i det humane genom), Sanger-sekvensering analyserer et spesifikt gen eller en spesifikk region av genomet, paneltester, helgenomsekvensering og transkriptom-analyse, blir stadig mer tilgjengelige.

- For informasjon om aktuelle genetiske tester er [gentikkportalen.no](#) aktuell.

Utfyllende litteratur: [Rheumatology.org](#), 2020; [Jackson M, 2018](#)

Patogenese

[Systemiske bindevevssykdommer](#) kan delvis forårsakes av genetisk disposisjon (arvelighet), men også miljøfaktorer. Slike ikke-arvelige faktorer kan omfatte eksponering for kjemikalier og sigarett røking, ultrafiolett lys, mangelernæring inklusiv D- eller C-vitamin mangel, infeksjoner og [ulike medikamenter](#).

I sykdomsutviklingen av autoimmune sykdommer står tap av immunologisk toleranse for eget vev sentralt. [Immunsystemet](#) begynner å produsere antistoff som er rettet mot ulike nukleære egne proteiner / antigen. Antistoffene er av interesse [diagnostisk](#), men også fordi de kan indusere dannelsen av immunkomplekser som i neste trinn bidrar til organskade via komplement.

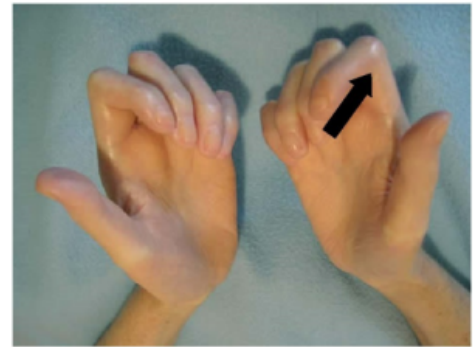
Sykdomsutviklingen preges av autoimmune fenomener der et ukjent utløsende agens medfører [autoimmun aktivitet](#). Neutrofile lymfocytter blir aktivert via endotelceller i tarm og andre slimhinner, slik at de samles i stort antall i affiserte organer der de forårsaker [inflammasjon](#) og destruer eget vev. Autoantistoff og T-celler er sentrale aktører der økt [apoptose](#) av celler (celledød) frigjør agens som stimulerer [autoimmunitet](#). Tarmen inneholder en stor endotelkledd overflate og mengder mikroorganismer. En antar at [tarmens mikrobiota](#) er av stor betydning i utvikling av autoimmune sykdommer. Patogenesen er forskjellig

for de enkelte sykdommene og er beskrevet i de tilsvarende kapitlene om de enkelte bindevevssykdommene (vennligst se lenker i listen nedenfor).

Kliniske manifestasjoner

Systemiske bindevevssykdommer preges oftest av [systemisk inflammasjon](#). Dermed føler pasientene seg oftest slappe og [utmattet \(fatigue\)](#). Utmattelsen forløper etter hvert delvis uavhengig av den systemiske inflammasjonen og responderer dårlig på behandling. Systemisk inflammasjon medfører natetsvette, [feber](#), redusert appetitt og vekttap. Typiske sykdomsmanifestasjoner følger i form av [artritt](#), [eksantem](#), [vaskulitt i hud](#) og andre organer og [ulike organ-manifestasjoner](#). De ulike sykdommene skiller på bakgrunn av typiske symptomer, [organ-manifestasjonene](#) og [antistoff](#). Nærmere beskrivelse, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose er beskrevet i de respektive kapitlene for hver diagnose.

- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- [Antifosfolipid syndrom](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Myositt/dermatomyositt](#)
- [Mixed Connective Tissue Disease/MCTD](#)
- [Systemisk sklerose](#)



[Systemisk sklerose](#) hos kvinne med store kontrakturer etter lang sykdomsvarighet. Pilen viser fleksjonskontraktur ved maksimal ekstensjon i PIP2 høyre hånd. Illustrasjon: [Nowicka D, 2017. CC BY 4.0](#)

Litteratur

[Anaya J-M, Autoimmunity: From bench to bedside, 2013](#)

[Gabriel SE, 2009 \(epidemiologi\)](#)

[Jackson M, 2018 \(genetikk\)](#)

[Murakami K, 2019 \(antistoff i patogenesen\)](#)

42.

MEDIKAMENT-INDUSERTE BINDEVEVSYKDOMMER (REV 021)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder: systematisk lupus erythematosus (SLE), antifosfolipidsyndrom, Sjögren, blandet bindevevssykdom/mixed connective tissue disease (MCTD), systemisk sklerose, inflammatoriske myopatii

De vanligste medikamentgrupper og assosierte revmatiske sykdommer ([Bukhari M, 2012](#))

Medikament-gruppe	Vanligste assosierte sykdom	Nest vanligste sykdom
Anti-TNF (biologisk)	Vaskulitt	Systemisk lupus (SLE)
Onkologiske medikamenter	SLE	Vaskulitt
Propylthiouracil (mot hyperthyreose)	Vaskulitt	—
Interferon (mot levkemi, lymfom, hepatitt med flere)	SLE	Myositt

Inflammatoriske revmatiske sykdommer kan utløses av medikamenter brukt innen revmatologi og andre medisinske spesialiteter. Disse syndromene kan deles inn i fire hovedgrupper:

1. Medikamentindusert [lupus](#): Lupuslignende symptomer utløst av visse medisiner.
2. Medikament indusert [myopati](#): Muskelsykdom forårsaket av legemidler.
3. [Systemisk sklerose](#)-lignende sykdom: En sjelden bivirkning av noen legemidler.
4. Revmatisk sykdom utløst av [sjekkpunkthemmere](#): Immunterapi mot kreft kan utløse ulike revmatiske sykdommer.



I tillegg kan legemidler forårsake vaskulitt, ofte i form av [kutan vaskulitt](#) og andre autoimmune fenomener, som autoimmun heparinindusert [trombocytopeni](#) (HIT) og medikamentindusert membranøs nefropati. Ved bruk av anti-TNF-legemidler ([biologisk legemiddel](#)), onkologiske legemidler, thyreostatika og interferon, bør man være spesielt oppmerksom på mulige revmatologiske bivirkninger.

Illustrasjon: 70 år gammel kvinne med medikamentutløst lupus etter TNF-hemmer. Illustrasjon til høyre: 70 år gammel kvinne som fikk medikamentelt utløs SLE etter TNF-hemmer: [Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G – Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG \(2012\). CC BY 2,5](#)

[Medikamentindusert lupus](#)

Medikamentindusert lupus er en lupuslignende tilstand utløst av visse legemidler. Klassiske eksempler er hydralazin (mot hypertoni), procainamid (mot arytmi) eller sulfazalsin (mot [inflammatorisk tarmsykdom](#) og [revmatoid artritt](#)). Over 100 ulike legemidler er nå rapportert å kunne forårsake [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller lupus-liknende sykdom.

Sammenliknet med spontan SLE har pasienten med medikamentindusert lupus sjeldnere affeksjon av [sentralnervesystemet](#), [huden](#) og [nyrene](#). Over 90 % har [antihiston antistoffer](#). Subakutt kutan lupus (se [kapittel om SLE](#)) er overrepresentert.

Pasienter behandlet med klorpromazin (antipsykotikum) og prokainamid (arytmikum) kan utvikle [antifosfolipid antistoffer](#) (oftest IgM type) hvorav under 10 % får trombose. Ved minocyclin- (tetracyklin-antibiotikum) indusert lupus sees [pANCA](#) oftere enn antihiston antistoffer. [Livedo reticularis](#) og [kutan vaskulitt](#) er rapportert. Både Interferon alfa og gamma, samt TNF alfa-hemmere kan føre til lupusliknende sykdom, men sistnevnte medikament gir som oftest kun produksjon av [auto-antistoffer](#). I praksis er protonpumpehemmere (som brukes i stort omfang) ofte årsak til medikamentindusert lupus ([He Y, 2018](#)).

[Myopati](#)

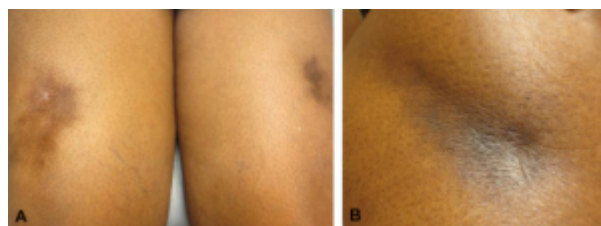
Medikamentindusert [myopati](#) kan være enten non-inflammatorisk eller inflammatorisk ([myositt](#)). I denne gruppe tilstander som ofte kan behandles effektivt hvis utløsende medikament seponeres. Begge tilstandene kan ofte behandles effektivt ved å seponere det utløsende legemidlet. Myopati kan manifestere seg som muskelsmerter, asymptomatisk forhøyet kreatinkinase (CK) eller alvorlig [rhabdomyolyse](#).

Eksempler på legemidler som kan utløse myopati:

- Siden 1980-tallet har en rapportert om sammenhengen med kolesterolsenkende statiner (3-hydroksy-3-metylglutaryl koenzym A reduktase-hemmere)/[statin-myopati](#). I nyere tid har en observert myopati relatert til bruk av [sjekkpunkthemmere](#) i kreftbehandling ([Mastaglia FL, 2020](#); [Le Quintrec JS,1991](#)):
- Eosinofili-myalgi syndrom: L-tryptofan.
- Medikament-kombinasjoner av fibrater og [statiner](#) eller ciclosporin og kolkisin.
- Myasteni: D-penicillamine (Cuprimin), ulike antibiotika, beta-blokkere.
- [Myopati](#) med nevropati: Kolkisin, [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#).
- [Myopati uten polymyositt](#): klofibrat, statiner, cyclosporin.
- [Sjekkpunkthemmere](#) i kreftbehandling.
- [Smertefulle myopatis](#): D-penicillamine, cimetidin, zidovudin
- [Statin-myopati](#)
- [Steroid-myopati](#)
- Histologisk differensiering:
 - Vakuoler (Differensialdiagnose: Inklusjonslegeme myositt): Kolkisin, Klorokin, amiodarone, cyclosporin lipid-senkende medikamenter
 - [Mitokondrie myopati](#): zidovudine
 - Nekrotiserende myopati: vincristin

[Systemisk sklerose og morfea](#)

Flere cytostatika som brukt i kreftbehandling kan forårsake sklerodermilignende hudforandringer: Dette gjelder blant annet bleomycin, paklitaxel og metotrekstat ([Hamaguchi Y, 2022](#); [Pedersen JV, 2010](#)). TNF-hemmer ([biologisk legemiddel](#)) kan forårsake morfea ([Mattozzi C, 2010](#)). Det er også rapportert om sklerodermilignende sykdom etter [silikon-brystimplantater](#), men forekomsten er omdiskutert.



Morfea med pigmentert, indurert hud utløst av interferon-behandling ved multippel sklerose (MS). [Bezalel SA, Strober BE, Ferenczi K – JAAD case reports \(2014\)](#). CC BY-NC-ND DEED

[Sjekkpunkthemmere](#)

Sjekkpunkthemmere ([immunologic check-point inhibitors, ICI](#), immunologiske kontrollpunkthemmere) brukes i økende grad i [kreftbehandling](#): Revmatiske plager kan oppstå noen uker etter behandlingsstart, og

3-7 % av pasientene får revmatiske symptomer og/eller sykdom. Ledd- og muskelsmerter er vanligst, mens artritt forekommer hos 3-4 %. Sklerodermi- og [eosinofil fasciitt](#)-lignende lesjoner er også rapportert. Pasienter med eksisterende autoimmune revmatiske sykdommer som slik som [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#), [systemiske bindevevssykdom](#) eller [vaskulitt](#), kan oppleve oppblussing under behandling med sjekkpunkthemmere ([Macklin M, 2023](#)). Vennligst les mer om sjekkpunkthemmere i [kapittel om maligne sykdommer](#)

De vanligste medikamentgrupper og assosierte revmatiske sykdommer ([Bukhari M, 2012](#))

Medikament-gruppe	Vanligste assosierte sykdom	Nest vanligste sykdom
Anti-TNF	Vaskulitt	Systemisk lupus (SLE)
Onkologiske medikamenter	SLE	Vaskulitt
Propylthiouracil (mot hyperthyreose)	Vaskulitt	—
Interferon (mot levkemi, lymfom, hepatitt med flere)	SLE	Myositt

Litteratur

[Bukhari M, 2012](#)

[He Y, 2018 \(lupus\)](#)

[Mastaglia FL, 2020 \(myopati\)](#)

[Macklin M, 2023 \(sklerodermi-ligenende\)](#)

[Radic M, 2012 \(vaskulitt\)](#)

43.

KLINISKE SYKDOMSBILDER VED SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 022](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

Det typiske kliniske sykdomsbildet

[Systemisk bindevevssykdommer](#) kan gi et bredt spekter av symptomer, avhengig av hvilke organer som er involvert. Felles for disse sykdommene er at de påvirker hele kroppen og ofte gir allmennsymptomer som [utmattelse](#), nattesvette og [feber](#). I tillegg er [muskel](#)-, og [leddsmerter](#), samt symptomer fra [andre organ-systemer](#) vanlig, men ikke alltid tilstede.

Tidlig i sykdomsforløpet kan det være utfordrende å gjenkjenne og skille mellom de ulike bindevevssykdommene. En grundig [anamnese](#) er avgjørende for å kartlegge symptomene, og sykdomsbildet vurderes deretter med fokus på [typiske trekk ved bindevevssykdommer](#). Ved spesifikk kunnskap vil man kunne gjenkjenne at hver enkelt bindevevssykdom har sine kliniske særtrekk. Noen av sykdommene gir også ganske spesifikke utslag på [antistofftester/biomarkører](#) som er nyttige diagnostiske hjelpemidler. Disse er beskrevet i detalj under [de enkelte diagnoser](#).

[Manifestasjoner assosiert med ulike systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt:](#)

Tabell. Manifestasjoner assosiert med ulike systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt (Elkayam O, Rheumatology, Chapter 7, 2018)

<u>Manifestasjoner</u>	<u>SLE</u>	<u>Syst. sklerose</u>	<u>(Dermato-) myositt</u>	<u>MCTD</u>	<u>Vaskulitt</u>
Allmennsymptomer	++	-	+	+	+++
<u>Artritt</u>	+++	+	+	+++	+
Diffus hevelse i hender / "puffy hands"	Uvanlig	++	Uvanlig	++	-
Fotosensitivitet	+++	+	+++	+	-
<u>Kutan sklerose</u>	-	+++	-	+	-
<u>Kalsinose</u>	-	+++	-(JDM+)	-	-
Erythem	++	-	++	+	-
<u>Vaskulitt-lesjoner</u>	+	+	Uvanlig	Uvanlig	+++
<u>Raynauds fenomen</u>	+	+++	+	+++	+
<u>Hårtap, alopeci</u>	++	++	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig
<u>Sicca-fenomen</u>	++	++	+	++	-
<u>Uveitt, Skleritt, episkleritt</u>	Uvanlig	-	-	-	++
<u>Serositt</u>	++	+	-	++	-
<u>Arteriell og venøse tromboser</u>	+	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig	+++
<u>Spontanaborter</u>	+	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig
<u>CNS-manifestasjoner</u>	+	Uvanlig	Uvanlig	Uvanlig	+
<u>Muskel-manifestasjon</u>	-	+	+++	++	+
<u>Gastrointestinalt</u>	-	++	+	++	-
<u>Hematologisk</u>	+++	-	-	++	-
<u>Nyre</u>	+++	+++	Uvanlig	+	++
<u>Pulmonal</u>	+	++	+	++	++

Eksempler på kliniske sykdomsbilder ved systemiske bindevevssykdommer

- Alopeci. Ved mistanke om hårtap, vurderes om det foreligger kliniske tegn til alopeci (SLE).
- Munnsår. Residiverende munnsår ses ved SLE, men også ved vaskulitt-sykdommen Behcets syndrom (OBS! genitale sår, øye-manifestasjoner og tromboser).
- Spyttkjertler. Sicca-fenomener og hovne parotis-kjertler vurderes med tanke på Sjögrens syndrom.

Daglig tørrhet i slimhinner som i munn og øyne er typisk.

- [Magesmerter](#) i epigastriet ses ved [systemisk sklerose](#), diffus form med GAVE.
- [Hovne lymfeknuter](#) er vanlig ved systemisk inflammasjon, uavhengig av årsak. Hovne lymfeknuter på hals og aksiller ses således ved sykdomsaktivitet ved [SLE](#), [MCTD](#) og andre inflammatoriske sykdommer ved høy inflammatorisk aktivitet. Enkelte tilstander medfører imidlertid påfallende hevelser.
- [Leddene](#) kan vær hovne ved [artritt](#) og betydelige feilstillinger med ulnar deviasjon, knapphull- og svanehals deformiteter ved [SLE](#).
- [Hovne fingre «Puffy hands»](#) er typisk ved [MCTD](#) og tidlig sykdomsfase av [systemisk sklerose](#)
- [Redusert lungefunksjon](#) ses ved [antisyntetase syndrom](#) og [systemisk sklerose](#). Respiratoriske smerter kan være relatert til [pleura \(pleuritt\)](#) ved revmatoid artritt eller [SLE](#).
- [Perikarditt \(SLE\)](#) kjennetegnes med økende smerter når en ligger flatt.

Atypiske sykdomsbilder

Alder og kjønn. Noen systemiske bindevevssykdommer begynner i barnealder, men de er svært sjeldne før puberteten og blant gutter. Tilsvarende er debutalder etter 50 årene uvanlig, og menn angripes sjelden, men med unntak av [myositt](#) og da spesielt [inklusionslegememyositt](#).

Klinisk sykdomsbilde med markert uforklart [vekttap](#) er ikke typisk, slik at man bør utelukke ukontrollert [diabetes mellitus](#), [hypertyreose](#) eller [kreft](#). Uttalte generaliserte smerter, men fravær av kliniske- og laboratoriefunn kan indikere en smertetilstand, inkludert [fibromyalgi](#). Eksantem, påvirket allmenntilstand, organmanifestasjoner, men fravær av aktuelle biomarkører kan ses ved en rekke andre tilstander som medikamentbivirkninger, [infeksjoner](#), [vaskulitt-sykdommer](#), [GVHD](#), [silikonproteser](#), [Fabrys sykdom](#), [andre lagrings sykdommer hos barn](#), [autoinflammatoriske sykdommer](#) og andre sjeldne sykdommer som er beskrevet under “Differensialdiagnoser” under de fleste sykdommene beskrevet i Kompendiet.

Blodprøver. Svært høye inflammasjonsparametere som CRP og SR er uvanlig og bør lede tanken inn på at [infeksjon](#) kan foreligge. [Biomarkører](#) som ANA med undergrupper forventes hos alle med [systemisk lupus \(SLE\)](#), [MCTD](#) (RNP-antistoff) og de fleste med [Sjøgrens syndrom](#) (SSA/B antistoff), [myositt](#) (SSA og andre) og [systemisk sklerose](#) (CENP- eller Scl 70-antistoff). Ved myositt er fravær av forhøyet CK også atypisk.

Differensialdiagnoser. Siden systemiske bindevevssykdommer kan ligne mange andre tilstander, er differensialdiagnostisk vurdering alltid viktig. Det gjelder både ved diagnostisering initialt og ved spørsmål om sykdomsresidiv/oppbluss. Differensialdiagnoser er derfor omtalt med egne avsnitt i kapitlene om de enkelte sykdommene i Kompendiet.

44.

ANAMNESE OG KLINISKE PROBLEMSTILLINGER VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER. PROBLEMSTILLINGER OG DIFFERENSIALDIAGNOSER (REV 023)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

Definisjon

Diagnostiske strategier innen revmatologi innebærer å innhente kunnskap om symptomer og sykdomsforløp gjennom pasienten og/eller pårørende (anamnese), samt å benytte supplerende undersøkelser. Deretter anvendes kunnskap om sykdommene kombinert med erfaring. Denne informasjonen kombineres med kunnskap om sykdommene og klinisk erfaring. Med økende erfaring vil man kunne gjenkjenne mønstre i sykdommene og følge et system for å målrettet sikre diagnosen (Elkayam O, Rheumatology, Capt 7, 2018).

Anamnese ved systemiske bindevevssykdommer

Anamnesen skal dekke aktuelle symptomer og [sykdomsbilder ved systemiske bindeevssykdommer](#). Ved kjent diagnose nevnes kort grunnlaget for diagnosen, gjerne ved å bruke klassifikasjonskriterier. Ved usikker diagnose må man ta høyde for ev. differensialdiagnoser (se nedenfor). De spesifikke sykdommenes klassifikasjonskriterier kan brukes som punkter i anamnese og undersøkelse.

Man bør spør etter [utslett](#), [sår i slimhinner](#), [hårtap](#), sicca-symptomer, [Raynauds fenomen](#), påvirket allmenntilstand, [artralgi](#), [artritt](#), dysfagi, [proksimal muskelsvakhet](#), [nevrogene symptomer](#) og tegn til [affeksjon av indre organer](#). I tillegg til en [grunnleggende anamnese](#) bør man ha følgende diagnoser og symptomer/undersøkelsesfunn i tankene:

[Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)

Symptomer fra flere organer, inkludert ledd ([artralgi eller artritt](#)), [hud](#) (eksem, soleksem, sommerfuglek-santem), slimhinner (munnsår), [nyrer](#) (urin: nefritt), [blod](#) (cytopenier, blod, sjelden benmarg [hemolyse](#)) kombinert med et sterkt utslag i [antinukleære antistoff \(ANA\) og anti-DNA](#) eller andre mer eller mindre spesifikke subgrupper. Ved samtidig [antifosfolipid syndrom](#) er antall [svangerskap](#) og svangerskapsutfall spesielt relevant. Andre symptomer på SLE er fotosensitivitet og neonatal lupus (ved SSA/B antistoff), [fatigue](#), munnsår, polyartikulær artritt (oftest fingerledd), proteinuri ([nyrer](#)), [pleuritt](#), sjelden pneumonitt ([lunger](#)), [perikarditt](#) og endokarditt ([hjertet](#)), [kramper](#), [psykose](#), pareser (CNS / [nervesystemet](#)).

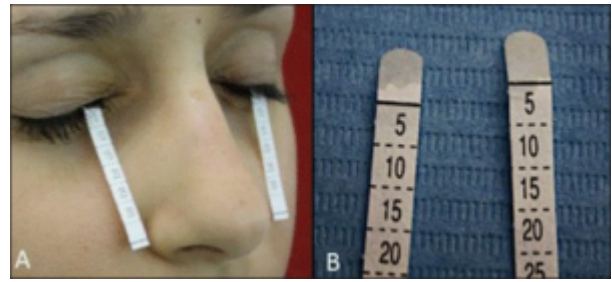
Problemstillinger og differensialdiagnoser er omtalt i [kapittelet om SLE](#)



Subakutt kutan lupus hos kvinne. Lesjonene begynner ofte som små plakk eller papler og brer seg utover. Annulær, polycyklisk eller psoriasiforme, ikke arrdannende, men kan etterlate pigmentforandringer. Typisk på soleksponerte områder utenom ansikt og hodebunn. Illustrasjon: [Grönhagen CM, Nyberg F – Indian dermatology online journal \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

[Sjögrens syndrom](#)

[Sjøgrens syndrom](#) kjennetegnes av tørre slimhinner i munn og øyne, samt SSA/B [antistoff](#). De fleste er kvinner i 40-50 årene, men sykdommen forekommer også hos barn. Diagnosen støttes ofte på klassifikasjonskriterier som inkluderer forekomst av enten SSA eller SSB antistoff eller karakteristisk histologi fra spyttkjertler (leppebiopsi). I høy alder er det oftest andre årsaker til tørre slimhinner.



Sjøgrens syndrom. Kronisk tørre øyne er et kardinal-symptom. Schirmers test. Illustrasjon: [Gomes Pde S, Juodzbaly G, Fernandes MH, Guobis Z – Journal of oral & maxillofacial research \(2012\). CC BY-NC-ND 3.0.](#)

[Lymfom](#). Vær oppmerksom på at Sjøgrens syndrom er forbundet med økt risiko for å utvikle [non-Hodgkins lymfom](#), spesielt blant dem som har lave lymfocytter og lave komplementfaktorer (C3 og/eller C4). [Gravide](#) med SSA og/ eller SSB [antistoff](#) kan (1-2% risiko) få fostre med hjerteblokk og nyfødte med neonatal lupus.

Utelukk følgende: Tidligere stråleterapi mot hode/hals, Aktiv [hepatitt C-infeksjon](#), [HIV-infeksjon](#), [Sarkoidose](#), [amyloidose](#), [Graft-versus Host Disease](#), [IgG4-relatert sykdom](#)?

Problemstillinger og differensialdiagnoser er omtalt i [kapittelet om Sjøgrens syndrom](#)

MCTD (Mixed Connective Tissue Disease)

De spesifikke kliniske symptomer og funn for MCTD er trefasiske [Raynauds fenomen](#), diffust håndødem (“puffy hands”), [myositt](#), leukopeni, spiserørsdysmotilitet, pleuritt, perikarditt, interstitiell lungesykdom, og pulmonal hypertensjon.

Problemstillinger og differensialdiagnoser er omtalt i [kapittelet om MCTD](#).

Systemisk sklerose

Vanligste funn er [sklerodaktyli](#), [teleangiektasier](#) og [Raynauds fenomen](#). Blant komplikasjoner er sår på fingerpulpa, interstiell [lungesykdom](#), [pulmonal hypertensjon](#) [gastroesofagal refluks](#). Skleroderma renal krise er en alvorlig komplikasjon som krever spesiell behandling.

Problemstillinger og differensialdiagnoser er omtalt i [kapittelet om systemisk sklerose](#)



Sklerodaktyli og hovne fingre ved systemisk sklerose. Illustrasjon: [Dixit S, Kalkur C, Sattur AP, Bornstein MM, Melton F. CC BY 4.0](#)

Dermatomyositt/myositt

Ikke muskel-affeksjon, men relatert til MDA5 [antistoff](#).

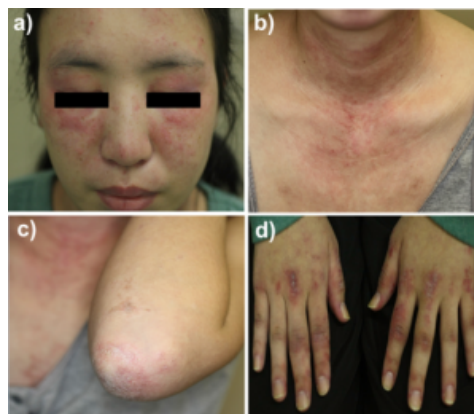
[Inflammatoriske myopati](#)er (polymyositt, dermatomyositt, nekrotiserende myopati) og [inklusionslegeme-myositt](#) gir progressiv muskelsvakhet, med eller uten utslett. Proksimal svakhet i muskler merkes særlig ved gange i trapper eller når man skal reise seg, og [CK i blodet](#) er tydelig forhøyet.

Dersom det hos voksne også foreligger [hud-manifestasjoner](#) (dermatomyositt) skal anamnesen rettes mot eventuelle symptomer på en bakenforliggende [kreftsykdom](#) som foreligger hos noen. Vær oppmerksom på at noen former for (dermato-)myositt er assosiert med [lungemanifestasjoner](#) kan utvikle seg til livstruende tilstander.

Problemstillinger og differensialdiagnoser er omtalt i [kapittelet om myositt](#)

Anamnesen bør inneholde punkter i klassifikasjonskriterier EULAR/ACR 2017:

- Objektiv symmetrisk, progredierende svakhet i overekstremiteter og / eller underekstremiteter? Nakkeflexorer svakere enn ekstensorer? Proksimal benmuskulatur relativt svakere enn distale muskler?
- Heliotropt utslett, Gottrons papler, Gottrons tegn?
- [Dysfagi](#) eller påvist øsofagal dysmotilitet?



Dermatomyositt med heliotropt eksantem i ansikt, V-tegn på brystet og Gottrons tegn på albuer og hender. Illustrasjon: [Suzuki A, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Kimura T, Kataoka K, Ono K, Hashisako M, Fukuoka J – Respiratory medicine case reports \(2016\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

- Anti-Jo-1 [antistoff](#), forhøyet CK, LD, ASAT eller ALAT?
- Biopsi med endomyseal ([polymyositt](#)) eller perimyseal ([dermatomyositt](#)) inflammasjon eller perifasikulær atrofi eller rimmed vakuoler / inklusjonslegemer ([inklusjonslegeme myositt](#)).

Klinisk undersøkelse

[Systemiske bindevevssykdommer](#) er [systemsykdommer](#).

Kartlegging av sykdommene tilsier en omfattende klinisk undersøkelse med spesiell kartlegging av affiserte organer.



[Øyne](#) inspiseres klinisk (rødhet, pupilledifferens, strabisme, synstap). Schirmers test ved mistanke om tørrhet.

[Munnen](#) undersøkes med tanke på [munnsår](#), karies og belegg.

[Huden](#) vurderes for erythem, eksantem eller tegn til [vaskulitt](#). Hudfarge (anemi, ikterus). På fingre vurderes sklerodaktyli, digitale ulcera på fingertupper, teleangiektasier, kalsinose ([systemisk sklerose](#)), mekanikerhender ([antisyntetase-syndrom](#)) eksantem over PIP- og MCP-ledd/ Gottrons papler og Gottrons tegn ([dermatomyositt](#)), sår og eksem (Chilblains ved [SLE](#)) og “puffy fingers/hands” ([MCTD](#)).

[Sarkoidose](#) med [øye-](#), [hud-](#) og [ledd-manifestasjoner](#) kan klinisk feiltolkes som [SLE](#). Sharma SK, Soneja M, Sharma A, Sharma MC, Hari S – The Indian journal of medical research (2012). CC BY-NC-SA 3.0 DEED

[Alopeci](#) ses ved [SLE](#) og [diskoid lupus](#)

[Neglefolder](#) kan inspiseres (små blødninger?) eller undersøkes ved [kapillærmikroskopi](#), særlig ved [Raynauds fenomen](#) og mistanke om [systemisk sklerose](#).

[Ledd](#) vurderes med tanke på [artritt](#), særlig i fingre og tær. Feilstillinger (Jaccoud artropati) (alle, men oftest SLE, MCTD). [Ultralyd](#), [røntgen](#) eller [MR-undersøkelser](#) kan være aktuelle.

[Lunger](#) auskulteres. Krepitasjoner basalt ved interstitiell lungesykdom ([systemisk sklerose](#), [antisyntetase syndrom](#), [Sjögrens syndrom](#)). [Lungefunksjonstester](#) (FEV_i, FVC, DLCO). 6-minutter gangtest og O₂ metning, HRCT av lunger.

[Hjertet](#) auskulteres. Fjerne toner ved [perikarditt](#) med væske. Perikardfriksjon ved “tørr” perikarditt. Bilyd ved endokarditt ([SLE](#)). EKG, ekkokardiografi kan være aktuelle.

[Perifere ødemer](#) ved [kardial svikt \(myokarditt](#) ved [myositt](#), [pulmonal hypertensjon](#) ved [systemisk sklerose](#)) eller [nyresykdom](#) med proteintap ([SLE](#)). Urin og nyrefunksjonsprøver, samt BN-proBNP og ekkokardiografi kan være aktuelle.

[Perifer sensibilitet \(nervesystem\)](#): Mono- og [polynevritt](#) ved alle systemiske bindevevssykdommer. Nevrografi kan være aktuelt.

Laboratorieprøver

[Inflammasjonsprøver](#) (CRP, SR, trombocytter): Ofte høy SR, lav CRP.

[Celletellinger](#) (Hb, leukocytter med differensial-telling), trombocytter: Ofte lave verdier i en eller to rekker, sjeldnere alle tre. Hemolyse (lav Hb, lav haptoglobin, høyt antall retikulocytter). Lave lymfocytter ved sykdomsaktivitet. [Leukocytose](#) ved [kortikosteroid](#)behandling.

[CK](#) (myositt), Troponin-T og Pro-BNP ved mistanke om [kardial affeksjon](#).

[Lever- nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver](#).

[Antistoff](#): Antinukleære antistoff (ANA), double-stranded DNA, Ribonukleoprotein (RNP), Smith (Sm), Scl70 (topoisomerase), CENP, SSA (Ro), SSB (La), [anticyklisk citrullinert protein \(CCP\)](#), Jo-1. Ved mistanke om myositt rekvireres “myositt-spesifikke antistoff”. Ved systemisk sklerose er “sklerodermi spesifikke antistoff” aktuelle.

[Urin](#): erytrocytter, protein, ev kvantitering, protein/kreatinin ratio og mikroskopi.

Vennligst se [eget kapittel om laboratorieprøver ved systemisk bindevevssykdom](#).

Manifestasjoner assosiert med revmatisk sykdom

Hovedmanifestasjoner relatert til revmatisk sykdom	Assosiert sykdom
<i>Allmenntilstand</i>	
-Feber	RA, SLE, DM/PM, SSc, MCTD, vaskulitt, FMF og andre autoinflammatoriske/feber-syndromer
-Vekttap	RA, SLE, DM/PM, SSc, MCTD, vaskulitt
<i>Hud manifestasjoner</i>	
-fotosensitivitet, alopeci	SLE, DM
-Sklerodaktyli, teleangiektasier	SSc, MCTD, overlapp-syndromer
-Heliotropt utslett, Gottrons papler	DM
-Raynauds fenomen	Idiopatisk/primær Raynauds, SSc, SLE, MCTD, antisynthetase syndrom
-Psoriasis	Psoriasis artritt
<i>Slimbinne manifestasjoner</i>	
-Orale og genitale ulcera	SLE, Behcets, Crohns, vaskulitt
-Tørre øyne og munn	Sjögrens, RA
-Serositt	SLE, RA, MCTD, FMF
-Uveitt	ReA, AS, Behcets, andre vaskulitter, sarkoidose
-Skleritt, episkleritt	Vaskulitt, relapsing polykondritt
<i>Andre</i>	
-Tromboser, arterielle eller venøse	Vaskulitt, antifosfolipid syndrom, Behcets
-Spontanaborter, residiverende	Antifosfolipid syndrom
-Dysfagi	SSc, MCTD, PM, DM, IBM
-Dyspne	Mange systemiske bindevevssykdommer
-Ødem i underekstremiteter, hypertensjon	SLE
-Lymfadenopati	Mange systemiske bindevevssykdommer
-Muskelsvakhet	PM, DM, IBM, MCTD, SSc med myositt/skleromyositt, andre overlappsyndromer
-Kramper, psykose	SLE, CNS-vaskulitt, antifosfolipid syndrom
-perifer nevropati	Vaskulitt, Sjögrens, SLE, sarkoidose, RA
-ØNH manifestasjoner; sinusitt, otitis media, døvhet	Vaskulitt
-Diare	IBD relatert artropati
Forkortelser: RA: revmatoid artritt, DM dermatomyositt, PM: polymyositt, IBM: inklusjonslegememyositt, FMF: familiær middelhavsfeber, IBD: inflammatorisk tarmsykdom, MCTD: mixed connective tissue disease, SLE: systemisk lupus erythematosus, SSc: systemisk sklerose. (Elkayam O, Rheumatology, Capt 7, 2018).	

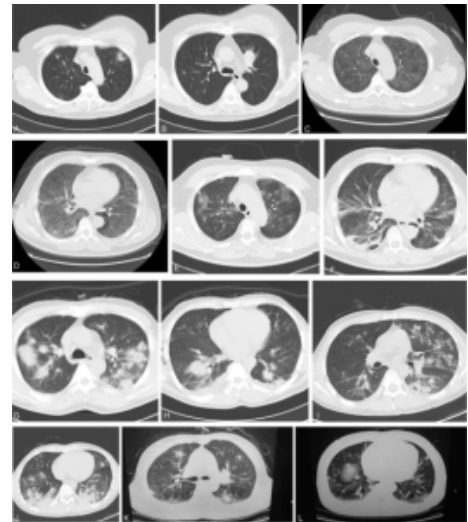
Differensialdiagnoser

Systemiske bindevevssykdommer i tidlige stadier kan lett mistolkes som [infeksjon](#). [Slitenhet/fatigue](#), [feber](#)-tendens, [utslett](#), [led-dsmerter](#), forhøyet SR og CRP bidrar til mulig feiltolkning. Ved lavgradig sykdomsaktivitet over tid kan bindevevssykdommene også ligne [maligne sykdommer](#).

Systemiske bindevevssykdommers differensialdiagnoser er svært viktige og omfattende. Disse er beskrevet som egne avsnitt under hver diagnose i de respektive kapitlene.

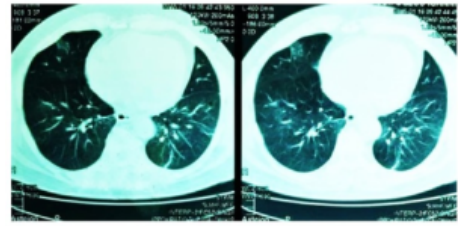
Systemiske bindevevssykdommer har som revmatiske [systemsykdommer](#) mange mulige uttrykksformer. Disse må ses som en del av hele sykdomsbildet, slik at en vurderer tentativ diagnose og differensialdiagnoser. Disse er beskrevet under hver enkelt diagnose. Her en kort oversikt og lenker.

- Andre inflammatoriske sykdommer, inklusive [artritt-sykdommer](#) og [vaskulitt](#).
- Andre [autoimmune sykdommer](#): [thyreoidea](#)– ([ANA-positiv](#) thyreoiditt), lever, galle eller nyre.
- [Antifosfolipid syndrom](#)
- Artritt / [Artralgi](#) (andre systemsykdommer)
- [Dermatomyositt](#)
- [Dysfagi](#)
- [Eosinofil fasciitt](#)
- [Erythromelalgi](#)
- [Fatigue](#)
- [Feber](#)
- [Fibromyalgi](#)
- [Fibroserende sykdommer](#): [Lineær sklerodermi](#), [morfea](#)
- [Hemoptyse](#)
- Hepatosplenomegali
- [Hud-manifestasjoner](#) ([alopeci](#), fotosensitivitet, [kalsinose](#), lipodystrofi, [noduli](#), skleroserende forandringer, [ulcera](#), vitiligo)
- [Lymfeknuteforstørrelser](#)
- [Lungeinfiltrater](#)
- [MCTD](#)
- [Myositt](#)



Ekstra Nodulær Killer T-celle Lymfom (ENKL) med lunge-manifestasjon. Kan etterligne lunge-afeksjon ved [antisyntetase syndrom](#), [systemisk sklerose](#) og andre bindevevssykdommer. Illustrasjon: [Sharma SK, Soneja M, Sharma A, Sharma MC, Hari S -\(2012\). CC BY.-NC-SA 3.0](#)

- [Munntørhet](#)
- [Nyre-manifestasjoner](#)
- [Perikarditt](#)
- [Pleuravæske / Pleuritt](#)
- [Polymyositt](#)
- [Polyneuropati](#)
- [Raynauds fenomen](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Sklerødem Buschke](#)
- [Systemisk sklerose / sklerodermi](#)
- [Udifferensiert bindevevssykdom](#)
- [Uveitt](#)
- [Vaskulitt-sykdommer](#)
- [Ødem](#)



Legionella infeksjon:
Renalt-pulmonalt syndrom (ligner
SLE) hos 51 år gammel mann.
Illustrasjon: [Sabani E., Pantelis A.,
Sarafidis PA, Lazaridis A,
Kouloukourgiotou T, Stylianou K,
Afroditi Pantzaki A, Papagianni A,
Efstratiadis G, 2016. CC BY 4.0](#)

45.

UNDERSØKELSE AV ORGANER VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 024)

Undersøke bindevevssykdommer

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 024](#). Revmatologen skal beherske målrettet klinisk revmatologisk undersøkelse av organer relevant for bindevevssykdommer.

Definisjon

Fysisk undersøkelse er en essensiell del av utredningen av systemiske bindevevssykdommer. I tillegg til en generell indremedisinsk undersøkelse gjøres både generell og målrettet revmatologisk klinisk utredning. Det er spesielt viktig å vurdere symptomgivende organer, samt de områder hvor man forventer manifestasjoner i ved respektive diagnoser. Ved [systemiske bindevevssykdommer](#) er det behov for å kartlegge [manifestasjoner i organer](#).

Undersøkelsen starter kranialt med vurdering V hår og hodebunn ([alopeci](#), diskoide forandringer), [øyne](#) (sicca, inflammasjon, strabisme), ansikt (sadelnese), [munn](#) (sicca, munnsår, karpemunn), hals ([lymfadenopati](#)), thoraks og [lunger](#) (krepitasjoner), [hjerte](#) (bilyder, rytmeforstyrrelser), abdomen (hepatosplenomegali, øm tarm, patologiske oppfyllninger), hender ([Raynauds fenomen](#), substanstap, kontrakturer, gripediastase, [artritt](#) eller [artrose](#), sene/ligamentforandringer, atrofier), føtter ([blodsirkulasjon](#), huddefekter, [artritt](#)), [huden](#) (Raynauds fenomen, marmorering, eksantem, erythem, ulcerasjoner, [kalsinose](#), sklerose), [nervesystem](#). Muskelfunksjon/kraft testes (reiser seg fra stol og huksittende uten støtte?).

Dette innledes med en [generell, systematisk revmatologisk undersøkelse](#) av:

- [Hud](#) (erythem, eksantem, [vaskulitt](#))
- [Indre organer](#) ([lunger](#), [hjerte](#), [nyrer](#), [mage-tarm](#))
- Muskel-skjelett ([artralgi](#), [artritt](#))
- [Nervesystem](#) (mononevritt, polynevropati, pareser)

- Sansorganer ([syn](#), [hørsel](#), lukte- og smakssanser)

Avhengig av [anamnesen](#) og den tentative diagnosen suppleres med utdypende undersøkelser utdypende undersøkelse som er beskrevet i kapitlene fremkommer om de enkelte diagnoser. Her et kortere sammen-
drag:

Lupus erythematosus

Undersøkelser ved [systemisk Lupus \(SLE\)](#)

For å



Perikard-tamponade / [perikarditt](#) som debut-symptom ved [SLE](#). Illustrasjon. Illustrasjon Rtg Thoraks: [Maharaj SS, Chang SM – Pediatric rheumatology online journal \(2015\). CC BY 4.0](#)



Libman Sacks endokarditt med vorte-lignende utvekster på mitralklaffer ved [SLE](#). Hjerteklaff: [Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC, Wijdh-den Hamer IJ, Erasmus ME, Bijl M, Suurmeijer AJ, Zijlstra E, Mariani MA – Journal of cardiothoracic surgery \(2010\). CC BY 2.0](#)

kunne oppfylle klassifikasjonskriterier (EULAR/ACR), må manifestasjoner i [hud](#) og slimhinner, inkludert [alopeci](#) og [munn \(ulcera\)](#) vurderes, samt [nyrer](#), [hjerne \(perikard, hjerteklaffer\)](#), [lunger](#) (pleura), [nervesystem](#) (nevritt: perifer eller sentral, CNS-manifestasjoner) og [ledd](#) (artritt, feilstillinger). Blodprøver må omfatte celletellinger, komplement C3 og C4, anti-DNA, anti-Sm, anti-SSA og antifosfolipid antistoff. Urin undersøkes for ev. proteiner.

[Vennligst les mer om undersøkelser ved SLE i eget kapittel](#)

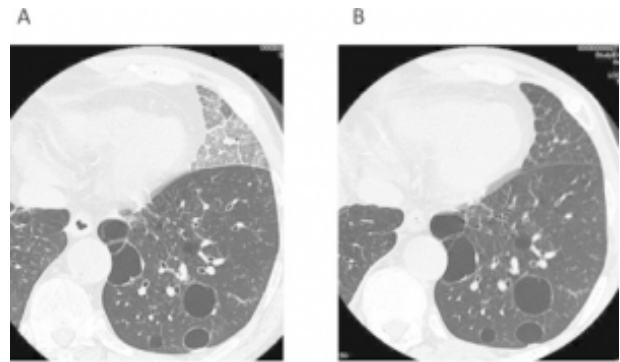
Sjögrens syndrom

Undersøkelser ved Sjøgrens syndrom

Obligatorisk: Sicca-fenomener undersøkes i øyne eller munn.

Supplerende: Parotis-hevelser, submandibularis, halslymfeknuter, aksiller (lymfeknuter), abdomen (patologiske oppfyllinger), [lunger](#) (krepitasjoner, pleuravæske), [ledd](#), [hud](#) (petekkier, sicca) og [nerver](#) (polynevropati). Klinisk undersøkelse suppleres med ultralyd eller MR (hovne glandler), CT (lunger, abdomen) og biopsi (leppebiopsi for små spyttkjertler, suspekter resistenser, vaskulitt). Ha i mente at det er økt risiko for lymfom.

For å dekke klassifikasjonskriterier (ACR/EULAR, 2016) er følgende undersøkelser aktuelle: Schirmers test, farge-skår (via øyelege), ustimulert sialometri, anti-stoff SSA (Ro) i blodprøve og leppebiopsi.



LIP-cyster i [lunger](#) og pulmonalt MALT lymfom (A). Lymfomet gikk spontant tilbake etter seponering av [metotreksat](#). Illustrasjon: Yasui H, Nakamura Y, Hasegawa H, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Fukuoka J, Suda T – [Respiratory medicine case reports \(2015\)](#). CC BY -NC ND 4.0. Undersøkelser ved Sjøgrens syndrom er også beskrevet i eget kapittel om sykdommen

Myositt og antisynthetase syndromet

Undersøkelser ved [myositt](#):

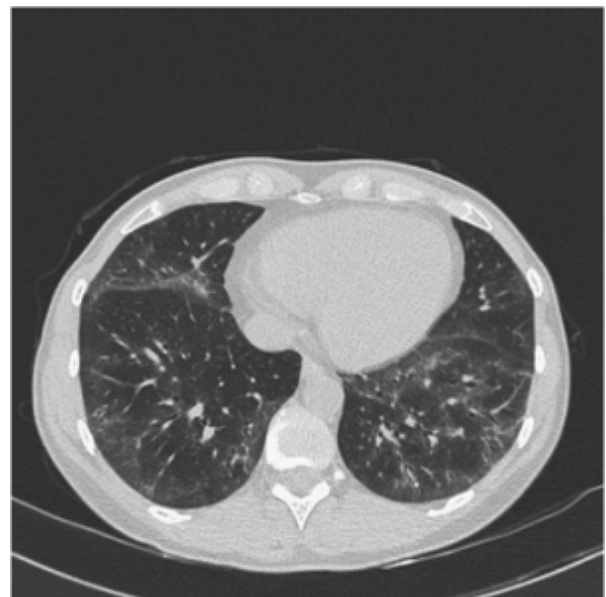
[Lunger](#) (krepitasjoner ved interstitiell lungesykdom), [hud](#) (dermatomyositt). Dermatomyositt hos voksne:

Malignitet-utredning. Muskelkraft (myositt) og [ledd](#). [Hjertet](#) (myokarditt). Klinisk undersøkelse suppleres med CT/HRCT (lunger, MR (muskulatur, oftest begge lår), røntgen (øsofagus med dynamisk kontrast-svelging), biopsi (muskulatur), [lungefunksjonstester](#), 6-minutters gangtest (hjerter-lunge kapasitet).

[Undersøkelser ved myositt og dermatomyositt er også beskrevet i eget kapittel](#)

[Vennligst les mer om antisynthetase syndromet i eget kapittel](#)

I forhold til klassifikasjons-kriterier (EULAR/ACR



[Antisynthetase syndrom med lunge-manifestasjon](#) (mattglass/NSIP) i begge lunger. Illustrasjon: De Langhe E, Lenaerts J, Bossuyt X, Westhovens R, Wuyts WA – [Journal of medical case reports \(2015\)](#). CC BY 4.0

2017) undersøkes kraft i over- og underekstremiteter og nakke, hud-symptomer, muskelenzymer, antistoff og muskelbiopsi.

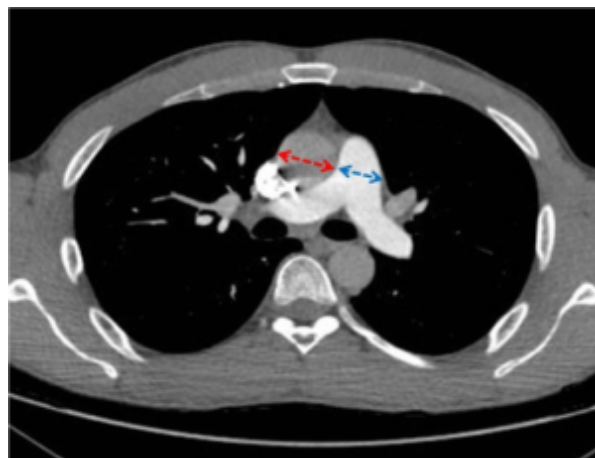
Systemisk sklerose

Undersøkelser ved [systemisk sklerose: Hud](#) ([Raynauds](#), sklerodaktyli, teleangiektasier, [kalsinose](#), ulcera på fingertupper), [lunger](#) (interstitiell lungesykdom), [hjerter](#) ([pulmonal hypertensjon](#)), [nyrer](#) (nyrekrise), [mage-tarm](#) (blødninger, GAVE), øsofagus (refluks, dysmotilitet).

Klinisk vurdering suppleres med CT/HRCT (lunger), [lungefunksjonstester](#), 6-minutter gangtest (hjerter-lunge kapasitet), ekkokardiografi ([pulmonal hypertensjon](#)).

[Vennligst les mer om systemisk sklerose i eget kapittel](#)

Vurdering etter klassifikasjonskriterier ([van den Hoogen F, 2013](#)) omfatter undersøkelse av sklerodaktyli, ødem i fingre (puffy hands/fingers), ulcera og/eller pitting scars på fingertupper, [Raynauds fenomen](#), [kapsillaroskopi](#). I tillegg vurderes om [interstitiell lungesykdom](#) eller [pulmonal hypertensjon](#) foreligger. Også [antistoffene](#) CENP, Scl 70 og polymerase må undersøkes.



[Pulmonal hypertensjon](#) ved systemisk sklerose mistenkes dersom pulmonal-arteriens diameter (blå piler) er større enn aorta (røde piler).

Illustrasjon: [Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe J, Wild JM, Kiely DG – Thorax \(2014\). CC BY -NC 4.0](#)

MCTD

Undersøkelser ved MCTD:

Hender (“puffy”, [Raynauds](#), sklerodaktyli), muskler ([myositt](#)), [ledd](#) (artritt). Ved mistanke gjøre ekkokardiografi ([pulmonal hypertensjon](#)).

For klassifikasjons-kriteriene til Alarcon-Segovia, 1987 må en undersøke ødem i hender (“puffy hands”, artritt/synovitt, myositt, Raynauds fenomen og sklerodaktyli (akrosklerose). Blodprøver må omfatte anti-RNP antistoff.

[Undersøkelser ved MCTD er nærmere beskrevet i eget kapittel](#)



Puffy hands ved MCTD. Illustrasjon: [Sen S, Sinhamahapatra P, Choudhury S, Gangopadhyay A, Bala S, Sircar G, Chatterjee G, Ghosh A – Indian journal of dermatology \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Organmanifestasjoner ved systemiske bindevevssykdommer

Systemiske bindevevssykdommer kan påvirke en rekke organer. For mer informasjon om organmanifestasjoner ved systemiske bindevevssykdommer, se de respektive kapitlene om [mage-tarm og revmatisk sykdom](#), [hjertet og revmatisk sykdom](#), [lunger og revmatisk sykdom](#), [nyrer og revmatisk sykdom](#) og [nervesystemet og revmatisk sykdom](#).

[Organmanifestasjoner ved systemiske bindevevssykdommer](#)

46.

UTREDNING MED RUTINE-BLODPRØVER, ANTISTOFFER / BIOMARKØRER (ANA MED FLERE), URINPRØVER, BILDEDIAGNOSTIKK OG VEVSPRØVER VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 025)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 025](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om metodene og tolkning av blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver relatert til inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Autoimmune sykdommer](#) angriper ca. 5% av befolkningen. De fleste tilfellene diagnostiseres ved hjelp av blodprøver som gjenspeiler [inflammasjon](#), [organfunksjon](#) og av [serum antistoff](#). Disse antistoffene kan være diagnostiske og prognostiske markører. Bildediagnostikk og biopsi er ofte avgjørende for en sikker diagnose. Undersøkelsene er også viktig for [persontilpasset behandling](#).

Antistoffer kan dukke opp før kliniske symptomer på de ulike sykdommene. De korrelerer dårlig med sykdomsaktivitet, men kan hjelpe å identifisere fenotyper med forventede spesifikke organmanifestasjoner. Antistoffer kan derfor være viktige for valg av tilpasset behandling og oppfølging ([Sirotti S, 2017](#)).

Blodprøver

Blodprøver er kan brukes til å vurdere [inflammatorisk aktivitet](#), tegn på organskade og til å skille mellom de forskjellige autoimmune sykdommene. [Blodprøver er omtalt generelt med tolkninger i eget kapittel](#) og under hver enkelt diagnose.

En "pakke" med orienterende laboratorieprøver bør omfatte:

SR, CRP, Hemoglobin, trombocytter, leukocytter med diff.telling, elektrolytter, CK, ALAT, ASAT, ALP, LD, kreatinin, albumin, glukose, TSH, f-T4, Na, K, Ca. Antistoff: a-CCP, ANA, a-dsDNA, ENA. Urin stiks

- [Ved myositt: Myosittspesifikke antistoff.](#)
- Ved [SLE](#) eller [Sjøgrens](#): C3 og C4 ([komplementfaktorer](#)).
- [Systemisk sklerose](#): Sklerodermi-antistoff. [Pulmonal hypertensjon](#): Pro-BNP
- Differensialdiagnose: Mistanke om [sarkoidose](#): ACE.
- Differensialdiagnose: [Vaskulitt: ANCA, kryoglobuliner](#), elektroforese, kryofibrinogen
- Differensialdiagnose: [IgG4 relatert sykdom](#): IgG4 og IgG

[Antinukleære antistoff \(ANA\)](#) er ofte tilstede og er markører, men ikke obligate for spesifikk diagnose.

Subklasser av ANA	Sykdoms-assosiasjon
Anti-dobbeltkjedet (nativt) DNA (anti-Dna)	SLE
Anti-centromer (CENP)	Systemisk sklerose, begrenset form (CREST)
Anti-C1q	SLE , hypokomplementær urticaria (HUVS)
Anti-Sm (Smith)	SLE
Anti-RNP (U1RNP)	MCTD
Anti-SSA (Ro 52/60)	Sjøgrens , SLE (særlig subakutt, kutan form)
Anti-SSA (La)	Sjøgrens, SLE (særlig subakutt, kutan form)
Anti Scl70 (topoisomerase I)	Systemisk sklerose, diffus form
Anti-PMSc175/100	Skleromyositt (overlapp systemisk sklerose og polymyositt)
Anti-Jo-1	Antisyntetase syndrom

ANA (Antinukleære antistoff)

ANA er autoantistoffer rettet mot bestanddeler i cellekjernen. ANA påvises ved de fleste systemiske ([autoimmune](#)) [bindevævssykdommene](#), men produseres også ved andre tilstander og i lave titere hos 1 – 5% av friske, gjerne eldre personer. ANA kan også [induseres av medikamenter](#). Hvilke strukturer i cellekjer-

nen antistoffet er rettet mot, avgjøres ved bestemmelse av subspesifisiteter (subklasser). Anti-ENA (ekstraherbare nukleære antistoff) omfatter en rekke ANA antistoffer som med spesielle metoder kan ekstraheres. ANA er positiv hos ca. 60% med [juvenil artritt, særlig oligoartikulær JIA](#).

En negativ ANA-test kan med stor sikkerhet utelukke flere typer systemiske bindevevssykdommer, slik som [SLE](#) og [MCTD](#). Imidlertid ses inflammatorisk [myositt](#), [Sjøgrens syndrom](#) og [systemisk sklerose](#) selv om ANA-testen er normal. Analyse av ekstraherbare antinukleære antistoff (ENA) er imidlertid positiv hos de aller fleste. Vennligst les mer om [ANA tester i eget kapittel for bindevevssykdommer](#).

Positiv ANA-test forekommer oftest i høye titere ved systemiske bindevevssykdommer som SLE og MCTD, men også ved andre autoimmune sykdommer som autoimmun hepatitt og thyreoiditt. En positiv ANA test bør derfor utredes med videre undersøkelser. Ved [myositt](#) og ved [systemisk sklerose](#) kan immunologisk laboratorium utføre mer omfattende diagnose-spesifikke antistoffundersøkelser (“myositt-spesifikke antistoff, skleroderma-blott”) som er beskrevet under disse sykdommene.

-Årsaker til “falsk” positiv ANA-test:

- 1-5 % av friske personer har ANA i lave titere, stigende insidens med stigende alder.
- Noen ELISA-tester kan være forurenset, noe som kan gi falskt positive resultater.
- Medikamenter kan indusere ANA uten kliniske manifestasjoner (prokainamid, isoniazid, klorpromazin).
- Andre årsaker:
 - Inflammatoriske sykdommer: [Glomerulonefritt](#), [tyreoiditt](#), [myastenia gravis](#), kronisk [leversykdom](#).
 - [Infeksjonssykdommer](#): Akutt hepatitt, infeksøs mononukleose (EBV).
 - Maligne sykdommer: [Leukemi](#).

Testmetoder. Generelt kan en dele testmetodene inn i to hovedgrupper; de manuelle og de elektrokjemiske metodene. Blant de manuelle er immunfluorescens (IF)-testen oftest benyttet, mens ELISA (EliA er en variant) benyttes som elektrokjemisk metode.

Metode	Fordeler	Ulemper
IF-ANA	Kostnadseffektiv, enkel å gjennomføre. Høy sensitivitet og spesifisitet	Tidskrevende, subjektiv vurdering kan medføre falsk positive resultater. ENA-klassifisering er vanskelig. Kvalifisert personal er nødvendig.
ELISA (EliA)	Automatisert. Kvantifisering er mulig. Høy sensitivitet. Kan klassifisere antistoff	Falsk positive forekommer. Kostbar. Krever rent antigen for analysene.
DID	Kostnadseffektiv. Svært spesifikk. Påviser multiple antistoff samtidig.	Lav sensitivitet. Subjektiv vurdering av resultatene. Trenger store volum av prototype-sera.
CIE	Kostnadseffektiv. Høy-spesifikk. Påviser multiple antistoff samtidig. Raskere enn dobbel diffusjon	Moderat sensitiv. Subjektiv interpretasjon. Behøver store volum av sera.
PHA	Semikvantitativ. Høy-spesifikk	Tidskrevende. Krever rent antigen.
Western blot	Mer sensitiv enn DID og CIE. Høy-spesifikk	Kostbar. Tidskrevende. Påviser utelukkende lineære epitoper.
Dot/Line blot	Enkel å utføre. Høy-sensitiv og spesifikk. Kan automatiseres.	Kvalitativ. Vanskelig å skille mellom de enkelte antistoff.
MIA	Påviser multiple antistoff samtidig. Kvantifisering mulig.	Kostbar
Flowcytometri	Kostnadseffektiv. Automatisert. Høy-sensitiv	Ett resultat av gangen
Mikro-array	Påviser multiple antistoff samtidig. Automatisering mulig. Høy sensitivitet og spesifisitet. Kostnadseffektiv	Begrenset tilgjengelighet

Ofte brukes immunfluorescens (IF) som metode for screening av ANA. En negativ IF utelukker ikke alltid autoantistoff som Jo-1, SSA ([antisyntetase syndrom](#)), RNA polymerase og PMScl ([systemisk sklerose, skleromyositt](#)).

Supplerende laboratorie-prøver ved høy ANA: SR, CRP: hvite med differensial-telling, trombocytter, leverenzymmer, kreatinin, TSH, anti-thyreomikrosom / thyreoglobulin, anti-mitokondrie -antistoff/IgM, anti-HBsAg, HAV, anti-HBC total, RF, anti-CCP, kryoglobuliner, urin stiks og mikro. Myositt-spesifikke antistoff (MSA) eller skleroderma-blot ved aktuelle symptomer.

Subklasser av ANA (ekstraherbare nukleære antistoff/ENA og andre)

- *Anti-single stranded* (denaturert) DNA: [SLE](#), [RA](#), autoimmun hepatitt, glomerulonefritt, procainamid. Friske (3,7%)

- *Anti-double stranded* (nativt) DNA: SLE, RA, glomerulonefritt, mononukleose, [sarkoidose](#) (sjelden). Friske (0.3 %).
-

Lupus-antistoff

- Anti-Sm: [nefritt](#)
- Anti-DNA: nefritt
- Anti-C1q: Hypokomplementær urticaria (HUVS)
- Anti-Histon: Medikamentutløst [lupus](#)
- Anti-PCNA: [Sjøgrens](#), hepatitt
- SSA; Sjøgrens, hepatitt, [myositt](#)
- SSB Sjøgrens, hepatitt
- RNP: [MCTD](#)
- NMO: [Nevromyelitis optica](#)
- [ANCA](#): Uspesifikk (dersom fravær av PR3 eller MPO: [ANCA-vaskulitt](#))

For klassifikasjonskriterier (EULAR/ARC 2019) inngår anti-Sm og anti-dsDNA

MCTD-antistoff

- Anti-RNP: MCTD eller [SLE](#)

Anti-RNP inngår i alle klassifikasjonskriterier av MCTD

Sjøgrens-antistoff

- Anti-Ro (SSA): [SLE](#), ([MCTD](#)), Subakutt kutan LE (SCLE).
- Anti-La (SSB): SLE, MCTD, SCLE. SSA-antistoff forekommer selv om ANA ikke slår ut.

SSA-antistoff (Ro 52 eller Ro 60) inngår i ACR/EULAR kriterier 2016

Systemisk sklerose og antistoff

- Anti-centromer: / CENP: CREST ([Systemisk sklerose](#) begrenset form).
- Anti-Scl 70 (topoisomerase I): Systemisk sklerose, diffus form).
- [RNA-polymerase-III](#): [Systemisk sklerose](#), diffus form. Økt risk for renal krise (med alvorlig blodtrykksstigning og nyresvikt).
- Fibrillarin-antistoff (se U3-RNP nedenfor).
- [Ku-antistoff](#): Uspesifikt antistoff som forekommer også ved flere andre autoimmune sykdommer som [RA](#), [systemisk sklerose](#) og [myositt](#): 1 av 3 har overlapp syndrom (ofte med innslag av systemisk sklerose), 28% [SLE](#), 4% dermatomyositt/-polymyositt (DM/PM), 14% Systemisk sklerose og 20% andre autoimmune sykdommer ([Ho T, 2003](#)).
- PM-Scl 100 eller PM-Scl 75 indikerer sklero-myositt (myositt-overlapp: sjekk [hudsymptomer](#), muskelkraft, atrofier og CK, EMG og MR av lårmuskler, Raynauds fenomen). PM-Scl 100 eller PM-Scl 75 forekommer hos ca. 80% med sklero-myositt.
- Th/To antistoff: Forekommer ved Systemisk sklerose, begrenset form. Antatt økt risiko for lunge-manifestasjoner og [pulmonal hypertensjon](#).
- U3-RNP (fibrillarin-antistoff). Oftest ved diffus form av systemisk sklerose, men kan ses også ved [primært](#) Raynauds fenomen og ved [SLE](#). Økt risk for pulmonal arteriell hypertensjon



[Systemisk sklerose](#). CENP, Scl 70 og RNA-polymerase III er typiske antistoff. PM-Scl 75/100 ved overlapp mot myositt. Termografi (ikke rutine) viser [Raynauds fenomen](#), [kapillaroskopi](#) med megakapillærer og økte forgreninger. Illustrasjon: [Chojnowski M, 2017. CC BY-NC-SA 4.0](#)

For klassifikasjon (EULAR/ACR 2013) inngår antistoffene: CENP, SScl70, RNA Polymerase III

Myositt-antistoff

- SRP (Signal recognition particle (SRP)-antistoff): [Myositt](#). Ofte akutt start med svelgebesvær (øsofagus-affeksjon) og ikke alle responderer godt på behandlingen (se også [IMNM \(immunmediert nekrotiserende myopati\)](#) ([Kao HA, 2004](#)))
- Mi-2 (anti-Nucleosome remodeling deacetylase complex (NuRD)): Voksen og juvenil (hos barn) dermatomyositt (JDM). Forekommer hos 4-18% med myositt (totalt) og 31% med [dermatomyositt](#) ([Ghiradello A, 2004](#))
- P-155/140 / TIF1- γ : (anti-Transcriptional intermediary factor 1 gamma). Assosiert med juvenil dermatomyositt og myopati med alvorlig hudaffeksjon hos voksne. Økt forekomst av kreft hos voksne ([Muro Y, 2012](#)). Juvenil DM med kalsinose
- SAE (anti-Small ubiquitin-like modifier activating enzyme). Voksne med dermatomyositt
- MDA-5 / Anti-CADM-140: (anti-Melanoma differentiation-associated gene 5). MDA-5 syndromet, amyopatisk dermatomyositt, ofte med alvorlig lunge-affeksjon
- TIF1 γ / P-155/140 cancer assosiert myopati / dermatomyositt
- NXP-2 (anti-nukleært matriks protein): cancer assosiert myopati / dermatomyositt ([Fierotino DE, 2013](#))
- HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktase): Statin-(kolesterolsenkende medikament) utløst myopati (men kan foreligge uten statin-bruk. Da assosiert med høy CK). Også assosiert med IMNM (immunmediert nekrotiserende myopati). Litt økt kreftrisiko tilsier generell undersøkelse
- Jo-1 (histidyl-antistoff): vanligste antistoff ved [antisyntetase syndrom](#) (Lungeaffeksjon + Myositt + antistoff. Ofte også hud: Gottrons papler/tegn, mekanikerfingre, sjal/V-tegn, artritt, Raynauds fenomen.)
- PL-7 (Theronyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- PL-12 (Alanyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- EJ (Glyceryl-antistoff): antisyntetase syndrom
- OJ (Isoleucyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- KS (Asparaginylnyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- Ha-YRS (Tyrosyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- Zo (Phenylalanyl-antistoff): antisyntetase syndrom
- [SSA antistoff](#) (som ved [Sjögrens syndrom](#) og [SLE](#)) forekommer også ved ([dermato-](#)) [myositt](#) og antisyntetase syndromet
- cN-1A (anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A) kan foreligge ved Inklusjonslegeme-myositt ([Pluk H, 2013](#))
- anti-Ku: Uspesifikt antistoff som forekommer også ved flere andre autoimmune sykdommer som RA, systemisk sklerose, myositt og overlappssyndromer ([Hoa S, 2016](#))



[Dermatomyositt](#), ofte med SSA og Mi-2 antistoff. Illustrasjon: [Nguyen H, Le C, Nguyen H \(2010\)](#). CC BY 2.0

For klassifikasjonskriterier (ACR/EULAR 2017) : CK (kreatin kinase) eller LD (laktat dehydrogenase) eller ASAT/ALAT. Anti-Jo-1 antistoff.

[Blodprøvers betydning for differensialdiagnoser er beskrevet i eget kapittel.](#)

Urinprøver

Urinprøver er viktige ved undersøkelse av systemiske bindevevssykdommer. Urin stiks skal omfatte måling av erytrocytter (eller hemoglobin), protein, leukocytter, nitritt, glukose og PH. Ved aktuelle forandringer kan mengden proteinuri kvantiteres og protein/kreatinin eller albumin/kreatinin ratio beregnes. Under mikroskopi vurderes om celle-sylindre foreligger.

Diagnosen [nefritt](#) baseres på proteinuri (> 0,5 g i spot-urin), høy protein/kreatinin ratio eller > 3+ ved stiks), urin mikro med cellesylindre (røde blodlegemer, hyaline, kornede eller blandede), leukocyturi og hematuri (> 5 per synsfelt) eller dysmorfe erytrocytter (skyldes konsentrasjon i tubuli), nedsatt GFR og hypertensjon. Ved Lupus-nefritt har nesten 100 % har proteinuri, hvorav 45-65% har nefrotisk syndrom. Mikroskopisk hematuri kan påvises hos 80%. Biopsi er avgjørende for å fastslå alvorlighet og prognose ved nefritt

Vennligst les mer om [urinundersøkelser i eget kapittel](#)

Bilediagnostikk

[Systemisk sklerose](#), [myositt](#), [antisynthetase syndromet](#) og [Sjögrens syndrom](#) medfører ofte [lungemanifestasjoner](#). Lungevevet vurderes best med HRCT som benytter mindre stråling enn konvensjonelle CT-undersøkelser. Ved oppfølging vurderes om [lungefunksjonstester \(LFT\)](#) kan erstatte gjentatte CT-undersøkelser for å redusere strålebelastningen. Dersom tumorer eller embolier ønskes vurdert må konvensjonell CT gjøres med tilsvarende protokoll. Vennligst se også [eget kapittel om lungesykdommer](#). Ved svelgebesvær som ofte ses ved systemisk sklerose og ulike typer myositt, er dynamisk røntgen øsofagus aktuelt for å påvise eventuell øsofagusdysmotilitet.



[Systemisk sklerose](#) med alvorlige organ-manifestasjoner hos en 59 år gammel mann: basal [lungeaffeksjon](#) (UIP/honeycombing), [pleuravæske](#), luft i øsofagus og [perikardvæske](#). Illustrasjon: [Jang KM, Lee KS, Lee SJ, Kim EA, Kim TS, Han D, Shim YM \(2002\). CC BY-NC 3.0](#). Vennligst se oversikt over [bilediagnostikk som er samlet i et eget kapittel](#).

Organspesifikke vevsprøver

Ved mistanke om [SLE](#) kan biopsi fra hud og nyrer vise tegn på sykdomstypiske immunkompleksnedslag. Hudbiopsi bør tas fra ikke-sol-eksponert område. Immunhistologisk undersøkelse gjøres på preparater lagt i saltvann (ikke formalin).

[Biopsi fra små spyttkjertler](#) i underleppen gjøres hovedsakelig for å diagnostisere [Sjögrens syndrom](#). For å definere sialoadenitt ved leppebiopsi kreves lymfocytt-infiltrasjon av betydelig grad med foci, evt. atrofi og destruksjon av kjertelelementer (Fokus score minst 1,0 hvor fokus defineres som ansamling av minst 50 mononukleære celler). Ultralyd av parotis- og submandibularis kan også benyttes. Differensialdiagnostisk kan biopsi fra *store* spyttkjertler (parotis, submandibularis) også være aktuelt ved tumorer, for eksempel for å avdekke [IgG4 relatert sykdom](#). En må imidlertid være klar over risiko for fisteldannelse.

[Nyrebiopsi](#). Biopsi-materialet legges på formalin for lysmikroskopi og immunfluorescens. I tillegg legges vev på 2% glutaraldehyd for elektronmikroskopi.

[Tolkning av nyrebiopsi](#): Ved nyrebiopsi diagnostiseres nefritt og alvorlighetsgraden av denne. Dermed kan resultatet av nyrebiopsi bidra med informasjon om behandlingsbehov og prognose. Systolisk blodtrykk >160mmHg kan være kontraindikasjon.

-[Halvmånedannelse](#) er synonymt med ekstrakapillær proliferasjon. Cellene kommer fra det parietale epitel av Bowmans kapsel.

-**Fibrinoid** er et ekstracellulært inflammatorisk eksudat (fibrin, serumproteiner, immun-aggregater og ekstracellulære matriks-proteiner som for eksempel fibronektin).

-**Nekrose** er neutrofile infiltrater med karyorrhexis (fragmenter av cellekjerner), fibrin eksudater og diskontinuiteter i basalmembranen.

-**Hematoksylin-legemer** er dannet av degenerert materiale fra cellekjernen. Sees hos bare 25 %, men er diagnostisk for SLE.

Ved nyrebiopsi bør det skilles mellom:

- Aktive lesjoner (glomerulær celleproliferasjon, leukocyt-eksudasjon,
- Fibrinoid nekrose, hyalin avleiring, cellulære halvmåner og interstitiell inflammasjon).
- Kroniske forandringer (glomerulær sklerose, fibrose halvmåner, tubulær atrofi og interstitiell fibrose).

Ved nyrebiopsi bør følgende has i mente: Hvis biopsien viser mindre grad av aktive lesjoner og samtidig akutt tubulo-interstitiell nefritt, må andre årsaker til nyresvikt enn [SLE](#) undersøkes.

Dårligst nyreprognose foreligger ved kroniske lesjoner. Funnene må tolkes i lys av hvor mange glomeruli som er funnet. Hvis 10 glomeruli gjenfinnes, er det en 35 % sjanse for at ingen affiserte glomeruli påvises, forutsatt at 10 % av alle er angrepet. Hvis man finner 20 glomeruli, er sjansen for å miste fokale forandringer redusert til 12%. Mange nefritt-pasienter har både proksimal og distal tubulus dysfunksjon. Segmentale forandringer betyr at bare en del av glomerulus er affisert og at heller ikke alle glomeruli har forandringer. Ved fokal nefritt er mindre enn 50% av glomeruli affisert. Hvis > 50% er angrepne, betegnes det som diffus. Ved immunhistokjemiske undersøkelser er det en tommelfingerregel at nedslag av flere typer IgG, C3 og C3 er LN inntil det motsatte er bevist. Vennligst [les mer om nyrebiopsi under kapittelet om SLE](#).

Ved nyrebiopsi overvåkes pasienten i 24 timer på grunn av blødningsfare. Transistent hematuri sees hos 60-80%. Blødninger hos ca. 2%, hvorav mindre enn 50% trenger inngrep for å stanse blødning.

Lunger

Interstitielle pneumonier i vevsprøver og bildediagnostikk				
Type	Interstitiell inflammasjon	Fibroblast proliferasjon	Intraalveol. Makrofager	CT-lunger: Bikake forandring
UIP (Usual interstitial p)	Minimal	Uttalt	ev. fokal	Flekket
DIP (Deskvamativ interstitial pneumoni)	Minimal	Ingen	Diffus	Ingen
DAD (Diffus alveolar damage)	Minimal	Diffus	Ingen	Ingen
LIP (Lymfocytær interst. pneumoni)	Uttalt	Ingen	Minimalt	ev.
NSIP (non-spesific interst. pneumoni)	Uttalt	ev.	Flekket	Sjelden

Vennligst [les mer om lunge-manifestasjoner ved revmatiske sykdommer i eget kapittel.](#)

47.

KAPILLÆRMIKROSKOPI, KAPILLAROSKOPI (REV 026)

Kapillaroskopi ved bindevevssykdommer

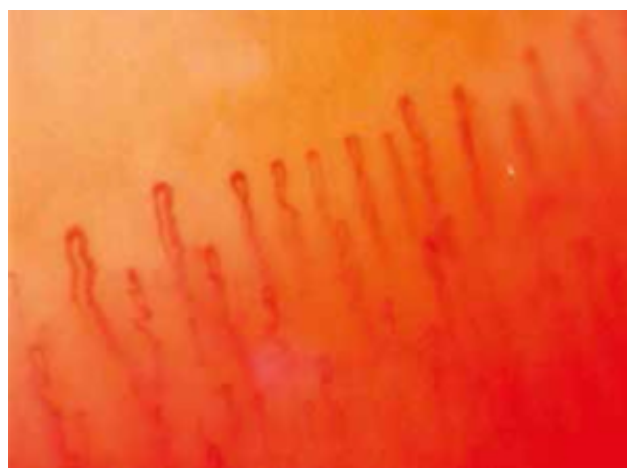
Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål REV 026. Beherske utførelse og tolkning av funn ved kapillærmikroskopi.

Definisjon

Neglefold video-kapillaroskopi (“kapillaroskopi”) er en ikke-invasiv diagnostisk test for å påvise mikrovaskulær patologi, særlig innen flere [revmatologiske bindevevssykdommer](#) ([Mansueto N, 2021](#)).

I neglefoldene forløper kapillærene parallelt til overflaten. Kapillaroskopi anvendes for å studere forandringer i kapillærene i neglesengene på fingre. Forstyrrelser i mikrosirkulasjonen kan ses i tidlig sykdomsfase ved [systemisk sklerose](#), noen andre revmatiske sykdommer der mikrovaskulære forandringer er relatert til den patofysiologiske utvikling, samt ved diabetes, glaukom og noen andre tilstander (se tabell nedenfor).



Normale kapillærer; U-formede, parallelle, slanke. Illustrasjon: [Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M – Reumatologia \(2016\)](#). CC BY-NC-SA 4.0.

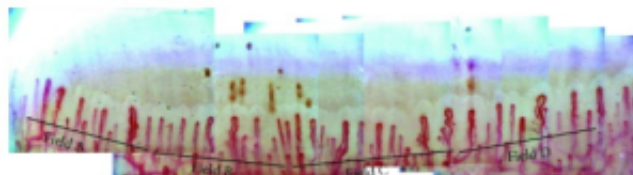
Kapillaroskopi kan utføres med oftalmoskop, mikroskop, stereomikroskop, dermatoskop, men i revmatologi brukes vanligst digitalt video-kapillaroskop som kobles til en PC via USB port. Et mye brukt software-program er DionoCapture. En ulempe er at målinger direkte i bildet ikke er mulig. Også computerbasert kapillaroskop er tilgjengelig. Computer programmer for automatisk evaluering basert på [maskinlæring / kunstig intelligens](#) er mulig ([Berks M, 2016](#)), men vanligvis ikke brukt i klinisk hverdag. Den vanligste brukte forstørrelsen er 200 ganger, noe som i større grad gjør det mulig å oppdage tidlige forandringer. I tillegg kan en lagre bilder for senere kontroller.

Kroppens minste blodårer, kapillærene, lar seg ikke visualisere med konvensjonell bildediagnostikk. Kapillaroskopi er en non-invasiv og rask metode uten forventede komplikasjoner. Eneste kontraindikasjon er allergi mot nøtteolje, sedertre-olje eller andre oljer som brukes i prosedyren for å eliminere luft mellom neglen og proben.

Historie

Kapillaroskopi ved systemiske bindevevssykdommer er brukt fra 1970-tallet og en har fra den gang skilt sklerodermi-mønster med blødninger, utvidede årer og torsjoner fra normalt mønster ([Maricq HR, 1973](#)). Utviklingen har senere gått mot digitale video-kapillaroskop som forstørrer 200 ganger. Fra 2013 inngår evaluering med kapillaroskopi i klassifikasjonskriterier for systemisk sklerose ([van den Hoogen, 2013](#)) og brukes nå rutinemessig i revmatologisk praksis ([Ingegnoli F, 2017](#)). For å

visualisere hele spekteret av kapillærer på en finger er det utviklet software som kombinerer enkeltbilder. Det er også utviklet systemer for automatisk evaluering av undersøkelsesfunn ([Cutolo M, 2018](#)).



Patologisk kapillaroskopi med megakapillærer og multiple blødninger slik en ofte ser ved systemisk sklerose. Computerbasert bilde sammensatt av enkeltbilder. Illustrasjon: [Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE – BioMed research international \(2015\). CC BY 3.0](#)

Indikasjoner

- [Raynauds fenomen](#). Indikasjon for kapillaroskopi er først og fremst utredning av [Raynauds fenomen](#) ([Cutolo M, 2005](#)). Ved *primært* Raynauds fenomen ses normale funn. Ved Raynauds fenomen sekundært til [systemisk bindevevssykdom](#) kan en se patologiske forandringer som megakapillærer, mikrobloodninger, redusert kapillærtetthet, forstyrret arkitektur og neo-angiogenese. Ved tidlig systemisk sklerose korrelerer kapillærmikroskopisk progresjon med risiko for utvikling av manifest sykdom ([Zumstein Camargo C, 2019](#)).
- [Systemisk sklerose](#). Ved systemisk sklerose inngår kapillaroskopi i ACR/EULAR 2013 klassifikasjonskriteriene for diagnosen ([van den Hoogen, 2013](#)). Patologiske funn er veldig vanlig, selv i tidlig, pre-diagnostisk sykdomsfase. Et klart patologisk kapillær-mønster med megakapillærer, blødninger og kraftig forgrenede årer. Forandringer i enkelt-kapillærer er imidlertid ikke spesifikke og må tolkes sammen med andre undersøkelsesfunn og spesifikke anamnese. Undersøkelsen kan bidra i evalueringen av sykdomsstadium ([Tolosa-Villela C, 2023](#)).

Ved [systemisk sklerose](#) kan en se ulike sklerodermi-mønstre:

1. **Tidlig sklerodermi mønster:** Normal kapillærtetthet ≥ 7 /mm. bevart morfologi/arkitektur, få megakapillærer (med diameter $>50 \mu\text{m}$) og få mikrobldninger eller ingen
2. **Aktivt sklerodermi mønster:** Moderat redusert kapillærtetthet (4-6/mm.), flere megakapillærer og mikrobldninger, lett forstyrret morfologi/arkitektur
3. **Sent sklerodermi mønster:** Betydelig tap av kapillærtetthet (≤ 3 /mm.) med avaskulære områder, betydelig forstyrret morfologi/arkitektur, få eller ingen megakapillærer eller mikrobldninger.

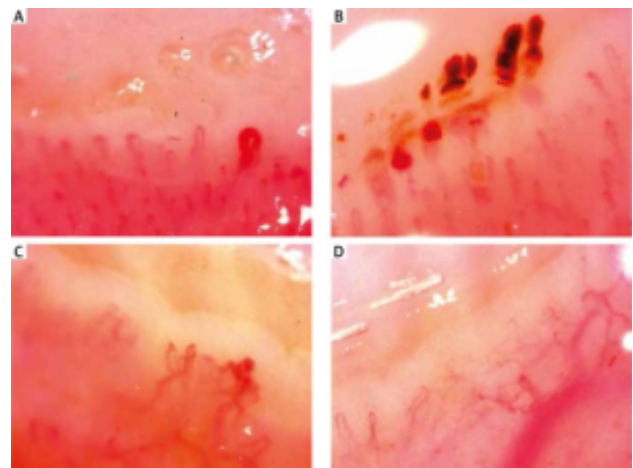
Normale funn kan beskrives som “normalt funn, uten patologiske kapillærer” eller “uspesifikke forandringer” dersom det er grensefortykkede kar eller påfallende torsjoner.

- **Andre bindevevssykdommer.** Patologisk sklerodermi-mønster kan ses ved kapillaroskopi ved [MCTD](#), [dermatomyositt](#) og [u differensiert bindevevssykdom](#). Ved [SLE](#), [Sjogren syndrom](#) og [antifosfolipid syndrom](#) ses oftest normalt kapillær-mønster, men også uspesifikke forandringer på grensen til det patologiske. Eksempler på grense-patologisk funn / uspesifikke kapillærer er abnormiteter som lav kapillærtetthet, endret kapillær-arkitektur (elongerte eller vide buer, prominente subpapillær pleksus, enkelte blødninger, forgreninger / bushy form) ([Cutolo M, 2018](#); [Kabasakal Y, 1996](#)).

Undersøkelsen

Fem praktiske tips for kapillaroskopi

1. Romtemperatur rundt 22 grader Celsius.
2. Pasienten bør akklimatisere seg innendørs minst 15 minutter før undersøkelsen og helst ikke ha drukket kaffe eller røkt siste 4 timer for å unngå vasokonstriksjon.
3. Undersøk finger 2.-5. på begge hender. Huden er mest transparent på finger 4.-5., og forandringer sees hyppigst i 4. finger. Ekskluder fingre hvor neglesengen er skadet.
4. For å optimalisere innsynet brukes noen dråper olje på neglesengen (planteolje, for eksempel foretrekkes sedertreolje eller nøtte-olje)
5. Hold proben stødig over neglesengen og unngå for mye trykk. For mye trykk vil kunne hemme blodgjennomstrømningen i kapillærene og gi opphav til feiltolkning som kapillærtap. Visualisering kan reduseres ved tykk hud, manikyr, økt pigmentering, skade etc.



Systemisk sklerose: Tidlige (A), Aktive (B) og sene forandringer (C, D). Illustrasjon: [Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M – Reumatologia \(2016\). CC BY-NC-SA 4.0](#)

Beskrivelse ved kapillaroskopi

OBS! De mest brukte kapillaroskopene har ikke utstyr for å gjøre målinger.

- [Kapillær tetthet](#) (definert ved antall kapillærer i den distale rekken pr 1 mm): Normal ≥ 7 /mm. Avaskulære områder? Tap av kapillærtetthet?
- [Arkitektur / Morfologi](#): Dreide, forgrenede, spiral-formede
 - [-Normalt](#): Lumen: Normalt 8-10 pm. (efferent / utadgående kar) og 10-14 pm. (efferent). Hårnål-formede, slanke kapillærer. En-to torsjoner er innenfor det normale.
 - [-Patologisk](#): Megakapillær har større eller lik 50 pm. i diameter målt distalt i kapillær-slyngene. Ektasi er mindre dilaterte enn megakapillærer. Kryssende eller kapillærer med torkvering? Buskete “bushy” kapillærer med flere grener? Neo-angiogenese?

[Ekstrakapillære forandringer](#): Patologiske mikroblødninger?

Kapillaroskopi-funn ved noen vanlige sykdommer ([Mansueto N, 2021](#))

	Systemisk sklerose	Diabetes	Glaukom	Interstitiell lungesykdom	idiopatisk pulmonal hypertensjon
Dreininger/tortikvering	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Ektasi	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Blødninger	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Avaskulære områder	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Megakapillærer	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei

Reliabilitet

Det er godt samsvar mellom revmatologer som skal skille “sklerodermi mønster” fra “non-sklerodermi mønster” ved kapillaroskopi. For å gradere patologiske funn i “tidlig”, “aktiv” eller “sent” kreves erfaring og trening ([Smith V, 2020](#)).

Litteratur

- [Mansueto N, 2021](#)

- [Smith V, 2020](#)
- [Mahnaz Etehad Tavakol, 2015](#)
- [Dolezalova, P, 2003 \(Barn\)](#)
- Maurizio Cutolo et al ” Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases” 2010

48.

URIN UNDERSØKELSER VED SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOMMER OG VASKULITT (REV 027)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 027](#). Revmatologen skal beherske urinmikroskopi og selvstendig kunne gjenkjenne et nefritsediment og tolke funn i lys av sykehistorie og klinisk undersøkelse.

Innledning

Urinundersøkelser er en viktig del av diagnostikken og oppfølgingen av revmatiske sykdommer. De kan gi verdifull informasjon om nyrefunksjon, aktivitetsgrad av sykdommen og tilstedeværelse av komplikasjoner. Ved behov samarbeider revmatologen med nyremedisinere.

- Nyresykdommer er nærmere beskrevet i [kapitlet om nyresykdommer](#).

Vanlige urinundersøkelser ved revmatiske sykdommer inkluderer:

- **Urinprøve:** En liten mengde urin som analyseres for å se etter unormale stoffer som proteiner, blodceller, hvite blodlegemer og nitritt. Første undersøkelse er urin-siks.
- **Mikroskopi/Urinsediment:** En urinprøve som sentrifugeres for å se om unormale celler, celle-sylindre, krystaller og bakterier foreligger.
- **24-timers urinprøve:** Urin samles inn over en 24-timers periode for å måle mengden av forskjellige stoffer, for eksempel proteiner og kreatinin. Dette gjøres relativt sjelden i revmatologisk praksis.

Ved enhver [anamnese eller klinisk undersøkelse](#) som gir mistanke om [systemisk bindevevssykdom](#) er supplerende undersøkelse av urin aktuelt. Undersøkelse av urin er nødvendig ved kartlegging av [nyre-manifestasjoner](#) ved [systemiske bindevevssykdommer](#) (særlig [systemisk lupus](#)) og [vaskulitt-sykdommer](#) (særlig [ANCA-vaskulitter](#)).

Tre indikasjoner for strimmeltesting og eventuell mikroskopi av urin

1. Mistanke om eller oppfølging av symptomer og situasjoner som taler for urinveisinfeksjon
2. Mistanke om eller oppfølging av ikke-infeksiøs [nyresykdom](#), enten primært eller sekundært til [systemsykdommer](#) som revmatiske lidelser, hypertensjon, [preeklampsi/eklampsi](#) eller legemiddelbivirkninger
3. Mistanke om eller oppfølging av postrenal sykdom

European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) (Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000;231:1-86)

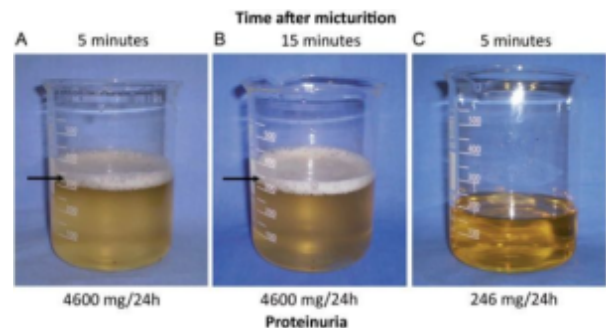
Urin stiks

Urin stiks måler forekomst av erythrocytter (eller hemoglobin), protein, leukocytter, nitritt og glukose, samt PH, hvorav erythrocytter og proteiner er viktigst i revmatologisk praksis. Ved aktuelle forandringer kan mengden proteinuri kvantiteres og protein/kreatinin eller albumin/kreatinin ratio beregnes. Disse verdiene danner grunnlag for behandlingsmål i oppfølgingen.

Proteinuri gjenspeiler nyrenes tapte evne til å holde tilbake protein ved [glomerulær sykdom](#) eller skade som påvirker permeabiliteten. Ved betydelig proteinuri synker albuminnivået i serum og ødemer oppstår. [Amyloidose](#) er en av diagnosene som nesten alltid medfører proteinuri.

Hematuri er asymptomatisk, men kan påvises ved urin-stiks eller mikroskopi. Hematuri ses vanligvis ved nefritt betinget i [systemisk lupus \(SLE\)](#), eller vaskulitt, oftest [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) eller [granulomatøs polyangiitt \(GPA\)](#). [ANCA-vaskulitt](#) kan ha lavgradig erythrocyturi som eneste tegn på nefritt i tidlige stadier. Imidlertid er det en rekke differensialdiagnoser å ta hensyn til som kreft i urinveiene, nefrolitiasis, skade, prostatitt, prostatacancer, blære-kreft og lett-blødende slimhinner ved [amyloidose](#).

Leukocyturi. Økte mengder leukocytter i urin (pyuri) forventes ved pyelonefritt. Steril pyuri forekommer ved tubulointerstitiell nefritt, enten årsaken er [Sjøgrens syndrom](#), medikamenter eller nyre-tuberkulose. Forurenset urinprøve kan gi feil resultat.



Proteinuri skummer og er uklart (A, B). Normal urin til sammenligning. I dette tilfellet forelå [glomerulonefritt med nefrotisk syndrom](#), ikke forårsaket systemisk lupus, men av syfilis hos en 21 år gammel mann. Illustrasjon: [Dantas M, Barros Silva GE, Moysés-Neto M – Clinical kidney journal \(2013\). CC BY-NC 4.0](#)

Urinmikroskopi

Urinmikroskopi kan skille mellom glomerulær (sylindre) og post-glomerulær hematuri, påvise akutt nyreskade tidligere enn ved hjelp av kreatinin-stigning og påvise et [nefritt-lignende](#) bilde der rask behandling er nødvendig. Den kan også avgjøre om en urinprøve er forurenset.

Urinprøver kan forurennes under prøvetaking ved at vaginal utflod og hudflora blandes i urinen dersom prosedyrer med vaskeprøve og midtstråleurin ikke følges. Noen setter derfor tilstedeværelse av fem eller flere epitelceller (fra genitaliene) ved mikroskopi med forstørrelse 40 ganger som tegn på forurensning og sender da ikke prøven til mikrobiologisk dyrking, men angir at den er forurenset og anbefaler ny og korrekt prøvetaking ([Andersen H, 2014](#)). Når urin-undersøkelse gir mistanke om nefritt, vurderes alltid indikasjonen for nyrebiopsi.

Celle-sylindre dannes i nyre-tubuli

- Hyaline sylindre er fysiologisk
- Leukocyttsylindre tyder på infeksjon eller interstitiell nefritt,
- Erytrocyttsylindre ses ved blødning i nyreparenkymet ved glomerulonefritt eller vaskulitt.
- Lipid-dråper kan ses ved nefrotisk syndrom («Malteser-kors» i polarisert lys).

24-timers urin/døgnurin

En 24-timers urinoppsamling, også kalt døgnurin, er en diagnostisk test som brukes til å måle mengden av forskjellige stoffer som utskilles i urinen over en 24-timers periode. Denne testen gir et mer nøyaktig bilde av nyrefunksjon sammenlignet med en enkelt urinprøve, da den tar hensyn til variasjoner i urinproduksjon gjennom dagen. Testen brukes blant annet ved evaluering av [metabolsk sykdom](#) og arvelige nyresykdommer.

Nyrebiopsi

Når urinundersøkelser gir mistanke om nefritt, vurderes alltid indikasjonen for nyrebiopsi.

Nefritt og nefrotisk syndrom er nærmere beskrevet i [kapitlet om nyresykdommer](#):

[-Nefritt-diagnosen](#) kan baseres på proteinuri (> 0,5 g i spot urin), høy protein/kreatinin ratio eller > 3+ ved stiks), urin mikro med celsylindre (røde blodlegemer, hyaline, kornede eller blandede), leukocyturi og hematuri (> 5 per synsfelt) eller dysmorfe erytrocytter (skyldes konsentrasjon i tubuli), nedsatt GFR og [hypertensjon](#). Ved [lupus-nefritt](#) har nesten 100 % har proteinuri, hvorav 45-65% har [nefrotisk syndrom](#). (I tillegg foreligger mikroskopisk hematuri kan påvises hos 80%. Biopsi er avgjørende for å fastslå alvorlighet og prognose ved nefritt).

[-Nefrotisk syndrom](#). Ved et nefrotisk syndrom er mengden proteiner i urinen ved kvantifisering 3,5 g/d eller

mer. I tillegg er albumin i serum lavt, kolesterol høyt, ødemer påvises og lipider skilles ut via urinen. Årsaken er nesten alltid glomerulær nyresykdom. Nefrotisk syndrom øker risiko for tromboembolisk sykdom.

Litteratur

[Andersen H, 2014](#) (Tidsskr nor legefør)

49.

BINDEVEVSSYKDOMMER MED BEHOV FOR ØYEBLIKKELIG HJELP. AKUTTE TILSTANDER (REV 029)

Øyvind Palm

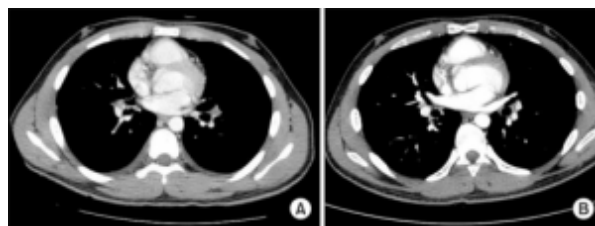
Læringsmål [REV 029](#). Beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

Akuttmedisinske tilstander forekommer ved flere av de inflammatoriske sykdommene. For revmatologen er det viktig å redusere risikoen ved forebygging og kunne gjenkjenne tidlige symptomer. [Vaskulitt-sykdommer med akutt-medisinske komplikasjoner \(Læringsmål REV 045\)](#) og [akutte indremedisinsk tilstander](#) er beskrevet i egne kapitler.

NEWS (National Early Warning System) er et verktøy basert på kliniske målinger som skal bidra til å identifisere pasienter med risiko for alvorlig forverring og behov for intensivert observasjon og tiltak. NEWS brukes mest av sykepleiere på sykehus, inklusiv i revmatologiske sengeposter (vennligst les mer i [kapitlet om akuttmedisinske komplikasjoner ved vaskulitt-sykdommer](#)).

[Antifosfolipid syndrom \(APS\)](#)

[Antifosfolipid syndrom](#) kjennetegnes ved økt risiko for [tromboembolier](#) og [svangerskapskomplikasjoner](#). En Europeisk studie med 1000 pasienter i 13 land viste at 16,6% fikk tromboembolier i løpet av en 5 års periode. De vanligste manifestasjonene er [slag](#), [TIA](#), [dype venetromboser](#) og [lungeembolier](#). Svangerskapsrelaterte komplikasjoner er tidlige spontanaborter, redusert fostervekst og premature fødsler. Dødsårsaker



17 år gammel mann med [APS](#). To uker ødemer i underekstremiteter og dyspne. Lupus antikoagulant og kardiolin IgG antistoff positive. Dyp venetrombose i v. femoralis. Lungeemboli i a. pulmonalis til ve. nedre lungelapp (A) og normalisering under terapi (B). Illustrasjon: [Gu KM, Shin JW, Park IW – Tuberculosis and respiratory diseases \(2014\). CC BY-NC 3.0](#)

ved APS er alvorlige tromboembolier og [infeksjoner](#) (Cervera RA, 2013). Les også om [APLS i eget kapittel om sykdommen](#).

-Katastrofalt APS (CAPS)

-CAPS er livstruende med akutt svikt i flere organer. Tidlig gjenkjenning av tilstanden og intensivbehandling er essensielt for prognosen. Data tyder på at mortaliteten er over 50% (Cervera RA, 2013). Vennligst les om [CAPS i eget kapittel](#).

Antisyntetase syndrom

Det mest alvorlige med antisyntetase syndrom er rask utvikling av [lungevikt](#). Risikofaktorer er alder ved påvist [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#), mannlig kjønn, lav FVC og DLCO i [lungefunksjonstester](#) (Zamora AC, 2016) og [PL7 eller PL12 antistoff](#) (Lega JC, 2014). Vennligst les om [antisyntetase syndromet i eget kapittel](#).

Makrofag aktiveringssyndrom (MAS/HLH)

[Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#) og [hemofagocytisk lymfocytose \(HLH\)](#) er en alvorlige komplikasjoner som ses ved aktive revmatiske sykdommer, særlig ved [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [adult Stills sykdom](#) og [systemisk juvenil artritt](#). MAS kan også trigges av [infeksjon](#) (Epstein Barr-virus med flere). Tidlige diagnose og behandling er viktig. Aktuelle symptomer omfatter [feber](#), forhøyede leverenzymmer, [koagulopati](#), cytopeni og høy ferritin og økende triglyserid i blodprøver. Undersøkelser viser [hepatosplenomegali](#) og i benmarg påvises hemofagocytose. Mortaliteten øker ved kjent komorbiditet som [diabetes](#) type 2 og [hjerte-](#) eller [nyresvikt](#). Raskt fallende ferritin under behandling er et godt prognostisk tegn (Karakike E, 2019). Vennligst les om [MAS/HLH i eget kapittel](#).

Revmatiske tilstander med økt forekomst av [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#):

- [Stills sykdom hos voksne](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- [Juvenil SLE](#)
- [Systemisk juvenil artritt](#)

Sjøgrens syndrom

Noen pasienter med Sjøgrens får akutte [oftalmologiske komplikasjoner](#) i form av [inflammatorisk keratolyse](#) (corneal ulcer, perforasjon) eller skleritt. Sjøgrens er sjelden blant menn, men disse øye-komplikasjonene er relativt hyppige enn blant kvinner og pasienter med høy inflammatorisk aktivitet (høye SR, CRP og ESSDAI-score) er mest utsatt ([Mathews PM, 2020](#)). Hypokalemisk paralyse eller [rhabdomyolyse](#) er en sjeldne akuttmedisinsk komplikasjon som også kan relateres til Sjøgrens syndrom ([Mena DS, 2020](#); [Cherif E, 2013](#);). Vennligst les om [Sjøgrens syndrom i eget kapittel](#).



Patologisk EKG (sinus bradykardi, lave T-bølger etc. ved akutt hypokalemisk periodisk paralyse og [Sjøgrens syndrom](#). 47 år gammel kvinne med [RA](#), Sjøgrens og renal tubulær acidose. Illustrasjon: [Dormohammadi Toosi T, Naderi N, Movassaghi S, Seradj MH, Khalvat A, Shahbazi F – Oxford medical case reports \(2014\)](#). CC BY-NC 4.0

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

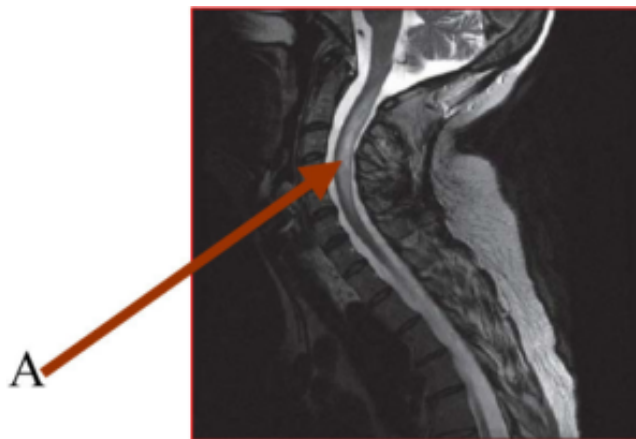
SLE med høy sykdomsaktivitet kan medføre flere typer [akuttmedisinske komplikasjoner](#). Samlet sett har en i Storbritannia funnet en dobbelt forekomst av for tidlig død ved SLE sammenlignet med referansebefolkning ([Jorge AM, 2018](#)). SLE med nyre eller [kardiale manifestasjoner](#) er mest utsatt, sammen med de [infeksjonsutsatte](#) ([Lee YH, 2016](#)). Forekomsten av komplikasjoner og mortaliteten har sunket betydelig de senere årene, noe som skyldes bedre behandlingsmuligheter og rutiner for oppfølging. Likevel, optimal håndtering av SLE er fortsatt en utfordring.

- **Indre organer.** Nyre-manifestasjoner, slik som [glomerulonefritt](#) og hypertensiv krise. Andre akuttmedisinske, sykdomsrelatert SLE-komplikasjoner er [kardiale manifestasjoner](#) med [perikarditt](#) ev. med perikard-tamponade, [myokarditt](#), [pulmonal hypertensjon](#) eller [endokarditt](#), [lungeblødning](#), pneumonitt og ARDS. [Abdominale smerter](#) er vanlig. En sjelden årsak er sykdomsrelatert pankreatitt som også kan oppstå hos barn ([juvenil lupus](#)) ([El Qadiry R, 2018](#)).
- **Hematologisk.** hemolytisk [anemi](#), [trombocytopeni](#) med blødning. [Iskemiske slag](#), [TIA](#), [abdominal-](#) eller [perifer iskemi](#) ved sekundært [antifosfolipid syndrom](#).
- **CNS og øyne.** CNS-manifestasjoner med generalisert [kramper](#), [psykose](#), [encefalopati](#) eller [transvers myelitt](#). Transvers myelitt medfører akutt nerveskader. Kombinasjonen av [NMO \(nevromyelitis Optica\)](#) og [transvers myelitt](#) kalles [Devic syndrom](#).
- **Svangerskap.** Økt forekomst av komplikasjoner både maternalt og for foster (vennligst se mer i [SLE-kapitlet](#)).
- **Infeksjoner** har økt forekomst. Årsakene er delvis [SLE](#)-relatert svekket [immunsystem](#) med [leukopeni](#), men også immunsuppressiv medikasjon med [kortikosteroider](#), [DMARDs](#) og [biologiske legemidler](#) ([Illescas-Montes R, 2020](#)).

Systemisk sklerose

Ved systemisk sklerose, særlig innen de første to sykdomsårene ved diffus kutan form ses akutte komplikasjoner.

- Nyrer. Renal-krise /malign hypertensjon debuterer akutt og svært alvorlig. Anti-RNA polymerase III antistoff er disponerende faktor. Riktig håndtering er essensielt for prognosen.
- Kardialt. Hjertet er ett av organene som angripes i tidlig sykdomsfase. Manifestasjonene er variable og skyldes myokardfibrose. Blant manifestasjonene er rytmeforstyrrelser, koronararterie-stenoser, perikardsykdom og kardial svikt (Champion HC, 2008). Pulmonal hypertensjon er en hyppig årsake til fatal hjertesvikt (høyresvikt) i sykdomsforløpet.
- Magetarm. GAVE med gastral blødning kan utvikle seg til alvorlig jernmangelanemi. Diagnosen er ved gastroskopi. Diagnosen er viktig også fordi behandling med argonlaser koagulasjon er effektivt (Parrado RH, 2015). Tarmperforasjon kan ses ved pseudoobstruksjon (Frech TM, 2018).



Transvers myelitt (A) + nevromyelitis optica: Devic syndrom hos en 28 år gammel nigeriansk kvinne med antifosfolipid syndrom. Quadriplegi initialt, men bedring under immunsuppressiv terapi. Illustrasjon: Komolafe MA, Komolafe EO, Sunmonu TA, Olateju SO, Asaleye CM, Adesina OA, Badmus SA – Journal of medical case reports (2008). CC BY 2.0.

Oversikt over akutte situasjoner ved systemiske bindevevssykdommer (Vymetal J, 2016)

<u>SLE</u>	Kramper, psykose, encefalopati, <u>perikarditt</u> , <u>myokarditt</u> , <u>endokarditt</u> , pneumonitt, ARDS, <u>akutt glomerulonefritt</u> , hypertensiv krise, akutt pankreatitt, infeksjon/sepsis
<u>Antifosfolipid syndrom</u>	Akutt <u>cerebralt slag</u> , myokardinfarkt, retinal vaskulær trombose, pulmonal emboli, <u>spontanabort</u> , katastrofalt antifosfolipid syndrom (CAPS)
<u>Systemisk sklerose</u>	Renal krise, høyresidig hjertesvikt (dekompensert <u>pulmonal hypertensjon</u>), <u>digital iskemi</u> . GAVE med gastral blødning
<u>Antisyntetase syndrom</u> og <u>dermatomyositt</u>	<u>Akutt lungesykdom</u> , <u>respirasjonssvikt</u>
<u>Pyogen myositt</u>	Sepsis

Andre tilstander med akutt-medisinsk behov

[Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#)/axial spondyloartritt): Skader kan medføre brudd i rygg og nakke, på grunn av redusert fleksibilitet og økt risiko for [osteoporose](#). Tidlig diagnose og kirurgisk behandling kan være avgjørende for å begrense skadene. Økt forekomst av [aortaaneurisme](#) som kan rupturere.

[Revmatoid artritt \(Leddgikt\)](#): Strupehodet kan angripes. Manipulasjon kan forårsake [pusteproblemer](#), heshet og følelse av tetthet i halsen. [Kortison](#) og akutt undersøkelse kan være nødvendig.

[Septisk artritt](#): Infeksjon, oftest med bakterier. [Oppor-](#)
[tunistiske infeksjoner](#). Kan utgå fra leddet (etter skade), sjelden etter leddpunksjon eller kirurgi.

Litteratur

[Vymetal J, 2016](#)

[Slobodin G, 2006](#)

[Manfredi A, 2019](#) (lunge-manifestasjon)

[Ferreira M, 2018](#) (MAS ved SLE)



[Septisk artritt](#) i MCP 3 etter direkte stikk-skade. Ofte spredning fra andre organer eller sår i hud. Påvisning av mikrober, resistensbestemmelse (følsomhet for antibiotika). Skillers fra akutt urinsyregikt som kan gi lignende symptomer. [Kilian M – Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi / Chinese Medical Association \(2016\). CC BY-NC-ND 4.0 DEED](#)

50.

ORGANMANIFESTASJONER VED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 030)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 030](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Systemiske bindevevssykdommer](#) er en gruppe autoimmune sykdommer som kan påvirke flere organer og vev i kroppen. Disse sykdommene kjennetegnes av en overaktivering av immunsystemet, som angriper kroppens egne celler og vev. Dette kan føre til betennelse og skade på en rekke organer, inkludert hud, ledd, muskler, lunger, hjerte, nyrer og nervesystemet. Mulige manifestasjon er beskrevet i kapitlene om de respektive sykdommene i Kompendiet.

Revmatologer spiller en avgjørende rolle i å identifisere og diagnostisere systemiske bindevevssykdommer tidlig i sykdomsforløpet. God kunnskap om organmanifestasjoner gjør det mulig å gjenkjenne subtile tegn og symptomer som kan indikere organskade, og dermed iverksette behandling før alvorlige komplikasjoner oppstår.

Blant de vanligste organ-manifestasjonene ved [systemiske bindevevssykdommer](#) er:

Blodårer

- [Antifosfolipid syndrom](#) (tromboembolier)
- [Sjøgrens syndrom](#) (Purpura)
- [SLE](#) (vaskulitt)
- [Systemisk sklerose](#) ([digitale ulcera](#), [nekroser](#))

[Vaskulitter er omtalt i en egen del av boken](#)

GI-trakt

- [Systemisk sklerose](#) (gastro-øsofageal refluks, inkontinens, bakteriell overvekst, motilitetsforstyrrelser)
- [Antifosfolipid syndrom](#) (tromboemboli med [tarmnekrose](#))

Mer om [gastrointestinale manifestasjoner i eget kapittel](#)

Hjerte

- [Antifosfolipid syndrom](#) (myokardinfarkt)
- [MCTD](#) (pulmonal hypertensjon (PAH))
- [Myositt](#) (Myokarditt)
- [SLE](#) (perikarditt, endokarditt)
- [Systemisk sklerose](#) ([Pulmonal hypertensjon](#), myokardfibrose)

Vennligst les om [hjertet og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Hud

- [Antifosfolipid syndrom \(marmorering\)](#)
- [Dermatomyositt](#) (Gottrons, V- og Sjal-tegn, heliotropt eksem, [kalsinose](#))
- [MCTD](#) (eksem, “puffy hands”, sklerodaktyli)
- [Sjøgrens syndrom](#) ([petekkier](#), tørr hud, (sol-) eksem)
- [SLE](#) (Sommerfugl-eksantem, generelt eksantem, petekkier ved [trombocytopeni](#), [vaskulitt](#))
- [Systemisk sklerose](#) (Sklerodaktyli, “puffy hands”, [digitale ulcera](#), [kalsinose](#), teleangiektasier)

Vennligst les om [hud-manifestasjoner ved revmatiske sykdommer i eget kapittel](#)

Ledd (artritt eller artralgi)

- [Antifosfolipid syndrom \(AplS\)](#)
- [MCTD](#) (artralgi, artritt)
- [Sjøgrens syndrom](#) (artralgi, artritt)
- [SLE](#) (artralgi, artritt)
- [Systemisk sklerose](#) (kontrakturer, særlig fingerledd)

Vennligst les om [artritt ved systemiske bindevevssykdommer i eget kapittel](#)

Lunger

- [Antifosfolipid syndrom](#) (pulmonal emboli, lungeblødning)
- [Myositt/dermatomyositt \(antisyntetase syndrom\)](#)
- [Sjøgrens syndrom](#) (lymfocytisk interstitiell pneumoni (LIP))
- [SLE](#) (pleuritt, pneumonitt, [lungeblødning](#))
- [Systemisk sklerose \(interstitiell lungesykdom\)](#)

Vennligst les om [lunger og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Muskler

- [Dermatomyositt \(kalsinose\)](#)
- [MCTD](#) (lavgradig myositt)
- [Myositt](#) (reduisert styrke)
- [Sjøgrens syndrom](#) (lavgradig myositt)

Nervesystem

- [Antifosfolipid syndrom](#) (slag)
- [Sjøgrens syndrom \(polyneuropati\)](#)
- [SLE](#) (CNS, perifer nevropati)

Vennligst se også [nervesystemet og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

- [Eget kapittel om organ-undersøkelser ved systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Akutte bindevevssykdommer med behov for øyeblikkelig hjelp](#)

Nyrer

- [Antifosfolipid syndrom](#) (emboli med [nekroser](#))
- [Sjøgrens syndrom](#) (interstitiell nefritt, renal tubulær acidose)
- [SLE](#) (glomerulonefritt)
- [Systemisk sklerose](#) (renal krise)

Vennligst les om [nyrer og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Øyne og munn

- [Sjögrens syndrom](#) (sicca)
- [Systemisk sklerose](#) (sicca, redusert gapeevne, karpemunn)
- [SLE](#) (sicca, [munnsår](#))

Vennligst les om [øyet ved revmatiske sykdommer i eget kapittel](#)

51.

NYOPPSTÅTTE BINDEVEVSSYKDOMMER. BEHANDLING OG BEHANDLINGSMÅL (REV 032)

Tidlig systemisk bindevevssykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 032](#). Selvstendig kunne starte behandling, planlegge og gjennomføre oppfølging, herunder fastsetting av behandlingsmål, ved nyoppståtte bindevevssykdommer.

Uspesifikke symptomer. De første symptomer på [systemisk bindevevssykdom](#) er ofte vanskelig å gjenkjenne. Debutsymptomene kan være det første karakteristiske trekket ved den spesifikke diagnosen eller diffuse tegn på en [systemsykdom](#), som subfebrilitet (37,5-37,9 grader), lavgradig [feber](#) (vanligvis under 38-38,5 grader), [artralgi](#) eller eksem. [Anamnese ved systemiske bindevevssykdommer](#) er omtalt i eget kapittel.

Tidlig diagnose. Tidlige, suspekke symptomer og undersøkelsesfunn kan også skyldes lignende sykdommer eller [immunologiske reaksjoner](#) ved [infeksjon](#), [malignitet](#), [metabolsk sykdom](#) og andre, slik at differensialdiagnoser alltid er viktige. Blant bindevevssykdommene er [SLE](#), [systemisk sklerose](#) og [antisyntetase syndromet](#) viktige diagnoser å stille tidligst mulig i forløpet, siden disse sykdommene kan progrediere raskt og alvorlig (vennligst se også [akutte bindevevssykdommer med behov for øyeblikkelig hjelp](#) i eget kapittel). Vennligst les også om [undersøkelser ved systemiske bindevevssykdommer](#).

Behandlingsmål. Når systemisk bindevevssykdom er nydiagnostisert, er neste oppgave å sette mål for [behandlingen](#) (“treat to target”). Disse målene kan innebære å reversere eller stanse progredierende organmanifestasjoner, systemisk inflammasjon, lindre spesifikke symptomer eller trappe ned supplerende behandling med [kortikosteroider](#). Behandlingsmål og faglige anbefalinger diskuteres alltid med pasienten etter at adekvat informasjon er gitt. Skriftlig [medikamentinformasjon, for eksempel fra Norsk Revmatologisk Forening](#), kan være

en del av dette. Deretter planlegges behandlingen og oppfølgingen. Man tar utgangspunkt i generelle [behandlingsretningslinjer](#) og [individuell tilpasning](#). I den sammenheng tas hensyn til den individuelle pasientens alder, vekt, komorbiditet, annen medikasjon og ønsker, inklusiv mulighet for [svangerskap](#).

Capillar Leak Syndrome (kapillær lekkasje syndrom)

Diffus form av systemisk sklerose ([SSc](#)) kan også debutere med diffuse [ødemer](#) som del av et capillar leak syndrom. Årsaken antas å være et samspill mellom immunsystemet og mikrovaskulære strukturer der Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) og Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) medvirker til økt vaskulær permeabilitet og ekstravasering. Ødemer omfatter fingre (puffy fingers), lunger (mattglass) og hjertemuskulatur (MR-undersøkelse). ([Bruni C, Frontiers in Immunology, 2018](#)). Noen pasienter merker også subkutane ødemer, for eksempel i ansiktet. Ved akutt myositt, særlig dermatomyositt blant barn, kan også debutere med ødemer, særlig i ansiktet. Vennligst se [eget kapittel om kapillær lekkasje syndrom](#).



Capillary leak syndrome, kapillær lekkasje med betydelig ødem i begge hender og armer. Her etter IL-11 behandling mot leverkreft. [Kai-Feng W, Hong-Ming P, Hai-Zhou L, Li-Rong S, Xi-Yan Z – BMC cancer \(2011\). CC BY-2.0 DEED](#)

Tidlig Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Tidlig [SLE](#) er viktig å gjenkjenne fordi tidlig behandling hindrer potensielt varige, alvorlige skader. Påvirket allmenntilstand ([slapp/fatigue](#), redusert appetitt, nattesvette, [feber](#), vekttap), multiple [antistoff](#) (ANA, DNA, Sm, C1q) og en eller flere av de punktene nedenfor ([Mok CC, 2018](#)) gir mistanke om SLE eller nært forestående sykdomsutbrudd:

- Anamnese på tidlig SLE i voksen alder:
 - Kvinne, alder <45 år, anamnese på “voksesmerter” som barn, anamnese på medikamentallergier, anamnese på “epilepsi” som barn.
- [Alopeci](#)
- Immunfluorescens test i hudbiopsi er positiv
- Ingen erosiv [artritt](#) til tross for [artritt](#) i ≥2 år
- Komplement- C3 og/eller C4 er lave
- [Leukopeni](#), [anemi](#), [trombocytopeni](#)
- [Livedo reticularis](#) ved legeundersøkelsen
- Lymfopeni, uforklart
- Postpartum [feber](#), uforklart
- Residiverende [spontanaborter](#)
- Samtidig affeksjon av [flere organsystemer](#)
- Høy SR, men normal CRP



Diagnose og differensialdiagnoser ved tidlig SLE

Veldefinerte bindevevssykdommer som må vurderes i prosessen med differensialdiagnose inkluderer:

- [Autoimmun hepatitt](#)
- [Inflammatoriske tarmsykdom \(IBD: ulcerøs kolitt, Crohns\)](#)
- [Infeksjoner](#)
- [Malignitet](#)
- [MCTD](#)
- [Myositt, dermatomyositt, antisynthetase syndrom](#)
- Primær biliær kolangitt
- [Revmatoid artritt \(RA\)](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- [Systemisk sklerose / sklerodermi](#)
- [Thyreoiditt, autoimmun](#)
- [Udifferensiert systemisk bindevevssykdom](#)

Livedo reticularis kan være tidlig symptom på SLE, særlig ved sekundært [antifosfolipid syndrom](#). Ses også ved Sneddon syndrom og DADA2. Illustrasjon: [Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM \(2015\). CC BY -NC-SA 3.0](#)

Vennligst se også [eget kapittel om differensialdiagnoser](#) og tilsvarende for [artralgi og artritt](#)

Behandling av tidlig SLE

Dersom det foreligger tegn til progredierende [organ-manifestasjoner](#) er mer spesifikk, immunsuppressiv

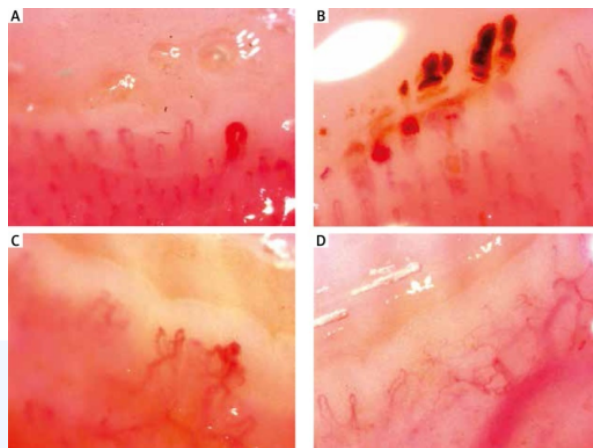
behandling indisert. Behandlingsmålet inkluderer å lindre, reversere eller stanse symptomer og organ-manifestasjoner.

- Smertestillende midler som [paracetamol](#) og [ikke-sterioide antiinflammatoriske medisiner \(NSAIDs\)](#) som ibuprofen for muskel- og skjelettsymptomer.
- Lokalbehandling med [kortikosteroider](#) (kremer eller gel som har betennelsesdempende virkning).
- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) vurderes startet i hvert tilfelle fordi medikamentet kan dempe sykdomsutvikling, redusere progresjon og bedre prognosen. Effekten er best på milde manifestasjoner.
- For symptomer som ikke reagerer på disse medikamentene, kan [kortikosteroider](#) i korte perioder med systemisk inflammasjon brukes.
- Høye doser kortikosteroider, andre immunsuppressiva ([DMARDs](#)) som metotreksat eller azathioprin (Imurel), [JAK-hemmere \(utprøvende behandling\)](#), cytotoksiske midler som syklofosfamid (Sendoxan) eller [biologiske legemidler](#) brukes nesten aldri før tilstanden er mer spesifisert eller ved [organmanifestasjoner](#). Vennligst les mer om [SLE i eget kapittel blant annet med lenker til retningslinjer for behandling](#).

[SLE som debuterer i barnealder \(juvenil lupus\) er også omtalt i eget kapittel.](#)

Tidlig systemisk sklerose (SSc)

[Systemisk sklerose](#) kan være vanskelig å diagnostisere i tidlig stadium, før de karakteristiske sykdomstegnene er manifestert. Data fra Canada viser diagnostisk forsinkelse fra debut av [Raynauds fenomen](#) på 6,1 år og på 2,7 år fra andre symptomer på SSc ([Walker UA, Tyndall A, Ann Rheum Dis, 2007](#)).



«Very early SSc»

Tidlige symptomer på systemisk sklerose som inngår i kriterier for tidlig SSc:

- [Raynauds fenomen](#)
- «Puffy» / hovne fingre
- Typiske [antistoff](#) (Scl 70, CENP)
- [Kapillaroskopi](#) viser mikrovaskulær patologi

[Kapillaroskopi](#) er ofte tydelig patologisk ved tidlig systemisk sklerose. Illustrasjon: [Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M – Reumatologia \(2016\). CC BY-NC-SA 4.0](#)

[Avouac J, Fransen J, ARD 2010](#)

Supplerende Utredning ved mistanke om tidlig SSc

- [Spesifikke antistoff](#), inkludert anti-polymerase III
- [HRCT lunger](#)
- Rtg. øsofagus eller manometri (dysmotilitet?)
- [Lungefunksjonstester](#)
- EKG og ultralyd hjerte / ekkokardiografi (årlig for å utelukke [PAH](#))



Oppfølging av «Very early SSc»

Ikke alle med «Very early SSc» utvikler typisk SSc. En studie av 66 pasienter viste utvikling til SSc hos 32% etter 31 måneders oppfølging. [Kapillaroskopisk megakapillærer](#) var en risikofaktor ([Vasile M, 2018](#); [Cutolo M, 2010](#))

En 53 år gammel kvinne med stram, skinnende hud på hender, Raynauds og teleangiektasier og stramhet rundt munnen. Systemisk sklerose med sklerodaktyli distalt for MCP-ledd og "puffy hands/fingers". Begrenset form. Illustrasjon: [Dixit S, J Med Case Rep, 2016. CC BY-4.0](#)

Differensialdiagnoser ved tidlig SSc

- [Allergisk reaksjon](#)
- [Capillary leak syndrome](#): Primært kapillært lekkasje syndrom (uten annen sykdom)
- Eosinofil [myositt](#)
- [Hypokomplementær vaskulitt / Urtikariell vaskulitt](#)
- Lipødem (fettansamlinger)
- Lymfeødem
- [MCTD, udifferensiert systemisk bindevevssykdom \(UCTD\)](#), primært [Raynauds syndrom](#)
- [Nyresvikt \(Akutt\)](#)
- [RS3PE](#)

Udifferensiert systemisk bindevevssykdom

De første symptomer på systemisk bindevevssykdom kan være umulig å innordne en spesifikk diagnose før

det har gått opptil et par år. Etter ett års tid vil mange være klassifisert som [RA](#), [SLE](#), [systemisk sklerose](#) eller [myositt](#). Udifferensierte tilfeller vil deretter ofte forbli udifferensierte ([Williams KH, 1999](#)). Noen (6-34%) forblir udefinerte. Planlegging og oppstart av behandling, samt oppfølging retter seg etter den diagnosen tilstanden ligner mest på. Vennligst les mer om [udifferensiert systemisk bindevevssykdom beskrevet i et eget kapittel](#).

Litteratur

- [Medin JI, 2016 \(tidlig vs etablert lupus\)](#)
- [Melissaropoulos K, 2019 \(tidlig systemisk sklerose\)](#)
- [Antunes M, 2018 \(udifferensiert bindevevssykdom\)](#)
- [Bermann JR, HSS physicians \(udifferensierte\)](#)
- [Alarcon GS. 2000 \(UCTD\)](#)

52.

BEHANDLINGSPRINSIPPER OG BEHANDLINGS-RETNINGSLINJER VED BINDEVEVSSYKDOMMER (REV 033)

Behandlingsprinsipper ved bindevevssykdommer

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

Etiske og faglige retningslinjer for behandling

Etikk. Den norske legeforeningens etiske regler, basert på på internasjonale etiske normer, understreker at behandling skal bygge på vitenskapelige metoder (paragraf 9). Der disse mangler eller er utilstrekkelige skal behandlingen baseres på tilstrekkelig erfaring. *“Legen må ikke gjøre bruk av eller anbefale metoder som savner grunnlag i vitenskapelige undersøkelser eller tilstrekkelig medisinsk erfaring. En lege må ikke la seg presse til å bruke medisinske metoder legen finner faglig ukorrekte”* (Etiske regler for leger, [Legeforeningen, 2021](#)).

Informasjon. Pasienten skal informeres om behandlingen og hensikten med den. Som supplement til muntlig informasjon brukes ofte [Norsk Revmatologisk Forenings informasjonsark om medikamenter](#). Pasienten har alltid det siste ordet i valget av sin behandling (informert samtykke).

Evidensbasert behandling. Systematisk oppbygging av medisinsk kunnskap de siste tiårene har bidratt betydelig til at alvorlige revmatiske sykdommer diagnostiseres tidligere og behandles mer effektivt. Behandlingen av inflammatoriske revmatiske sykdommer skal derfor bygge på evidensbasert medisinske metoder så langt som mulig. Slik evidens baseres ideelt på resultater av [randomiserte kliniske studier \(RCTs\)](#), kunnskapsoppsummeringer og metaanalyser. Der disse mangler, benyttes resultater fra enkelte lignende publiserte tilfeller (case series, case reports).

Behandlingsanbefalinger og retningslinjer. Antallet publiserte vitenskapelige studier innen revmatologi har økt enormt de siste årene. Fordi det er umulig for den enkelte revmatolog å være oppdatert på det siste innen behandling til enhver tid, publiseres sammenfatninger i form av oppdaterte veiledere, retningslinjer og anbefalinger sammenfatninger med jevne mellomrom.

Behandlingsanbefalinger og retningslinjer. Bruk av [retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer er beskrevet i et eget kapittel](#). Det er imidlertid viktig å være klar over begrensninger i slike behandlingsanbefalinger. Ved sjeldne bindevævssykdommer og andre uvanlige revmatiske sykdommer mangler ofte tilstrekkelig evidensbasert grunnlag for behandlingsvalg. Anbefalingene bygger da på eksperters vurdering som ikke er evidensbasert ([Boudou Retlas KD, 2015](#)). Nasjonale veiledere og nasjonale retningslinjer utarbeides av Helsedirektoratet ([helsenorge.no](#)).

Det finnes også mange regionale og overregionale faglige veiledere, retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer. Eksempler på slike er [veileder fra Norsk Revmatologisk Forening \(SLE, Systemisk sklerose, Sjøgrens syndrom, Myositt\)](#). Andre samlinger er [EULAR-anbefalinger](#) (Europeiske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrift), [ACR-anbefalinger](#) (Amerikanske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrift), [BSR-anbefalinger](#) (Britiske, internasjonale, publiserte i fagfelle-vurderte tidsskrifter).

Erfaringsbasert og persontilpasset behandling. Til tross for kjennskap til evidensbasert aktuell litteratur og behandlingsanbefalinger velges ofte ulik behandling selv ved like diagnoser. Dette skyldes at ofte at behandlingsvalget ofte basere på [persontilpasset legemiddelbehandling](#) som tar hensyn til pasientens alder ([barn med revmatisk sykdom](#) eller [geriatrisk pasient](#)), annen medikasjon ([interaksjoner.no](#)), komorbiditet og pasientens situasjon ([svangerskap og revmatisk sykdom](#)). I tvilstilfeller tas beslutninger også i samråd med erfarne kolleger.

Behandlingsmål er viktig å definere ved behandlingsstart. “Treat to target” indikerer at man etter en definert tid vurderer om behandlingsmålet er nådd. Dette er grunnlaget for valg av videre behandling. Vennligst se også kapitlet om [oppfølging under behandling](#).

Behandlingssvikt/non-respons er ikke uvanlig når i oppfølgingen av kroniske revmatiske sykdommer. Årsakene er flere. [Behandlingssvikt er omtalt i eget kapittel](#).

Utprøvende behandling er bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon. Det kreves da spesielt gode vurderinger og pasientinformasjon i forkant og ekstra tiltak i oppfølgingen. [Utprøvende behandling er omtalt i et eget kapittel](#).

53.

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM (APS) / APLS OG KATASTROFALT APS, CAPS (REV 021, REV 029)

Antifosfolipid syndrom

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på antifosfolipid syndrom

Sykehistorie med minst en tromboembolisk hendelse og/eller residiverende spontanaborter. Dype venetromboses ses oftest i underekstremiteter, arterielle embolier i hjernen Forhøyet lupus antikoagulant, kardiolipin antistoff eller β -2 antistoff i to eller flere prøver over tid. Høyest risiko når alle tre antistoff foreligger i høye titere (trippel positiv). Katastrofalt antifosfolipid antistoff syndrom (CAPS) omfatter flere organsystemer og er en livstruende tilstand.

Diagnosekoder ICD-10: D68.8 **Prosedyrekoder: EKG FPFE15**

Læringsmål REV 021. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder antifosfolipid antistoff syndrom.

REV 029. Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

Definisjon

Antifosfolipid syndrom (APS) er blant de vanligere årsaker til [tromboembolier](#) og alvorlige [svangerskapskomplikasjoner](#) (Petri M, 2020).

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen bygger på

- Venøs trombose eller arteriell emboli
- Uforklart fosterdød eller spontanaborter
- Antifosfolipid antistoff; Lupus antikoagulant, Kardiolipin- eller Beta-2 glykoprotein antistoff
- Livedo retikularis / racemosa
- Artralgi
- Symptomer på systemisk lupus (SLE)
- Katastrofalt antifosfolipid syndrom
 - Som ovenfor + affeksjon av tre eller flere organer samtidig eller innen en uke

Komorbiditet Hensikten med konsultasjonen

APS er en [autoimmun sykdom](#) som kjennetegnes av gjentatte tromboser og/eller svangerskapskomplikasjoner (spontanabort, dødfødsel, prematur fødsel) i kombinasjon med tilstedeværelse av antifosfolipid-[antistoffer](#) (APL). APS kan deles inn i to kategorier:

- **Primært APS:** Forekommer som en isolert autoimmun sykdom (ca. 40% av tilfellene) og behandles ofte av hematologer.
- **Sekundært APS:** Forekommer i forbindelse med en annen autoimmun sykdom (ca. 60% av tilfellene), vanligvis systemisk [lupus erythematosus \(SLE\)](#). Tilstanden behandles ofte av revmatologer, spesielt når assosiert med underliggende revmatisk sykdom. Et samarbeid med hematologer kan også være aktuelt.

Diagnosen APS er basert på:

1. Kliniske manifestasjoner med tromboser/embolier og/eller svangerskapskomplikasjoner.
2. Antifosfolipidantistoffer*:
 1. Lupus antikoagulant (LAC)
 2. Anti-kardiolipin (aCL) IgG og IgM
 3. Anti- β 2-glykoprotein 1 (β 2GP1) IgG og IgM

*Høye titere (≥ 40 enheter eller ≥ 99 persentil) av aCL IgG og/eller β 2GP1 IgG/IgM anses som signifikante. "Trippel positivitet" (positive tester for LAC, aCL IgG og β 2GP1 IgG/IgM) er assosiert med høyest risiko.

CAPS (katastrofalt APS) er en spesielt alvorlig undergruppe av APS som progredierer raskt (timer-dager) og omfatter

flere organer (vennligst les om CAPS nedenfor i dette kapittelet). Mikroangiopatisk og seronegativ APS er også beskrevet ([Gomez-Puerta JA, 2014](#)).

Historie

Antifosfolipid syndrom ble fullstendig beskrevet så sent som i 1980-årene av E. Nigel Harris og Aziz Gharavi ([Ruiz-Irastoza G, 2011](#)). Syndromet var imidlertid kjent under et annet navn, "Hughes syndrom", oppkalt etter Graham R.V. Hughes ved St. Thomas Hospital i London som bidro til den tidlige beskrivelsen av sykdommen i 1983 ([Hughes G, 1983](#)). På 1990-tallet ble de internasjonale klassifikasjonskriteriene for APS etablert. I løpet av 2000-tallet har vår forståelse av APS-patogenesen økt og vi har fått forbedrede diagnostiske verktøy.

Kunnskapen om APS har økt mye siden den første beskrivelsen, og forskere fortsetter å arbeide for å forbedre diagnosen, behandlingen og prognosen for pasienter med denne komplekse sykdommen.

Patogenese

Patogenesen ved APS er ikke fullstendig kartlagt, men tilstedeværelse av antistoffer i serum rettet mot negativt ladede fosfolipider er sentrale. Fosfolipider finnes på nesten alle cellemembraner. Dette kan føre til flere patologiske prosesser ([Knight JS, 2022](#)):

- Aktivering av koagulasjonssystemet: Antifosfolipidantistoffer kan binde seg til koagulasjonsproteiner og aktivere dem unødvendig. Aktiverte endotelceller, trombocytter og celler fra myeloid-linjen, samt forstyrrelser i koagulasjonssystemer, øker risikoen for trombose.
- [Nøytrofile ekstracellulære feller \(NETs\) og komplementsystemet](#) påvirkes og kan utløse APS-trombose
- Hemming av fibrinolyse: Antifosfolipidantistoffer kan hemme nedbrytningen av blodpropp, noe som forverrer trombose.
- Utover akutt trombose kan pasienter med APS også utvikle en okklusiv vaskulopati, en langsiktig konsekvens av APS karakterisert ved celleproliferasjon og infiltrasjon som gradvis utvider intima og fører til organskader.
- Forstyrrelse av placentafunksjonen: Hos gravide kvinner kan antifosfolipidantistoffer forstyrre blodstrømmen til morkaken og føre til svangerskapskomplikasjoner.

Genetisk predisposisjon: Visse genetiske varianter er assosiert med en økt risiko for å utvikle APS.

Miljømessige faktorer: Infeksjoner, bruk av visse legemidler og hormonelle endringer kan utløse eller forverre APS hos personer med genetisk predisposisjon.

Epidemiologi

Forekomsten av APS varierer avhengig av populasjon og definisjonskriterier.

- En studie fra Rochester, USA, rapporterer en årlig [insidens](#) 2,1 per 100.000 og en prevalens på 50 per 100.000 ([Duarte-Garcia A, 2019](#)).
- Kjønnfordelingen (kvinner : menn) er ved primær APS nær 1:1, mens ved SLE assosiert sykdom dominerer kvinner (10:1) ([Dabit JE, 2021](#)).
- APLS er sjelden blant barn. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er ca. 50 år, men med store variasjoner ([Dabit JY, 2022](#)).
- APS-antistoffer påvises hos en betydelig andel av pasienter med visse tromboemboliske hendelser og ved svangerskapskomplikasjoner ([Gomez-Puerta J, Cervera R, 2014](#)):
 - Ca. 13% av pasienter med [hjerneslag](#)
 - Ca. 11% av pasienter med [myokardinfarkt](#)
 - Ca. 9,5% av pasienter med [dyp venetrombose](#)
 - Ca. 6% av pasienter med [svangerskapskomplikasjoner](#)

Antistoff hos friske personer: Det er viktig å merke seg at tilstedeværelsen av APS-antistoffer ikke alltid betyr at en person har APS. Lave (uspesifikke) titere av antikardiolipin antistoff er rapportert hos opp til 10% hos friske individer. Lupus antikoagulant som er mest spesifikk for tilstanden, ses derimot bare hos mindre enn 1% ([Dabit JY, 2022](#)).

- Andre faktorer, som kliniske manifestasjoner og risikofaktorer, må også tas i betraktning ved diagnosen.



Livedo reticularis forekommer blant friske, ved antifosfolipid syndrom, Sneddon syndrom, [juvenil PAN / DADA2](#) og [polyarteritis nodosa](#). Illustrasjon: [Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM – Indian dermatology online journal \(2015 Sep-Oct\). CC BY -NC-SA 3.0.](#)

Sekundært APLS

Sekundært antifosfolipid antistoff syndrom ses ved:

Autoimmune sykdommer, hovedsakelig [SLE](#) der APS ble beskrevet først ([Huges GR, 1983](#)). [SLE](#), ca. 40% har APS-antistoff, hvorav 50% to 70% utvikler APS over tid ([Lim W, 2013](#)). Mellom 7 og 15% med SLE antas å utvikle APS ([Sayar Z, 2021](#)). Andre assosiasjoner er sjeldnere og har ofte lavere og mindre signifikante titre:

-Infeksjoner assosiert med antifosfolipid antistoffer: Lues, [HIV](#), Epstein-Barr virus, [Borreliose](#), [tuberkulose](#), [febris rheumatica](#), malaria, [hepatitt-C](#).

-Malignitet og antifosfolipid antistoff: [Tromboembolier](#) opptrer generelt hyppigere ved [cancer](#) og

forekomst av antifosfolipid antistoff øker risikoen både ved hematologisk malignitet og solide tumorer ([Gomez-Puera JA, 2016](#)).

-Medikamenter og antifosfolipid antistoffer: Prokainamid, orale prevensjonsmidler.

-Diverse tilstander hvor antifosfolipid antistoff er beskrevet å forekomme (med ulike insidens):

- **-Budd-Chiaris syndrom** gir abdominalsmerter, ascites og leversvikt på grunn av tromboser i portalveinen og levervenene.
- **-CAPS (Katastrofalt antifosfolipid syndrom)** multiple arterielle tromboser i flere organsystem samtidig. Meget alvorlig med opp mot 50 % letalitet (vennligst les mer nedenfor i dette kapitlet),
- [-Diabetes](#)
- [-Dialyse](#)
- [-Crohns sykdom](#)
- **-Evans syndrom** utgjøres av [trombocytopeni](#) og hemolytisk [anemi](#). Noen av disse pasientene har antifosfolipid antistoff. **HELLP syndrom** (svangerskap): [hemolyse](#), forhøyde leverenzymmer, trombocytopeni og antifosfolipid antistoff, [revmatoid artritt](#), [Sjøgrens syndrom](#),
- **-Sneddons syndrom** som består av multiple [cerebrovaskulære katastrofer](#), [hypertensjon](#) og utbredt livedo reticularis. [Genmutasjonen](#) som foreligger er identisk med CECR1 som også forårsaker et lignende sykdomsbilde (med slag og hudforandringer) blant barn ([DADA2](#), [juvenil PAN](#)), [svangerskap](#) (vennligst les mer nedenfor), [thyreoiditt](#), [ulcerøs kolitt](#), [vaskulitt](#) (systemisk).

Sykdomsmanifestasjoner

Antifosfolipidsyndrom (APS) kan manifestere seg på en rekke måter, og de vanligste symptomene er tromboser og embolier, kutane manifestasjoner, nyreproblemer, lungeproblemer og revmatiske symptomer ([Cervera R, 2002](#)).

Tromboser og embolier

Dyp venetrombose (DVT) er relativt vanlig, oftest i en underekstremitet. Symptomer kan inkludere:

- Smerter, hevelse, rødhet og varme i det berørte beinet
- Følelse av tyngde eller ubehag i beinet
- Hudforandringer i det berørte beinet, som kan bli rødt eller blått
- Feber i noen tilfeller

Tromboemboli er en alvorlig tilstand der en trombe løsner fra sitt opprinnelsessted og reiser gjennom blodomløpet til et annet sted der den kan blokkere blodstrømmen. Dette kan føre til alvorlige og potensielt livstruende komplikasjoner. Hvor tromben havner avgjør symptomene ([Biggioggero M, 2010](#)):

-**Lungeemboli:** Den vanligste typen, der tromben havner i lungene. Symptomer kan inkludere:

- Plutselig tungpustethet
- Brystsmerter (kan være skarpe eller knugende)
- Hoste, ofte med blodig oppspytt
- Rask hjerterefrekvens
- Svimmelhet eller besvimelse

-**Myokardinfarkt.** Blodpropp blokkerer en blodåre i hjertet. Symptomer kan inkludere:

- Brystsmerter (kan være skarpe, knugende, brennende eller føles som ubehag)
- Smerter i armer, skuldre, nakke, kjeve eller mage
- Kvalme eller oppkast
- Kortpustethet
- Svette
- Følelse av angst eller dødsangst

-**Hjerneslag/apopleksi:** Blodpropp blokkerer en blodåre i hjernen. Symptomer kan inkludere:

- Plutselig nummenhet eller svakhet i ansikt, arm eller ben, vanligvis på én side av kroppen
- Forvirring eller vansker med å snakke eller forstå tale
- Problemer med å se med ett eller begge øyne
- Gangproblemer
- Hodepine (kan være alvorlig)
- Svimmelhet eller besvimelse

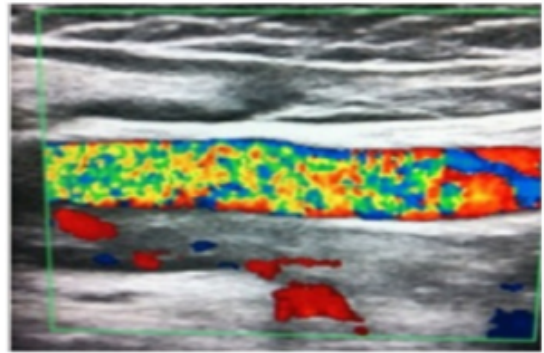
-**Tromboser og embolier kan også ramme andre organer:**

- Aortabuen (vertigo, slag, klaudikasjon)
- Armer (subklavia, aksillær)
- Cerebrale sinus (hodepine)
- Binyrer (binyreinfarkt)
- Ekstremiteter ([okklusjoner i ekstremiteter](#); klaudikasjon)
- Huden (se nedenfor)
- Lever (levernekrose)
- Nyrer (nyreinfarkt, hypertoni)
- Tarmarterier (postprandiale abdominale smerter ([abdominal angina](#)))
- Vena cava (Budd-Chiari syndrom)
- Vena cava inferior (ødemer i begge underekstremiteter)

Kutane manifestasjoner

Hudmanifestasjoner forekommer hos opptil 50 % av pasientene og kan være tilstede ved sykdomsdebut hos 30 %.

- Livedo reticularis er den vanligste hudlesjonen, spesielt hos kvinner og presenterer seg som et fiolett og retikulært utslett. Noen mener at livedo reticularis oftere forekommer hos pasienter med cerebrale og okulære arterielle manifestasjoner.
- Livedo reticularis skiller fra cutis marmorata som likner, men opptrer som et generalisert utslett og ikke relatert til sykdom.
- Overfladisk tromboflebitt er sjelden (<2%) ([Pinto-Almeida T, 2013](#)).



Ultralyd viser trombose i vena femoralis ved antifosfolipid syndrom. I dette tilfellet forelå også hyposirkulasjon og svikt i binyrene hos en 34 år gammel mann. Illustrasjon: [Sahin M, Oguz A, Tuzun D, Boysan SN, Mese B, Sahin H, Gul K – Case reports in endocrinology \(2015\). CC BY 3.0.](#)

Nyrer

Nyrene kan rammes av trombotisk mikroangiopati, nyrevenetrombose, nyreinfarkt, nyrearteriestenose og malign [hypertensjon](#) ([Turrent-Cariles A, 2018](#)).

Lunger

[Lungeblødning \(kapillaritt\)](#) er en sjelden komplikasjon. [Lungeemboli](#) og/eller [pulmonal hypertensjon](#) må alltid vurderes ved dyspne. Pumonale mikrotromber er ikke uvanlige og kan være vanskelige å diagnostisere. Lungemanifestasjonene kalles ofte APL lungesyndrom ([Stojanovich L, 2006](#)).

Revmatiske symptomer.

[Leddsmerter](#) (artralgi) forekommer hos ca. 10%, men er vanligere når antifosfolipidsyndrom er sekundært til [SLE](#) (artralgi hos ca. 30%). [Artritt](#) ses hos ca. 3% med primært antifosfolipid syndrom, men hos 30% ved assosiert SLE.

Undersøkelser

Undersøkelsene har som mål å bekrefte diagnosen, kartlegge sykdommens omfang og risiko for tromboemboliske hendelser.

[Anamnesen](#) etterspør tidligere tromboembolier, venetromboser og svangerskapskomplikasjoner (spontanabort, dødfødsel, prematur fødsel), samt tegn på systemisk lupus og andre aktuelle symptomer (se ovenfor).

Risikovurdering for tromboemboliske hendelser: alder, kjønn, røyking, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hypertensjon, type og titer av antifosfolipidantistoffer

Klinisk gjøres en grundig generell undersøkelse med tanke på tromboser og eventuelle assosierte sykdommer.

Laboratoriediagnostikk

Rutineprøver kan omfatte: Hb, trombocytter, leukocytter, koagulasjonsstatus (D-dimer), nyrefunksjon (kreatinin, eGFR), leverfunksjon, thyreoideafunksjon, autoimmune antistoffer (ANA, RF) og urin-stiks.

- **Trombocytopeni** vanlig (20-50%), men er oftest moderat (75-100 000) og uten signifikant klinisk betydning ([Artim-Esen B, 2015](#)).
- **Leukopeni** ses hos ca. 2%, vanligere ved samtidig SLE (14%).
- Hemolytisk **anemi** er sjelden (<2%) ved primært antifosfolipid syndrom.

Immunologiske prøver

- Lupus antikoagulant (Hematologisk laboratorium) er forhøyet.
- Anti-kardiolipin IgG og IgM, hvorav signifikant forhøyet IgG tillegges mer vekt enn IgM.
- Anti-B2 glykoprotein 1, IgG og IgM.
- Antistoffene må påvises 2 ganger med 12 ukers intervall
- **D-dimer** øker ved trombose, emboli og DIC (> 0,4 µg/ml)

Bilediagnostikk:

- Ultralyd av vener og arterier
- CT eller MR-angiografi
- Ekkokardiografi

Vurdere behov for ytterligere utredning:

- **Nevrologisk utredning:** Ved mistanke om cerebrale tromboser
- **Kardiologisk utredning:** Ved mistanke om koronare tromboser eller pulmonal emboli
- **Nefrologisk utredning:** Ved mistanke om nyretromboser eller nefropati
- **Psykososial vurdering:** For å håndtere den psykiske belastningen ved en kronisk sykdom

Klassifikasjonskriterier

De mest brukte kriterier ([Sydney-kriteriene publisert 2006](#); [Miyakis S, 2006](#)). Disse krever minst ett klinisk funn (1-3) i kombinasjon med minst ett laboratorie-kriterium:

1. Vaskulær trombose

1. En eller flere episoder med arterielle eller venøse eller små tromboser i hvilket som helst vev eller organ. Tromboser må påvises objektivt validerte ved kriterier. Ved histopatologisk påvist trombose skal det ikke foreligge tegn til inflammasjon i blodåreveggen.

2. Svangerskapskomplikasjoner

1. Uforklart foster-død en eller flere ganger av morfologisk normalt foster (ultra-lyd eller direkte undersøkelse) i svangerskaps-uke 10 eller senere eller
2. En eller flere uforklarte premature fødsler av morfologisk normale nyfødte før svangerskapsuke 34 på grunn av 1) eklampsi eller alvorlig pre-eklampsi definert etter gjeldende standard, eller 2) påvist placenta-insuffisiens eller
3. Tre eller flere uforklarte spontanaborter fortløpende før 10. svangerskapsuke uten at materne anatomiske eller hormonale unormale forhold foreligger. Kromosomale maternale eller paternale defekter skal ikke foreligge.

Laboratorie-kriterier

1. [Lupus antikoagulant](#) i plasma ved to eller flere anledninger med minst 12 ukers avstand (men innen 5 år).
2. [Anti-kardiolipin](#) antistoff IgG eller IgM i serum eller plasma i signifikant titer (ELISA >40 GPL eller MPL eller >99 persentil) ved minst 12 ukers avstand (men innen 5 år).
3. [Anti-beta2-glykoprotein](#) IgG eller IgM i serum eller plasma (ELISA: i titer >99% persentil) ved to eller flere anledninger med minst 12 ukers avstand (men innen 5 år).

Differensialdiagnoser

Falsk positive anti-fosfolipid (APL) antistoff-tester forekommer hos opptil 9,4% av blodgivere. Diagnosen antifosfolipid syndrom (APLS) stilles derfor ikke bare basert på blodprøveresultater, og testen skal vise forendringer over tid. Test igjen etter tre måneder. **Falsk negative** tester (ingen utslag i testen selv om APLS foreligger) kan også foreligge, men antas å være sjelden: antistoff mot fosfatidylserin, fosfatidylinositol og prothrombin kan være årsaker. [Venøs trombose](#)

- [Koagulopatier](#): Faktoranalyser
- [Defekter i trombolysesystemet](#)
- [Cancer/myeloproliferative sykdommer](#)
- [Nefrotisk syndrom](#) med proteintap

Arteriell tromboemboli

- [Atrieflimmer](#)
- Myksom
- [Endokarditt](#)
- Kolesterol emboli
- [Myokardinfarkt](#) med ventrikulær trombose
- Dekompresjonssykdom (Caissons sykdom).
- [Trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk uremisk syndrom](#)
- [Hjerneslag](#) hos barn: [DaDa-2 /juvenil PAN](#)
- [Sneddons syndrom](#) (overlapp mot DaDa2)
- [TIA / slag](#) (Diffusjonsvektet MR kan vise cerebral iskemisk skade)

Kombinert venøs og arteriell okklusjon

- [Defekt trombolyse](#) (dysfibrinogenemi eller plasminogen aktivator mangel)
- [Degos syndrom](#)
- Homocysteinemi
- [Myeloproliferative sykdommer](#)
- [Polycytemia vera](#) (hyperviskositet)
- Paroksymal nocturnal hemoglobinuri
- Waldenstrøms makroglobulinemi
- [Sigdcelle-sykdom](#)
- [Vaskulitt-sykdommer](#)
- Paradoksal emboli (fra venøs til arteriell side via åpent foramen ovale)

[Kreftsykdom](#) Økt risiko for tromboser ved kjent kreftsykdom, men også ved ikke erkjent kreftsykdom (initialt symptom før diagnose). En begrenset malignitet-utredning er anbefalt ved trombose uten kjent årsak

Andre årsaker til [tromboembolier](#)

- Protein S mangel
- Protein C -mangel
- Faktor V Leiden
- Protrombin genmutasjon
- Hyper-homocysteinemi

- [MBL-mangel](#)

Litteratur: [Emmi G 2014](#)

Behandling av APS

Beslutning om å starte antikoagulasjonsbehandling hos pasienter med APS er kompleks og krever nøye vurdering av flere faktorer. Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom, inklusiv type og titer av antifosfolipidantistoffer og svangerskapsplaner, men også [medikamentell etterlevelse](#), annen medisinerings, blødningsrisiko og pasientens preferanser og ønsker bør vurderes.

Generelt om trombosehemmende medikamenter Acetylsalicylsyre (ASA) hemmer syntesen av tromboksen gjennom hemming av cyklooksygenase I (COX-1). Gir moderat hemming av trombocyttaggregasjonen (platehemmer). **DOAK**. Direkte virkende antikoagulantia (DOAK): Apiksaban og rivaroksaban hemmer koagulasjonsfaktor Xa direkte og hemmer omdannelsen av faktor II (protrombin) til faktor IIa (trombin). Dabigatran etexilate hemmer trombin direkte og hindrer omdannelsen av fibrinogen til fibrin ([Helsebiblioteket](#)).

DOAK brukes ikke mot antifosfolipid syndrom (særlig ikke hvis trippel-positiv for antistoffene) fordi effekten på tromboemboli har vist seg utilstrekkelig ([Tektonidou MD, 2019](#)).

Anbefalte antikoagulasjonsmidler ved APS:

- **Heparin** øker antitrombins inaktivering av faktor Xa og trombin. Hemmer altså koagulasjon. Antidot er protamin. Monitoreres med APTT eller ACT. Dosering avhenger av indikasjon (tromboseprofylakse eller behandling): ved DVT gis initialt 150 IE/kg, deretter 400 IE/kg i døgnet. Som tromboseprofylakse 70 IE/kg x 1-2 per døgnet.
- **Lavmolekylært heparin** / (Fragmin, Klexane) har samme virkningsmåte som Heparin, men lengre virkningstid og gir sjeldnere bivirkninger som trombocytopeni og [osteoporose](#). Monitoreres vanligvis ikke. Dosering 200 IE/kg/døgn – ved tromboseprofylakse 100 IE/kg/døgn.
- **Marevan (warfarin)**. Warfarin er en K-vitaminantagonist som hemmer dannelsen av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX, X, samt protein C og S. Dosering justeres basert på INR-målinger. Startdose kan være 7,5-10 mg daglig i 2-3 dager. Monitoreres med TT eller INR. -Økt respons på Marevan kan forårsakes av endogene faktorer som bloddyskrasier, kreft, koronarsykdom, diare, feber, leverdysfunksjon og hypertyreose. Eksogene faktorer, som dårlig ernæring, kan også gi økt warfarin respons. -Redusert warfarin respons sees ved ødem, hyperlipidemi, hypotyreose, [nefrotisk syndrom](#) og eksogene faktorer som medikamenter og økt Vit K tilførsel. **Streptokinase** danner et kompleks med plas-

minogen og plasmin og gir økning av plasmin som bryter ned fibrin.

Forebygging

Det er essensielt å redusere risiko for [tromboembolier](#). Supplerende risikofaktorer som [hypertensjon](#), [hyperlipidemi](#), høy homocystein bør korrigeres. Røking og bruk av østrogenholdige orale prevensjonsmidler unngås (genstagen p-piller kan brukes). Behandlingen kan bygge på anbefalinger publisert av EULAR i 2019 ([Tektonidou MG, 2019](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

EULAR: Tektonidou, MG, 2019. Retningslinjene omfatter APL -positive individer: lupus antikoagulant, kardiolipin- og/eller beta2-glykoprotein antistoffer. Høy-risiko profil inkluderer røkere, [hyperlipidemi](#), [hypertoni](#), [diabetes](#) etc. **Primær tromboseprofilakse** 1. Asymptomatiske APL bærere med høy risk APL profil: ASA 75-100mg/d 2. Pasienter med SLE uten tidligere tromboser eller svangerskaps-komplikasjoner:

- A. Ved høy-risiko APL profil: Profylakse med ASA 75-100mg/d
- B. Ved lav-risiko vurderes profylakse med ASA 75-100mg/d

3. Blant ikke-gravide med tidligere svangerskaps-komplikasjoner (med eller uten SLE) anbefales ASA 75-100mg/d profylaktisk etter adekvat vurdering av risk/nytte. **Sekundær trombe-profylakse ved APS** 4. Blant pasienter med sikkert APS og *første venøse trombose*:

- A. Behandling med Marevan og INR 2-3 anbefales
- B. Rivaroxaban (et DOAK) bør ikke brukes ved trippel positiv APL antistoff på grunn av risiko for nye tromboser. DOAK kan vurderes hvis INR-målet ikke er mulig å oppnå til tross for god medikamentoppfølging eller ved kontra-indikasjoner for Marevan (allergi, intoleranse).
- C. Blant pasienter med spontan første venøse trombose bør lang tids behandling anti-koagulasjon gjennomføres.
- D. Blant pasienter med provosert første venetrombose (risiko-adferd) bør behandlingen kontinueres med samme varighet som for dem uten APS og i henhold til internasjonale retningslinjer. Lengre antikoagulasjon kan vurderes blant pasienter med høy-risiko APL profil eller andre risiko-faktorer for ny trombose.

5. Hos pasienter med sikkert APS og tilbakevendende *venøse tromboser til tross for behandling med Marevan og INR 2-3*:

- A. Undersøk compliance/etterlevelse for behandlingen, vurder pasientopplæring og hyppige INR målinger.

B. Hvis behandlingsmålet på INR 2-3 var oppnådd, vurder å legge til ASA 75-100mg/d eller skifte til lavmolekylært heparin.

6. Pasienter med sikker APS og første *arterielle* trombose:

A. Behandling med Marevan er anbefalt fremfor bare lavmolekylært heparin.

B. Behandling med Marevan med INR 2-3 eller INR 3-4 er anbefalt, avhengig av individuell risiko for blødning og tilbakevendende trombose. Behandling med Marevan med INR 2-3 i kombinasjon med ASA 75-100mg/d kan også vurderes.

C. Rivaroxaban (et DOAK) bør ikke brukes av pasienter som er trippel positive for APL og har hatt arterielle episoder. Basert på nåværende kunnskap anbefalers ikke DOAK hos pasienter med sikkert APS og arterielle episoder på grunn av høy risiko for residerende trombose.

7. Blant pasienter med tilbakevendende arterielle tromboter til tross for adekvat behandling med Marevan, etter evaluering av andre årsaker og økning av INR til 3-4, kan suppleringsbehandling med ASA 75-100mg/d eller overgang til lavmolekylært heparin vurderes. **Svangerskap.** 8.

Blant kvinner med en høy-risiko APS profil, men uten anamnestic trombose eller svangerskapskomplikasjoner (med- eller uten SLE) vurderes behandling med ASA 75-100mg/d under svangerskap.

9. Blant kvinner med APS relaterte svangerskapskomplikasjoner, men uten tidligere tromboter (med- eller uten SLE):

A. Dersom tidligere ≥ 3 tilbakevendende spontanaborter gis kombinasjonsbehandling med lavdose ASA og heparin i profylaktisk dose gjennom svangerskap.

B. Ved tidligere tidlig-fødsel før svangerskapsuke 34 på grunn av eklampsi, alvorlig preeklampsi eller påvist placenta-insuffisiens anbefales profylaktisk behandling med ASA 75-100mg/d alene eller i kombinasjon med lavmolekylært heparin,

basert på individuell risikoprofil. C. Hvis obstetrisk APS ikke helt oppfylles, slik som ved to spontanaborter før svangerskapsuke 10 eller fødsel \geq uke 34 på grunn av alvorlig preeklampsi eller eklampsi kan behandling med ASA alene eller i kombinasjon med lav-

molekylært heparin vurderes basert på individuell risikoprofil. D. Obstetrisk APS behandlet profylaktisk med lavmolekylært heparin i svangerskap bør vurderes kontinuert i 6 uker post-

partum for å redusere risiko for matern trombose. 10. Blant kvinner som fyller kriteriene for obstetrisk APS med tilbakevendende svangerskapskomplikasjoner tross kombinasjonsbe-

handling med ASA og lavmolekylært heparin i profylaktiske doser vurderes høyere heparindose opp mot terapeutiske doser eller supplement med hydroksyklorokin (Plaquenil) eller

lav-dose prednisolon i første trimester. Intravenøs immunglobulin kan vurderes i svært utvalgte tilfeller. 11. Hos kvinner med tidligere trombotisk APS anbefales en kombinasjon av

ASA og lavmolekylært heparin i terapeutiske doser i svangerskap.

Obstetrisk antifosfolipid syndrom med spontanaborter eller fosterdød skyldes en eller flere sykdomsassisterte faktorer: Tromboter i placenta, komplement-aktivering, påvirkning av trofoblast-vekst (cellelaget

som omgir embryoblasten) og differensiering, samt redusert trofoblast-invasjon og hormonproduksjon. Ved høy spontanabort-risiko vurderes ASA i lav dose, for eksempel 75mg/døgn, initiert allerede før konsepsjon ([Skorpen CG, 2021](#)). Seponering 3 uker før forventet fødsel kan være aktuelt dersom Fragmin/Klexane/lavmolekylært heparin benyttes samtidig. Fragmin/Klexane/lavmolekylært heparin stanses minst 10 timer før fødselsinduksjon eller keisersnitt, men kan startes igjen 6-8 timer etter fødsel eller keisersnitt ([NKSR](#)). Se info også om [antikoagulantia](#), og om [antifosfolipid syndrom](#) fra [NKSR](#)

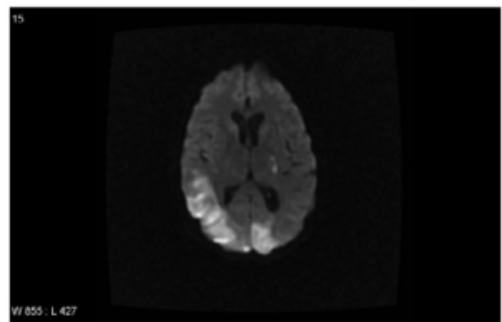
Katastrofalt antifosfolipid syndrom (CAPS)

Definisjon av CAPS. Katastrofalt antifosfolipidsyndrom (CAPS) er en sjelden, men livstruende komplikasjon av antifosfolipidsyndrom (APS). Den er preget av et plutselig og raskt forløpende angrep på flere organer samtidig, forårsaket av tromber i små blodkar (“trombotisk storm”).

CAPS forekommer i ca. 1% ved APS ([Cervera R, 2005](#)).

Symptomer på CAPS kan variere avhengig av hvilke organer som er rammet, men kan inkludere:

- Feber
- Forvirring
- Endret bevissthetsnivå
- Smerter i brystet
- Pustevansker
- Lavt blodtrykk
- Blod i urin eller avføring
- Hudutslett
- Ikterus



Slag hos en tidligere frisk 36 år gammel kvinne med CAPS. Behandlet med eculizumab. ANA negativ, men tydelig forhøyet lupus antikoagulant. Illustrasjon: [Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, Bakirhan K, Alexis K, Elrafei T – Case reports in hematology \(2014\). CC BY 3.0](#)

Diagnose av CAPS stilles basert på en kombinasjon av symptomer, blodprøver og bildediagnostikk. Det er viktig å utelukke andre sykdommer og syndromer som kan gi lignende symptomer.

Differensialdiagnoser for CAPS (Kazzaz, NM, 2016)						
	CAPS (catastrophic antiphospholipid syndrome)	TTP-HUS (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS, hemolytic uremic syndrome)	DIC (disseminated intravascular coagulation)	HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)	SRC (scleroderma renal crisis)	HIT (Heparin indusert trombocytopeni)
Mikrovaskulær trombose	+	+	+	+	+	-
Makrovaskulær trombose	+	-	-	+	-	+
Blødning	-	-	+	+/-	-	-
Multiorgansvikt	++	+/-	+/-	+/-	-	-
Nyresvikt	+/-	++	-	+/-	++	-
Redusert mentalt	+/-	+/-	-	+/-	-	-
Lungesykdom (ARDS)	++/-	-	+/-	+/-	-	-
Hjertesykdom (Infarkt, svikt)	+/-	-	-	-	-	-
Svangerskap	+/-	-	+/-	+	-	-
Infeksjon	+/-	+/-	+/-	-	-	-
Malignitet	+/-	-	+/-	-	-	-
Hemolytisk anemi	+/-	++	+/-	+	+	-
Schistocytter	+/-	++	+/-	+	+	-
Trombocytopeni	+/-	++	+	+	+/-	++
Forlenget PTT	+/-	-	+	-	-	-
Fibrinogen	Normal	Normal	↓	Normal	Normal	Normal
Leverenzymer	↑	Normal	Normal	↑↑	Normal	Normal
APL (>40 U/ml)	++	-	-	-	-	-
ADAMTS13	Normal	↓↓↓	↓	Normal	Normal	Normal
Anti-PF4	-	-	-	-	-	++

Klassifikasjonskriterier for CAPS

Preliminære klassifikasjonskriterier for CAPS ([Cervera R, 2005](#))

1. Påvist affeksjon av tre eller flere organer, organsystemer eller vev (oftest okkluderte blodårer og nyre-manifestasjon/alvorlig hypertoni)
2. Utvikling av manifestasjoner samtidig eller i løpet av en uke
3. Histologisk okklusjon i små blodkar i minst ett organ eller vev
4. Laboratorieprøver: Lupus antikoagulant, og/eller anti-kardiolipin antistoff (hvis ikke kjent APS skal positive prøver foreligge ved to anledninger med minst 6 ukers intervall)

Sikker CAPS: Aller fire kriterier Sannsynlig CAPS:

- Alle fire kriterier, bortsett fra at bare *to* organer/organsystemer/vev affiseres.
- Alle fire kriterier, bortsett fra at laboratorieprøvene ikke er bekreftet etter minst 6 uker (grunnet ikke testet før eller død)
- 1, 2 og 4
- 1,3 og 4 og utvikling av en tredje manifestasjon etter mer en en uke, men mindre enn en måned, til tross for antikoagulasjon.

Behandling av CAPS

Behandlingen av CAPS er rettet mot å stoppe dannelsen av blodpropper og forhindre organskade. Den inkluderer vanligvis:

- Høydose kortikosteroider
- Antikoagulantia
- Plasmaferese (fjerning av antistoffer fra blodet)
- Eculizumab (en komplementhemmer)

A. Umiddelbar behandling av infeksjoner hos alle APL-positive individer og minimaliser avbrudd i antikoagulasjons-behandling eller for lav INR hos pasienter med trombotisk APS for å hindre utvikling av CAPS.

B. Som første-linje behandling ved CAPS anbefales en kombinasjon med glukokortikoid, heparin og plasmaferese eller intravenøs immunglobuliner fremfor ett enkelt medikament eller andre medikament-kombinasjoner. I tillegg bør alle utløsende faktorer som infeksjoner, gangren eller malignitet behandles. Blant pasienter med refraktært CAPS kan B-celle hemming (rituksimab) eller komplement-hemmer (eculizumab) vurderes.

Prognose

CAPS. Prognosen for CAPS er avhengig av hvor raskt diagnosen stilles og behandlingen settes i gang. Med rask og riktig behandling kan mange med CAPS overleve og komme seg fullstendig.

APLS. Mortaliteten generelt er økt når antifosfolipid syndrom er assosiert med [SLE](#) ([Cervera R, 2002](#)). En retrospektiv russisk studie viste at 8 års overlevelse ved SLE uten antifosfolipid syndrom var 98% sammenlignet med 75% ved SLE med sekundært APS og 83% ved primært antifosfolipid syndrom ([Reshetniak TM, 2003](#)). Vanligste dødsårsaker er alvorlige [tromboembolier](#) ([slag](#), [myokardinfarkt](#), [lungeemboli](#)) eller CAPS ([Cervera R, 2002](#)).

Svangerskap ved antifosfolipid syndrom

Alvorlige komplikasjoner i svangerskap

Svangerskap ved antifosfolipidsyndrom (APS) kan medføre betydelige komplikasjoner, både for mor og barn, men med riktig oppfølging og behandling kan man oppnå gode resultater for både mor og barn. Det er imidlertid viktig å være klar over risikofaktorer og tilgjengelige behandlingsalternativer. I 20-30% av tilfellene ser man alvorlige komplikasjoner ([Schreiber K, 2019](#)), som:

- Tidlig eller sent fostertap
- Premature fødsler
- Preeklampsi
- Eklampsi
- HELLP-syndrom
- Placenta-ruptur

I EURO-fosfolipid-prosjektet som begynte i 1999 ble 1000 uselekterte pasienter med APS evaluert. Tidligfødsler forelå hos 72,3%, intrauterin veksthemming hos 51,1% som indikerer høyere risiko enn for [SLE](#) ([Cervera R, 2002](#)).

Disse historiske data viser komplikasjonsraten den gang. Imidlertid har behandling og oppfølging endret seg betydelig i ettertid, slik at bedre resultater ved oppfølging oppnås nå.

Pasienter med APLS følges uansett opp som «risikosvangerskap» der gynekolog/fødselslege og hematolog samarbeider. Ved sekundært APLS (hvis også SLE, Sjøgrens eller annen revmatisk sykdom foreligger) samarbeider en med revmatolog.

Risikofaktorer

Flere faktorer øker risikoen for komplikasjoner i svangerskap ved APS:

- **Antistoffnivåer:** Høye nivåer, særlig av av lupus antikoagulant, men også kardiolin antistoff og beta-2 glykoprotein er assosiert med økt risiko.
- **Trippel positivitet:** Forekomst av alle tre antistoffene (trippel positivitet) gir høyest risiko.
- **IgG antistoff:** Høye nivåer av IgG antistoff er mer betydelige enn IgM nivå.
- **Tidligere komplikasjoner:** Kvinner som har hatt komplikasjoner i tidligere svangerskap har økt risiko for gjentakelse.

Behandling og oppfølging i svangerskap

Pasienter med APS følges opp som “risikosvangerskap” av et tverrfaglig team bestående av gynekolog/fødselslege, hematolog og revmatolog (ved sekundært APS). Behandlingen har som mål å forebygge trombose og dermed redusere risikoen for komplikasjoner. Risiko for tromboemboli er uansett økt i svangerskap og i ukene etter fødsel. Den gravide kan få tromboembolier som dyp venetrombose (DVT), lungeemboli eller slag. Fosteret kan rammes via blodpropper i placenta og dermed økt risiko for abort eller dødfødsel.

Forebyggende tiltak:

- **Antikoagulantia:** Heparin og lavmolekylære hepariner brukes ofte under svangerskap. Acetylsalisylsyre (ASA, Albyl-E 75 mg/dag) kan også være aktuelt. Marevan må imidlertid ikke brukes under svangerskap på grunn av økt risiko på ca 6% for fosterskade ved bruk etter svangerskaps uke 9 (warfarin-embryopati; [Wainwright H, 2010](#)). Direktevirkende antikoagulantia (DOAK) anbefales heller ikke, fordi økt rate spontanaborter og misdannelser ikke kan utelukkes ([Beyer-Westendorf J, 2020](#)). En bør imidlertid være klar over at antikoagulantia kan begrense mulighet for epidural anestesi ved fødsel. Etter fødsel kan en etter 2-3 uker vurdere å starte Marevan igjen (hvis brukt før svangerskap). INR nivå kan variere og skape doseringsproblemer kort tid etter fødsel. Alternativt brukes Fragmin eller Klexane ca. 6 uker etter fødsel.
- **Plaquenil (hydroksylorokin):** Kan ha en blodproppforebyggende effekt og kan brukes under svangerskap. Data tyder på at Plaquenil kan redusere nivået av SSA/B antistoff som en tilleggseffekt, også under svangerskap ([Sciascia S, 2015](#)).

Ved alle spontanaborter må andre årsaker også vurderes og avdeling med spesiell kompetanse konsulteres ved gjentatte spontanaborter.

Ved “behandlingsresistent” antifosfolipidsyndrom, har en i noen tilfeller sett nytte av supplerende behandling med Prednisolon 10mg/dag frem til svangerskapsuke 14 og på spesielle indikasjoner som alvorlig placentasvikt og preeklampsi har pravastatin 20mg/dag, [intravenøs immunglobuliner](#) (2g/kg kroppsvekt pr. måned) og / eller [plasmautskiftning \(plasmaferese\)](#) også vært brukt ved spesialavdelinger som [utprøvende behandling](#) ([Uthman I, 2019](#); [Ambati A, 2023](#)).

Katastrofalt antifosfolipid syndrom (CAPS) og svangerskap

CAPS kan debutere under svangerskap og er forbundet med økt risiko for mors liv. Tilstanden kjenneteg-

nes ved rask, dramatisk utvikling (innen mindre enn 1 uke) og at flere organer angripes samtidig (multiorganaffeksjon). Behandling kan være nødvendig for å redde mor, selv om det kan skade fosteret. Uvanlig høye doser av antikoagulantia, IVIG, kortikosteroider og/eller Plaquenil kan brukes. Plasmautskiftning (plasmaferese) kan også være aktuelt.

Litteratur

- [Bustamante JG, 2024](#)
- [Ambati A, 2023](#)
- [Petri M, 2020](#)
- [Schreiber K, 2019](#) (svangerskap)
- [Tektonidou, MG \(2019 EULAR Behandling\)](#)
- [Pons-Estel GJ, 2016](#)
- [Miyakis S, 2006](#)
- [Cervera R, Arthritis Rheum 2002](#)

54.

ANTISYNTETASESYNDROM (ASS) (REV 021, REV 029)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på antisyntetasesyndrom

Progredierende dyspne og tørrhoste med bilaterale, basale lunge-infiltrater på HRCT. Myositt er ofte lavgradig (lett forhøyet CK i blod) eller fraværende. Artritt (moderat eller fraværende). Mekaniker-fingre (ved nærmere inspeksjon). Antistoff er obligat, oftest anti-Jo-1, anti-PL 7 eller anti-PL-12.

Diagnosekoder ICD-10: [M35.8](#) + [J99.1](#) **Prosedurekoder:** 6-minutter gangtest: [FYEX05](#). Kapillær-mikroskopi: [PKFT00](#). Intravenøs infusjon: [WBG00](#). Infusjon med gammaglobulin: [RPGM05](#). EKG: [FPFE15](#) **ATC koder** (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#). Behandling med rituksimab: [L01XC02](#). Behandling med syklofosamid: [L01AA01](#).

Læringsmål REV 021 Ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdoms-manifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder inflammatoriske myopatier [REV 029](#), Beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

Definisjon

Antisyntetasesyndromet (ASS) er en sjelden autoimmun sykdom som kjennetegnes ved betennelse i lungene ([interstitiell lungesykdom](#)), muskler ([myositt](#)) og ledd ([artritt](#)). I tidlige stadier kan [feber](#) og [kutane manifestasjoner](#) forekomme. Lungebetennelsen kan variere fra mild til alvorlig og forverres over tid.

Antisyntetasesyndromet har fått navnet sitt fra [antistoff](#) som angriper enzymer (aminoacyl tRNA-syntetaser) involvert i proteinsyntese.

De vanligste antistoffene er:

- Anti-Jo-1 (50-80% av tilfellene)
- Anti-PL-7 (12-20%)
- Anti-PL-12 (12-20%)

Andre spesifikt assosierte antistoff er sjeldne (se nedenfor), men anti-SSA (Ro 52 eller Ro60) i lave-moderate titere forekommer hos ca. 50% ([Wells M, 2022](#); [Cavagna L, 2015](#)).

Historie

- 1980: Anti-Jo-1 antistoffet ble først beskrevet.
- 1983: Sammenhengen mellom anti-Jo-1, lungebetennelse og myositt ble oppdaget.
- 1990: Antisyntetasesyndromet ble navngitt. ([Margurie C, 1990](#)).

Patogenese

Før antistoff påvises kan symptomene oppfattes som hypersensitivitets pneumoni ([Kawano-Dourado L, 2013](#)). CD4 T-celler som er reaktive mot aminoacyl tRNA og anti-Jo-1 antistoff er funnet i bronkial væske ved ASS, noe som også styrker muligheten for at lungene er utgangspunktet for sykdommen ([Galindo-Feria AS, 2020](#)).

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen bygger på:

- Interstitiell lungesykdom (ILD)
 - CT med mattglass i begge lungers nedre områder
- Myositt (poly- eller dermatomyositt)
 - CK, LD, ASAT forhøyet
 - MR av lårmuskler
 - Dynamisk røntgen av øsofagus (dysfagi)
 - Muskelbiopsi
 - Dermatomyositt-forandringer (Gottrons, V- eller Sjaltegn, helioptropt)
- Artritt
- Raynauds fenomen
- Svelgevansker
- Mekanikerhender (sprukne fingertupper)
- Feber
- Antistoff
 - Jo-1
 - PL-7*

- PL-12*
- Andre (OJ, EJ, KS, Zo)*

*myositt-spesifikke antistoff ved myositt-blot test/

Hensikten med konsultasjonen

Utløsende sykdomsårsak (etiologi) er ukjent, men som ved andre [autoimmune](#) sykdommer er det en svikt i immunsystemets evne til å tolerere kroppens egne proteiner og vev ([autoimmunitet](#)).

Aminoacyl tRNA-syntetaser, enzymer som er essensielle for proteinsyntesen, spiller en sentral rolle i sykdomsprosessen. Antistoffene som ses ved ASS angriper spesifikke syntetaser. Det antas at vevsskade kan frigjøre aminoacyl tRNA fra skadede celler, noe som utløser en kaskade av [immunreaksjoner](#).

Det finnes en spesifikk aminoacyl tRNA syntetase for hver aminosyre og antistoffene som ses ved ASS (a-Jo-1, a-PL-7, a-PL12 med flere) angriper unike syntetaser (se antistoff nedenfor). En direkte patogenetisk betydning av ASS antistoffene er likevel ikke påvist.

[Genetikk og miljøfaktorer](#) ASS oppstår oftest blant genetisk disponerte personer. HLA DRB1*03:01, et gen som er assosiert med økt risiko for autoimmune sykdommer, er påvist hos 73% av amerikanske pasienter av europeiske avstamning, sammenlignet med 23% hos friske kontroll-personer ([O'Hanlon TP, 2006](#)).

[Miljøfaktorer](#) som eksponering for antigener via luftveiene (tobakk, vaskemidler, fugleekskremer, luftforurensning) kan også spille en rolle i sykdomsutviklingen.

Epidemiologi

Forekomsten av ASS i den generelle befolkningen er ikke godt kartlagt. [Orphanet](#) anslår (per 2023) prevalensen til 1-9 per 100 000. Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er 50 år, og kvinner rammes noe oftere enn menn. ASS utgjør opptil 30% av alle tilfeller av [polymyositt og dermatomyositt](#).

Symptomer

[Sykdomsdebuten](#) er ofte rask, med påvirket allmenntilstand som [feber](#), nattesvette og [vekttap](#).

[Lungesyntomer](#) kan progrediere raskt eller langsomt. [Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#) er det mest karakteristiske og alvorligste trekket ved ASS. ILD er også den vanligste

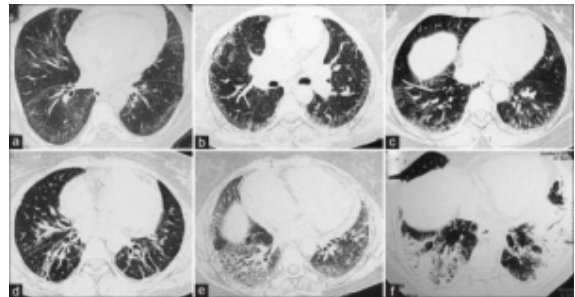


Kvinne 44 år gammel med hoste og progredierende dyspne. anti-PL7 positiv (myositt-spesifikke antistoff). Mekanikerhender ved antisynthetase syndrom. Illustrasjon: [De Langhe E, Lenaerts J, Bossuyt X, Westhovens R, Wuyts WA – Journal of medical case reports \(2015\). CC BY4.0.](#)

dødsårsaken. Radiologiske funn og [lungefunksjonstester](#) indikerer vanligvis mer alvorlig ILD enn ved andre former for [myositt](#). Utviklingen av ILD er variabel. Omtrent 50% har gradvis progressiv dyspne og tørrhoste, mens den andre halvpart har akutt debut ([Tillie-Leblond I, 2008](#)). I den andre enden av spekteret ses noen som oppdages tilfeldig og har nesten ingen progresjon.

Hud. De mest typiske [hudmanifestasjonene](#) (16-21%) er “mekanikerhender” som er fissurer, hyperkeratose og erythematøse forandringer. Disse kan ligne hender til mekanikere som belaster hendene fysisk i sitt arbeid. Lokaliseringen er typisk på laterale sider av fingre og tommel og vanligvis ikke i håndflater eller på håndrygg ([Hervier B, 2013](#)). “Hikers feet” tilsvarer “mekanikerhender” på føtter med hyperkeratose på tær ([Trallero-Araguas E, 2016](#)). Hudforandringer som er klassiske for dermatomyositt ses hos ca. 20%, mens mer enn 50% har [Raynauds fenomen](#).

Ledd. [Artralgi og artritt](#) i flere ledd, oftest symmetrisk og non-erosiv, ses hos over 50%. Pasienter med anti-Jo-1 antistoff er mest utsatt ([Cavagna L 2019](#)). Erosiv artritt ses hos 15-20% av tilfellene. Der polyartritt ses tidlig i sykdomsforløpet foreligger da revmafaktorer og anti-CCP antistoff ([Gonzalez-Gay MA, 2018](#)); ([Cavagna L, 2010](#)).



Antisyntetase syndrom med lunge-manifestasjoner i ulike stadier. Med tidlig diagnose og riktig behandling kan tilstanden reverseres. Illustrasjon: [Maturu VN, Lakshman A, Bal A, Dhir V, Sharma A, Garg M, Saikia B, Agarwal R – Lung India: official organ of Indian Chest Society \(2016\), CC BY-NC-SA 3.0](#)

Malignitet. [Dermatomyositt](#) er assosiert med [kreft](#) hos voksne og det er case-rapporter på malignitet også ved ASS. I en større kohorte fant en imidlertid ikke økt malignitet ved ASS sammenlignet med den generelle befolkningen ([Pinal-Fernandez I, 2017](#)). Noen pasienter, særlig ved dermatomyositt-lignende forløp eller suspekterte symptomer anbefales likevel malignitet-screening.

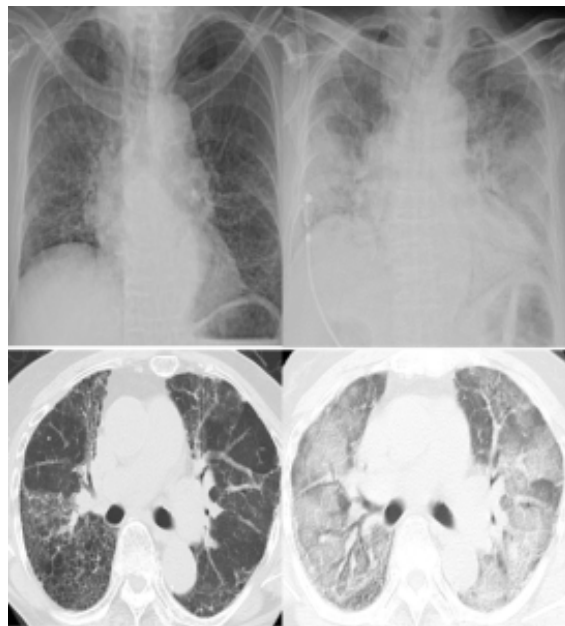
Muskel. Omtrent en av fire pasienter har få eller ingen tegn til [myopati](#) (hypomyopatiske, amyopatiske). Kreatinin kinase (CK) kan være moderat forhøyet eller normal ([Cavagna L, 2017; Wells M, 2022](#)).

Utredning

Anamnesen kartlegger symptomer (se ovenfor) med vekt på symptomer fra lunger, muskler (muskelstyrke, øsofagus-funksjon), hud og ledd.

Klinisk undersøkelse. En gjøre en generell status med vekt på vurdering av muskelstyrke, ledd, hud og lunger. [Kliniske funn; Artritt](#). Tre typer: ikke-usurerende med subluksasjon av tomler, ikke-usurerende småledds-artritt, destruktiv leddsykdom. [Artralgi og artritt](#) i flere ledd, oftest symmetrisk og non-erosiv, ses hos over 50%. Pasienter med anti-Jo-1 antistoff er mest utsatt ([Cavagna L 2019](#)). Erosiv artritt ses hos 15-20% av tilfellene.

Feber er ikke spesielt høy. **Interstitiell lungesykdom (ILD)**: Debut av ILD kan være fra asymptomatisk med et tilfeldig funn ved auskultasjon (krepitasjoner). Ved undersøkelse av fingre, særlig pekefinger ses ofte tørr, sprukken hus forenelig med “mekanikerhender” (se foto ovenfor). **Myositt** trenger ikke være fremtredende eller påvisbar. **Raynauds fenomen** ses hos mange, men er ofte mindre fremtredende enn ved **systemisk sklerose** eller **MCTD**. Sicca symptomer (ofte SSA/anti-Ro antistoffer) kan ses som ved **Sjögrens syndrom**, ev. ved overlappende sykdom.



Alvorlig lunge-manifestasjon (Røntgen og CT) ved innleggelse til høyre og utskrivning til venstre hos en 72 år gammel kvinne med antisynthetase syndrom. Illustrasjon: [Naiti T, Resp Med Care Rep, 2017. CC BY-NC-ND 4.0](#)

Laboratorieprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter, kreatinin kreatin kinase (CK), albumin, glukose. Troponin ved mistanke om myositt. Urin-stiks. I tillegg tas antistoffprøver som kan omfatte “myositt-spesifikke prøver” (se nedenfor). Der polyartritt ses tidlig i sykdomsforløpet foreligger da revmafaktorer og anti-CCP antistoff ([Gonzalez-Gay MA, 2018](#)); ([Cavagna L, 2010](#)). **Antistoff ved ASS** («Myositt-spesifikke antistoff»). 25-30 % av alle pasienter med inflammatorisk myopati/ myositt har anti-synthetase antistoffer som vi kan teste på til nå.

Antisynthetase-relatererte antistoffer:

- **Jo 1** er rettet mot histidyl tRNA syntetase. vanligst, forekommer hos 50-80%. Ofte klassisk antisynthetase syndrom (lunge mer enn 80%, muskler, hud) og leddbetennelser (artritt) hos ca. 70%.
- **PL7** mot threonyl tRNA syntetase (Obs! sklerodaktyli, gjerne mild myopati). Ses hos 12-20%, ofte alvorlig lungesykdom, mildere myositt. Raynauds fenomen.
- **PL12** mot ananyl tRNA syntetase. Ca. 12-20%, ofte alvorlig lungesykdom, mildere myositt. Raynauds fenomen.
- **OJ** mot isoleucyl tRNA syntetase. Ca. 5-10%, Mest symptomer fra lunger, sjeldnere myositt. Artritt forekommer.
- **EJ** mot glycyl tRNA syntetase. Ses hos ca. 4-20%, ofte dermatomyositt, tendens til tilbakefall i sykdomsforløpet.
- **KS** mot asparaginyll tRNA syntetase (Obs! cancer, kan ha ILD alene). Ca. 5%, Mest lungesykdom, ingen eller mild myositt.
- **Zo** mot fenylalanin tRNA syntetase forekommer hos færre enn 1%, data for typisk sykdomsforløp mangler.
- **Ha/YRS** (tyrosyl-tRNA-syntetas), mindre enn 1%, data for typisk sykdomsforløp mangler
- **SC** (lysyl-tRNA-syntetase), mindre enn 1%, data for typisk sykdomsforløp mangler.

- **JS** (glutamin-tRNA-syntetase), mindre enn 1%, data for typisk sykdomsforløp mangler
- **Tryptophanyl-antistoff**, usikker klinisk betydning.
- Annet: **ACPA / CCP-antistoff** som ellers forbindes med revmatoid artritt forekommer hos 6-9% med antisyntetase syndrom.

Bilddiagnostikk

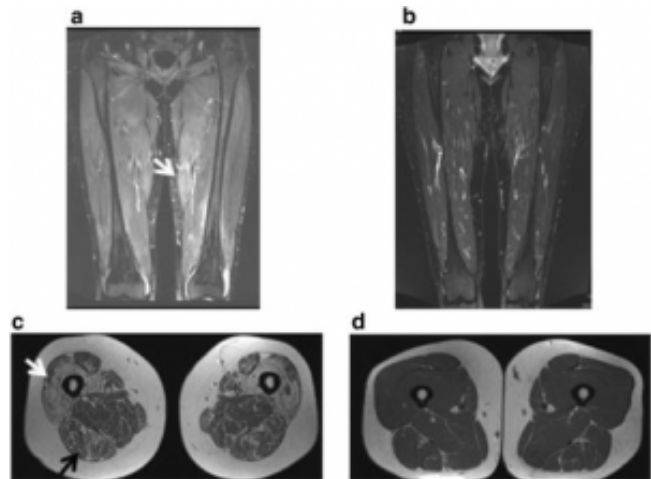
-**CT lunger** er obligatorisk ved diagnose og i forløpet. Nesten alle (78-100%) klassifiseres som **non-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP)** med mattglass-forandringer eller organiserende pneumoni (OP). Fibrose og bikake-mønster forenelig som er mer terapieresistent med **usual interstitiell sykdom (UIP)** kan utvikle seg i forløpet ([Waseda Y, 2016](#)).

-**MR-undersøkelser av lårmuskler** kan vise ødem forenelig med **myositt** og bidra til å lokalisere steder egnet for biopsi. Muskelødem er imidlertid ikke spesifikk for inflammatorisk myopati og ses også ved **rabdomyolyse** og **muskeldystrofi**. Ved sykdomsdebut kan også fasciitt observeres ([Ebbo M, 2013](#)).

-**Røntgen av affiserte ledd** (oftest fingre). Erosiv artritt ses hos 15-20% av tilfellene. CT- eller MR av aktuelle organer eller PET/CT dersom mistanke om malignitet.

-**Røntgen øsofagus** med kontrastmiddel under svelgeakt kan vise om dysmotilitet foreligger.

Lungefunksjonstester viser et restriktivt mønster med nedsatt total lungekapasitet (TLC) <80% av forventet. Gassdiffusjon (DLCO) og funksjonell vital kapasitet (FVC) som ofte følges opp i klinisk praksis er tilsvarende redusert. Både DLCO og FVC korrelerer vanligvis med utbredelsen av ILD slik en ser den ved HRCT ([Andersson H, 2016](#)).



MR av lårmuskler ved antisyntetase syndrom. Ødem. Illustrasjon: [Andersson H, Kirkhus, E Garen T, Walle-Hansen T, Merckoll, E, Molberg Ø, 2017. Arthritis Res Ther. CC BY 4.0 0](#)

Bronkoskopi med bronkial skyllevæske (lavage / BAL) og transbronkial biopsi er invasive undersøkelser som vanligvis ikke er nødvendig ved ASS. Indikasjon foreligger likevel hvis diagnosen er usikker og særlig ved mistanke om infeksjon ([pneumocystis](#) og [andre opportunistiske](#)), hypersensitivitetspneumoni eller andre differensialdiagnoser. Ved BAL kan lungelegen vurdere parametere som gjenspeiler den inflammatoriske aktiviteten i lungene. I tillegg tas sekret til dyrkning for å utelukke infeksjon (differensialdiagnose).



41 år gammel kvinne med progredierende dyspne over fire år. Clubbing med urglassnegler ved antisynthetase syndrom. [Esposito ACC, 2016. CC BY-NC 3.0](#)

Elektromyografi (EMG) kan brukes for å styrke mistanken om inflammatorisk myopati. Undersøkelsen skiller mellom muskulær og nevrogen sykdom, men ikke mellom poly- eller dermatomyositt. EMG brukes mindre enn før MR ble mer tilgjengelig.

EKG ved mistanke om hjertemanifestasjon **Ekkokardiografi** kan gi mistanke om [pulmonal hypertensjon](#) som påvises (ved høyresidig hjertekateter) hos 7,9% av pasientene med ASS. Årsaken er vanligvis lungesykdommen ILD, men pulmonal hypertensjon er likevel er uavhengig risikofaktor for alvorlig sykdomsforløp ([Hervier B, 2013](#)).

Muskelbiopsi er ikke alltid nødvendig for å stille diagnosen. Imidlertid vil biopsi utelukke lignende tilstander med uspesifikke [antistoff-utslag](#) og [muskelsmerter](#). Biopsi kan ofte også skille mellom dermatomyositt og [polymyositt](#). Biopsi ved ASS viser perifascikulær nekrose slik som ved [dermatomyositt](#). Andre funn omfatter nekroser i myofibre utover de perifascikulære områder, samt perimyseal monocellulær celleinfiltrasjon (med opphopning av lymfocytter: B og CD4+ celler). Endomysiale mononukleære infiltrasjoner i ikke-nekrotiske fibre som ses ved polymyositt og [inklusionslegeme-myositt](#) er ikke vanlig ([Tanboon J, 2023](#)).

Neglefold-kapillarskopi. Patologiske funn ses hos over 60%. Disse omfatter periungale [teleangiektasier](#) og abnorme neglesengskapillærer. Forandringene er vanligst hos ASS pasienter med [Raynauds fenomen](#), men forekommer også uten Raynauds ([Sebastini m, 2019](#)).

6-minutters gangtest. Testen forutsetter at pasienten kan gå minst 6 minutter. Avstanden som tilbakelegges måles og brukes til senere sammenligning. Resultatet preges av en kombinasjon av hjerte- og lungekapasitet, ledd og muskelaffeksjon ([Enright PL, 2003](#)).

Klassifikasjonskriterier

ASS kan klassifiseres som en egen diagnose ved siden av polymyositt og dermatomyositt eller inkluderes i disse ([Marco JL, 2020](#)).

Sammenligning av to sett foreslåtte kriterier ([Marco JL, 2020](#))**Absolutt krav: Forekomst av anti-tRNA syntetase antistoff**[Connors GR, 2010](#)[Solomon J, 2011](#)

Antisyntetase antistoff pluss ett eller flere av følgende:

- [Myositt](#) ved Bohan og Peter kriterier ([Bohan A, Peter JB. Polymyositis, 1975 del I, del II](#))- [ILD](#) uten annen forklaring eller årsak- [Artritt](#) -Uforklart, vedvarende feber [-Raynauds fenomen](#)

-Mekanikerhender (hud)

Antisyntetase antistoff pluss to major kriterier eller ett major- og to minor kriterier Major kriterier:

-Myositt ved Bohan og Peter kriterier (se [myositt](#))

-ILD uten annen forklaring eller årsak

Minor kriterier:

-Artritt

-Raynauds fenomen

-Mekanikerhender

Differensialdiagnoser

[Revmatoid artritt](#). ASS kan initialt bli feildiagnostisert som [revmatoid artritt \(RA\)](#). Dette gjelder særlig når ASS er assosiert med [RF eller a-CCP antistoff](#), [Sarkoidose](#). Uspesifikke utslag i ASS antistoff ved [polymyositt](#) eller [sarkoidose](#) kan også forveksles med ASS. [Sjøgrens syndrom](#), [SLE](#). Fordi [anti-SSA antistoff](#) forekommer er også [Sjøgrens syndrom](#) og [SLE](#) differensialdiagnoser. [Infeksjoner](#), [lungefibrose](#), [Lunge-manifestasjoner](#) blir ofte også feil oppfattet som [infeksjoner](#), hypersensitivitets-pneumoni eller idiopatisk lungefibrose.

Svangerskap

Det er få rapporterte tilfeller av svangerskap ved ASS. Ved alvorlig lungesykdom frarådes oftest svangerskap. Preeklampsi er beskrevet, men uklart om forekomsten er usikkert på grunn av for lite data. Blant ti anti-Jo-1 positive tilfeller rapportert frem til 2024, var syv diagnostisert før svangerskap og tre under graviditeten. De

sist nevnte var assosiert med alvorlig matern lungesykdom og endte med fosterdød. Blant de øvrige 7/10 fødte alle for tidlig, med ett unntak ([Mourot A, 2024](#)). Dersom den gravide har SSA antistoff, anbefales oppfølging som ved [Sjøgrens syndrom](#). Det innebærer screening av føtal hjerterefrekvens i svangerskapsuke 16-26 og vurdering av ev. neonatal lupus etter fødsel ([Green LJ, 2020](#)).

Ut ifra erfaringer til nå kan man konkludere med at det er stor risiko for alvorlige svangerskapskomplikasjoner når ASS diagnostiseres under svangerskapet. Medvirkende årsak kan være reduserte behandlingsmuligheter under graviditet ([Mourot A, 2024](#)). Vennligst se også info fra [NKSR](#).

Behandling

Sykdomsforløpet ved ASS er individuelt og behandlingen må tilpasses den enkeltes sykdoms-manifestasjoner ([persontilpasset behandling](#)), sykdomsforløp, komorbiditet og toleranse. Likevel er noen råd universelle. Blant non-farmakologiske tiltak er [fysikalsk behandling](#), egentrening og i noen tilfeller er lunge-rehabilitering aktuelt. Før en begynner bør en sette mål som skal nås hvis behandlingen virker etter hensikten (“treat to target”). Målet baseres på reduksjon av sykdomsaktivitet og individuelle manifestasjoner.

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Utvidet informasjon og oppfølging kreves ved [utprøvende behandling](#). Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Valg av medikamenter kan være vanskelig fordi det foreligger relativ få gode studier og ingen medikamenter er spesifikt godkjent for ASS. Dette krever ekstra god pasientinformasjon og oppfølging i henhold til [utprøvende behandling](#). En deler strategien inn i induksjonsbehandling som skal stanse progresjon og redusere inflammasjon, samt en vedlikeholdsbehandling som skal hindre residiv.

Induksjonsbehandling

[-Kortikosteroider](#) er viktige i de fleste tilfeller, særlig ved ILD. Dosen baseres på sykdommens alvorlighetsgrad. Ved akutt eller raskt progredierende ILD kan en velge prednisolon 1mg/kg/dag eller metylprednisolon (SoluMedrol) 1000mg/d tre dager på rad ([Mimori T, 2012](#)). Lavere doser er aktuelt i mildere sykdomsforløp.

[-csDMARDs](#). Ved ASS assosiert ILD begynnes oftest samtidig med et steroid-sparende DMARD.

Mykofenolat (CellCept), azathioprin (Imurel) eller cyklofosfamid (Sendoxan) har alle vanligvis effekt, men mykofenolat ser ut til å ha minst forventede bivirkninger ([Huapaya JA, 2019](#)). Calcineurin-hemmere (takrolimus eller ciclosporin) vurderes i behandlingsrefraktære tilfeller ([Labirua-Iturburu A, 2013](#)). I utgangspunktet foretrekkes takrolimus på grunn av bedre effekt og mindre risiko for bivirkninger ([Witt LJ, 2016](#)).

-Biologisk behandling med rituksimab har vist å kunne bedre og stabilisere ILD ved ASS. Pasienter med sykdomsforløp på under ett år, eksaserbasjoner og de med SSA antistoff ser ut til å respondere best på behandlingen ([Sem M, 2009](#); [Bauhammer J, 2016](#)). Imidlertid må en ta hensyn til økt **infeksjonsrisiko** som være en begrensning i noen tilfeller. **Vaksinasjon** (influenza, pneumokokker, COVID-19) og profylaktisk behandling mot pneumocystis er aktuelt. I behandlingsrefraktære, alvorlige, progredierende tilfeller kan lungetransplantasjon vurderes ([Mimori T, 2012](#)).

Vedlikeholdsbehandling

-csDMARDs. I milde eller moderate tilfeller med **myositt** velges ofte metotreksat (15-20mg/uke), azathioprin (150mg/d) eller mykofenolat 100-1500 mg to ganger i døgnet ([McGrath ER, 2018](#)). Metotreksat unngås imidlertid ofte ved ILD siden lungebivirkning forekommer (pneumonitt, sjelden) og da kan være vanskelig å skille fra sykdomsprogresjon.

-Biologisk. Rituksimab. Ved alvorligere sykdomsforløp kan mer aggressiv vedlikeholdsbehandling være nødvendig med calcineurin-hemmere eller rituksimab, sjelden cyklofosfamid.

-Immunoglobulin intravenøst brukes i sjeldne, behandlingsrefraktære tilfeller eller der annen medikasjon ikke kan brukes ([Oddis CV, 2018](#)).

Oppfølging Behandlingen bør ha spesiell fokus på å redusere **lunge-infiltrater ved NSIP type**. Også undersøkelser i forløpet er viktig fordi 67% som initialt var uten ILD kan utvikle lunge-manifestasjonen i forløpet ([Cavagna L, 2015](#)). I oppfølgingen gjøres blant annet **lungefunksjons-tester**, 6-minutters gangtest, HRCT av lunger. Ved mistanke om **pulmonal hypertensjon** er ekkokardiografi aktuelt. Muskelstyrken kan vurderes med standardiserte målinger i regi av **fysioterapeut**.

Prognose

Ved ASS vil en ha størst fokus på å hindre alvorlig progredierende lungesykdom (ILD). En må ved økende dyspne og hoste likevel ikke glemme at pasientene er mottakelige for luftveisinfeksjoner som er hyppige og alvorlige (blant annet ved svelge-besvær og aspirasjon). Dessuten kan progredierende muskulær affeksjon også medføre økende pustebesvær. I en kohorte på 202 pasienter med ASS med anti-Jo-1 antistoff var 5-års overlevelse 90%, 10 års overlevelse 70%. Pasienter uten dette antistoffet hadde mer alvorlig prognose med 5-års overlevelse på 75% og 10 års overlevelse 47%. Vanligste dødsårsak var lungefibrose ([Aggarwal R, 2014](#)).

Retningslinjer, anbefalinger, prosedyrer

- [Lundberg IE, 2017: EULAR Klassifikasjon av myositt](#)
- [Revmatologisk forening/Legeforeningen 2020](#)

Litteratur

- [Wells M, 2022](#)
- [Alfraji N, 2021](#)
- [Marco JL, 2020](#)
- [Andersson H, 2016](#)
- [Trallero-Araguas E, 2016](#)
- [Witt LJ, 2016](#) (behandling)
- [Bauhammer J, 2016](#) (behandling med rituksimab)

Podcast

- [“Revmatologi/antisyntetase syndrom” med Jens Vikse](#)

55.

EOSINOFIL FASCIITT / SHULMANS SYNDROM (REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på eosinofil fasciitt

Lokalisert stram, varm, erythematøs hud, oftest bilateralt på legger og/eller underarmer, men også hele truncus kan involveres.

Fortykket hud med inndragninger senere i forløpet (“appelsinskall-hud”).

Blodprøve med forhøyet eosinofile leukocytter.

MR viser fortykket muskelfascie.

Diagnosen sikres ved (dyp) biopsi av muskelfascie.

Diagnosekoder ICD-10: M35.4

Læringsmål: [REV_022](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen bygger på

- Symmetrisk eller asymmetrisk diffus, ødematøs hevelse, indurasjon, inndragninger (“Groove sign” og/eller *peau d’orange*-tegn) i hud og subkutan vev på ekstremiteter, truncus og/eller abdomen
- [Eosinofili](#) i blod $> 0.5 \times 10^9/L$
- Hyper-gammaglobulinemi $> 1.5 \text{ g/L}$
- MR-undersøkelse med økt signal i muskel-fascier
- Biopsi med fasciitt og eosinofili i vev
- Ikke systemisk sklerose eller morfea

Komorbiditet (malignitet?)

Hensikten med konsultasjonen

Eosinofil fasciitt er en fibroserende, sjelden sykdom med diffus [inflammasjon](#) i muskelfascier (fasciitt) og [eosinofili](#) i blodprøver. Huden preges av ødem, erythem og etter hvert indurasjon med inndragninger (“appelsinskall-hud”). Inflammasjonsmarkører (CRP, senkningsreaksjonen/SR) og [eosinofile](#) leukocytter er oftest forhøyet. [Antinukleære antistoff \(ANA\)](#) er fraværende.

Til forskjell fra [systemisk sklerose](#) er eosinofil fasciitt ikke assosiert med [Raynauds fenomen](#), øsofagus-affeksjon og annen organmanifestasjon. Hendene angripes vanligvis ikke og neglesengsmikroskopi/[kapillaroskopi](#) viser normale funn. Tilstanden kan i noen tilfeller være assosiert med kreftbehandling med [sjekkpunkthemmere](#), men etiologien er ellers ukjent ([Mazilu D, 2023](#); [Chan KK, 2020](#)).

Historie

Eosinofil fasciitt ble først beskrevet i 1974 av Lawrence Shulman (1919-2009), som rapporterte om to pasienter med sklerodermi-lignende hudforandringer, hypergammaglobulinemi og [eosinofili](#) i blod. Biopsier viste diffus fasciitt. Pasientene hadde ikke Raynauds fenomen eller manifestasjoner i indre organer, og de responderte godt på behandling med [kortikosteroider](#) ([Shulman LE, 1974](#)).

Patogenese

Eosinofile granulocytter antas å spille en sentral rolle i patogenesen gjennom frigjøring av eosinofilt kationisk protein og serum interleukin 5 (IL-5), samt økt migrasjon av eosinofile leukocytter. Forhøye histaminnivåer tyder på at også mastceller er involvert ([Mazilu D, 2023](#)).

Initialt er de dype fasciene ødematøse og infiltrert av lymfocytter, plasmaceller og eosinofile celler. Senere avleires kollagen i [hud](#) som blir fortykket og sklerotisk. I noen tilfeller kan man også påvise avleiring av immunglobuliner og komplement.

Eosinofil fasciitt forekommer vanligvis uten annen bakenforliggende sykdom, men kan i enkelte tilfeller være assosiert med [malign sykdom](#) (paramalignt fenomen) ([Haddad H, 2013](#)) eller oppstå som bivirkning av sjekkpunkthemmere som nivolumab/Opdivo i kreftbehandling ([Chan KK, 2020](#)).

Epidemiologi

Eosinofil fasciitt rammer oftere kvinner enn menn (1,3-2,1:1). Gjennomsnittlig debutalder er 47-57 år ([Wright NA, 2016](#)). Sykdommen kan også forekomme blant barn ([Grisanti MW, 1989](#)). Ved debut før 7 års alder øker risikoen for utvikling av persisterende kutan fibrose ([Farrington ML, 1993](#)).

Symptomer

Eosinofil fasciitt kan være vanskelig å diagnostisere, spesielt i tidlig sykdomsfase. Symptomene reflekterer en systemisk inflammatorisk prosess som primært rammer muskelfasciene, hvor hudforandringer (se nedenfor) er mest karakteristiske.

- **Allmenntilstand.** Sykdommen har ofte en akutt start, gjerne etter fysisk anstrengelse. Noen opplever nattesvette og [feber](#).
- **Artritt** ses hos opptil 40 % av pasientene, og [muskelsmerter](#) er også vanlig. Indre organer angripes ikke. Initialt oppstår hevelse og stivhet, ev. erythem over en eller flere muskler eller sener i armer eller ben. Perifere ødemer i underekstremiteter. Kontrakturer i ledd utvikles hos ca. 50% ([Wright NA, 2016](#)). Smerte kan utløses ved kontraksjon av affisert muskelgruppe. Symmetrisk affeksjon hos 95%. [Charcots deformiteter](#) i ledd er beskrevet.
- **Karpaltunnelsyndrom / canalis carpi syndrom** er ikke uvanlig og skyldes kompresjon av nervus medianus ved håndleddet.
- **Hud.** Forandringene i huden består av rødhet, hevelse og varme med gradvis utvikling av fortykkelse, stramhet og ujevn overflate med inndragninger (“peau d’orange”) som blir mer og mer indurerte. Symptomene er symmetriske hos 95%.



Eosinofil fasciitt hos en 52 år gammel mann. Uvanlig nok forelå parasitt-infeksjon 3 uker i forkant. Illustrasjon: [Oliveira M, Patinha E, Marinho A – Reumatologia \(2016\)](#). CC BY-NC-SA 4.0

Alvorlighetsgrad (Jinnin M, 2018)

- Ledd-kontraktur i overekstremiteter: 1 poeng
- Ledd-kontraktur i underekstremiteter: 1 poeng
- Redusert bevegelse i overekstremiteter: 1 poeng
- Redusert bevegelse i underekstremiteter: 1 poeng
- Ekspansjon, progresjon og forverring av hud-manifestasjoner: 1 poeng

≥ 2 poeng klassifiseres som alvorlig sykdomsforløp

Undersøkelser

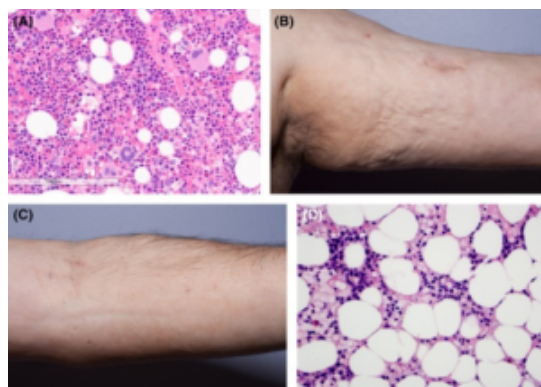
Anamnesen kartlegger pasientens symptomer (se ovenfor) og mulige tegn til malignitet eller annen bakenforliggende tilstand.

Klinisk gjøres en generell undersøkelse som inkluderer vurdering av organer, ledd og hud. Hudforandringer kan være pseudocellulitt eller *peau d'orange* (appelsinhud). Ekstremitetene oftest symmetrisk affisert (88 %). "Groove sign" er en lineær fordypning som følger veners forløp, spesielt synlig når affisert ekstremitet eleveres. Årsaken er retraksjon av huden ved fibrose i underliggende muskelfascie (Fruchter R, 2017).

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensieltelling, trombocytter, elektrolytter, albumin, glukose, IgG, IgM, IgA, serumelektroforese, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, kreatin kinase (CK) og urin-stiks.

-Av differensialdiagnostiske grunner undersøkes **antistoffer**: ANA med subgrupper, ev. også sklerodermiantistoffer (CENP, Scl-70. RNP-polymerase III med flere).

-**Eosinofili og inflammasjon.** Ofte påvises forhøyede inflammasjonsprøver (SR og CRP) og forhøyet antall eosinofile granulocytter (**eosinofili**) forventes (før behandlingsstart) hos ca. 80%.



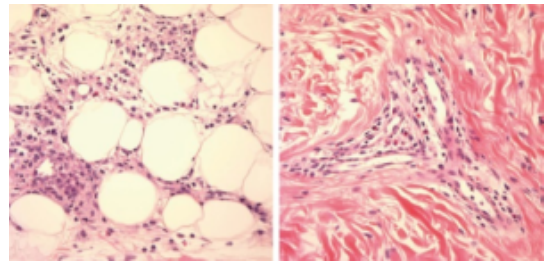
Eosinofil fasciitt hos 51 år gammel mann. Histologi (a+d), subkutane inndragninger/peau d'orange (b). Groove sign (c). I dette tilfelle forelå samtidig aplastisk anemi-paroksysmal nocturnal hemoglobinuri syndrom (AA-PNH). Illustrasjon: Sasaki K, Popat U, Jain P, Kadia T, Patel K, Patel K, Jain N, Takahashi K, Young K, Miranda RN, Oo TH, Lu H, Pemmaraju N – Clinical case reports (2016). CC BY-NC-ND 4.0

-Polyklonal hyper-gammaglobulinemi ses hos ca. en av tre, sjeldnere monoklonal manifestasjon.

-Antinukleære antistoff (ANA) er fraværende. Kreatin kinase (CK) er ikke vesentlig forhøyet.

Bilediagnostikk. MR-undersøkelse av affisert område forventes å vise tegn til fasciitt med ødem i muskelfascier ([Moulton SJ, 2005](#)). Vær oppmerksom på at også [myositt](#) i aktiv fase kan medføre inflammasjonstegn i fascien.

Biopsi av affisert vev viser fasciitt med [eosinofili](#), lymfocytter og plasmaceller ev. vaskulitt i fasciens små kar. Deponering av immunglobuliner kan av og til påvises ([Hironobu I, 2019](#)). For å få vev fra muskelfascier, er en dyp, åpen biopsi nødvendig.



19 år gammel kvinne med Eosinofil fasciitt med [eosinofile lymfocytter](#) i fettvev og subkutant vev. Debut med store ødemer i begge underekstremiteter. Illustrasjon: [Lee HS, Chang SJ, Kang MS, Yoon CS, Kim KW, Sohn MH, Kim KE – Allergy, asthma & immunology research \(2013\). CC BY-NC 3.0](#)

Diagnostiske kriterier (Foreslåtte)

1. Major-kriterier

- (a) Symmetrisk eller asymmetrisk, diffus (på ekstremiteter, truncus og abdomen) eller lokalisert (på ekstremiteter), hevelse, indurasjon og fortykkelse i huden og subcutant vev
- (b) Åpen biopsi av klinisk affisert hud som viser fortykkelse i muskelfascie med økt konsentrasjon av lymfocytter og makrofager med eller uten [eosinofile](#).

2. Minor-kriterier

- (a) Perifer [eosinofili](#) $> 0.5 \times 10^9/L$
- (b) Serum hyper-gammaglobulinemi $> 1.5 \text{ g/L}$
- (c) Muskel svakhet og/eller økt aldolase i serum
- (d) "Groove sign" og/eller *peau d'orange* -tegn i huden
- (e) T2-vektet MR-undersøkelse med økt signal i muskel-fascier

3. Eksklusjonskriterier

- (a) Diagnostisert [systemisk sklerose](#)

[Pinal-Fernandez I, 2014](#)

Differensialdiagnoser

Ved eosinofil fasciitt er det viktig å utelukke andre tilstander som kan gi lignende symptomer. Nedenfor er en oversikt over noen viktige differensialdiagnoser:

Borrelia. Kronisk borreliose med atrofisk dermatitt kan i blant ligne, men er vanligvis ensidig.

Dermatomyositt. Denne autoimmune sykdommen kan gi muskelsvakhet og hudutslett, men har vanligvis et annet forløp og andre laboratoriefunn enn eosinofil fasciitt ([Chirila R, 2021](#)).

Eosinofili-Myalgi syndrom. Eosinofil fasciitt må ikke forveksles med Eosinofili-Myalgi syndrom som skyldes inntak av tryptofan.

Fasciitt-pannikulitt syndrom. Erythem, ødem, indurasjon i ekstremiteter, artritt, [myalgi](#), [feber](#). Den ble tidligere oppfattet å være en subgruppe av eosinofil fasciitt, men eosinofili mangler ofte, og tilstanden er hyppigere assosiert med [malignitet](#) ([Nishikubo M, 2021](#)). Histologisk ses infiltrasjon av inflammatoriske celler i subkutane septa og muskelfascier forenelig med septal og lobulær pannikulitt. Ødemet kan feiltolkes som dyp venetrombose ([Morales M, 2006](#)).

Graft versus Host syndrom (avstøtnings-reaksjon) er en avstøtningsreaksjon som oftest oppstår etter transplantasjon.

Hypereosinofilt Syndrom kjennetegnes ved vedvarende eosinofili uten kjent årsak, men mangler affeksjon av bevegelsesapparatet.

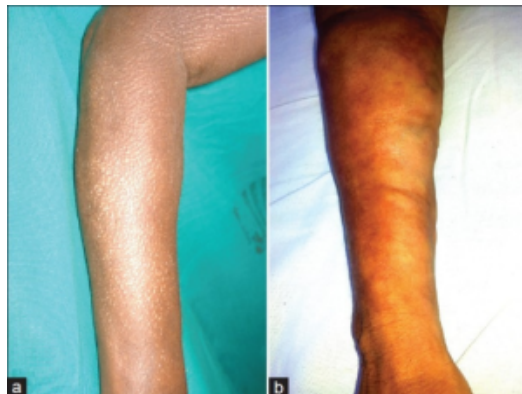
Myositt. Fasciitt ses også ved myositt, særlig i tidlig sykdomsfase. Eosinofil fasciitt kan koeksistere med polycytemia vera.

Morfea. Eosinofil fasciitt kan forveksles også med morfea som er en sklerodermi-lignende hudsykdom med stort klinisk spekter. Noen anser eosinofil fasciitt som en ekstrem form for morfea ([Mertens JS, 2017](#)).

Nefrogen systemisk fibrose. Denne tilstanden oppstår etter eksponering for MR-kontrastmidler hos pasienter med nyresvikt.

Sklerødem Buschke er vanligst hos personer med diabetes og rammer oftest overkroppen.

Systemisk sklerose. Dette er den viktigste differensialdiagnosen ved eosinofil fasciitt. Nedenfor er en tabell som sammenligner de to tilstandene:



Systemisk sklerose (a), eosinofil fasciitt (b). Illustrasjon: [Ghosh S, Jain VK – Indian journal of dermatology \(2013\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

Forskjell på eosinofil fasciitt og systemisk sklerose ([Daniel R. Mazori1, 2017](#))

	<u>Eosinofil fasciitt</u>	<u>Systemisk sklerose</u>
Anamnese		
- Raynauds fenomen	Typisk fraværende	Forekommer hos nesten alle
-Ekstra-kutane manifestasjon	Ledd-kontrakturer (>50%), benigne eller maligne hematologiske tilstander	Mulig kardiopulmonale, renale og gastrointestinale. Ledd-kontrakturer forekommer
Klinisk undersøkelse		
-Fortykket hud på ekstremiteter bilateralt	Foreligger	Foreligger
-Pseudo-cellulitt- eller <i>peau d'orange</i> -tegn	Karakteristisk	Fraværende
-"Groove sign"	Karakteristisk	Fraværende
-Samtidig plakk-morfea	Påvist hos 29-41%	Fraværende
- Kapillarskopi patologisk	Fraværende	Forekommer hos nesten alle
- Digitale sår/ulcerasjoner	Fraværende	Kan forekomme
Laboratorieprøver		
-Perifer eosinofili	Ses hos 58-85%	Fraværende
-Hypergammaglobulinemi	Ses hos 35-46%	Fraværende
-Monoklonal gammopati	Ses hos 16%	Fraværende
- Antinukleære antistoff (ANA)	Typisk negativ	Positiv
Histopatologi	Muskelfascier alltid, hud og subkutant kan forekomme	Dermis og subkutant fett
Behandling		
-Systemiske kortikosteroider	Første linje terapi	Skal unngås, eller doser <15 mg/d om nødvendig (øker risk for renal krise)

Behandling

Tidlig behandling gir best resultat, mens behandlingsstart senere enn 6 måneder etter symptomdebut kan gi dårligere effekt ([Lebeaux D, 2012](#)).

[Kortikosteroider](#). Mange trenger perorale kortikosteroider (yngre pasienter har ofte dårlig respons). Initial dosering 40-60mg per dag er foreslått ([Lakhanpal S, 1988](#)), men lavere doser benyttes også.

[DMARDS](#). De fleste pasienter vil ha behov for kombinasjon med steroidsparende medikasjon

(DMARDs). Vanligste kombinasjon er med metotreksat som kan øke remisjonsraten fra 30 til 64%. Andre DMARDs har mindre forventet effekt ([Wright NA, 2016](#)). Alternativer er mykofenolat, ciclosporin, dapsone og azathioprin (Imurel).

[Biologiske legemidler](#). Effekt av biologisk behandling ([utprøvende medikasjon](#)) med IL-6 hemmeren tocilizumab, TNF-hemmere, rituksimab og immunglobuliner er rapportert i små studier eller kasuistikker. Det foreligger ingen randomiserte, kontrollerte studier (RCT) ([Mufti A, 2021](#); [Iskandari SE, 2023](#)).

Prognose

Spontan remisjon rapportert. Eosinofil fasciitt er i noen tilfeller assosiert med malign [blodsykdom](#), sjeldnere annen [malignitet](#) som påvirker prognosen.

Litteratur

- [Mazilu D, 2023](#);
- [Daniel R. Mazori1, 2017](#)
- [Hironobu I, 2019](#)

56.

INKLUSJONSLEGEME MYOSITT (IBM) (REV 021)

Inklusjonslegememyositt

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på inklusjonslegeme myositt

Alder over 45 år ved debut, langsom sykdomsprogresjon, moderat forhøyet CK i blodet.

Muskelatrofi, også distalt i underarmer, hender og legger.

Manglende behandlingsrespons på kortikosteroider.

Anti-cN1A antistoff positiv hos ca. 40%, men er ikke spesifikt.

Diagnosen sikres ved muskelbiopsi (og elektronmikroskopi).

Læringsmål: REV 021. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder: inflammatoriske myopati.

Diagnosekoder ICD-10: M60.8

Prosedrekoder: 6-minutter gangtest: FYFX05. EKG: FPFE15

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen basert på

- Alder >45 år
- Langsom debut (>12 mnd varighet?)
- Muskelsvakhet og atrofi
 - Quadriceps: kne-ekstensjon, reise seg fra huk
 - Finger-fleksorer: gripekraft
- CK moderat økt (opp til 15x øvre referanseområde)
- MR lår viser muskelatrofi
- Rtg øsofagus (dynamisk) viser dysmotilitet i øvre deler
- Biopsi med inklusjonslegemer (rimmed vacuoles)
- Kortikosteroider uten effekt på muskelstyrke
- cN1A antistoff (myosittspesifikk blot)

Komorbiditet

Hensikten med konsultasjonen

Inklusjonslegememyositt (IBM) er en inflammatorisk muskelsykdom som skiller seg fra andre [inflammatoriske myositter](#) ved et langsommere sykdomsforløp og ofte asymmetrisk muskelaffeksjon distalt i ekstremitetene. Tilstanden rammer vanligvis eldre personer, og [kortikosteroider](#) har ingen effekt. Anti-cN1A-antistoff er positivt hos omtrent 40 % av pasientene, men er ikke spesifikt for IBM. Histologisk karakteriseres sykdommen av inklusjons-legemer, vakuoler og inflammasjon i muskel.

Selv om IBM er en inflammatorisk muskelsykdom, er inflammasjonen mindre fremtredende enn ved andre myositter som [polymyositt](#) og [dermatomyositt](#), immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), [antisynthetase syndromet](#) og andre overlapp-syndromer med myositt ([Roy B, 2023](#)).

Historie

IBM ble først beskrevet som en egen sykdom i 1978 ([Carpenter, S, 1978](#)). Til sammenligning ble [polymyositt](#) beskrevet i 1887 (Unverricht, H. Polymyositis acuta progressiva. Z. Klin.Med. 12, 533–549, 1887) og dermatomyositt utskilt som subgruppe i 1891 (Unverricht, H. Dermatomyositis acuta. Dtsch. Med. Wochenschr. 17, 41–44, 1891). Sammenheng med

Patogenese

Autoimmunitet. I motsetning til tidligere oppfatninger, hvor IBM ble ansett som en primær neurodegenerativ sykdom, tyder nyere funn på at autoimmunitet spiller en rolle. Antistoff mot et 43-kDa protein (cytosolisk 5'-nukleotidase

1A-antistoff/anti-cN1A) er påvist hos en andel av pasientene, men dette antistoffet er ikke spesifikt for IBM. Dessuten påvises antistoffet kanskje hos mindre enn halvparten av pasientene ([Roy B, 2023](#)).

Muskelbiopsier fra IBM-pasienter viser økt forekomst av biomarkører for T-celle [autoimmunitet](#), inkludert CD8+ cytotoxiske T-celler, relaterte kemokiner og cytokiner, faktisk mer enn i andre former for [myositt](#).

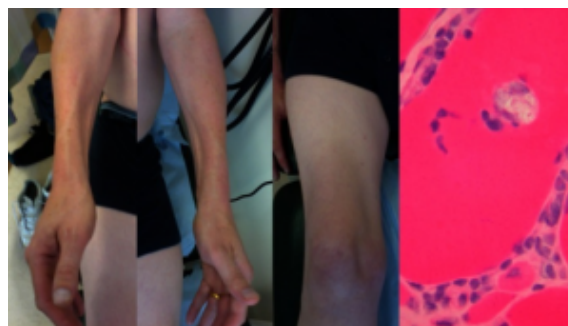
I tillegg har hel-genom screening studier (GWAS) vist at IBM ikke skyldes en uidentifisert arvelig genmutasjon ([Britson, K. A. 2018](#)).

Vakuoler / inklusjonslegemer. Det sees en beskjeden grad av endomyseal inflammasjon hvor celleinfiltratet består av CD8+ cytotoxiske T-celler. Omkring 25 % av de mononukleære cellene som omgir eller invaderer non-nekrotiske fibre, består av makrofager, mens av de mononukleære cellene som invaderer nekrotiske fibre, utgjør makrofagene 80 %. Ragged-red fibres, som tyder på mitokondrieskade, sees i nesten alle muskelbiopsier. Vakuoler er ikke spesifikke for inklusjonslegeme myositt og kan påvises ved en rekke andre muskelsykdommer. Rimmed vacuoles betyr at vakuolen er begrenset av en tykk vegg (emerin og lamin NC) ([Naddaf E, 2018](#)). Filamenter sees i både cytoplasma og i nukleus. Disse tubulo-filamentose strukturene av membranøst cytoplasmatiske materiale opptrer som inklusjoner under lysmikroskop (vakuoler) og viser seg ved elektronmikroskopi å bestå av pærede heliske filamenter, svært likt det man ser ved Alzheimers sykdom. Disse farges ved Kongo rødt, thioflavin og krystallfiolett som alle indikerer [amyloidose](#) (beta amyloid protein). Fiberatrofi av begge typer kan påvises.

Sporadiske og arvelige former

Inklusjonslegememyositt kan deles inn i sporadisk IBM (sIBM), familiær IBM (fIBM) og arvelig IBM (hIBM).

-Sporadisk inklusjonslegeme myositt. sIBM er den vanligste muskelsykdommen hos personer over 50 år (minimums insidens er 0,6 hos menn og 0,7 hos menn per år per 100 000). Den kan opptre med andre revmatiske sykdommer som [systemisk sklerose](#), [Sjøgrens syndrom](#), [dermatomyositt](#), [SLE](#) og [reumatoid artritt](#) ([de Paepe B, 2018](#)).



Inklusjonslegeme myositt med muskelatrofi i underarm og quadriceps. Vakuoler i biopsi. Slik distal myopati kan feiltolkes klinisk som motor-nevrom sykdom (ALS). Illustrasjon: [Turner MR, Talbot K – Practical neurology \(2013\)](#). CC BY-NC 3.0

-Arvelig (familiar/genetisk) IBM (hIBM). Den familiære formen er lik den sporadiske bortsett fra familiær forekomst ([Ranque-Francois B, 2005](#)). hIBM kalles også "Distal myopati med rimmed vacuoles" og er en genetisk sykdom. Denne debuterer blant tenåringer eller unge voksne ([Broccolini A, 2014](#)). I motsetning til sIBM sees det ved hIBM ingen positiv Kongo rød farging og ingen lymfocytinfiltrasjon ved biopsi. hIBM er en heterogen gruppe som omfatter bl.a. autosomt recessive former som hIBM hos persiske jøder, japansk arvelig distal myopati og autosomt dominante former som [Welanders distale myopati](#) (svensker) og finsk tibial muskulær dystrofi. hIBM skal mistenkes hos yngre individer med progredierende distal muskelaffectsjon hvor quadriceps først affiseres sent i sykdomsforløpet (eller aldri). Som oftest autosomal recessiv (mutasjon av GNE- genet på kromosom 9), men finnes også i en sjelden autosomal dominant form.

For resten av dette kapitlet omtales imidlertid kun sporadisk inklusjonslegeme myositt, (sIBM).

Epidemiologi

sIBM rammer oftere menn enn kvinner (3 : 2) og debuterer vanligvis mellom 50 og 70 års alder ([Molberg Ø, 2016](#)). Den hereditære formen debuterer i 20-30 årene. Prevalens og insidens er sannsynligvis underestimert på grunn av feildiagnostisering. En norsk polulasjonsbasert studie fant relativt høy forekomst med prevalens 3,3 per 100.000 ([Dobloug GC, 2014](#)).

Symptomer

sIBM utvikler seg langsomt over flere år, vanligvis uten smerter. Gjennomsnittlig tid fra symptomstart til diagnose er 5-6 år ([Dobloug GC, 2014](#)). Sykdommen viser en jevn progresjon, men alvorlighetsgraden og prognosen varierer individuelt ([Sangha G, 2021](#)).

- Noen asymptomatiske, tidlige tilfeller påvises tilfeldig ved at muskelenzymet kreatin kinase (CK) er forhøyet i serum ([Naddaf E, 2022](#)).

Underekstremiteter. Sykdommen begynner nesten alltid i underekstremitetene, og det første symptomet kan være tendens til å falle fremover på grunn av svakhet i lårmusklene (vastus betydelig mer enn rectus femoris). Dermed er kne-ekstensjonen påvirket. Ofte ses asymmetri. Gangfunksjonen blir gradvis redusert, og det blir vanskeligere å gå i trapper og reise seg fra sittende stilling. Dersom gangfunksjonen skulle svikte, og ganghjelpemidler blir nødvendige innen ett år fra debut, bør en vurdere om en annen diagnose er mer sannsynlig ([Naddaf E, 2022](#)).

Distal muskulatur, som fingerbøyerne og leggmuskler, affiseres ofte, i tillegg til proksimale muskler som lårmusklene. Typisk ses atrofi av volart underarm og svakhet i fingerbøyerne (spesielt flexor digitorum profundus), mens fingerekstensorene ofte spares. Pasienten håndgrep er ofte svakt.

Dysfagi forekommer hos 50-60 % av pasientene, men undersøkelser viser at forekomsten kan være høyere (se nedenfor). I noen tilfeller ses også crikofaryngeal sfinkter dysfunksjon. Dysfagi øker risikoen for aspirasjon og aspirasjonspneumoni. Nedsatt næringsinntak og vekttap kan også være et problem.

Svakhet i ansiktsmuskulatur kan forekomme rundt orbicularis oculi. Affeksjon av m. deltoideus forekommer nesten ikke. Ledsagende polynevropati er hyppig.

Drop-fot er observert hos 12% ([Alamr M, 2022](#)).



Inklusjonslegememyositt med muskelatrofi i begge underarmene og i fingerfleksorer. Illustrasjon: [Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA – Frontiers in neurology \(2016\)](#). CC BY 4.0 DEED.

Undersøkelser

IBM har klassiske kjennetegn, men krever en systematisk vurdering. Typisk svekkes muskler som kontrollerer finger-fleksjonen (gripeeviden), kne-ekstensjon og ankel dorsal-fleksjon. I motsetning til mange andre myopatis angripes i mindre grad muskler som styrer skulder- og hoft abduksjon, samt hoft-fleksjon. Ofte benevnes manifestasjonene som *distal*, selv om håndens egentlige distale muskler som m. interossei, tenar- og hypotenar vanligvis spares ved IBM.

Anamnesen kartlegger aktuelle symptomer (se ovenfor) med fokus på utvikling av svikt i distal og proksimal muskelkraft og atrofier, samt svelgeproblemer (øsofagus-funksjon).

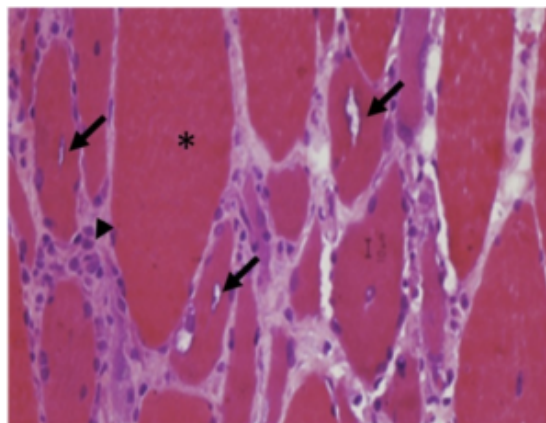
Klinisk undersøkelse inkluderer generell status med observasjon av ev. muskelatrofi distalt i ekstremiteter og proksimal muskulatur. Hender vurderes for ev. fleksjonskontrakturer. En enkel kraft-test viser om pasienten reiser seg greit fra stol eller huk-sittende uten støtte og kan løfte armene lett over hodet. Svakheter i nakke-muskulatur kan etterprøves ved å gi motstand.

6-minutter gangtest gir en vurdering av fysisk gangfunksjon (antall meter tilbakelagt i løpet av 6 minutter rask gange). Ved kontroller over tid kan eventuell sykdomsprogresjon synliggjøres.

-Fysioterapeut. Standardiserte tester for muskelstyrke kan være viktige verktøy i oppfølging av pasienter, særlig for å vurdere ev sykdomsutvikling over tid eller om behandlingsmål oppnås. Fysioterapeuter tester både direkte muskelstyrke og utholdenhet i form av manuell og kvantitativ muskeltesting og isometriske muskeltester ([Oldroyd AGS, 2020](#)).

Laboratorieprøver kan omfatte inflammasjonsmarkører (CRP, SR), leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, kreatin kinase (CK), lever-, nyre-, og thyroidea-funksjonsprøver, glukose og urin-stiks. SR oftest normal. CK forøket til 2-5 ganger øvre normal verdi. Antistoff (Anti-cN1A) er beskrevet nedenfor.

-Immunologiske undersøkelser: Ingen klassiske [antistoffer](#) forventes å foreligge. Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN-1A) har i en studie vist sensitivitet (evne til å fange opp IBM) på 50% ([Felice KJ, 2018](#)), men i andre kohorter noe lavere, ca. 30%. Antistoffet er dessverre ikke spesifikt for IBM og ses ved [Sjögrens syndrom](#) (36%) ([Salajegheh M, 2011](#)) og [systemisk lupus](#) (20%) ([Halilu F, 2022](#)), selv uten muskelmanifestasjoner ([Lloyd TE, 2016](#)). cN-1A er tilgjengelig for analyse (blot) blant [myositt-spesifikke antistoff](#). Økt cN-1A antistoff rapporteres å være 33 – 76% sensitiv og 92 -96% spesifikk for IBM ([Pluk H, 2013](#); [Larman HD, 2012](#)).

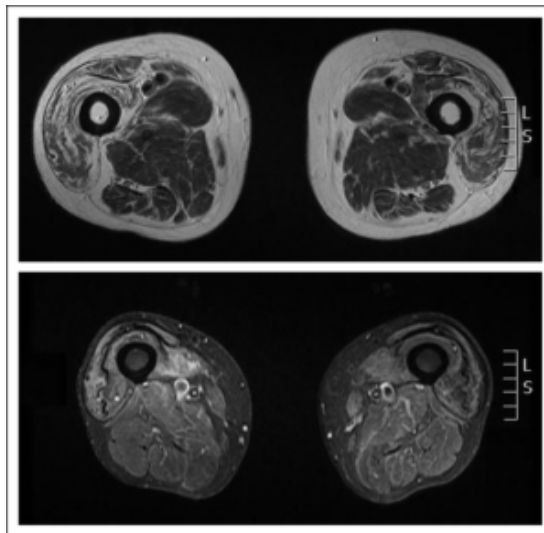


Inklusjonslegememyositt. Rimmed vacuoles / inklusjonslegemer (piler). Illustrasjon: [Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA – Frontiers in neurology \(2016\). CC BY 4.0](#)

Elektrofysiologiske undersøkelser. EMG og nevrografi kan brukes for å utelukke andre diagnoser som motornevronsykdom eller nevropati som kan ha lignende debutsymptomer. Siden MR og annen diagnostikk er mer brukt gjøres de elektrofysiologiske undersøkelsene nå sjeldnere enn tidligere ([Lotz BP, 1989](#)).

Bilediagnostikk

MR av muskulatur kan bidra til å skille mellom IBM fra [muskel-dystrofi](#). Hvis forandringene bare sees ved bruk av T2-STIR, tyder dette på IBM – ikke dystrofi. Typiske funn ved IBM er fettinfiltrasjon og atrofi av spesifikke muskelgrupper. De hyppigst affiserte muskelgruppene er fleksor digitorum profundus, anteriore muskler i proksimale underekstremiteter og mediale deler av gastrocnemius på leggen. Hos pasienter med påfallende atrofi av m. quadriceps, men klinisk bare litt redusert kne-ekstensjon, kan forklaringen være at m. rectus femoris spares ofte i tidlige sykdomsfaser. Fettinfiltrasjon og atrofi av vastus intermedius og vastus medialis-muskler med økende funn lengst distalt er typisk og ses hos en del av pasientene ([Tasca G, 2015](#)). Muskelvolumet kan dessuten si noe om sykdomsutviklingen ([Roy B, 2023](#)).



Inklusjonslegeme myositt. Fettinfiltrasjon (øvre bilder) og muskelødem (nedre bilder) i anteriore muskelgrupper. Illustrasjon: [Machado P, Brady S, Hanna MG – Current opinion in rheumatology \(2013\). CC BY-3.0](#)

Ultralydundersøkelse av muskulatur kan vise samme fordeling av atrofi som ved MR.

Røntgen øsofagus. Barium kontrastmiddel ved dynamisk røntgen-undersøkelse vil avsløre at dysfunksjonen først og fremst rammer øvre del av spiserøret. Selv om bare omkring 50% merker svelgeproblemer, kan redusert øsofagus funksjon og risiko for aspirasjon påvises hos 86,5% ([Alamr M, 2022](#)).

Muskelbiopsi er avgjørende for å bekrefte diagnosen. Typiske histologiske funn er vakuoler, endomysial inflammasjon, intracellulære amyloidavleiringer og tubulofilamenter. Diagnostiske kriterier er utarbeidet for å sikre korrekt diagnose (se nedenfor). Vær oppmerksom på at IBM ikke er den eneste tilstanden som presenterer “rimmed vacuoles” i biopsi. Ved klinisk mistanke må genetiske ikke-inflammatoriske tilstander (hIBM) utelukkes.

Typiske histologiske funn er :

- Vakuoler (“rimmed vacuoles”, “inclusion bodies”)
- Endomyseal inflammasjon

- Intracellulære amyloid-depoter
- Tubulofilamenter

Diagnostiske kriterier

Adaptert etter "The ENMC IBM research diagnostic criteria 2011" ([ROSE MR](#), 2011). Spesifisitet 99%, sensitivitet 57%.

Klinikk og laboratorium	Klassifikasjon	Patologiske funn
Varighet > 12 måneder Alder ved debut > 45år Kne-ekstensjon svakere enn hofte-fleksjon og/eller finger fleksjon svakhet > skulder abduksjon svakhet CK ikke høyere enn 15× øvre referanse-grense	Klinikk-patologisk definert IBM	<u>Alle</u> de følgende: Endomyseal inflammatoriske infiltrater Rimmed vacuoles (inklusionslegemer) Protein akkumulering ^a eller 15- to 18-nm filamenter
Varighet > 12 måneder Alder ved debut > 45år Kne-ekstensjon svakere enn hofte-fleksjon og/eller finger fleksjon svakhet > skulder abduksjon svakhet CK ikke høyere enn 15× øvre referanse-grense	Sannsynlig / mulig IBM	<u>En eller flere, men ikke alle</u> av de følgende: Endomyseal inflammatoriske infiltrater Rimmed vacuoles (inklusionslegemer) Protein akkumulering ^a eller 15- to 18-nm filamenter

^a amyloid eller andre protein akkumuleringer ved etablert metode (for eksempel for amyloid Kongo rødt, krystall fiolett, thioflavin T/S, for andre proteiner p62, SMI-31, TDP-43).

Differensialdiagnoser

- [Amyloidose](#)
- [Annen myositt](#)
- [Nevrologisk sykdom](#), inklusiv motornevronsykdom/amyotrofisk lateralsklerose

- [Non-inflammatorisk myopati](#)
- [Sarkoidose](#) (med myopati)

Behandling

Standardbehandling for IBM er non-farmakologiske tiltak som [fysioterapi](#), [ergoterapi](#), egentrening, pasientinformasjon for å redusere risiko for fall og skader og psykologisk støtte. Ved dysfagi kan faryngoøsofagal dilatasjon eller cricofaryngeal myotomi vurderes ([Oh TH, 2008](#)).

Immundempende behandling har vanligvis ingen effekt ved IBM, og det er derfor ikke rutine å forskrive kortikosteroider, metotreksat eller immunglobuliner ([Glaubitz S, 2020](#); [Schmidt K, 2017](#)). Det gjelder også blant pasienter med cN-1A antistoff. En observasjons-studie viste at behandlede pasienter kom heller dårligere ut enn de ubehandlede ([Benveniste O, 2011](#)). Det er derfor ikke rutine å forskrive immunsuppressiv medikasjon som [kortikosteroider](#), metotreksat eller immunglobuliner. Selv om CK i blodprøver faller under medikasjon, er en eventuell klinisk effekt vanligvis kortvarig ([Naddaf E, 2018](#)). For å unngå unødvendig og potensielt skadelig medikasjon er viktig å avgrense inklusjonslegememysitt fra andre typer [mysitt](#).

[Kortikosteroider](#). Generelt medfører prednisolon og andre steroider mer skade av bivirkninger enn nytte ved inklusjonslegeme mysitt. Med tanke på at enkelte kan ha noe respons på prednisolon forsøkes likevel behandlingen i blant. Eventuell utprøving bør være i en begrenset periode for å se om konkrete behandlingsmål som bedret kraft i standardiserte målinger, mestring av konkrete fysiske oppgaver og lignende kan nås ([Naddaf E, 2022](#)).

[csDMARDs](#) som metotreksat ([Badrising UA, 2002](#)), azathioprin og mykofenolat er prøvd ut i flere studier. Dessverre har de i beste fall bare en forbigående effekt. Generelt brukes derfor ikke disse medikamentene ([Naddaf E, 2022](#)).

[Immunglobuliner/ IVIg](#). Noen kan ha forbigående effekt av [i.v. gammaglobulin IVIg](#) (Oktagam), særlig overfor dysfagi ([Dobloug C, 2012](#)). Enkelte rapporterer også om bedre muskelstyrke. Imidlertid ser immunglobuliner ikke ut til å ha vedvarende effekt over lengre tid og er ikke vist å bremse sykdomsutviklingen. Behandlingen er ikke bivirkningsfri og derfor ikke generelt anbefalt, men prøves i enkelte tilfeller med uttalte svelgevansker ([Naddaf E, 2022](#); [Glaubitz S, 2020](#)). Det pågår utprøving av nye legemidler for IBM ([Naddaf E, 2018](#)).

[Biologiske legemidler](#). TNF-hemmere, anakinra, β -interferon-1a og andre er utprøvd, men uten nytteverdi til nå ([Naddaf E, 2022](#)).

Oppfølging

Regelmessig oppfølging er viktig, med fokus på svelgefunksjon, lungefunksjon, muskelsvakhet og fysisk funksjon ([Naddaf E, 2022](#)).

Prognose

IBM er en progressiv sykdom som ofte fører til betydelig funksjonsnedsettelse på sikt. Noen deler forløpet inn i tre varianter: raskt progredierende type, fokal asymmetrisk og sIBM assosiert med systemisk bindevevssykdom (best utfall). Prognosen varierer, men gjennomsnittlig klarer pasientene seg uten ganghjelpemidler i 7,5-10 år etter symptomdebut. Deretter brukes for eksempel staver eller stokk og etter 13-15 år rullestol ([Greenberg SA, 2019](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[Lundberg IE, 2017: EULAR Klassifikasjon av myositt](#)

[Revmatologisk forening/Legeforeningen 2020](#)

Litteratur

[Panginikkod S, 2023](#)

[Greenberg SA, 2019](#)

[Naddaf E, 2022](#)

[Hilton-Jones, 2016](#)

[Dobloug GC, 2015](#)

57.

INTERSTITIELL PNEUMONI MED AUTOIMMUNE KJENNETEGN/FEATURES (IPAF) (REV 022)

Øyvind Palm

Kjennetegn til IPAF (Interstitiell pneumoni med autoimmune kjennetegn/features)

Kroniske, inflammatoriske lungeforandringer kombinert med revmatiske symptomer og/eller antistoff.

Ikke klassifiserbar spesifikk bakenforliggende autoimmun, inflammatorisk revmatisk sykdom. Eksklusjon av antisynthetase syndrom, systemisk sklerose, Sjøgrens syndrom med flere.

[Læringsmål REV 022](#), Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

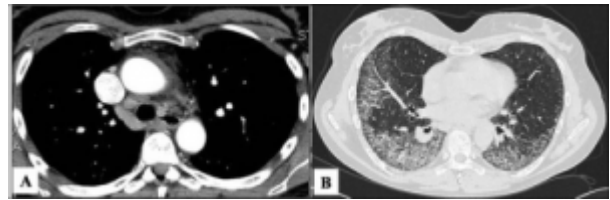
Diagnosekoder ICD-10: [J84.1](#) (annen ILD med fibrose). [M35.9](#) (uspesifisert bindevevssykdom)

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#)

Definisjon

IPAF (Interstitiell pneumoni med autoimmune kjennetegn/features) er en sykdomsgruppe der det foreligger en kombinasjonen av [inflammatorisk lungesykdom \(ILD\)](#) i form av idiopatisk interstitiell pneumoni (IIP) og bakenforliggende symptomer og funn på en ikke nærmere klassifiserbar [systemisk, autoimmun bindevevssykdom](#) (Fisher A, 2015). Det er vist at 10-20% av tilfellene utvikler seg til definerte systemiske bindevevssykdommer (med lungemanifestasjon) i forløpet (Kono M, 2014; Sebastiani M, 2020). Således er det ikke klarlagt om IPAF er en distinkt sykdom eller en overlappende tilstand av andre sykdommer. Tilstanden er uansett et eksempel på at samarbeid mellom lungelege og revmatolog er nyttig i utredning og diagnostisering.



Illustrasjon en 50 år gammel kvinne, ikke-røker som utviklet kronisk tørrhoste og progredierende dyspne etter en influensa-lignende debut. ANA positiv, men ingen subgrupper, Raynauds fenomen. Diagnostisert som [udifferensiert systemisk bindevevssykdom](#) med lunge-manifestasjon. Illustrasjon: Lunardi F et al, [Diagnostic Pathology](#), 2011. CC BY 2.0.

Historie

IPAF ble definert i 2015 av European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS). Hensikten var å definere en diagnose for pasientgruppen med idiopatisk interstitiell pneumoni som også har symptomer og funn som tyder på systemisk inflammatorisk bindevevssykdom, men ikke passer inn under en konkret diagnose. Definisjonen ble utarbeidet av en gruppe bestående av 13 lungeleger, fire revmatologer, en radiolog og en patolog (Fisher A, 2015). Før denne konsensus-rapporten viste flere studier at det forelå en undergruppe av interstitiell pneumoni med samtidige kliniske og serologiske tegn på ikke nærmere definert systemisk bindevevssykdom. Ulik terminologi og definisjon ble brukt, noe som var forvirrende og hindret sammenlignbare data (Shehata M, 2023).

Epidemiologi

[Interstitiell lunge sykdom \(ILD\)](#) er en stor gruppe sykdommer der lungevevet angripes. I ca. 30% av tilfellene foreligger en [systemisk bindevevssykdom](#) (Mitto S, 2009). Forekomsten av IPAF blant pasienter med ILD er usikker, men estimert til mellom 7 og 34%, avhengig av studiepopulasjoner og seleksjon. Til sammen utgjør ILD ved IPAF eller definert systemisk bindevevssykdom og idiopatisk lungefibrose de fleste tilfellene av ILD (Lee CT, 2017) (Raghu G, 2018). Alder ved debut varierer. De fleste med IPAF er omkring 60-65 år og forekomsten er lik mellom kvinner og menn. Dette er ulikt fra ILD ved definerte systemisk bindevevssykdommer der yngre kvinner vanligst angripes og fra idiopatisk lungefibrose som i større grad ses blant eldre menn (Shehata M, 2023).

Symptomer

- Symptomer på IPAF begynner typisk med økende tung pust ved belastning og vedvarende tørrhoste.
- Revmatiske, autoimmune symptomer er ofte [leddsmarter \(artralgi\)](#), artritt eller [muskelsmarter \(myalgi\)](#), [Raynauds fenomen](#), [utslett](#) (Gottrons tegn, hovne/"puffy" fingre, palmar telangiectasi, ude-

finert eksem), [feber](#) eller symptomer fra [ulike organer](#) ([Fischer A, 2015](#)).

Undersøkelser

[Sykehistorien](#) kartlegger aktuelle symptomer med vekt på lunger og systemiske bindevevssykdommer med differensialdiagnoser.

[Klinisk](#) vurderes om tegn til spesifikk systemisk bindevevssykdom foreligger. Dette kan omfatte digitale symptomer som fissurer i form av “mekaniker hender” ([antisynthetase syndrom](#)), ulcerasjoner/nekroser ([systemisk sklerose](#)), artritt, [Raynauds fenomen](#) (systemisk sklerose, [MCTD](#)), teleangiektasier (systemisk sklerose, begrenset form), hovne/puffy fingre (MCTD, systemisk sklerose) og livide hudforandringer over MCP og PIP-ledd (Gottrons tegn ved [dermatomyositt](#)).

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte celletellinger (Hb, leukocytter, trombocytter), lever- nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, CRP, SR og kreatin kinase (CK), samt urin stiks (proteiner eller blod). [Antistoff-tester](#) omfatter [ANA](#) som ved positiv test undersøkes for ENA og subgrupper. [Myositt-spesifikke antistoff](#) og/eller [systemisk sklerose-blot](#) bør også vurderes. Ved [artritt](#) undersøkes [revmafaktorer \(RF\)](#) og [anti-CCP antistoff](#). For å utelukke tegn til [vaskulitt](#) i små eller mellomstor kar suppleres med [ANCA \(PR3 og MPO\)](#) ([Jee AS, 2017](#)).

[Lungefunksjonstester](#) vil tyde på nedsatt lungefunksjon som bør nærmere utredes radiologisk.

[Bilddiagnostikk](#) er viktig. CT av lunger ofte i form av high-resolution chest tomography (HRCT) vil oftest vise tegn til non-spesifikk interstitiell pneumoni ([NSIP](#)), organisert pneumoni (OP) eller lymfocytisk interstitiell pneumoni ([LIP](#)) ([Sambataro G, 2019](#)). I tilfelle LIP eller usual interstitiell pneumoni (UIP) bør nærmere avklaring gjøres. LIP assosieres ofte med [Sjøgrens syndrom](#). [UIP](#) er relativt uspesifikk, men ses ofte ved [revmatoid artritt](#). [Pleura-](#) og [perikardvæske](#) kan også være en del av IPAF.

Klassifikasjonskriterier

Foreslåtte klassifikasjonskriterier for IPAF ([Fisher A, 2015](#)). For å oppfylle kriterier for IPAF kreves:

1. Radiologisk eller histopatologisk tegn på interstitiell pneumoni *og*
2. Komplet klinisk vurdering som utelukker andre årsaker til interstitiell pneumoni *og*
3. Inkomplette tegn til typisk systemisk bindevevssykdom (utelukke sikker [SLE](#), [Sjøgrens](#), (dermato-) [myositt](#), [systemisk sklerose](#), [MCTD](#))

I tillegg til alle tre punkter ovenfor kreves *minst ett punkt fra minst to av de tre domener* i kolonne A, B og C i tabellen nedenfor:

A. Kliniske kjennetegn	B. Serologi	C. Morfologiske manifestasjoner
1. Distale digitale fissurer (mekaniker-hender) 2. Distale digitale ulcerasjoner på fingerpulpa 3. Inflammatorisk artritt eller polyartikulær leddstivhet om morgenen >60 minutter 4. Palmar telangiectasi 5. Raynauds fenomen 6. Uforklarte digitale ødemer / puffy hands 7. Uforklart vedvarende utslett over fingrenes DIP-ledd (Gottroons tegn)	1. ANA \geq 1: 320 titer, diffus, spekkled, homogenent mønster or a) ANA nukleært mønster (uansett titer) eller b) ANA centromer mønster (uansett titer) 2. Revmatoid factor \geq 2 \times øvre nivå av referanseområdet 3. Anti-CCP 4. Anti-dsDNA 5. Anti-Ro (SS-A) 6. Anti-La (SS-B) 7. Anti-ribonucleoprotein (RNP) 8. Anti-Smith (Sm) 9. Anti-topoisomerase (Scl-70) 10. Anti-tRNA syntetase (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS) 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA-5	1. Typisk radiologisk mønster ved HRCT a) NSIP b) OP c) NSIP med OP overlapp d) LIP 2. Histopatologisk mønster eller funn ved kirurgisk lungebiopsi: a) NSIP b) OP c) NSIP med OP overlapp d) LIP e) Interstitielle lymfoide aggregater med germinale sentre f) Diffus lymfoplasmacytisk infiltrasjon (med- eller uten lymfoide follikler) 3. Multi-compartment manifestasjon (i tillegg til interstitiell pneumoni): a) Uforklart pleuravæske eller pleurafortykkelse b) Uforklart perikardvæske eller perikardfortykkelse c) Uforklart interstitiell lungesykdom d) Uforklart pulmonal vaskulopati

LIP: lymfoid interstitiell pneumonia NSIP: non-spesifikk interstitiell pneumoni. OP, organiserende pneumoni.

Differensialdiagnoser

Symptomer og funn ved IPAF overlapper med andre tilstander. En bør spesielt skille IPAF fra følgende tilstander:

- Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF)
- [ILD](#) relatert til spesifikke [systemisk bindevevssykdommer](#) (CTD-ILD) som [antisynthetase syndrom](#), [dermatomyositt](#) og [systemisk sklerose](#)
- Cryptogen organisert pneumoni ([COP](#))
- Idiopatisk non-spesifikk interstitiell pneumoni ([NSIP](#))
- Lymfocytisk interstitiell pneumoni ([LIP](#))
- [Sarkoidose](#)

Behandling av IPAF

[Kortikosteroider](#), [csDMARDs](#), [biologiske legemidler](#) og [antifibrotisk behandling](#). Lungeforandringene ved IPAF strekker seg fra inflammasjon til fibrose med økt bindevev. Mens inflammasjon lar seg behandle med kortikosteroider (prednisolon, SoluMedrol) og andre immundempende medikamenter (csDMARDs som cyclofosamid, mykofenolat, azathioprin, ciclosporin A eller biologiske legemidler som rituksimab), kan fibrose behandles med anti-fibrotiske medikamenter som nintedanib/Ofev ([Fischer A, 2013](#); [Keir GJ, 2013](#); [Kottin V, 2014](#); [Shehata M, 2023](#)). Mange anbefaler behandlingsstart med medikamenter dersom lungeforandringene øker og omfatter 20% eller mer av lungevevet (ved HRCT). Dersom en velger behandling med medikamenter, baseres vurderingen på [den enkeltes sykdomsforløp](#) og gjøres av erfarne leger, oftest spesialister i lungesykdommer i samråd med spesialister i revmatologi. Gode studier for behandling av IPAF foreligger ikke og behandlingen er således [utprøvende](#) ([Torrise SE, 2019](#)).

Annet. Utenom legemidler er lungerehabilitering, oksygentilskudd over tid og behandling av eventuell gastroøsofageal refluks aktuelt.

Prognose

Det foreligger begrensede data, men foreløpige resultater tyder på at overlevelsen ved IPAF er sammenlignbar med [systemisk bindevevssykdommer](#) med tilsvarende [lunge-manifestasjoner](#) og bedre enn ved idiopatisk lungefibrose ([Wells AU, 2020](#)).

Oppfølging

Dersom lungeforandringene er de mest alvorlige manifestasjonen av sykdommen, er regelmessig oppfølging hos lungelege essensielt. [HRCT undersøkelser](#) og [lungefunksjons-undersøkelser](#), eventuelt supplert med 6-minutters gangtest benyttes ofte. Revmatologer bidrar ofte med lang erfaring med de immundempende medikamentene og vurdering av ulike sykdomsmanifestasjoner utenom lungene. Utenom progressiv lungefibrose, bør en også følge opp med tanke på pulmonal hypertensjon, cor pulmonale, lungesvikt som krever oksygen og fordi risiko for depresjon og angst foreligger ([Shehata M, 2023](#)).

Litteratur

[Shehata M, 2023](#)

[Mackintosh JA, 2021](#)

[Fisher A, 2015](#)

[Collins B, 2016](#)

[S-M Koo, 2017](#)

58.

MCTD MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE – BLANDET BINDEVEVSSYKDOM (REV 021)

MCTD, Blandet bindevevssykdom

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på MCTD

Raynauds fenomen, hovne (“puffy”) fingre er tidlige symptomer.

Overlappende symptomer med andre bindevevssykdommer som lavgradig myositt, sklerodaktyli (systemisk sklerose) og eksantem (SLE) er også typisk.

ANA er oftest positiv og sub-gruppen RNP er obligatorisk.

[Læringsmål REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder MCTD.

Diagnosekoder ICD-10: M35.1

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#)

MCTD er en sjelden autoimmune [bindevevssykdom](#) med [prevalens](#) på rundt 4 per 100.000 og [insidens](#) fra 1,8 – 0,2 per 100.000 per år. MCTD rammer kvinner 3-6 ganger oftere. Gjennomsnittsalderen for å få MCTD diagnose er mellom 30-40 år.

De aller fleste pasientene som har fått MCTD diagnose utvikler ikke en annen systemisk bindevevssykdom.

I en nylig publisert norsk oppfølgingsstudie var det kun 9,5% (14/147) som utviklet en annen systemisk bindevevssykdom.

Det finnes fire kriterier for MCTD. Alarcon-Segovia og Kasukawa kriteriene brukes mest i kliniske studier. Sharps modifiserte kriteriesett er for komplisert for klinisk bruk og Kahns kriterier har vært svært lite brukt.

MCTD er assosiert til risiko allelene; DRB1*04:01 og HLA B*08 og skiller seg fra systemisk lupus erythematosus, systemisk sklerose og inflammatoriske myositter. Høytitrete antistoffer rettet mot 70 kDa antigenet i U1-nukleære ribonukleoprotein-partikkelen (U1 snRNP) i perifert blod, sammen med en rekke spesifikke kliniske funn, er nødvendig for diagnostisering av MCTD.

De spesifikke kliniske symptomer og funn for MCTD er trefasiske [Raynauds fenomen](#), diffust håndødem (“puffy hands”), [myositt](#), [leukopeni](#), [spiserørs dysmotilitet](#), [pleuritt](#), [perikarditt](#), [interstitiell lungesykdom](#), og [pulmonal hypertensjon](#).

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen er basert på..

- Anti RNP og ev. andre autoantistoffer
- Ødem i hender (puffy hands)
- Artritt/synovitt
- Myositt
 - Muskelsvakhet/
Maksimal CK, funn ved muskebiopsi
- Raynauds fenomen
- Sklerodaktyli (akrosklerose)
- Øsofagus dysfunksjon (rtg us)
- Perikarditt

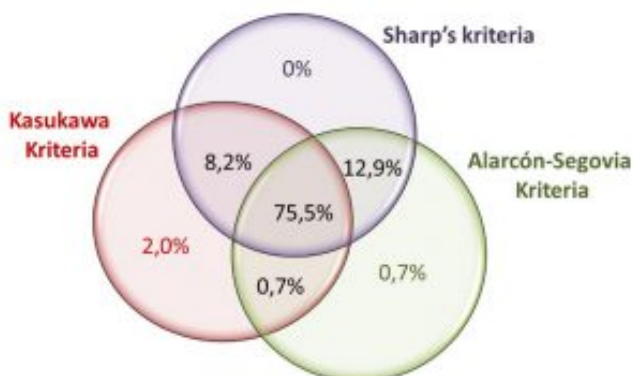
Mixed connective tissue disease» (MCTD) er en sjelden systemisk autoimmune bindevevssykdom. Dr. Gordon C Sharp lanserte konseptet MCTD, som har nå vedvart i nesten femti år (1).

Høytitrete [antistoffer](#) rettet mot U1-nukleære ribonukleoprotein-partikkelen (U1 snRNP) i perifert blod sammen med en rekke kliniske funn, er nødvendig for diagnostisering av MCTD. MCTD diagnosen bør vurderes hos en pasient med anti-RNP antistoffer og som har trefasiske [Raynauds fenomen](#), diffust håndødem (“puffy hands”), og har eller har hatt noe av følgende; [artritt](#), [myositt](#), leukopeni, spiserørs dysmotilitet, [pleuritt](#), [perikarditt](#), [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#), eller [pulmonal hypertensjon \(PH\)](#). Ingen av disse kliniske funnene er eksklusive for MCTD (2). Sykdommen MCTD har kliniske trekk som kan ligne på andre [autoimmune sykdommer](#) som [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [systemisk sklerose \(SSc\)](#) og [inflammatoriske myositter \(polymyositt/dermatomyositt \(PM/DM\)\)](#) (2).

Det er ingen internasjonal enighet om hvordan og i hvem MCTD skal diagnostiseres. Det finnes fire kriterier for diagnostisering av MCTD. Disse ble opprinnelig presentert som diagnostiske og klassifikasjons kriterier. De er dels forskjellige og fanger de ikke helt de samme pasientene. Bare to av disse

fire kriteriene har blitt brukt jevnlig til forskningsformål: Alarcon-Segovia og Kasukawa-kriteriene (3, 4). Sharps modifiserte kriteriesett har ikke blitt brukt mye av flere årsaker, det mest åpenbare er deres kompleksitet og behovet for anti-stoff analyse som ikke lenger er i bruk (5). Kahn-kriteriene de ble opprinnelig presentert på fransk, og det faktum at de lignet et av de allerede publiserte kriteriesettene gjør at det er svært lite brukt (6).

I en landsomfattende norsk kohortstudie var prevalensen av MCTD lik på tvers av de tre kriteriene for MCTD, men Kahn kriterier var der ikke brukt pga. likhet med Alarcon-Segovia kriterier. Det store flertallet av pasientene i Norge (97%) oppfylte minst to av de tre MCTD-kriteriene og 75% oppfylte alle de tre anvendte kriteriene (7). Det var imidlertid forskjeller, spesielt i forhold til pasienter med ILD, der de ikke vil bli fanget opp av verken Alarcon-Segovia (eller Kahn) kriterier (Figur 1).



Figur 1: Pasienter med MCTD som oppfyller; Kasukawa, Alarcon-Segovia og Sharp kriteriene. Data fra den landsdekkende norske MCTD-kohorten (n=147) (7).

- Pleuritt
 - Funn ved HRCT av lunger
- Pulmonal hypertensjon (sjelden)

Tidspunkt for sykdomsdebut

Gjennomgått immunmodulerende behandling

Hensikten med konsultasjonen

Epidemiologi

Det er få epidemiologiske studier på MCTD. MCTD er sjeldnest av de kjente systemiske autoimmune bindevevssykdommer, som SLE, SSc, PM/DM og [primært Sjögrens syndrom \(pSS\)](#).

En nylig publisert studie fra Olmstad fylke (pop. 150.000) i delstaten Minnesota i USA, fant 50 pasienter på 30 år fra 1985 tom 2014 og ut fra det estimert annuelt insidens på 1,9 per 100.000. (8). Prevalens av MCTD i en landsdekkende norsk tverrsnittsstudie, var på 3,8 per 100.000 i 2008. Retrospektiv estimerte insidens var betydelig lavere på 2,1 (per million per år) (7).



MCTD: Puffy hands.

MCTD har det felles med de andre autoimmune bindevevssykdommene, at sykdommen rammer kvinner hyppigere. Av de som får MCTD er 70-85% kvinner. I Norge var MCTD 3,3 ganger hyppigere hos kvinner (70%) og i Olmstad fylke (USA) var 5,3 flere kvinner (84%) som fikk MCTD diagnosen (7, 8). Sykdommen rammer alle aldersgrupper, det er svært sjelden at barn i førskolealder får diagnosen og aller fleste som får MCTD i ung alder får dette i ungdomsårene. Gjennomsnittsalderen for pasientene ved den første sykdoms manifestasjonen i Norge var 31,5 år, mens diagnosen MCTD var ved gjennomsnittsalderen 35 år, mens 10% fikk diagnosen før de fylte 18 års alder (7). I Olmstad fylke, USA så man kun på de som fikk diagnosen etter 18 års alder og var gjennomsnittsalderen betydelig høyere på 48 år (8). Illustrasjon: [Sen S, Sinhamahapatra P, Choudhury S, Gangopadhyay A, Bala S, Sircar G, Chatterjee G, Ghosh A – Indian journal of dermatology \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Før trodde mange at de MCTD var et tidlig tegn på en annen systemisk bindevevssykdom og sykdommen ville deretter forandre seg til en av de andre tre andre sykdommene; SLE, SSc PM/DM. Nyere studier viser en annen virkelighet der aller fleste pasientene vedvarer som MCTD (9, 10).

Genetikk

HLA DRB1* 04:01 er hovedrisiko-allel for MCTD. MCTD er også assosiert til HLA-B* 08 (11-15). HLA-profilene til MCTD på gruppenivå skiller seg tydelig fra HLA-profilene til etnisk matchede friske kontrollere, og til pasienter med SLE, SSc og PM/DM.

Patogenese

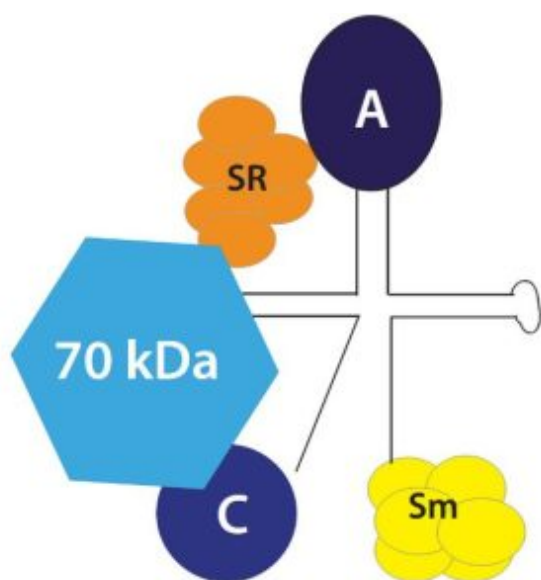
Det er ukjent hvordan genetikk, med risikoallelene HLA B*08 og DRB1*04:01 bidrar til dannelse av anti-

RNP autoantistoff eller sykdomspatogenese. Det generelle scenariet for utvikling systemiske bindevevssykdommer, er at personer med predisponerende genetisk bakgrunn, utsettes for miljømessige risikofaktorer og deretter utvikler systemisk, kronisk immunaktivering. Denne hypotesen er også relevant for MCTD, men det foreligger foreløpig ingen konklusive data om risikofaktorer.

Høye antistoff titer rettet mot U1-smånukleære ribonukleoprotein-partikkelen (U1 snRNP), på et tidspunkt, er nødvendig for diagnosen MCTD. Biokjemiske analyser har vist at anti-RNP-antistoffene binder tre U1-spesifikke proteiner A, C og 70 kDa i det makromolekulære U1-snRNP-komplekset. Tilgjengelige data indikerer at 70 kDa-antigenet er hovedmålet for serum-anti-RNP-antistoffer i MCTD (16-18) (Figur 2). U1-snRNP komplekset inneholder mange andre antigener målrettet av CTD-assosierte auto-antistoffer, inkludert anti-Smith (Sm).

Rollen til anti-RNP-antistoffene i patogenesen av MCTD forblir ukjent, men nylige data har forsterket forestillingen om at auto-antistoffproduksjon kan bli genetisk bestemt og drevet av distinkte undergrupper av HLA-begrensede T-celler. Dessverre er dataene motstridende. Hoffman (19) og Smolen og kolleger (20), rapporterte sammenheng mellom anti-RNP antistoff og vevstypen HLA-DR4 ved SLE, mens Olsen og kolleger fant ingen slik sammenheng (21).

Data fra HLA-transgene mus med MCTD-lignende sykdom antyder at anti-RNP-antistoffene kan være sykdomsfremkallende (21), men det er ingen data om dette hos mennesker. Så vidt vi vet er det ingen studier om den patogene rollen til anti-RNP antistoff ved andre autoimmune systemiske bindevevssykdommer.



Figur 2: U1-ribonukleoproteinkomplekset. Tilpasset fra Greidinger et al., *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2005.

Symptomer

Raynauds og “puffy hands”

[-Raynauds fenomen \(RP\)](#) ble først beskrevet av Dr. Maurice Raynaud i 1862 og forekommer i en primær og sekundær form (22). RP er anfallsvis tilstand induisert av lav temperatur med vanligvis tre faser: avblekning, cyanose og reaktiv hyperemi. Minst to av tre symptomer bør være til stede for det kan kalles Raynaud fenomen. Symptomene kan bli sa uttalte at det minner om en kronisk cyanose. Sekundær RP er assosiert med; mekaniske, kjemiske eller strukturelle endringer i karveggene. Sekundær RP sees ved flere systemiske bindevævssykdommer, men er mest utbredt i SSc og MCTD (23). Overveldende flertall av pasienter med MCTD har RP. I det landsdekkende norske kohorten (7) ble RP rapportert hos 99% av pasientene; sammenlignbar med tidligere studier (24-26). Det har blitt rapportert at pasienter med sekundær RP på grunn av SSc, MCTD og DM har karakteristiske strukturelle forandringer i negleseng-kapillærene (27-31). Dessverre har ikke [negleseng-kapillarskopi](#)-mønstrene for de forskjellige CTD-ene blitt systematisk sammenlignet. Et større MCTD-kohort viste at 38% hadde scleroderma kapillarskopi-mønster (32).

[-Puffy hands](#). Hovne hender/fingrer eller det som kalles “puffy hands” er blant de vanligste sykdoms manifestasjonene. Mekanismene bak den symmetriske hevelsen i hånden er ikke tydelige, men tenosynovitt og / eller endotelcelledysfunksjon er foreslått (33). MCTD-kohortstudier har rapportert “puffy hands” hos 60-94% (24, 25, 34).

[Myositt](#)

[Myositt](#) er inkludert som et av hovedkriteriene i alle de fire kriteriesettene for MCTD. Tilgjengelige data indikerer at 35-79% av MCTD-pasienter vil utvikle tegn på myositt i løpet av sykdomsforløpet (7, 24-26, 34-36). Det ser ut til at MCTD-assosiert muskelinvolvering har samme distribusjon som ved inflammatorisk myositt (PM/DM) men ser ut til å forårsake mindre permanent skade (37). Data om muskelhistologi ved MCTD er begrenset, men histologisk er det funn forenlig med dermatomyositt (DM). I en stor europeisk myositt kohort (38) ble auto-antistoffer mot anti-U1snRNP antistoffer rapportert hos 6% (25/417). Det ble ikke rapportert om noen av de anti-RNP-positive pasientene fikk diagnosen MCTD. De anti-RNP positive pasientene i kohorten ble behandlet med gjennomsnittligere lavere [steroiddose](#) og så ut til å ha en bedre prognose angående muskelinvolvering en de øvrige pasientene.

[Artritt og artralgi](#)

Symptomer fra ledd er vanlig assosiert til MCTD (39), og [artritt](#) er inkludert i alle de fire MCTD kriteriene. Dessverre har man ingen gode studier på leddaffeksjon ved MCTD Det vanligste mønsteret for leddaffeksjon ser ut til å være polyartritt. I en studie fra 1977 ble destruktiv (erosiv) leddaffeksjon beskrevet i hele 53% av MCTD-tilfellene (40, 41).

[Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#)

ILD er en av de alvorligste sykdomskomplikasjonene ved MCTD (25, 26, 42-46). Tverrsnittsdata her fra Norge viste at 52% av pasientene som ble undersøkt (n = 126) hadde unormale funn på høyoppløselig CT av lungene, oftest retikulære mønster forenlig med lungefibrose (35%). Lungefibrosen ble kvantifisert som lavgradig hos 7%, moderat hos 9% og høygradig hos 19% av pasientene. Fibrose var konsentrert i de nedre delene av lungene og var ikke assosiert med pågående eller tidligere røyking. Pasienter med høygradig lungefibrose hadde lavere [lungefunksjonstestverdier](#), kortere seks minutters gangavstand, høyere gjennomsnittlig NYHA funksjonsklasse og økt dødelighet. En nylig publisert retrospektiv kohortstudie av 39 MCTD-pasienter sammenlignet baseline og oppfølging av lungefunksjons og HRCT-data over en tiårsperiode (47). Ved baseline hadde 51% av pasientene unormale lungefunksjonstesting. Forsert vital kapasitet (FVC) ble svakt redusert ved baseline (77% av forventet), men forble stabil etter 10 år.

[Lungehypertensjon \(Pulmonary hypertension, PH\)](#)

Pre-kapillær PH er en viktig årsak til sykkelighet og dødelighet ved systemiske bindevevssykdommer spesielt ved SSc og MCTD (48). I henhold til de Europeiske retningslinjene fra 2015 fra European Society of Cardiology (ESC) og European Respiratory Society (ERS) (49), er pre-kapillær pulmonal hypertensjon definert som et gjennomsnittlig lungearterietrykk (mPAP) på 25 mm Hg eller mer i ro ved høyre side hjertekateterisering, sammenfallende med et lungeinnkilettrykk (PAWP) på 15 mm Hg eller mindre. Det er foreslått en ny definisjon på pulmonal hypertensjon som har en mer statistisk tilnærming. Frisk befolkning har mPAP på $14,0 \pm 3,3$ mmHg og 97,5% av befolkning har mPAP < 20 mmHg. Det er derfor foreslått at mPAP >20 mmHg i ro foreslås som PH. Samtidig er det foreslått at lungekarmotstand (PVR) ≥ 3 Wood med uendret definisjon på lungeinnkilettrykk (PAWP) ≥ 15 mmHg (50).

Ifølge den internasjonale klassifiseringen av pulmonal hypertensjon fra 2013 (51), hører pasienter med systemisk bindevevssykdom og prekapillær PH til to hovedkategorier. Til de som har isolert pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) (gruppe 1.4.1) eller PH assosiert med interstitial lungesykdom (PH-ILD) (gruppe 3.2).

Data om PH i MCTD er begrenset. Det nasjonale PAH-registeret i Storbritannia (med en befolkning på rundt 60 millioner) (52) inkluderte 36 MCTD-pasienter med PH, noe som indikerer en total MCTD-PH-prevalens på 0,6 per million.

Tre tidligere små oppfølgingsstudier med en enkelt senter kohort estimerte den totale frekvensen av PH i voksen MCTD til 23-24% (25, 26, 53). PH ser ut til å være hyppig (6-9%) i [barne- og ungdoms kohort av MCTD \(jMCTD\)](#) kohorter med ett senter (54, 55). I den norske kohortstudien ble alle MCTD-pasienter screenet ved studieregistrering ved ekkokardiografi, og pasienter som mistenkes å ha PH ble henvist til høyre hjertekateterisering. Etter påmelding ble pasientene fulgt gjennomsnittlig i 5,6 år. Ved baseline hadde 2,0% av pasientene (3/147) PH. To ytterligere PH-pasienter ble identifisert under oppfølgingen, noe som ga en total PH-frekvens i kohorten på 3,4% (5/147). To av disse pasientene hadde PAH, og tre hadde PH-ILD (56). En nylig publisert studie fra Ungarn rapporterte at 18% av MCTD-pasientene (50/280) utviklet PAH etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 14,5 år (32). Det er flere mulige årsaker til mye høyere

PH-frekvens observert i denne studien. Det mest åpenbare er forskjellen i oppfølgingstid. En annen mulig forskjell er pasientutvalget: Den norske studien var populasjonsbasert, mens den ungarske kohorten ble avledet fra et stort CTD-senter (7, 32).

Det er ingen publiserte CTD-PAH-epidemiologiske studier fra Asia, men nyere data fra en japansk kohortstudie med ett senter av 70 pasienter med PAH assosiert ved systemiske bindevevssykdommer (PAH-CTD) (57) viste at MCTD var som oftest assosieres med PAH (43%, 30/70), etterfulgt av SLE (29%, 20/70) og SSc (19%, 13/70). Dette i motsetning til studier fra Europa og USA der flertallet av pasientene med PAH-CTD har SSc. For eksempel i den nasjonale britiske registerundersøkelsen som ble referert over, hadde 8% MCTD (36/429) (52). I det amerikanske baserte REVEAL-prospektive PAH-registeret (register for å evaluere tidlig og langvarig PAH-administrasjon) hadde 9% MCTD (58).

[Hudmanifestasjoner og hårtap](#)

Affeksjon av [hud](#) er inkludert i kriteriene Sharp og Kasukawa (3, 5). Det mangler data om utslett ved MCTD, men den langtidsstudie av Burdt og kolleger, beskrevet erythematøs hudutslett ved debut hos 13% og kumulativt hos 53% av MCTD pasientene (25). Ungarsk kohortstudie av Hajas og kolleger rapporterte at kumulative 36% av pasientene utviklet affeksjon av hud. Dette inkluderte lysfølsomhet, utslett i kinn (malart utslett), telangiectasi eller hypo- og hyperpigmentering (32). I studien av Sullivan og kolleger hadde 29% malart utslett og 41% hadde [alopeci](#) (26). Interessant nok viste en liten patologistudie inkludert åtte pasienter med MCTD at epidermal patologi etterlignet den av subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE), men en samtidig vaskulopati parallell med den som ble sett i DM skilte den fra SCLE (95).

Sklerodaktyli. Definisjonen sklerodaktyli er sammensatt av det greske “skleros” som betyr hardt og “daktylos” som betyr finger eller tå. I klassifikasjonen for systemisk sklerose er det nødvendig å ha forandringer proksimalt til proksimal interfalangeal (PIP) ledd for å klassifisere det som sklerodaktyli ved [systemisk sklerose](#) (SSc) (59).

[Gastrointestinal affeksjon](#)

Tilgjengelige data indikerer at øsofageal dysmotilitet er vanlig i MCTD (7, 32, 60, 61). Samlet sett ser det ut til at andre GI-komplikasjoner enn dysmotilitet av spiserøret er sjelden i MCTD. Det er isolerte rapporter om MCTD med autoimmun hepatitt (62-64), primær biliær kolangitt (PBC) (65), portalhypertensjon (66), og proteintapende enteropati (67, 68). Angiodysplasi i magesekk (GAVE/’watermelon stomach’) som er en anerkjent komplikasjon av [SSc](#) (69), er svært sjelden og kun rapportert hos en MCTD-pasient (70).

[Hematologiske manifestasjoner](#)

Det foreligger ingen nyere data om [hematologiske endringer](#) i MCTD, men eldre studier indikerer at [anemi](#) og [leukopeni](#) er vanlig i løpet av sykdomsforløpet, mens trombocytopeni rapporteres å være sjelden (7, 24, 25, 32).

Nevrologiske manifestasjoner

Kranial nevropati i form av trigeminus nevropati er den eneste nevrologiske komplikasjonen som inngår i MCTD kriteriene (71). Sentralnervesystem komplikasjoner med nevropsykiatriske manifestasjoner som ofte kan sees ved SLE ser ut til å være svært sjeldent ved MCTD (72). En undersøkelse fra Ungarn viste at sensornevralt [hørselstap](#) var dobbelt så hyppig hos pasienter med MCTD sammenlignet med matchete friske kontroller (73), men man har ingen videre undersøkelser som har bekreftet dette.

Nyreaffeksjon

Nyreaffeksjon er ikke inkludert i noen av de fire kriteriene for MCTD. Samlet data fra flere studier indikerer at opptil en femtedel av MCTD-pasienter etter hvert vil utvikle nyreaffeksjon, som oftest et immunkompleks nefropati og histologisk klassifisert som membranøs glomerulonefritt (34, 74). Det ser imidlertid ut til at nyremedvirkning ved MCTD stort sett er subklinisk, og har god prognose. I den norske MCTD kohort studie hadde mindre enn 3% mindre nyreaffeksjon i løpet av sykdommen (upubliserte data). I en ungarsk kohortstudie hadde 4% nyreaffeksjon. Av de med nyreaffeksjon hadde 27% (3/11) trombotisk trombocytopenisk purpura-assosiert nefropati, men de resterende 73% (8/11) hadde glomerulonefritt, de aller fleste ISN/RPS 2003 klasse II mesangial glomerulonefritt (7, 75).

Behandling av MCTD

Ingen randomiserte kontrollerte studier på behandling av MCTD er blitt utført. Valg av terapi ved MCTD er basert på kunnskap og erfaring fra behandling av andre relaterte systemiske bindevevssykdommer som [SLE](#), [SSc](#) og [inflammatorisk myositt](#) (2). Det foreligger ingen responskriteria og ingen publiserte behandlingsretningslinjer verken nasjonalt, eller internasjonalt.

[Iskemi i ekstremiteter](#). Symptomatisk behandling av [Raynauds fenomen \(RP\)](#), det vanligste symptomet på MCTD, består av generelle råd (holde i varmen, unngå skader, kutte ut røyking og redusere koffein bruk) (76). Behandling med orale kalsiumkanalblokkere reduserer total perifer motstand og øker perifer blodstrøm med effekter på RP (77). Nifedipin er ofte brukt, men andre dihydropyridin kalsiumkanalblokkere kan brukes, bl.a. amlodipin, felodipin, isradipin. Administrering av intravenøst prostaglandin, oftest iloprost, har dokumentert effekt på RP (76). Det er dokumentert en positiv effekt av nitroglyserin salva på RP, men for fleste andre intervensjoner er dokumentasjonene begrenset, motstridende eller ikke-eksisterende (22, 76). Behandlingen av iskemiske fingersår er utfordrende. Fra behandling av SSc vet vi at prostaglandin-infusjoner (78), fosfodiesterase 5-hemmeren sildenafil (79, 80) og digital sympatektomi (81, 82) har effekter i den akutte fasen. I tillegg ser det ut til at subkutane, lokale doser av Botulinum Toksin A kan være effektive (83, 84). Oral bruk av endotelin-1 reseptor-hemmeren, bosentan, reduserer risikoen for nye digitale sår (85-87), men i likhet med de andre medisinene er det ikke blitt evaluert ved MCTD.

[Plaquenil](#). Det gamle anti-malaria medikamentet hydroksyklorokin (HCQ), er av mange ansett for å være

den grunnleggende immunmodulerende behandlingen i MCTD, men i motsetning til [SLE](#), er det ikke data som støtter denne oppfatningen (2).

[Kortikosteroider og DMARDs](#). Hos pasienter med [pleuritt](#), [perikarditt](#), artritt, myositt og / eller interstitial lungesykdom (ILD), er [per oral og/eller intravenøs kortikosteroider](#), fortsatt hjørnesteinen i terapien. Som ved behandling av andre systemiske bindevevssykdommer, brukes som oftest i kombinasjoner. Vanlige brukte andrelinje steroidbesparende behandlinger ([DMARDs](#)) i MCTD inkluderer; per oral eller sc. metotreksat, per oral azathioprin (AZA), mykofenolat mofetil (MMF), ciclosporin eller takrolimus. MCTD pasienter med alvorlige former av ILD kan også behandles med intravenøst evt. per oral cyklofosfamid (2).

[Biologiske legemidler](#). Det er foreløpig liten erfaring med bruk av «biologisk» sykdomsmodifiserende medikamenter ved MCTD. Det er noen enkelte pasient-kasuistikker om vellykket behandling med B-celle depleksjons-terapi med rituksimab (88-94), hovedsakelig for behandlingsresistent artritt, myositt, trombocytopeni og ILD. Det er kun svært få rapporter om MCTD pasienter behandlet med tumor nekrose faktor alfa (TNF alfa) hemmere (95-97), muligens fordi de første rapportene indikerte alvorlige bivirkninger. Vi har likevel i vår egen sykehuspraksis noen få MCTD-pasienter med behandlingsresistent artritt som har blitt behandlet med vellykket anti-TNF alfa-behandling (upubliserede data) (2).

[PAH-behandling ved MCTD](#). Det er ingen spesifikke retningslinjer for behandling av pulmonal hypertensjon (PH) assosiert med MCTD, og behandlingalternativene er avledet fra studier av PAH-spesifikke terapier i idiopatisk PAH og PAH assosiert med SSc. Til slutt, i motsetning til SSc, er det rapporter om MCTD-pasienter med PAH som har svart på immunsuppressiv behandling alene (98). Hos de svært få pasienter med PAH som svarer på en vasodilatorisk behandling ved RHC (<5%), bør kalsiumkanalblokkere forsøkes (49). Pasienter med PAH assosiert til systemisk bindevevssykdom (CTD-PAH) blir noen ganger behandlet med antikoagulasjon, for å redusere risikoen for intrapulmonal [trombose og tromboemboli](#), men antikoagulasjonsbehandlingen på denne indikasjonen er dårlig dokumentert (49, 99, 100). Pasienter med [SSc](#)-PAH har en høyere blødningsrisiko enn pasienter med idiopatisk PAH (99, 101, 102). Prospektive studier med undergruppeanalyse er nødvendige for å nøyaktig vurdere om økt blødningsrisiko oppveier den tilsynelatende fordelene med antikoagulasjon i disse pasientgruppene, men dette har vi ikke noen særlig informasjon om i de pasientene som har MCTD-PAH.

[-Den mer spesifikke behandlingen av PAH](#) består av per oral endotelin reseptorantagonister (ERA) (bosentan, ambrisentan eller macitentan), per oral fosfodiesterase 5-hemmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) og subcutan eller intravenøs prostanoider (epoprostenol, treprostinil, ilioprost) og inhalert iloprost (49, 103-112). Nyere rapporter har vist at per oral selexipag, en selektiv prostacyclin-reseptor, medførte både isolert og i kombinasjon med annen PAH-behandling til betydelig redusert risikoen for død eller andre komplikasjon relatert til PH (113-115). Riociguat er en per oral guanylate cyclase (sGC) stimulator som gir økt produksjon av cGMP som er reseptor for nitrogenoksid (NO). Behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) er hovedindikasjonen. Det foreligger også dokumentasjon og indikasjon på behandling av PAH både som monoterapi eller i kombinasjon med endotelin-reseptorantagonist. Ved

behandlingsresistente tilfeller kan kombinasjon av to til tre av disse behandlingsalternativene brukes. Det mest foretrukne terapeutiske alternativet er en oral behandling med endotelin reseptorantagonist (ERA) i kombinasjon med fosfodiesterase 5-hemmere (116). Intravenøs, inhalert eller subkutant administrering av prostanoid behandling har flere bivirkninger og alvorlige ulemper men er best dokumentert hos pasienter i NYHA/WHO funksjonsklasse IV (49).

Svangerskap

- Vennligst se info fra [NKSR](#)

Prognose ved MCTD

Skade. Vurderinger av utfall ved MCTD er sammensatt. Det foreligger ingen standardiserte utfalls- eller skademål for MCTD. Det er utfall i forhold til fenotypisk stabilitet av MCTD diagnosen. Det er også utfall assosiert til overlevelse og organskade.

Dødelighet. Kunnskap om dødelighet hos pasienter med MCTD er mangelfull og er basert på en håndfull små oppfølgingsstudier med kohorter bestående av 15-47 pasienter fra enkelsentra, med gjennomsnittlig observasjonstid mellom 5-17 år. Det foreligger to større kohortstudier med 147 og 280 pasienter. Dette utgjør til sammen ti studier (7, 25, 26, 32, 36, 56, 71, 117-120) som representerer totalt 644 MCTD pasienter hvorav knapt 10% hadde jMCTD. Disse studiene hadde totalt 77 dødsfall. Det er vanskelig å trekke meningsfulle konklusjoner fra disse studiene på grunn av heterogenitet og forskjellig oppfølgingstid og det faktum at det ikke var noen sammenligning med matchede kontroller fra den generelle populasjonen (2). Fem studier (25, 26, 32, 71, 119) med en tidsperiode lengre enn gjennomsnittet av 10 år (11-17 år) oppfølging, besto av totalt 406 pasienter og rapporterte 50 dødsfall som kumulativt ga en dødelighet på mellom 8 og 36% og gjennomsnittlig på rundt 12%, (25, 26, 32, 71, 119). Dødsårsakene i disse studiene var hovedsakelig relatert til [PH](#) og/eller [ILD](#) i tillegg til [infeksjoner](#) og [malignitet](#). Hvis man ser isolert på de som hadde MCTD med debut i barns/ungdomsårene var dødelighetsraten rapportert til å være lavere, varierende mellom 2,8 og 7,9%, ifølge en landsomfattende japansk studie og en litteraturgjennomgang av Michels (54, 118). [Pulmonal hypertensjon \(PH\)](#) var viktig dødsårsak i en norske landsomfattende studie ansvarlig for totalt 25% (3/12) av alle dødsfall, etter en gjennomsnittlig oppfølging på 5,6 år (7, 56, 121). I en ungarsk regional kohortstudie hadde totalt 50 pasienter utviklet PAH etter gjennomsnittlig 14,5 år (\pm 3,7 år) fra diagnose. I tillegg ble PAH rapportert å være den viktigste dødsårsaken, og forårsaket 41% (9/22) av dødsfallene i kohorten (32).

World Health Organization (WHO) funksjonelle klasse (WHO-FC) fortsatt en av de viktigste prediktorene for overlevelse både ved diagnose og i oppfølging av PH (49, 122-124). En tidligere studie fra amerikanske REVEAL PAH registret viste en markant lavere tre-års overlevelse av pasienter med nylig diagnostisert SSc-assosiert PAH ($51,2\% \pm 4,0\%$, $n = 166$) sammenlignet med pasienter med nylig diagnostisert

annen (ikke-SSc) systemisk bindevevssykdom assosiert PAH, som også inkludert MCTD-tilfeller (76,4% \pm 4,6%, n = 88) (58). En nylig studie fra en stor prospektiv PH-database fra Storbritannia hadde som mål å studere de kliniske og hemodynamiske egenskapene og overlevelsen for PAH-pasienter inkludert de med systemiske bindevevssykdommer (CTD-PAH). Studien identifiserte totalt 342 CTD-PAH-pasienter, hvorav 36 (11%) var anti-U1RNP-antistoff-positive (125). Pasienter med anti-U1-RNP antistoffer var gjennomsnittlig yngre og hadde mindre funksjonsnedsettelse enn de anti-U1RNP negative CTD-PAH pasientene. Dette slo også ut i en multivariabel analyse der ble anti-U1-RNP-positivitet assosiert med redusert dødelighet.

[Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#) ser ut til å være vanlig ved MCTD. ILD har innvirkning på lungefunksjon, generell fysisk kapasitet og dødelighet (121). For tiden er det få pålitelige oppfølgingsdata om ILD i MCTD og utilstrekkelige data om prognostiske faktorer for utvikling av ILD og for progresjon av ILD (47). Etter et gjennomsnitt på 4,2 år oppfølging i den norske kohortstudien, var dødeligheten hos pasienter med normal HRCT 3,3%, sammenlignet med 20,8% (p <0,01) hos pasienter med alvorlig lungefibrose (120). Nylig fant vi ut at anti-SSA/Ro52-antistoffer er en mulig markør for lungefibrose ved MCTD (126).

De aller fleste pasientene som har fått MCTD diagnose utvikler ikke en annen [systemisk bindevevssykdom](#). Det har vært et dogma i revmatologien at mange har oppfattet MCTD som et steg i utvikling til andre systemisk bindevevssykdommer som; SLE, SSc eller PM/DM. I en oppfølging av den norske nasjonal MCTD kohorten med opprinnelig 147 pasienter var 11% (16/147) døde og kun 9,5% (14/147) utviklet annen systemisk bindevevssykdom. Der var 2,0% (3/14) som utviklet systemisk sklerose, 4,1% (6/14) utviklet SLE, 2,7% (4/14) revmatoid artritt og 0,7% (1/14) fikk diagnosen antisynthetase syndrom (7, 9).

Litteratur

[Gunnarsson R, 2016](#)

[Pepmueller PH, 2016](#)

Referanser:

1. Sharp GC, Irvin WS, LaRoque RL, Velez C, Daly V, Kaiser AD, et al. Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 1971 Feb;50(2):350-9. PubMed PMID: 4992992. PMCID: 291931.
2. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. Mixed connective tissue disease. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2016 Feb;30(1):95-111. PubMed PMID: 27421219.
3. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, Yoshida H, Tanimoto K, Nobunaga M, et al. Preliminary Diagnostic Criteria for Classification of Mixed Connective Tissue Disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, edi-

- tors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division); 1987. p. 41-7.
4. Alarcón-Segovia D, Villarreal M. Classification and Diagnostic Criteria for Mixed Connective Tissue Disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. p. 33-40.
 5. Sharp GC. Diagnostic Criteria for Classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. p. 23-30.
 6. Kahn MF, Appelboom T. Syndrome de Sharp. In: Kahn MF, Peltier AP, Mayer O, Piette JC, editors. Les maladies systémiques. 3rd. Paris: Flammarion; 1991. p. 545-56.
 7. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT, Group PS. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Jun;70(6):1047-51. PubMed PMID: 21398332.
 8. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study. *Arthritis care & research*. 2016 Dec;68(12):1843-8. PubMed PMID: 26946215. PMCID: PMC5426802.
 9. Reiser S, Gunnarsson R, Corander J, Haydon J, Lund MB, Aalokken TM, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):284. PubMed PMID: 29268795. PMCID: PMC5740892.
 10. Hetlevik SO, Flato B, Rygg M, Nordal EB, Brunborg C, Hetland H, et al. Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 9. PubMed PMID: 27283334.
 11. Flam ST, Gunnarsson R, Garen T, Norwegian MSG, Lie BA, Molberg O. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):528-35. PubMed PMID: 25187641.
 12. Black CM, Maddison PJ, Welsh KI, Bernstein R, Woodrow JC, Pereira RS. HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism*. 1988 Jan;31(1):131-4. PubMed PMID: 3345219.
 13. Ruuska P, Hameenkorpi R, Forsberg S, Julkunen H, Makitalo R, Ilonen J, et al. Differences in HLA antigens between patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1992 Jan;51(1):52-5. PubMed PMID: ISI:A1992HC13500011.
 14. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Inoko H. Clinical correlations with HLA type in Japanese patients with connective tissue disease and anti-U1 small nuclear RNP antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(6):938-42.
 15. Paradowska-Gorycka A, Stypińska B, Olesińska M, Felis-Giemza A, Mańczak M, Czuszyńska Z, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients. *HLA*. 2016;87(1):13-8.
 16. Greidinger EL, Hoffman RW. Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2005 Aug;31(3):437-50, vi. PubMed PMID: 16084317.

17. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clinical immunology*. 2008 Jul;128(1):8-17. PubMed PMID: 18439877.
18. Nyman U, Lundberg I, Hedfors E, Pettersson I. Recombinant 70-Kd Protein Used for Determination of Autoantigenic Epitopes Recognized by Anti-Rnp Sera. *Clinical and Experimental Immunology*. 1990 Jul;81(1):52-8. PubMed PMID: ISI:A1990DL46100009.
19. Hoffman RW, Sharp GC, Deutscher SL. Analysis of anti-u1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38(12):1837-44.
20. Smolen JS, Klippel JH, Penner E, Reichlin M, Steinberg AD, Chused TM, et al. HLA-DR antigens in systemic lupus erythematosus: association with specificity of autoantibody responses to nuclear antigens. *Ann Rheum Dis*. 1987 Jun;46(6):457-62. PubMed PMID: 3498447. PMCID: Pmc1002164.
21. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. *Immunological reviews*. 2010 Jan;233(1):126-45. PubMed PMID: 20192997. PMCID: PMC3074261.
22. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *New England Journal of Medicine*. 2002 Sep 26;347(13):1001-8. PubMed PMID: 12324557.
23. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2005 Aug;31(3):465-81, vi. PubMed PMID: 16084319.
24. Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *The Journal of rheumatology*. 1991 Oct;18(10):1511-9. PubMed PMID: 1765975.
25. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis and Rheumatism*. 1999 May;42(5):899-909. PubMed PMID: 10323445.
26. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):92-107.
27. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis and Rheumatism*. 1980;23(2):183-9.
28. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology International*. 2011 Sep 8:1-7. PubMed PMID: 21901350.
29. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology*. 2011 June 1, 2011;50(6):1091-8.
30. Ganczarczyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988;31(1):116-9.
31. Olesinska M, Czuszynska Z, Felis-Giemza A, Walkiewicz-Pielaszek K, Więsik-Szewczyk E, Wierzba K, et al. Clinical course and nailfold capillaroscopy patterns of 69 patients with mixed connective tis-

- sue disease (MCTD). EULAR Berlin 2012.
32. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zöld E, Laczik R, et al. Clinical Course, Prognosis, and Causes of Death in Mixed Connective Tissue Disease. *The Journal of Rheumatology*. 2013 May 1, 2013.
 33. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *BestPractResClinRheumatol*. 2007;21(6):1037-49.
 34. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Jr., Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1986 Nov;16(2):135-45. PubMed PMID: 3563525.
 35. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *American Journal of Medicine*. 1972 Feb;52(2):148-59. PubMed PMID: 4621694.
 36. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1980;10(1):25-51.
 37. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1992 Oct;22(2):127-38. PubMed PMID: ISI:A1992JT72800006.
 38. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):116-23. PubMed PMID: 11156543. PMCID: PMC1753477.
 39. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2005 Aug;31(3):519-33, vii. PubMed PMID: 16084323.
 40. Udoff EJ, Genant HK, Kozin F, Ginsberg M. Mixed connective tissue disease: the spectrum of radiographic manifestations. *Radiology*. 1977 Sep;124(3):613-8. PubMed PMID: 302009.
 41. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Dascalos J, Dennehey C. MRI of large intraosseous lesions in patients with inflammatory arthritis. *AJR American journal of roentgenology*. 2004 Nov;183(5):1453-63. PubMed PMID: 15505320.
 42. Aalokken TM, Lilleby V, Soyseth V, Mynarek G, Pripp AH, Johansen B, et al. Chest abnormalities in juvenile-onset mixed connective tissue disease: assessment with high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Acta radiologica*. 2009 May;50(4):430-6. PubMed PMID: 19277918.
 43. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *Journal of Thoracic Imaging*. 2001 Apr;16(2):94-8. PubMed PMID: 11292211.
 44. Prakash UBS. Lungs in mixed connective tissue disease. *Journal of Thoracic Imaging*. 1992;7(2):55-61. PubMed PMID: 1992163942.
 45. Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(3):349-57.

46. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *American Review of Respiratory Disease*. 1981 Oct;124(4):499-503. PubMed PMID: 7294510.
47. Kawano-Dourado L, Baldi BG, Kay FU, Dias OM, Gripp TE, Gomes PS, et al. Pulmonary involvement in long-term mixed connective tissue disease: functional trends and image findings after 10 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):234-40. PubMed PMID: 25896472.
48. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis–Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(9):2412-23.
49. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. PubMed PMID: 26320113.
50. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545968.
51. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 12/24/;62(25, Supplement):D34-D41. PubMed PMID: 24355639.
52. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151-7.
53. Alpert MA, Goldberg SH, Singen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation*. 1983 Dec;68(6):1182-93. PubMed PMID: 6640871.
54. Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, Yokohari R, Tojo T, Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(6):1088-94.
55. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2005;31(3):483-96, vii.
56. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, Lexberg AS, Time K, Dhainaut AS, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1208-13. PubMed PMID: 23407386.
57. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1846-54. PubMed PMID: 22740623.

58. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest*. 2014 Dec;146(6):1494-504. PubMed PMID: 24992469. PMCID: PMC4251613.
59. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. PubMed PMID: 24122180. PMCID: 3930146.
60. Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;32(1):33-6.
61. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, Covelli M, Brindicci D, Cuccorese G, et al. Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1994 Sep-Oct;12(5):515-21. PubMed PMID: 7842532.
62. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver*. 2000 Oct;20(5):366-73. PubMed PMID: 11092254.
63. Galvan VG, Oltra MR, Rueda D, Esteban MJ, Redon J. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clinical Rheumatology*. 2007 Jun;26(6):971-2. PubMed PMID: ISI:000246178800026.
64. Inoue K, Okajima T, Tanaka E, Ando B, Takeshita M, Masuda A, et al. A case of Graves' disease associated with autoimmune hepatitis and mixed connective tissue disease. *Endocrine journal*. 1999 Feb;46(1):173-7. PubMed PMID: 10426583.
65. James O, Macklon AF, Watson AJ. Primary biliary cirrhosis—a revised clinical spectrum. *Lancet*. 1981 Jun 13;1(8233):1278-81. PubMed PMID: 6112603.
66. Hirasaki S, Koide N, Ogawa H, Wada T, Sato A, Ujike K, et al. Mixed connective tissue disease associated with idiopathic portal hypertension and chronic thyroiditis. *Journal of gastroenterology*. 1997 Dec;32(6):808-11. PubMed PMID: 9430021.
67. Furuya T, Suzuki T, Onoda N, Tamura K, Sato K, Demura H, et al. Mixed connective tissue disease associated with protein losing enteropathy: successful treatment with intravenous cyclophosphamide therapy. *Internal Medicine*. 1992 Dec;31(12):1359-62. PubMed PMID: 1300171.
68. Chao CT, Lai CY, Chang PL, Wu HS, Wu VC, Wang WJ. Mixed connective tissue disease with protein-losing enteropathy: discussion of the treatment strategy. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2011 Aug;17(5):286-7. PubMed PMID: 21778905.
69. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *J Rheumatol*. 2013 Apr;40(4):455-60. PubMed PMID: 23418384. PMCID: Pmc3652008.
70. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1994 Sep-Oct;40(5):584-7. PubMed PMID: 7988823.

71. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine*. 1980 Jul;59(4):239-48. PubMed PMID: 6967141.
72. Nowicka-Sauer K, Czuszyńska Z, Majkiewicz M, Smolenska Z, Jarmoszewicz K, Olesinska M, et al. Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):927-33. PubMed PMID: 22433916.
73. Hajas A, Szodoray P, Barath S, Sipka S, Rezes S, Zeher M, et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *The Journal of rheumatology*. 2009 Sep;36(9):1930-6. PubMed PMID: 19684145.
74. Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, Ohyama K, Ikeya M, Honda N. Renal involvement in mixed connective tissue disease. Report of 5 cases. *American Journal of Nephrology*. 1985;5(4):282-9. PubMed PMID: 2931986.
75. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 February 1, 2004;15(2):241-50.
76. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, van Middelkoop M, Hausman M, Coert JH, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011 Jul;92(7):1166-80. PubMed PMID: 21704799.
77. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005 Feb;44(2):145-50. PubMed PMID: 15546967.
78. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells George A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 1998; (2).
79. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 August 1, 2010;69(8):1475-8.
80. Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):e102-4. PubMed PMID: 21839301.
81. Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C. Long-term results of periarterial sympathectomy. *The Journal of hand surgery*. 2009 Oct;34(8):1454-60. PubMed PMID: 19683883.
82. Wasserman A, Brahn E. Systemic sclerosis: Bilateral improvement of Raynaud's phenomenon with unilateral digital sympathectomy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010;40(2):137-46.
83. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Feb;41(4):599-603. PubMed PMID: 21868066.
84. Neumeister MW. The role of botulinum toxin in vasospastic disorders of the hand. *Hand clinics*. 2015 Feb;31(1):23-37. PubMed PMID: 25455354.
85. Dhillon S. Bosentan a review of its use in the management of digital ulcers associated with systemic sclerosis. *Drugs*. 2009;69(14):2005-24. PubMed PMID: ISI:000270768600010.

86. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 Dec;50(12):3985-93. PubMed PMID: 15593188.
87. Tsifetaki N, Botzoris V, Alamanos Y, Argyriou E, Zioga A, Drosos AA. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a prospective 3-year followup study. *The Journal of rheumatology*. 2009 Jul;36(7):1550-2. PubMed PMID: 19567637.
88. Dunkley L, Green M, Gough A. Comment on: a case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to Rituximab therapy response. *Rheumatology*. 2007 Oct;46(10):1628-9. PubMed PMID: 17766999.
89. Haroon M, O'Gradaigh D, Foley-Nolan D. A case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to rituximab therapy. *Rheumatology*. 2007 Apr;46(4):718-9. PubMed PMID: 17289791.
90. Rudolph SE, Kouba M, Hrdlicka P. [Severe corticoid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome). Treatment with rituximab]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009 Sep;134(36):1734-8. PubMed PMID: 19718594.
91. Vela P, Sivera F, Batlle-Gualda E, Mayor M, García-Manzanares A, Pascual E. Severe ischemia following treatment with rituximab in a patient with mixed connective tissue disease: an unusual complication. *Lupus*. 2010 July 1, 2010;19(8):1005-6.
92. Gunnarsson R, Gilboe I-M, Garen T, Molberg Ø. [1928] Evaluating the Therapeutic Effects of B Cell Depletion Therapy with Rituximab in a Longitudinal Cohort of Mixed Connective Tissue Disease Patients. *American College of Rheumatology The 76th 2012 Annual Scientific Meeting*; Nov 9-14, 2012; Washington D.C. USA: *Arthritis & Rheumatism*; 2012. p. S1-S1216.
93. Pascual M, Narváez J, Espi GA, Recalde MLd, Zacarias A, Alegre JJ. [277] Rituximab in Refractory Mixed Connective Tissue Disease: An Observational Study. *American College of Rheumatology The 79th 2015 Annual Scientific Meeting*; November 7-11, 2015; San Francisco, USA: *Arthritis & Rheumatology*; 2015.
94. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clinical Rheumatology*. 2011 Jan;30(1):87-97. PubMed PMID: 21120559.
95. Richez C, Blanco P, Dumoulin C, Schaefferbeke T. Lupus erythematosus manifestations exacerbated by etanercept therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005;23(2):273.
96. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008;37(6):381-7.
97. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(12):2725-7.
98. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):521-31. PubMed PMID:

18240255.

99. Roldan T, Landzberg MJ, Deicicchi DJ, Atay JK, Waxman AB. Anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension: An update on current knowledge. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015 Oct 9. PubMed PMID: 26527532.
100. Ezedunukwe IR, Enuh H, Nfonoyim J, Enuh CU. Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 3;6: Cd010695. PubMed PMID: 24887213.
101. Nikpour M, Stevens W, Proudman SM, Buchbinder R, Prior D, Zochling J, et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? *Internal Medicine Journal*. 2013;43(5):599-603.
102. Henkens IR, Hazenoort T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):872-8. PubMed PMID: 22936704.
103. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2002 Mar 21;346(12):896-903. PubMed PMID: 11907289.
104. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):529-35. PubMed PMID: 16053970.
105. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57. PubMed PMID: 16291984.
106. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *European journal of internal medicine*. 2011 Oct;22(5):518-21. PubMed PMID: 21925064.
107. Jing Z-C, Yu Z-X, Shen J-Y, Wu B-X, Xu K-F, Zhu X-Y, et al. Vardenafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 2011/06/15;183(12):1723-9. PubMed PMID: 21471085.
108. Klinger JR. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2011 2011/06/01;5(3):315-28.
109. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25_S):D60-72. PubMed PMID: 24355643.
110. Granton J, Mercier O, De Perrot M. Management of Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 //13.09.2013;34(05):700-13. PubMed PMID: 101055S00331356460.
111. Humbert M. Current Challenges in Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 //13.09.2013;34(05):549-50. PubMed PMID: 101055S00331356495.

112. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):809-18. PubMed PMID: 23984728.
113. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012 October 1, 2012;40(4):874-80. PubMed PMID: 22362844.
114. Sharma K. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2015 Nov 15. PubMed PMID: 26567613.
115. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522-33. PubMed PMID: 26699168.
116. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al. Ambrisentan and Tadalafil Up-front Combination Therapy in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 2015/11/01;192(9):1102-10.
117. Grant KD, Adams LE, Hess EV. Mixed connective tissue disease – a subset with sequential clinical and laboratory features. *The Journal of rheumatology*. 1981 Jul-Aug;8(4):587-98. PubMed PMID: 6975376.
118. Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Annals of Medicine*. 1997 Oct;29(5):359-64. PubMed PMID: 9453280.
119. Piirainen HI. Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *British Journal of Rheumatology*. 1990 Oct;29(5):345-8. PubMed PMID: 2224402.
120. Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK, Hanson V, Tan EM. Mixed connective tissue disease in childhood. A clinical and serologic survey. *Journal of Pediatrics*. 1977 Jun;90(6):893-900. PubMed PMID: 300795.
121. Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012 Dec;71(12):1966-72. PubMed PMID: 22550317.
122. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013 Jul;144(1):160-8. PubMed PMID: 23429998.
123. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):589-96. PubMed PMID: 21885392.
124. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the reveal registry. *Chest*. 2015;148(4):1043-54.
125. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, Schreiber BE, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Characteristics and survival of patients with anti-U1RNP antibodies in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & Rheumatology*. 2015:n/a-n/a.

126. Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiseter S, Lund MB, Garen T, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 August 28, 2015. PubMed PMID: 26320136.

59.

Myositt (Dermatomyositt og Polymyositt)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på inflammatorisk polymyositt og dermatomyositt

Progredierende svakhet i proksimale muskler (lår, overarmer).

Dermatomyositt (DM) med typiske hud-forandringer.

Vedvarende økt CK i blodet.

Noen med utslag i myosittspesifikke antistoff (myositt-blot).

MR av lårmuskler viser bilateralt muskelødem.

Non-inflammatorisk myopati og inklusjonslegeme myositt utelukkes.

Diagnosen sikres ved biopsi fra affisert muskulatur.

Diagnosekoder ICD-10: [M33.1 \(Dermatomyositt\)](#), [M33.2 \(Polymyositt\)](#). [J99.1 Lungemanifestasjon ved bindevevssykdom](#); [G72.0 Legemiddelindusert myositt/myopati](#); [G72.8 Kreft-assosiert \(annen\) myopati](#)

Prosedyrekode: [6-minutter gangtest: FYFX05](#). Intravenøs infusjon: [WBG00](#). Behandling med rituksimab: [L01XC02](#). Infusjon med gammaglobulin: [RPGM05](#). EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): [L04A A Immunsuppressive legemidler](#)

Læringsmål REV 021. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder inflammatoriske myopatier.

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen bygger på

- Debutalder, familiære tilfeller. Bruk av statiner
- Symmetrisk, progressiv, proksimal muskelsvakhet, mest i under-ekstremiteter
- Nakke: fleksorer svakere enn ekstensorer (tendens til drop-head)
- Hud ved dermatomyositt og ved antisynthetase syndrom (heliotropt eksan-tem, V-tegn over hals/thoraks, sjal-tegn over nakke. Gottrons tegn/papler, mekaniker-hender)
- Lungemanifestasjon (antisynthetase syndrom)
- Forhøyde muskelenzymer (maksimal CK og siste verdier) i serum: CK, ASAT, LD
- MR med ødem i lårmuskler
- EMG (hvis utført): patologisk som ved myositt
- Muskelbiopsi; Degenerasjon, regenerasjon, nekrose, fagocytose og interstitielle mononukleære infiltrater.
 - Endomysial infil-

Definisjon

Myositt (idiopatisk inflammatorisk myopati) er en gruppe inflammatoriske revmatiske sykdommer. De kjennetegnes av inflammasjon og nekrose i tverrstripet muskulatur, og har ukjent sykdomsårsak. Typiske symptomer er progredierende svakhet i lår, overarmer og nakke, ofte uten særlig smerte. Også hud (dermatomyositt), lunge, hjerte og ledd kan være angrepet ([Dourado E, 2023](#)). Sykdommene deles vanligvis inn i fem grupper utenom overlapp-syndromer ([Glaubitz S, 2020](#)).

1. Polymyositt (PM)
2. Dermatomyositt (DM) (muskel- og hud-affeksjon) og [juvenil dermatomyositt \(JDM\)](#).
3. Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), inklusiv [statin-indusert myopati](#) deles inn i tre grupper: a) anti-HMGCA positiv type (statin-relatert hos ca. 50%), b) anti-SRP positiv type, c) antistoff negativ type.
4. [Antisynthetase syndrom](#)
5. [Inklusjonslegememyositt \(IBM\)](#)

I tillegg kommer [kreft](#)-assosiert myositt (CAM) (ledsages som oftest av hudaffeksjon), overlapp-syndromer ([skleromyositt](#)) og noen sjeldne undergrupper (andre, se sist i kapittelet).

Forskjell mellom myositt/inflammatorisk myopati skilles fra [non-inflammatoriske myopatier](#) er ulik anamnese, sykdomsutvikling, myositt har inflammatoriske forandringer med leukocytinfiltrater i vevsprøve og ingen infeksjonstegn, mens non-inflammatorisk myopati preges av ikke-inflammatorisk nekrose, nevrogen atrofi eller sekundær inflammasjon ([Barohn RJ, 2014](#)).

Historie

- 1863 og 1887 Polymyositt og dermatomyositt beskrives av Ernst Leberecht Wagener ([Keitel W, 2015](#))

- 1916 Dermatomyositt assosieres med malignitet ([Tiniakou E, 2015](#))
- 1975 Klassifikasjon av subtyper av Peter & Bohan ([Leclair V, 2018](#))
- 1990 Syv myosittspesifikke antistoff beskrives (Mi2, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ)
- 2017 EULAR/ACR kriterier ([Leclair V, 2018](#))

Sykdomsårsaker

Årsaken til myositt er stort sett ukjent, utenom at IMNM i noen tilfeller kan trigges av statiner. En viss genetisk disposisjon foreligger, men den er ikke sterk nok til å føre til en klar familiær disposisjon ([Dourado E, 2023](#)).

Epidemiologi

Prevalens 8-18/100 000, **insidens** 0,5-8 /mill./år. Hyppigst affiseres personer i 40-50 års alderen. Kvinner / Menn 2:1 ([Dobloug G, 2013](#)).

Symptomer og kliniske kjennetegn

Myositt kan ha en rekke ulike symptomer i starten, og det kan være vanskelig å knytte disse til diagnosen med en gang. Dette fører til at det i gjennomsnitt tar 2,25 år før riktig diagnosen stilles ([Namsrai T, 2022](#)). De første sykdomstegn kan være:

- Belastningsdyspne ([antisyntetase syndrom](#)) eller
- Eksantem (dermatomyositt)
- Forhøyet kreatin kinase (CK) av uklar årsak (spesielt ved [inklusionslegemyositt](#)).

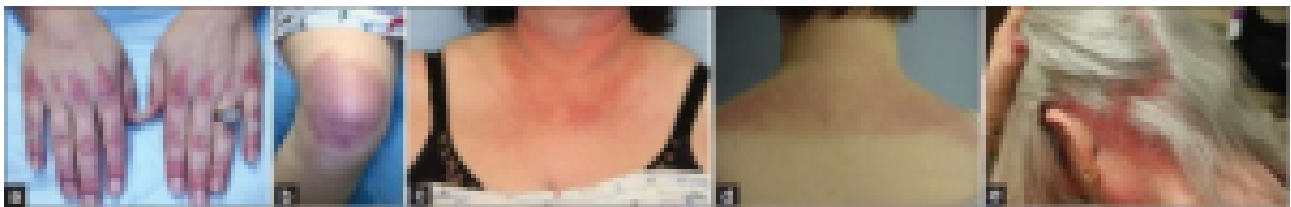
For en tidlig diagnose er det viktig at klinikeren i anamnesen er oppmerksom på de aktuelle symptomene og supplerer med aktuell utredning.

trasjon ved
polymyositt.

- Perimysial infiltrasjon ved dermatomyositt.

- Dysfagi, dysmotilitet i øsofagus
- Typiske eksantem (som

Hensikten med konsultasjonen



Dermatomyositt. 1) V-tegn på thoraks 2) Mekanikerhender 3) Gottrons papler over MCP, PIP og DIP-ledd 4) Sjal-tegn over nakke og skuldre. Illustrasjon: [Mervi U, Indian J Derm, 2012. CC-BY-NC-SA 3.0](#)

Allmenn-symptomer

Sykdomsfølelse, lett [feber](#) og [vekttap](#) forekommer. Mange har [artralgi](#), særlig tidlig i sykdomsforløpet.

Muskler

[Langsom progresjon](#). Muskelsymptomene utvikler seg gradvis, aldri i løpet av dager.

[Symmetrisk kraftsvekkelse i proksimale muskler](#) er typisk, oftest i nakke, skuldre hofter og lårmuskler. Unntaket er [inklusionslegeme myositt \(IBM\)](#) som har mer distal affeksjon og ofte rammer underarmer og legger. Pasienten kan ha problemer med å reise seg fra en stol eller gå opp trapper uten støtte. Slitenhet, rask fysisk utmattelse og belastningsdyspne kan også være symptomer.

[Svakhet i hoftemuskl](#)er påvirker gangfunksjonen og debuterer nesten alltid før affeksjonen av skulderbuen.

[Smerten](#) og stivhet er vanligvis beskjedne.

[Nakke-fleksorer](#) kan angripes, slik at uttalt svakhet medfører “drop-head” (differensialdiagnoser: [amyloidose](#), [nevrologiske sykdommer](#))

[Svelg](#). Sjelden kan muskler i svelg rammes, noe som kan gi nasal tale, heshet og nese-regurgitasjon. [Dysfagi](#) skyldes affeksjon av tverrstripet muskulatur i farynx og øvre øsofagus.

Ubehandlet kan myositt medføre muskeltrofi, men uten myotoni eller myasteni.

Hud

[Dermatomyositt](#). Når myositt er ledsaget av hudforandringer, klassifiseres tilstanden som dermatomyositt (DM). Hudsymptomene kan være kløende og lysømfintlig og følger ofte myositt-aktiviteten, men kan også debutere måneder etter muskel-affeksjonen.

Klinisk og histologisk kan dermatomyositt-utslett i ansikt eller hodebunn minne om [lupus i huden \(kutan lupus\)](#), men øvrige kliniske tegn og ved hjelp av antistoff bør disse tilstandene kunne skilles ([Didona D, 2023](#)).

-**Gottrons tegn** er erythem som sees på hendenes dorsale side, særlig over MCP og PIP leddene som rød-lilla forandringer, men kan også sees over albuer, knær.

-**Gottrons papler** er papulært erythematøst utslett, oftest over MCP-ledd, men de kan strekke seg over dorsalsiden av hele fingre ([Ricceri F, 2015](#)).

-**V-tegn** er et erythematøst, solsensitivt utslett på ansikt, hals og fremre bryst.

-**Sjal (Shawl) -tegn** betegner utslett på skuldre og øvre del av ryggen.

-**Hylster/holster-tegn** er et rødt-lilla, retikulært lateralt på kne og lår, der en slire ofte bæres ([Cooper S, 2015](#)).

-**Poikiloderma** består av teleangiektasier, hudatrofi og hypo- og hyper- pigmentering og inngår i Sjál-tegn, V-tegn og Hylster-tegn.

Mekaniker-hender (maskinist-hånd) er flassende, sprek-dannelser på fingertupper, spesielt på radialsiden av pekefingre og på tommel. Dette sees oftest ved [antisynthetase syndrom \(vennligst se eget kapittel\)](#), men forekommer enkelte ganger hos pasienter med dermatomyositt.

Sjeldne [hud-symptomer](#)

- **Subkutant ødem** (uten proteinuri, lavt albumin eller andre tegn på nefritt) er assosiert med alvorlig sykdom. Ødem er vanligst ved [juvenil dermatomyositt \(JDM\)](#) og utvikles ofte før muskel-manifestasjonene. Symptomene kan minne om [kapillar lekkasje syndrom \(capillary leak syndrome\)](#).
- **Nekrotiserende ulcera** (vaskulitt sår) signaliserer alvorlig sykdom og kan sees ved anti-MDA5 positivitet (MDA5 syndromet; vennligst se nedenfor) og ved koeksisterende [malignitet](#) (9).
- **Neglesenger**. Hos 30-60 % sees negleseng forandringer med hypertrofi av kutikkelen (mellom neglen og huden) og små hemoragiske infarkter. [Kapillaroskopi](#) forventes da å vise patologiske funn.
- **Kalsinose** ses oftest hos barn og ungdom med dermatomyositt ([juvenil dermatomyositt](#)), oftest over knær og albuer der en utsettes for belastning.
- **Pannikulitt** (fettvevsnekrose), vaskulitt sår og alopeci.
- **Lipodystrofi** kan utvikles som en komplikasjon til dermatomyositt og tolkes ofte feilaktig som lokalisert muskelatrofi. Andre eksempler på årsaker til lipodystrofi er steroidinjeksjoner, [HIV infeksjon](#), insulinresistens, polycystisk ovarie-syndrom og [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#).

Dermatomyositt sine dermatitis. Muskelsvakhhet, økte muskelenzymer og typiske histologiske dermatomyositt-forandringer uten hud-symptomer forekommer og betegnes *sine dermatitis*.

[Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#)

Fortetninger i [lungevevet](#) er en vanlig ved myositt/dermatomyositt. Det er derfor viktig å undersøke for dette både ved sykdomsdebut og ved senere lungesyntomer. Lungefortetninger påvises ofte når pasienten

har anti-MDA5- (avsnitt nedenfor) og antisyntetase [antistoff](#) i blodet (vennligst se [antisyntetase syndromet i eget kapittel](#)). Totalt er prevalensen av lungemanifestasjoner ved myositt beregnet til ca. 30 % ([Lilleker JB, 2017](#); [Tansley SL, 2013](#)).

Anamnese: Vanligste lungesyndrom er dyspné ved belastning og tørrhoste.

Lungefunksjonstester viser et restriktivt mønster med redusert gasdiffusjons-kapasitet (DLCO). FVC reduseres også, mens FEV1 i større grad forblir bevart. Dette medfører at en FEV1/FVC ratio >0,7 som tegn på *restriktiv* lungesykdom (til forskjell fra *obstruktiv* lungesykdom).

HRCT thoraks viser vanligvis et mønster som ved non-spesifikk [interstitiell pneumoni \(NSIP\)](#), med mattglassfortetninger (ground glass). Mindre vanlig er «*usual interstitial pneumonia*» (UIP) med utseende av «bikake mønster» (4). UIP er irreversibel og medfører den dårligste prognosen.

Komplikasjoner. [Lunge-manifestasjonene](#) kan kompliseres ved [pulmonal hypertensjon](#), sjeldnere pneumo-mediastinum. ILD er sammen med [malignitet](#) og [infeksjoner](#) vanligste årsak til redusert overlevelse ved myositt ([Marie I, 2001](#); [Yamasaki Y, 2011](#)).

Hjertet

Der er beskrevet [hjerter-affeksjon](#) ved myositt mellom 9-72 % ([Zhang L, 2012](#)). Denne er ikke sjelden subklinisk og omfavner [myokarditt](#), [arytmier](#), [hjertesvikt](#) og økt [aterosklerose](#) tendens ([Schwartz T, 2016](#)).

Artritt/artralgi

Artritt forekommer ofte blant pasienter med anti-MDA5 positivitet og [antisyntetase syndrom](#) (ASS, se eget kapittel). Ved fravær av anti-CCP antistoff (se [revmatoid artritt](#)) er artrittene med myositt vanligvis ikke erosive. Ved ASS med artritt ses anti-CCP hos ca. 1/3 av ([Meyer A, 2015](#)).

Tabell. Kjennetegn til hjelp i diagnostikk av ulike myositter. Modifisert etter Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologi, DGN, 2022 ([dgn.org/leitlinien](#))

Kjennetegn	Polymyositt	Dermatomyositt (DM) og JDM	Inklusjonslegememyositt	Immunmediert myositt	Antistoff
Kvinner: menn	2:2	2:1	1:3	kvinner>menn	kvinner>menn
Vanligste debutalder	alle aldre	DM: fra 16 år. JDM til 16 år	>45 år	vanligvis >18 år	vanligvis >18 år
Forløp	akutt-subakutt	akutt-subakutt	kronisk >12 måneder	akutt-subakutt >80%	akutt-subakutt
Kraftsvikt/pareser	proksimal>distal	Proksimal>distal	Proksimal=distal, asymmetrisk. Kne-strekkere ≥hofte-fleksorer. Finger-fleksorer ≥ skulder-abduktorer.	proksimale underekstremiteter > overekstremiteter. Symmetrisk.	Proksimal>distal
CK	opp til 50x	normal til 50x	normal til 15x	opp til 50x	opp til 50x
EMG og MR	EMG: myopatisk i aktive faser. MR: Ødem, kontrastmiddel-opptak. Atrofi og fibrose/fettinnlagring i kroniske forløp.	EMG: myopatisk i aktive faser. MR: Ødem og kontrastmiddelopptak. Atrofi og fibrose/fettinnlagring i kroniske forløp.	EMG: myopatisk. I langt kommet stadium ses også kronisk nevrogene forandringer. MR: lite eller ingen aktivitetstegn, men tydelig bindevev/fettinnlagring.	EMG: myopatisk i aktiv fase. MR: Ødem og kontrastmiddelopptak. Ved kronisk forløp ses atrofi og fibrose/fettinnlagring.	EMG: myopatisk i aktive faser. MR: Ødem og kontrastmiddelopptak. Ved kronisk forløp ses atrofi og fibrose/fettinnlagring.
Dysfagi/ekstramuskulære manifestasjoner: hud, hjerte, lunger	Dysfagi mulig. Ikke hudmanifestasjon. Myokarditt mulig. Interstitiell lungesykdom (ILD)	Dysfagi mulig. Hudaffeksjon er typisk. Myokarditt sjelden. Lungesykdom særlig ved MDA5 antistoff. JDM: kalsinose.	Dysfagi typisk (2/3). Ikke hud-manifestasjon. Sjelden og mild kardial affeksjon.	Dysfagi mulig. Ikke hudmanifestasjon. Myokarditt mulig. Sjelden lungemanifestasjon.	Dysfagi typisk (2/3). Ikke hud-manifestasjon. Sjelden og mild kardial affeksjon.
Kreft-assosiasjon	Uvanlig	hos voksne. Særlig ved TIF1γ og NXP-2 antistoff.	nei	Sjelden. HMGCR eller uten antistoff disponerer litt.	nei
ILD	20-80%	Klinisk 20%, HRCT 78%. MDA5 antistoff, alder >45 år, feber, artritt og høy CRP disponerer for aggressiv ILD	Nei	4%	20-80%
Muskelbiopsi	Som immunmediert myopati eller uspesifikk myositt. Perivaskulær perimyoseal/endomyseal inflammasjon. Endomyseale CD8+T-celler	Perifascikulær atrofi. Perivaskulær inflammasjon. Redusert kapillærtetthet, MHC-1 ekspresjon på perifascikulære fibre.	Inflammatorisk infiltrat, sarkoplasmatiske "rimmed vacuoles", amyloid-avleiringer, inklusjonslegemer, Ragged red Fibers, COX negative fibre.	Nekrotiske og regenererende fibre, minimale celleinfiltrater	Som immunmediert myopati eller uspesifikk myositt. Perivaskulær perimyoseal inflammasjon. Endomyseale CD8+T-celler

Undersøkelser

Myositter er en sjelden og kompleks gruppe sykdommer. Det kan være vanskelig å skille myositt fra andre, ikke-inflammatoriske muskelsykdommer. Etter anamnese, klinisk undersøkelse og påvisning av høy CK, bør man bestemme hvilke [antistoff](#) som kan foreligge. Utenom ANA-test er myosittspesifikk “myositt-blott” aktuelt. Disse som tilbys av immunologiske laboratorier ([Ashton C, 2021](#)).

Anamnese: Familie anamnese. Hvilke symptomer dominerer: svakhet, smerte eller stivhet? Når oppstår symptomene; I hvile, under eller etter fysisk anstrengelse? Debut alder? Hvor raskt har symptomene utviklet seg? Medikament forbruk (statiner, andre)? Symptomer på andre systemiske bindevevssykdommer? Foreligger symptomer fra lunger, hud eller andre aktuelle organer?

Klinisk undersøkelse: Det gjøres helst en generell undersøkelse som omfatter lunger, hjerte og andre organer. Muskulaturen vurderes spesielt; proksimal / distal, symmetrisk / asymmetrisk? Hypertrofi / atrofi? (Hypertrofi ses hos noen pasienter med [muskeldystrofi](#)). Fascikulasjoner? (Ses ved nevro-muskulære tilstander).

-6-minutter gangtest gir en vurdering av fysisk gangfunksjon (antall meter tilbakelagt i løpet av 6 minutter rask gange). Ved kontroller over tid kan eventuell sykdomsprogresjon synliggjøres.

-Test av muskelstyrke. Ved orienterende undersøkelse kan musklernes form og størrelse avdekke hypertrofi, atrofi, asymmetri, fascikulasjoner eller spenninger. Smerter ved palpasjon/lett trykk vurderes, samt tegn til kraftsvikt når pasienten reiser seg fra stolen og fra huk uten å støtte seg. Tilsvarende bør armene kunne eleveres over horisontalt nivå uten problemer og mot lett motstand. Standardiserte tester er viktige verktøy i oppfølging av pasienter, særlig for å vurdere behandlingseffekt og om behandlingsmål oppnås. [Fysioterapeuter](#) tester både direkte muskelstyrke og utholdenhet ([Oldroyd AGS, 2020](#)). Til test av myositt pasienter er der utviklet to tester; Muskelstyrke ad modum Kendall og FI2 test ([Alexanderson H, 2006](#); Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. *Muscles : testing and function*. 2nd ed. ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1971).

Laboratorieprøver. Generelt kan prøvene omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, elektrolytter, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, kreatin kinase (CK), LD og glukose. ved mistanke om kardial manifestasjon kan troponin være aktuelt. Vær oppmerksom på at Troponin T kan øke ved myositt,



Dermatomyositt. Aktiv sykdom med periorbitalt ødem og eksantem i ansikt hos en voksen mann. Illustrasjon: [Asma Malik, Ghazala Hayat, Junaid S. Kalia, og Miguel A. Guzman, 2016. CC BY 4.0 DEED.](#)

også uten sikker hjertemuskelaffeksjon. Cortisol (morgenverdi) er aktuelt ved mistanke om binyre over- eller under-funksjon. Urin stiks, ved høy CK, kan myoglobin i urin være aktuelt.

-Muskelenzymer; CK, LD, ASAT. Disse er vanligvis forhøyet, men ikke alltid. Noen ganger finner man normal CK med moderat forhøyet LD. CK stammer fra muskelcellenes cytoplasma (sarkoplasma), og mesteparten utgjøres av isoenzymet CK MM. Nivået av CK ligger oftest mellom 2-20 ganger øvre normalverdi. CK- forhøyelse sees også ved mange andre tilstander som traume, eksessivt muskelarbeid, trening (overtrening: [rbdomyolyse](#)), infeksjoner, toksisk påvirkning og de [non-inflammatoriske muskeldystrofiene](#). Hos ca. 0,7% friske er CK idiopatisk forhøyet ([Lilleng H, 2011](#)). Forhøyede CK -nivåer halveres ca. hver 24-36 timer dersom utløsende årsak er fjernet. Normalisering i løpet av 3-5 dager forventes, slik at noen dagers treningspause før prøvetakning anbefales. **-Troponin I, troponin T;** Troponin I er en mer følsom markør for [hjerteraffeksjon](#) enn Troponin T. **-ANA**, myosittspesifikke- og assosierte [antistoffer](#); vennligst se immunologiske undersøkelser nedenfor:

[Immunologiske undersøkelser](#). Myositt spesifikke antistoffer (MSA) er immunologiske tester som nesten utelukkende sees ved inflammatoriske myopati. Dette til forskjell fra [myositt-assosierte auto-antistoffer](#) (MSA) som sees også ved [andre systemiske bindevevssykdommer](#). MSA har de siste 20-årene bidratt betydelig til diagnostikk, utredning og behandling av myositt.

Tabell 1. Oversikt over myositt spesifikke antistoff (modifisert etter [Lundberg I, 2021](#))

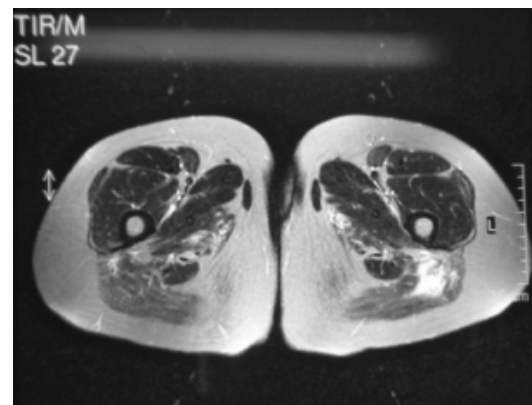
<u>Antistoff</u>	<u>Forekomst</u>	<u>Kliniske kjennetegn</u>
<u>Antisyntetase-antistoff</u>		
-Anti-Jo-1	20%	<u>Antisyntetase syndrom</u> ; Proksimal myositt (PM eller DM), ILD, artritt, Raynauds, mekaniker hender og feber, Utslett på halsen.
-Anti-PL-7	5-10%	Antisyntetase-syndrom
-Anti-PL-12	<5%	Antisyntetase-syndrom
-Anti-EJ	5-10%	Antisyntetase-syndrom
-Anti OJ	<5%	Antisyntetase-syndrom
-Anti KS	<5%	Antisyntetase-syndrom
-Anti-Zo	<1%	Antisyntetase-syndrom
-Anti YRS	<1%	Antisyntetase-syndrom
<u>Immunmediert myopati (IMNM)</u>		
-Anti-SRP	5-10%	Nekrotiserende myopati, høy CK, «hissig», hjerte
-Anti-HmG-CoA reductase	5-10%	Nekrotiserende myopati med høy CK, statin bruk
<u>Dermatomyositt</u>		
Anti-Mi2	5-10% blant dermatomyositt (DM)	Typiske hudforandringer: panne og rundt øyne (heliotropt), sjal-tegn, V-tegn, Gottrons tegn og papler, Proksimal myositt.
<i>Anti-TIF1gamma</i>	20% blant DM	Assosiert med malignitet. Klinisk manifestasjon: skalp eksem, periorbitalt ødem, heliotropt utslett, poikoderma (pigmentforandringer), ulcera og nekroser, kløe, lipodystrofi, dysfagi, myositt, Gottrons tegn og papler. Proksimal myositt.
<i>Anti-NXP2</i>	25 (hos DM og Juvenil DM)	Assosiert med malignitet. Hos JDM; assosiert med kalsinose
<i>Anti-MDA5</i>		Amyopatisk (50%) DM; Alvorlig ILD, ulcerasjoner, alopeci, periorbitalt ødem, Gottrons tegn og papler, mekaniker hender, negleaffeksjon, pannikulitt. (MDA5-syndromet)
<i>Anti-SAE</i>	5% blant DM	Hissig hudaffeksjon, dysfagi. Ikke relatert til malignitet
<u>Inklusjonslegememyositt</u>		

Anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (5NT1A)	Sensitivitet 30- 50% (referanse: Felice KJ, 2018), dessverre ikke helt spesifikt for IBM og ses også ved andre tilstander	Dysfagi, myositt kan være asymmetrisk. Distal myositt og atrofi ved håndledd og fingerfleksorer, kne-ekstensorer og ankel-dorsalfleksorer.
Overlapp-syndromer		
Ku, RNP, Ro/SSA, La/SSB, PmScl	Overlapp mot andre systemiske bindevevssykdommer	Ku: RA, Systemisk sklerose, myositt og overlappsyndromer. RNP: MCTD. Ro og La: Sjøgrens, subakutt kutan lupus. PmScl: systemisk sklerose

Bilediagnostikk

MR-undersøkelse.

- Lårmuskulaturen undersøkes oftest, da det er størst sjanse for å se forandringer her.
- Muskel- og fascieødem tyder på inflammasjon, mens fettinfiltrasjon og atrofi tyder på kroniske forandringer.
- MR-bilder kan til en viss grad differensiere mellom poly- og dermatomyositt. Dermatomyositt er ofte preget av mer fascieødem ([Pilania K, 2021](#)).
- Ødem og fett-infiltrasjon er ikke spesifikt for myositt og kan sees også ved andre tilstander, for eksempel [muskeldystrofier](#).
- MR av muskulatur brukes også til å finne egnet sted for biopsi, da muskelinflammasjonen ofte er flekkvis fordelt.



MR av lår muskler: 31 år gammel kvinne med polymyositt. Økt T1-signal forenelig med ødem og inflammasjon. Illustrasjon: [Kalliabakos D, Pappas A, Lagoudianakis E, Papadima A, Chrysikos J, Basagiannis C, Tsakoumagou M, Skanelli Y, Manouras A – Cases journal \(2008\). CC BY 2.0](#)

Ultralyd med Doppler kan i noen tilfeller identifisere områder med muskelinflammasjon. Undersøkelsen er da nyttig for lokalisering av muskelbiopsi og for vurdering av behandlingsrespons ([Conticini E, 2023](#)).

Kapillaroskopi av neglefolder kan vise patologiske forandringer med megakapillærer og endret arkitektur. Dette kan minne om [systemisk sklerose](#), spesielt ved tilstedeværelse av antistoffene MDA5 eller TIF-1-γ foreligger ([Mugji N, 2023](#)).

CT-undersøkelser. HRCT lunger tas for å utelukke lungeaffeksjon. Konvensjonell CT-undersøkelse brukes ved mistanke om malignitet. Ved lunge-manifestasjon viser HRCT initialt et NSIP mønster, oftest lokalisert dorso-basalt bilateralt. Senere i forløpet kan fibrose og et UIP mønster forekomme. Utseende og lokalisering av lungevevsaffeksjonen kan gi indikasjoner på hvilken subtype myositt eller antistoffgruppe ([antisynthetase, anti-MDA5, anti-SRP](#)) pasienten tilhører ([Laporte A, 2022](#)). Vennligst les [om lungesykdom i eget kapittel](#).

Røntgen øsofagus med svelging av barium kontrastmiddel kartlegger dysfunksjon ved svelging. Affeksjon av svelgemuskulatur (dysmotilitet) er ikke uvanlig ved myositt og er et dårlig prognostisk tegn. Det kan også være assosiert med aggressiv myositt og med malignitet ([Lu X, 2014](#)). Dysmotilitet og svelgevansker kan øke risikoen for aspirasjon og pneumoni. De kan også kan på sikt medføre alvorlig **vekttap** og behov for sonde- eller PEG-ernæring.

PET/CT kan vurderes for utelukke tegn til malignitet, særlig ved dermatomyositt hos voksne. Undersøkelsen kan også vise eventuell inflammasjon i lunger ([Yildiz H, 2022](#)).

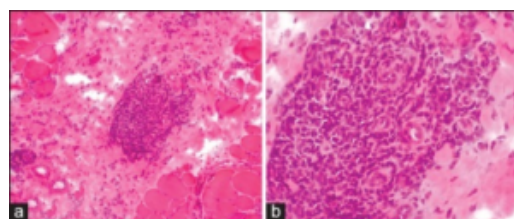
Elektromyografi (EMG) kan skille mellom nevrogen (**non-inflammatorisk**) og inflammatorisk muskulær (myositt) skade. Blant annet måles insersjonsaktivitet, som er elektrisk aktivitet utløst av nålestikket. Dette er redusert ved muskelcelletap og økt ved denervasjons-myopati, inflammasjon og metabolske prosesser. Abnorm spontan depolarisering er alltid et tegn på patologi. Ved myositt ses polyfasiske motor unit potentials (MUP), «sharp waves» og repetitive utladinger. Bruk av EMG i utredningen har avtatt og ofte erstattet av de andre metodene ([Meyer H-J, 2018](#)).

EKG er aktuelt ved mulig hjerte-manifestasjon.

Muskelbiopsi

Biopsi kan vise **inflammasjon** og nekrose, og kan dermed skille mellom polymyositt, dermatomyositt og **inklusionslegeme myositt**.

-Perimyseal inflammasjon (betennelse i bindevevet rundt muskelfibrene). Dermatomyositt (DM) kjennetegnes av perimyseal inflammasjon (se foto) med hovedsakelig CD4+ lymfocytter mellom celler og muskelfascikler. Perifasciculær atrofi (kapillærtap og ischemisk skade), redusert kapillartetthet og “membrane-attack-complex” deponering er typiske funn ved DM.

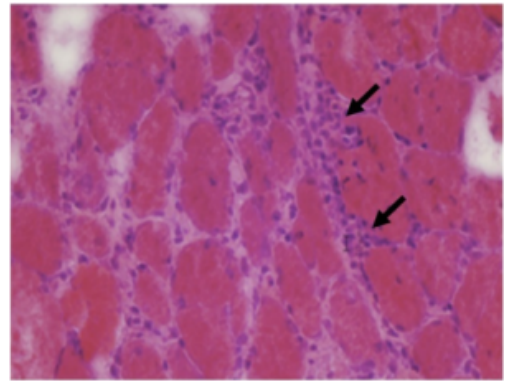


Histologi ved dermatomyositt: Perivaskulær og perimyseal inflammasjon. Illustrasjon nedenfor: perimyseal inflammasjon: [Karri SB, Kannan MA, Rajashekhar L, Uppin MS, Challa S – Annals of Indian Academy of Neurology \(2015 Apr-Jun\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

-Endomyseal inflammasjon (betennelse i bindevevet mellom muskelfibrene). Polymyositt (PM) har endomyseal inflammasjon med opphopning av lymfocytter som omgir og invaderer non-nekrotiske fibre, hovedsakelig CD8+ cytotoksiske celler.

-Ved antisyntetase syndrom (ASS) finner man deponering av C5b-9 komplekser og inklusjoner av myofilament. Forandringene er lokalisert perifascikulært, som ved DM ([Stenzel W, 2015](#)). ASS er beskrevet i eget kapittel.

[-Inklusjonslegeme myositt \(IBM\)](#) har perimyseal inflammasjon med CD4+ lymfocytter, i tillegg til ragged red fibers som tyder på mitokondrieskade. Filamenter opptrer både i cytoplasma og i nukleus, og sees som inklusjoner i mikroskop. Ved elektronmikroskopisk finner man mikrotubulære filamenter som ved farging med Kongo rødt indikerer Beta amyloid protein. Det sees også vakuoler med amyloid innhold (rimmed vacuoles= vakuoler som er begrenset av en tykk vegg). [IBM er også omtalt i eget kapittel](#)



Polymyositt med endomyseal inflammasjon (piler). Illustrasjon nedenfor: endomyseal inflammasjon: [Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA – Frontiers in neurology \(2016\). CC BY 4.0](#)

[-Immunmediert nekrotiserende](#) myopati (IMNM) har typisk histologi med uttalt nekrose og lite lymfocytinfiltrasjon. Biopsi-svar ligner da [rbdomyolyse](#) og toksisk myositt.

[Lungefunksjonstester](#). Opptil 2/3 av myositt-pasientene har lungeaffeksjon med [interstitielle forandringer](#). Symptomene kan være subkliniske, og det er derfor viktig å vurdere lungefunksjon med tanke på progresjon. Lungefunksjons-tester med vurdering av FVC og FEV og gassdiffusjon (DLCO), gir en tilstrekkelig vurdering av lungefunksjonen. HRCT thoraks (se ovenfor) bør utføres initialt og ved mistanke om progresjon. Vennligst les [om lungefunksjonstester i eget kapittel](#)

[Malignitetsutredning](#)

Myositt, spesielt dermatomyositt hos voksne, har økt risiko for underliggende [kreftsykdom](#). Malignitet-utredning er derfor indisert. Anbefalt utredning inkluderer:

- CT thorax/abdomen/bekken, alternativt [PET-CT](#)
- Mammografi og gynekologisk undersøkelse
- Hemofec
- Ev. benmargsbiopsi og mage-tarm endoskopi

De vanligste tumorene assosiert med myositt er ovarial-, bryst-, lunge-, tarmkreft og lymfom ([Dobloug GC, 2015](#)). Vennligst les om [malignitet ved revmatiske sykdommer i eget kapittel](#).

Utredningen av myositt er ofte komplisert og krever samarbeid mellom spesialister som revmatolog, nevrolog, endokrinolog, spesialist i biokjemi og patolog. I praksis er det oftest revmatologer som tar ansvar for oppfølging av de inflammatoriske myosittene, mens nevrologer tar ansvar for [non- inflammatoriske myopatiene \(muskeldystrofier med flere\)](#).

Diagnostiske kriterier/klassifikasjons kriterier

I 1975 publiserte Bohan og Peter ([Bohan A, 1975](#)) *diagnostiske* kriterier for myositt;

*Forutsetter at andre årsaker til myopati er ekskludert

- 1. Symmetrisk proksimal muskelsvakhet
- 2. Forhøyde muskelenzymer i serum (CK, aldolase, ASAT, ALAT, LD)
- 3. EMG med polyfasiske MUP, "sharp waves" og repetitive utladninger
- 4. Muskelbiopsi; Degenerasjon, regenerasjon, nekrose, fagocytose og interstitielle mononukleære infiltrater
- 5. Typiske eksantem (som heliotropt eksantem, Gottrons tegn/papler)

- For å stille diagnosen DM må kriterium 5 være til stede
 - Mulig PM/DM = 2 kriterier
 - Trolig PM/DM = 3 kriterier
 - Definitiv PM/DM = 4 kriterier

* Kriteriene forutsetter at andre årsaker til myopati er ekskludert.

Klassifikasjonskriterier EULAR/ACR 2017

Bohan og Peter kriteriene brukes til viss del fortsatt, men det i 2017 ble publisert nye *klassifikasjons* kriterier ([Lundberg IE, 2017](#)).

Kriteriene deles opp i om det foreligger muskelbiopsi eller ikke. Poeng score på >9 viser høy sannsynlighet for myositt og kriteriene går deretter videre for å klassifisere undergrupper;

Kriteriene summerer score som bygger på følgende parametere med eller uten muskelbiopsi tilgjengelig

[Kalkulator for EULAR/ACR kriterier, vennligst se her](#)

Med disse kriteriene oppnås en sensitivitet og spesifisitet på 90 %.

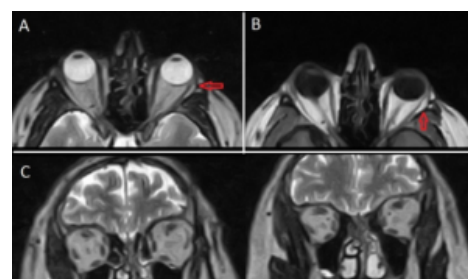
Spesielle myositt-undergrupper

Antisyntetase syndrom, ASS

Alle myositter med antisyntetase antistoffer (oftest anti-Jo-1, anti-PL7 eller anti-PL12) har høy forekomst av [interstitiell lungesykdom](#). Opptil 30% av alle med polymyositt eller dermatomyositt kan defineres som ASS (Klassisk triade med ILD, myositt og ofte artritt, kan utvikles over tid. I tillegg har mange Raynauds fenomen, mekanikerhender (sprekkdannelse på fingre) og feber ([Cavagna L, 2015](#)). [Vennligst les om ASS i eget kapittel](#).

Orbital/okulær myositt

[Øye-manifestasjon](#) i form av orbital myositt kan gi periorbital smerte, diplopi og hevelse av øyelokk. Diagnose ved MR-undersøkelse og biopsi. Oppfølging hos øyelege.



Orbital myositt med litt ødem i ve øye. Venstre n. abducens parese. Illustrasjon: [Albu CV et al, Curr Health Science J, 2013. CC BY-NC-SA 4.0](#)

Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)

Pasienter med anti-HmGCoA-reduktase (HMGCR) eller SRP-antistoffer: Disse pasientene har ofte immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), en “hissig” form for myositt. I løpet av få uker kan IMNM føre til betydelig muskelsvakhet, inkludert dysfagi og høy CK. Hjerteraffeksjon kan forekomme, spesielt ved anti-SRP, men lunge-manifestasjoner er sjeldnere. Histologisk sett viser IMNM nekrose uten inflammatoriske infiltrater, et bilde som kan ligne cancer-assosiert myopati ([Pinal-Fernandez I, 2018](#)).

- **Anti-HmGCoA-reduktase-relatert myositt:** Denne typen myositt er assosiert med statinbruk (kolesterolenkende medikamenter), men kan også forekomme hos ca. 50% uten statinbruk.
- **Seronegative IMNM og HMGCR myopati:** Disse pasientene har en mulig økt forekomst av kreft, og screening kan være aktuelt. ([Yang H, 2017](#)).

Behandling:

- Anti-SRP positiv myositt: steroider og rituksimab.
- Anti-HmGCoA-reduktase myositt: IVIG i monoterapi.

Vennligst les også om [statin-myopati i eget kapittel](#).

Kreft-assosiert myositt

Når myositt oppstår kort tid før eller etter kreftsykdom, er det ofte en sammenheng. Mistanken om kreft styrkes ved tilstedeværelse av anti-TIF1 γ og anti-NXP2 antistoff, som ofte sees ved dermatomyositt ([Fiorentino DF, 2013](#)). Anti-NXP2 antistoffer kan også påvises hos barn med [juvenil dermatomyositt](#) uten å være kreft-assosiert, men er da vanligvis assosiert til [kalsinose](#). Som nevnt ovenfor kan seronegative IMNM og HMGCR myopati er også medføre en viss økt risiko for kreft ([Yang H, 2017](#)).

[Dermatomyositt](#) har økt insidens av malignitet når den oppstår hos voksne. Det er ikke uvanlig at relatert kreft oppdages tre år før og etter debut av dermatomyositt symptomer ([Dobloug GC, 2016](#)). Internasjonale retningslinjer anbefaler årlig malignitet-screening i 3-5 år etter DM-diagnose hos voksne pasienter. Andre risikofaktorer for malignitet er høy alder, mannlig kjønn og dysfagi ([Lu X, 2014](#)). Bryst-, gynekologisk-, GI- og lungecancer er de vanligste typene kreft ved kreft-assosiert myositt ([Yang, 2017](#)).

En viss utredning for kreft kan gjøres ved påvist myositt/dermatomyositt. Se ovenfor og kapittel om [kreft ved revmatisk sykdom](#).

Anti-MDA5 myositt

Pasienter med anti-MDA5 antistoff har mindre aktiv myositt sammenlignet med andre typer myositt. De kan imidlertid ha betydelig hud-afleksjon, inkludert nekrotiske sår. Flere av pasientene utvikler «rapid progressive lung disease», en raskt progredierende lungesykdom som kan være meget alvorlig og vanskelig å behandle. Utvikling av pneumo-mediastinum er ikke uvanlig og er et dårlig prognostisk tegn.

Behandlingsalternativer i tillegg til steroider er rituksimab, cyclofosfamid, takrolimus, plasmaferese og intravenøse immunglobuliner ([Mehta P, 2021](#)).



MDA5 syndrom med initialt eksem hos en 38 år gammel mann. Etter to døgn tilkom lungesvikt. Illustrasjon: [Porronchi P et al, Clin. Mol. Allergy CMA, 2015. CC-BY 4.0](#)

Inklusjonslegeme myositt

Inklusjonslegeme myositt (IBM) skiller seg mest ut fra de andre myosittene. Den er dobbelt så hyppig hos menn og debuterer vanligvis etter 50 års alder. IBM har en langsommere progresjon sammenlignet med andre myositter. Pasienter med IBM kan ha affeksjon av distal muskulatur (finger-fleksorer, tibialis anterior) og asymmetrisk fordeling. Mange har affeksjon av svelgmuskulatur, men ikke interstitiell lungesykdom (ILD). IBM svarer dessverre dårlig på immunsuppressiv behandling. [IBM er nærmere beskrevet i eget kapittel](#).

Infeksjons-indusert myositt.

Virus

[Hepatitt E](#) er endemisk i Asia og Afrika, men sjelden i vår del av verden. Vanligvis er sykdomsbildet mildt, men tilfeller med alvorlig myositt er sett (Mengel AE, 2015). Også nevrogene smerter kan være en del av sykdomsbildet ([Abravanel F, 2018](#)). Inkubasjonstid er vanligvis 4-6 uker ([Folkehelseinstituttet, 2019](#); [Waquar S, 2021](#)).

Andre. [Hepatitt B og C](#), COVID-19, parvovirus, CMV med flere kan en sjelden gang indukere myositt ([Narayanappa G, 2021](#); [Saud A, 2021](#)), men også [polymyalgia revmatika](#)-lignende sykdomsbilde ([Ottavani S, 2022](#)).

Bakterier, sopp og parasitter

Stafylokokker- og en rekke andre bakterier, sopp og parasitter kan medføre myositt, men er sjelden ([Narayanappa G, 2021](#)).

Svangerskap

Det er rapportert økt forekomst av spontanaborter, dødfødsler og for tidlige fødsler ved myositt. Pasienter med aktiv myositt er mest utsatt. På grunn av muskelsvakhet, kan forberedelse til fødsel ved sectio være aktuelt ([Ito Y, 2021](#)). Vennligst se også info fra [NKSR](#).

Differensialdiagnoser

Mange tilstander kan etterligne myositt, men en grundig vurdering (se “Undersøkelser” ovenfor) ovenfor vil vanligvis avgrense disse.

Hyppige differensialdiagnoser:

- **Kroniske generaliserte muskelsmerter** ved [fibromyalgi](#): Ofte sett hos kvinner.
- [Polymyalgia revmatika](#): Kan oppstå hos eldre personer (over 70 år) i løpet av dager.
- [Hypothyreose](#): Lavt stoffskifte.
- [Tyreotoksikose](#): Høyt stoffskifte.
- **Steroid-myopati**: Kan oppstå ved langvarig bruk av [kortikosteroider](#), særlig i høye doser.

En stor gruppe sjeldne tilstander som kan kreve nærmere differensialdiagnostisk utredning ved “seronegativ” eller atypisk myositt er [non-inflammatorisk myopati](#) med late-onset muskeldystrofier og metabolske myopatier, samt Lambert-Eaton myasteni (ved malignitet), mitokondrie-myopatier, diabetisk myonekrose

og infeksiøse myopater ([Harmann P, 2013](#)). Immunmediert nekrotiserende myopati kan histologisk være vanskelig å skille fra [rabdomyolyse](#) eller toksisk myopati av annen årsak fordi det er lite eller ingen inflammasjonstegn i muskelcellene. Imidlertid vil mange ha antistoff i form av anti-HMGCR eller anti SRP.

Generelt bør distal muskelsykdom, slik som manifestasjoner i finger-fleksorer og fot-ekstensorer eller fascikulasjoner tilsi utredning for [inklusionslegeme myositt](#), men også [nevromuskulær sykdom](#) som amyotrofisk lateralsklerose (ALS) og Charcot-Marie-Tooth sykdom.

Liste over differensialdiagnoser:

- [ALS \(amyotrofisk lateralsklerose\)](#). Distal affeksjon, hyperrefleksi, muskel fibrillasjon, spasmer, lett økt CK
- [Amyloid myopati](#). Subkutane forandringer, proteiner/eggehvite i urinen. Typisk biopsi (farging med Kongorødt).
- [Carnitine-palmitoyl-transferase II mangel](#); Muskelsmerter
- [Diabetisk](#) muskelsvinn (amyotrofi) og diabetisk muskelinfarkt: Diabetes Type 2 med akutt, asymmetrisk start med fokal smerte og svakhet i lår, ofte vekttap. EMG skiller fra myositt
- [Elektrolytt mangel](#): Hypokalemi, hypokalsemi, hypomagnesemi
- [Eosinofil myositt](#): Differensialdiagnoser er Hypereosinofilt syndrom: IgE, eosinofile leukocytter $> 1.5 \times 10^9/L$, hudaffeksjon. Multiorganaffeksjon, smerter og svakhet i proksimal muskulatur, Raynauds, vaskulitt i små blodårer, CK kan være forhøyet
- [Eosinofil fasciitt](#) (CK oftest normal, typiske funn i hud og underhud)-
- [Fibromyalgi](#). Vanlig blant ellers frisk kvinner, generelle smerter (kronisk i begge over- og underekstremiteter, nakke eller rygg), «Tenderpoints», normale prøver.
- [Glykogen lagrings sykdom type V: McArdles sykdom/ fosforylase mangel](#). Smerter/kramper etter aktivitet. [Glykogen lagrings sykdom type II, Adult acid maltase mangel \(Pompes sykdom\)](#); Infantil, meget alvorlig form og adult, «late-onset» form med gjennomsnittsalder på 36 år ved diagnose, progredierende krafttap, med pustevansker (svake respirasjonsmuskler).
- [GVHD \(graft versus host\)](#) myositt etter transplantasjon. Oftest mer enn ett år etter transplantasjon. Funn som ved myositt.
- [HIV infeksjon](#). Kronisk vekt- og krafttap, klinisk bilde med CK stigning, (inflammatorisk myopati) som ved myositt. HIV-test. CD4 T-celler korrelerer dårlig med myopati-symptomer.
- [Hypothyreose](#): Høy TSH, Lav f-T4.
- [Inklusionslegeme myositt](#); Lavere kreatin kinase (CK) i blod, svært langsom progresjon, høyere alder, distal affeksjon, ingen antistoff, typisk biopsi.
- [IMNM](#) (immun-mediert Nekrotiserende Myositt). Kan være relatert til statiner ([kolesterolsenkende medikamenter](#)). HMGCR antistoff foreligger hos noen.
- [Kalsinose](#) (kalkansamlinger under huden og i bløtdelsvev) forekommer ved [systemisk sklerose](#), [juvenil dermatomyositt](#) og ulike tilstander.
- [Katapleksi](#). Plutselig tap av muskelkraft i flere anfall. Ved [narkolepsi](#) har 70% også katapleksi.
- [Kennedy sykdom \(Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA\)](#): Svekket kraft og symmetrisk

muskelatrofi i proksimale muskler. Kreatin kinase (CK) er moderat forhøyet. Menn i 40-50 års alder. Redusert androgen sensitivitet med gynekomasti, testes atrofi og redusert libido. Fascikulasjoner i ansiktsmuskulatur. Tale- og svelgevansker. Skilles fra myositt ved klinisk bilde (ansiktsmuskler, gynekomasti, EMG og muskelbiopsi).

- [Lambert-Eaton syndrom](#): Myasteni-lignende, kreft-relatert (paraneoplastisk syndrom), ikke øye-muskel affeksjon, antistoff mot voltage-gated calcium kanal (VGCC), EMG funn.
- [Makro-CK](#). [Makroenzym](#)er er normale enzymer (eller isoenzymer) som binder seg enten til immunoglobuliner (IgG) = Type 1 eller lipoproteiner og andre substanser (Type 2) og dermed akkumuleres i serum. De er ikke frie enzymer, men forårsaker falsk forhøyede CK-målinger. Makro-CK ses oftest hos personer over 60 år. Makro-CK kan foreligge med- eller uten assosiert sykdom, inklusiv kronisk leversykdom og malignitet.
- [Medikamentindusert myopati](#). Statiner. Smerter med eller uten forhøyet kreatin kinase (CK) i blod. Medikamentanamnese viktig. Høye [kortikosteroid-doser \(Prednisolon\)](#) over lang tid: Steroid myopati: CK normal. Andre: Amiodaronhydroklorid (Cordarone) mot hjerterytme forstyrrelser, Plaquenil, kokain, alkohol, kolkisin.
- [Mitokondrie myopati](#), encefalomyopati, laktat acidose, slag-lignende symptomer (MELAS)
- [Muskeldystrofi](#) (arvelige, progressive muskelsykdommer). Bør alltid overveies ved kronisk muskelsykdom.
- [Myastenia gravis](#): Økt fysisk muskulær trettbarhet, ofte i ansiktsmuskler, inklusiv øyne, normal CK, EMG er karakteristisk, anti-acetylkolin antistoffer
- [Myoklonisk Epilepsi med «Ragged Red Fibers»](#) (MERRF). Mitokondriesykdom. “Ragged Red Fibers” er sammeklumpede syke mitokondrier i vevsprøve (biopsi), lav kroppshøyde, hørselstap, laktat acidose, intoleranse for fysisk trening.
- [Parkinsons sykdom](#). Tremor, rigor, påfallende langsom gange.
- [Periodisk paralys](#)e
- [Polymyalgia revmatika](#). Brå start, uttalt morgenstiv, smerter og stivhet, ikke primært muskelsvak, høyere alder, høy SR og CRP. Normal CK
- [Post polio syndrom](#). 15-30 år etter poliomyelitt (35-60 års alder). Muskelsmerter, Svakhet, [Utmatelse](#)
- [Rabdomyolyse](#): CK er svært høy over 10.000 (Obs! nyreskaderisiko). Etter skade, intoksikasjon eller kritisk sykdom. [Rabdomyolyse og myalgi syndrom assosiert med RY1 mutasjon](#). Økt risiko for hypertermi. Kan ha moderat forhøyet CK og muskel-manifestasjoner
- [Refsums sykdom](#). Retinitis pigmentosa, kronisk polynevropati med pareser, muskelatrofi distalt, cerebellære symptomer med ataksi.
- [Sarkoid myopati](#): Oftest asymptomatisk, sarkoidose i andre organer, granulomer i biopsi.
- [Skleromyositt](#) (sykdom med overlappende symptomer mot systemisk sklerose)
- [Spinal muskelatrofi](#): Hypertrofi av legger ([Ørstavik K, 2020](#))
- [Statinmyopati](#)
- [Steroid-myopati](#); Muskelsvakhet ved langvarig kortikosteroider. Normal CK
- [Subaraknoidal-blødning](#) og slag

- [Trichionose](#): Parasitt infeksjon (trikiner) fra inntak av rått (svine)kjøtt. Sterke muskelsmerter og enzym- (CK) stigninger. Eosinofili. Muskelbiopsi bekrefter diagnosen.
- [Viral myositt](#) (sjelden) ved: Influenza A and B, H1N1 virus, [Coxsackie-virus](#), [Epstein-Barr-virus](#), herpes simpleks-virus, parainfluenza, adeno-virus, echovirus, [cytomegalo-virus \(CMV\)](#), meslinger-virus, varicella zoster, Human immunodeficiency virus (HIV), Dengue feber. Rask sykdomsutvikling, kan være begrenset til få muskelgrupper. Effekt av antiviral behandling.

Behandling

Behandling er individuelt tilpasset styres av flere faktorer:

1. Grad av muskelaffeksjon
2. Hvilke organ som er affisert
3. [Myositt spesifikke antistoff](#)
4. [Høy alder](#) og ev komorbiditet
5. Myositt type

Utenom medikamentell behandling har individuelt tilpasset fysioterapi med opptrening og styrking av muskulaturen vist seg nyttig. Fysisk trening kan bedre mitokondrie-funksjon, angiogenese, muskelvekst og redusere inflammasjon. Aktuelle øvelser tilpasses individuelt og kan omfatte trening på sykkel, moderat aktiv gange fem dager i uken og tilpasset styrketrening av angrepet muskulatur ([Alexanderson H, 2018](#); [van Thillo A, 2019](#)).

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#). Tilsvarende om [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#).

[Steroider med Prednisolon](#). Dosering er individuell og tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. En dose på 0,75mg-1mg/kg med nedtrapping har vært vanlig førstehånds valg som alvorlig myositt behandling. Ved alvorlig lungemanifestasjon med rask progresjon (spesielt ved [antisyntetase syndrom](#)) velges alternativt metylprednisolon intravenøst de første tre dager.

[DMARDS](#). Samtidig behandling med steroider og steroidsparende middel ([DMARDS](#)) som metotreksat

ev azathioprin eller mykofenolat er vanlig. Ved alvorlig lungemanifestasjon er cyclofosfamid iv et aktuelt alternativ til rituksimab (se biologisk nedenfor) ([Maher TM, 2023](#)).

Biologisk. En randomisert placebokontrollert studie med [biologisk legemiddel](#) i form av rituksimab hos behandlingsrefraktære myosittpasienter viste at 83 % av pasientene nådde «definition of improvement» ([Oddis CV, 2013](#)). Rituksimab ser også ut til å være effektiv ved myositt assosiert ILD ([Andersson H, 2015](#)).

Immunglobulin (IVIg 2 g/kg/mnd.). Intravenøs immunglobulin har vist effekt mot polymyositt og dermatomyositt, og velges i ellers behandlingsrefraktære tilfeller, alternativt også ved alvorlig organmanifestasjon og en ugunstig antistoff-profil, slik som en kan se ved alvorlig dysfagi, betydelig organ-manifestasjoner og ved SRP og HMGCRA-antistoff ([Lundberg IE, 2021](#); [Hoa SA, 2007](#) [Allenbach Y, 2018](#)), blant eldre pasienter eller i svangerskap. I noen tilfeller kombinerer IVIG med immunsuppressiv behandling som azathioprin, metotreksat, mykofenolat (MMF), takrolimus, rituksimab eller cyklofosfamid. IVIG har vist effekt i en randomisert, placebokontrollert studie ved dermatomyositt. Blant mulige bivirkninger er infusjonsreaksjoner og økt tromboemboli-risiko ([Aggarwal R, 2022](#)).

Nintedanib (antifibrotisk medikasjon) er vist å kunne redusere progresjon av fibrotisk lungesykdom ([Flaherty KR, 2019](#)). I myositt-tilfeller der slik lungemanifestasjon foreligger, kan supplerende behandling med nintedanib vurderes. Et samarbeid med lungelege er da også viktig.

Pneumocystis-profylakse med trimetoprim + sulfonamid (Bactrim) er aktuelt ved sterk immunsuppressiv medikasjon, særlig ved samtidig lungesykdom ([Liu L, 2023](#)).

CAR-T cellebehandling er prøvd ut ([utprøvende behandling](#)) i få, svært alvorlige, behandlingsrefraktære tilfeller og med lovende resultater ([Müller F, 2023](#); [Lundberg IE, 2023](#); [Pecher AC, 2023](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[Lundberg IE, 2017: EULAR Klassifikasjon av myositt](#)

[Allenbach Y, 2018; ENMC anbefalinger for IMNM](#)

[Revmatologisk forening/Legeforeningen 2020](#)

Prognose

1/3 del av myositt pasientene har monofasisk sykdomsforløp, 1/3 har polyfasisk sykdomsforløp og den siste 1/3 del har et kronisk forløp. Overlevelse er avhengig av alder, diagnostisk «delay», ev malignitet, og ILD. 5-års overlevelse er ca. 95%, 10-års overlevelse 90 % ([Danieli MG, 2014](#)).

I listen nedenfor er lenker til kapitler der andre myopatier er beskrevet:

1. [Antisyntetase syndrom](#)
2. [Inklusjonslegeme myositt \(IBM\)](#)
3. [Non-inflammatoriske myopati](#) (Infeksiøs myositt, toksisk myopati, sekundær myopati til systemisk sykdom, muskeldystrofier. kongenitale myopati, metabolske myopati, mitokondrie myopati. Idiopatiske myopati.
4. [Juvenil dermatomyositt](#)

Litteratur

- [Sarwar A, 2022](#) (polymyositt)
- [Qudsiya Z, 2021](#) (dermatomyositt)
- [Halilu F, 2022](#) (antistoff ved myositt)
- [Cheeti A, 2021](#) (autoimmune myopati)
- [Schmidt J, 2018](#) (diagnose og behandling)
- [McGrath ER, 2018](#)(diagnose og behandling)
- [Malik A, 2016](#) (diagnose og behandling)
- [Betterige Z, 2015](#) (myositt-spesifikke antistoff)

Podcast

- [“Revmatologi/Myositt, generell del” med Jens Vikse](#)
- [“Revmatologi/Dermatomyositt” med Jens Vikse](#)
- [“Revmatologi/immunmediert nekrotiserende myopati” med Jens Vikse](#)

60.

SILIKONBRYSTPROTESER, BINDEVEVSSYKDOMMER OG ANNEN REVMATISK SYKDOM (REV 022)

Øyvind Palm

[REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

Definisjon. I omtrent 30 år har silikonbrystproteser vært mistenkt for å forårsake [systemiske bindevevssykdommer](#) eller utløse antistoffer som kan forutgå sykdomsdebut. I tillegg mistenkes implantatene for gi en rekke mindre spesifikke symptomer, samlet under betegnelsen “bryst-implantat sykdom”/”Breast Implant Illness”. Dette har ført til omfattende forskning på silikonbrystproteser, med resultater fra store studier med flere tiårs oppfølging og nylige kunnskapsoppsummeringer. Det foreligger resultater fra store studier med flere ti-års oppfølging og nylig oppsummering av kunnskapen. Resultatene besvarer mange spørsmål om kosmetiske brystproteser med silikon, selv om det fortsatt er uenighet i det medisinske miljøet.

Symptomer. [Utmattelse](#), kognitive besvær, [artralgi](#), [myalgi](#), [feber](#), tørre øyne og tørr munn, men uten definitiv relatert diagnose (se nedenfor), er mindre spesifikke symptomer som inngår i “bryst-implantat sykdom”/”Breast Implant Illness” ([Tervaert, C, 2017](#); [Kaplan J, 2021](#)).

Systemiske bindevevssykdommer. Det er gjennomført flere metodisk gode studier og oppsummeringer som vurderer risikoen for utvikling av aktuelle revmatiske sykdommer som ([dermato-](#)) [myositt](#), [systemisk sklerose](#), [Sjögrens syndrom](#) og [revmatoid artritt \(RA\)](#). Resultatene kan virke motstridene, men de mest omfattende data trekker i retning av en sannsynlig sammenheng mellom implantatene og noen diagnoser.

[Studer som ikke fant sammenheng.](#)



MR undersøkelse viser silikon i vevet omkring en skadet brystprotese hos en 55 år gammel kvinne. Illustrasjon [Bertagnolli RB – MedPix Images](#).

To store studier påviste ikke en sammenheng mellom revmatisk sykdom og silikonproteser:

1. [Sanches-Guerrero J](#) og medarbeidere publiserte i 1995 i NEJM. Data fra 87.501 sykepleiere i USA som da var friske ble fulgt opp i gjennomsnittlig 9,9 år. Revmatisk bindevevssykdom utviklet seg i løpet av denne tiden hos 516 av disse. Samtidig hadde 876 kvinner i studien fått silikon-brystproteser. Etter å ha beregnet risikoen, konkluderte forfatterne med at de ikke påviste assosiasjon mellom silikon brystproteser og revmatisk bindevevssykdom.
2. [Balk EM](#) og medarbeidere publiserte i 2016 i Annals of Internal Medicine en gjennomgang av 32 tidligere publiserte studier om lang-tids resultatet for helsen til kvinner med silikon brystimplantater. Forfatterens konklusjon var, tross så mange studier, at det ikke var mulig å konkludere med noe sikkert.

Studier som viser assosiasjoner.

1. En stor studie fra 2018 (24 651 med implantater og 98 604 kontroller) viste at kvinner med silikon brystproteser i større grad utvikler noen autoimmune sykdommer, særlig Sjøgrens syndrom, systemisk sklerose eller [sarkoidose](#) ([Wadat A, 2018](#)). Sykdomsrisikoen var 1,5-2 ganger økt, men siden dette er sjeldne sykdommer, forblir forekomsten lav. De aller fleste med silikonimplantater får ikke autoimmun, revmatisk sykdom.
2. En enda større studie fra det amerikanske legemiddelverket, United States Food and Drug Administration large postapproval studies (LPAS), inkluderte data fra 99,993 pasienter med brystimplantater. Silikon var benyttet i 56% av implantatene. Når en sammenlignet med normative data, var silikonimplantater assosiert med økt forekomst av Sjøgrens syndrom (Standard insidens ratio, SIR 8.14), Systemisk sklerose (SIR 7,00), revmatoid artritt (SIR 5 96). I tillegg ble det funnet økt risiko for dødfødsler (SIR 4,50), og melanom (SIR 3,71). Bare ett tilfelle av lymfom-typen BI-ALCL ble rapportert ([Coroneos CJ, 2019](#)).

Er silikon eller inngrepet i seg selv årsaken?

Alle fysiske (og mentale) inngrep kan "trigge" [immunsystemet](#). Teoretisk kan dermed autoimmune [systemiske bindevevssykdommer](#) blusse opp selv om silikon i seg selv ikke er årsaken. Kirurgiske inngrep, inkludert silikonproteseinnsetting, kan teoretisk således utløse eller forverre tilstanden. Gode studier med kontrollgrupper (implantater uten silikon) mangler, slik at en avklaring utestår.

Lekkasje fra silikonproteser (sprukne brystproteser).

Studiene viser at forekomstene av bindevevssykdommer ikke var forskjellig fra dem som ikke hadde skadde silikonbrystproteser. Dette til tross for at produsenten [Dow Corning](#) måtte utbetale enorme erstatningsbeløp, noe som førte til konkurs. Det er imidlertid funnet spor av silikon i lever, noe som kan være et potensielt helseproblem i seg selv. Protoser er nå laget slik at de holder bedre, og lekkasje av silikon er sjeldnere ([Baek WY, 2014](#)).

Antistoff etter innsetting av silikonproteser. Blodprøver for blant annet [ANA, revmatoide faktorer, kardi-olipin-antistoff](#) og silikat-antistoff i ulike studier har ikke vist noen sammenhenger.

Fjerning av silikonimplantater. Det foreligger lite systemiske data, men en oppsummerende publikasjon viser at en stor del av pasientene som utviklet inflammatorisk revmatisk sykdom etter silikonimplantater får mindre revmatiske besvær etter fjerning av disse ([Tervaert, C, 2017](#)).

ASIA syndromet.

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Siden 2011 har det er det publisert mer enn 4000 tilfeller der en antar at immunrelaterte autoimmune sykdommer er utløst av adjuvans i vaksiner, andre tilsetningsstoffer og implantater hos genetisk disponerte personer ([Shoenfeldt Y, 2011](#); [Borba V, 2020](#)). Revmatisk sykdom ved silikon brystimplantater kan oppfattes som et klassisk eksempel på ASIA syndromet. En antar en patogenese der et eksternt, fremmed agens medfører kronisk hyperstimulering av immunsystemet antistoffproduksjon og etterfølgende autoimmune sykdommer. De vanligste diagnosene er [sarkoidose](#), [Sjøgrens syndrom](#), [udifferensiert systemisk bindevevssykdom](#) og lymfom ([Borba V, 2020](#)). Det er imidlertid verd å merke seg at det langt fra er enighet i det faglige revmatologiske / immunologiske fagmiljøet om dette konseptet. De beskrevne sammenhengene er helt fra begynnelsen av blitt kritisert og oppfattes som usikre deler av fagmiljøet ([Cervera R, 2011](#)).

“Bryst-implantat sykdom”/”Breast Implant Illness” er ikke godt definert og omfatter symptomer som [utmattelse](#), [ledd-](#) og [muskelsmerter](#), tørrhetsfølelse til slimhinner. Kunnskapsoppsummering har konkludert med at det ikke sikre holdepunkter for en relasjon til silikonholdige brystproteser ([Tervaert, C, 2017](#); [Kaplan J, 2021](#)). En postulert sykdomsårsak som det gjenstår å utforske nærmere er dannelse av biofilm omkring protesene ([Suh LJ, 2022](#)).

Fibromyalgi. Store studier viser ingen økt forekomst av fibromyalgi etter silikonproteser, men intensiverte smerter relatert til inngrepet kan påregnes.

Risiko for kreft. Nyere data tyder på at en sjelden type kreft, [anaplastisk storcelle lymfom \(BIA-ALCL\)](#), forekommer hyppigere etter implanterte bryster av silikon. Komplikasjonen rammer likevel svært få. Median tid før kreften ble påvist var 9 år ([Berlin E, 2018](#)).

Restylane og andre fyll-stoffer.

Restylane er mer lik kroppens egne stoffer enn silikon, men reaksjoner og bivirkninger er likevel ikke helt sjelden ([Lafaille P, 2010](#)). Det advares mot slike kosmetiske inngrep dersom en har en aktiv [systemisk bindevevssykdom](#) (Lupus, MCTD, myositt, Sjøgrens, systemisk sklerose), [vaskulitt-sykdom](#) eller annen aktiv [autoimmun sykdom](#) ([Bouille, 2015](#)).

Oppsummering

Inntil 2004 konkluderte alle, med unntak av en studie, med at det ikke var en assosiasjon mellom brystim-

plantater og systemiske bindevevssykdommer. Nyere og mer omfattende data tyder på en sammenheng mellom implantater og [Sjögrens syndrom](#), [systemisk sklerose](#), [revmatoid artritt](#) og [sarkoidose](#) i noen tilfeller. Tatt i betraktning at sykdomsforekomsten er lav, også blant de implanterte, frarådes ikke brystproteser generelt.

En kan ikke utelukke at silikon implantater vil øke risikoen for å aktivere allerede eksisterende [autoimmun sykdom](#) eller gi mer smerter ved [fibromyalgi](#). Forsiktighet anbefales dersom revmatisk sykdom foreligger eller en har kjent disposisjon for autoimmune sykdommer. Indikasjonen for må avveies mot potensiell risiko for økte plager fra en eksisterende revmatisk sykdom.

Litteratur

- [Hoa S, 2021](#)
- [Ahyeh B, 2021](#)
- [Kaplan J, 2021](#)
- [Coroneos CJ, 2019](#)
- [Watad A, 2018](#)
- [Lipwoth L 2011](#)

61.

SYSTEMISK LUPUS ERYTEMATOSUS (SLE) (REV 021)

Systemisk lupus erythematosus

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på systemisk lupus (SLE)

Unge kvinner angripes hyppigst.

Artritt i fingre, eksem, særlig med "sommerfugl"-utbredelse i ansiktet og slitenhet er vanlig.

Sykdommen varierer mellom mildt sykdomsforløp uten skader på inder organer hos noen, mens andre preges av skade på ledd, hud, blodceller, nervesystem, hjerte, lunger og nyrer.

Antinukleære antistoff (ANA) påvises alltid ved aktiv sykdom. Spesifikke undergrupper omfatter anti-DNA, anti-Sm, anti-c1q, SSA og SSB.

Urinprøve er obligatorisk for å vurdere tegn til nyre-manifestasjon.

Immunkomplekser i biopsi (hud, nyre) styrker diagnosen.

[Læringsmål REV 021](#). Ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdoms-manifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder SLE

Diagnosekoder ICD-10: [M32.8](#); [M32.1 SLE med organ-affeksjon \(N08.5* nyre; I32.8* perikarditt, J99.1* lunge\)](#)

Prosedrekoder: [6-minutter gangtest: FYFX05](#). Intravenøs infusjon: [WBG00](#). Behandling med beli-

mumab: L04AA26. Intravenøs infusjon med cytostatika: WBOC05. Behandling med cyklofosamid: L01AA01. EKG: [FPFE15](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#)

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen basert på

- Alopesi
- Orale ulcera
- Sommerfugl-eksantem
- Generalisert, utslett, subakutt kutant lupus-eksem
- Serositt (pleura, perikard)
- Artritt
- Nefritt (biopsi: nefritt klasse)
- Feber
- CNS-manifestasjoner
- Fotosensitivitet
- Raynauds fenomen
- Antistoff: ANA, DNA, Sm, SSA, andre og kombinasjoner.
- Antifosfolipid antistoff (lupus antikoagulant, kardioprotein- og beta2-glykoprotein)
- Tromboembolier, spontanaborter og dødfødsler

Sykdomsdebut (år)

Komorbiditet

Gjennomgått behandling

Hensikten med konsultasjonen

Definisjon

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en klassisk [autoimmun bindevevssykdom](#) der eget [immunsystem](#) blir for aktivt og ved en feil kan angripe nesten ethvert av kroppens egne organer. Sykdommen rammer oftest unge voksne kvinner og barn ([juvenil lupus](#)).

SLE, som er nærmere beskrevet her, skiller fra lupus-typer som hovedsakelig angriper huden. Også disse er nevnt nedenfor i dette kapitlet.

Symptomer på SLE kan være: [eksantem](#), [feber](#) og [artritt](#). Blodprøver viser vanligvis tegn til betydelige immunologiske forstyrrelser, og produksjonen av [auto-antistoffer](#) er særlig uttalt. Sykdomsforløpet varierer fra person til person og over tid. Selv om SLE er en potensielt alvorlig sykdom med statistisk økt dødelighet, er prognosen blitt mye bedre de siste årene. ([Fava A, 2019](#)).

Fordi SLE ofterammer fertile kvinner, er optimal oppfølging før og under [svangerskap](#) spesielt viktig. Aktiv sykdom og/eller sekundært [antifosfolipid syndrom](#) firedobler risikoen for spontanabort eller dødfødsel, men optimal håndtering har vist seg å redusere risikoen ([Skorpen AC, 2021](#)).

Historie

Begrepet lupus (ulv) føres tilbake til det 12. århundre og den italienske legen [Rogerius Frugard](#) som beskrev ulcererende sår på pasientenes ben (Thomas, Jr., Donald E. 2014 *The Lupus Encyclopedia*). Lupus-relasjon ved SLE har flere alternative forklaringer. En forbindelse til "lupus vulgaris" er mulig, der en tuberkuløs hudsykdom i ansiktet kan ligne sår etter ulvebitt. Forbindelse til SLE ble først beskrevet som

hudsykdom av [Pierre Louis Alphée Cazenave](#) i 1851. Definert som systemsykdom i 1872 av [Moritz Kaposi](#) som også beskrev sommerfugl-eksantemet ([Smith CD, 1988](#)). Kaposi beskrev også Kaposis sarkom som ikke er relatert til lupus.

Den moderne forståelsen av SLE startet med oppdagelsen av lupusceller (LE-celler) i 1948 av Hargraves, etterfulgt av påvisning av antinukleære antistoff (ANA) av Miescher i 1954 og identifisering av DNA som hovedmål for ANA av Seligman i 1957 ([Arnaud L, 2020](#)).

Historisk sett har en rekke behandlingsmetoder blitt forsøkt mot SLE, inkludert varme, ulike kjemiske substanser, radium (1900-1905) og til og med lysbehandling og ultrafiolette stråler (1905). Kinin ble introdusert i 1894, mens mer moderne behandlinger som glukokortikoider (1948-1952), klorokin (1951), cyklofosamid (1954), hydroksyklorokin (1956), azathioprin (1957) og mykofenolat mofetil (1980-årene) ble utviklet i andre halvdel av det 20. århundre.

En økende forståelse av sykdomsmekanismene bak SLE, kombinert med omfattende legemiddelstudier, har de siste tiårene ført til utvikling av nye og mer effektive behandlingsmetoder ([Arnaud L, 2020](#)).

Epidemiologi

SLE rammer kvinner omtrent ti ganger oftere enn menn. Sorte amerikanere er dobbelt så hyppig rammet sammenlignet med kaukasiere, og asiater har en ca. 30% økt risiko ([Somers EC, 2014](#)). De utsatte etniske gruppene har ofte tidligere sykdomsdebut og et mer alvorlig forløp ([Lim SS, Arthritis Rheum 2009](#)).

Kvinner i fertil alder, mellom 25 og 34 år, er mest utsatt. Hos 20-30% av pasientene oppstår SLE før voksen alder, oftest i tenårene. Sjeldne genetiske varianter kan føre til enda tidligere debut. SLE debuterer sjelden etter 50 års alder.

En norsk befolkningsstudie fra Oslo fant en årlig [insidens](#) på 3,0 per 100 000 og en [prevalens](#) på 51,8 per 100 000 ([Lerang K, 2012](#)). En senere dansk befolkningsstudie fant sammenlignbare data med insidens på 2,35 per 100.000 og prevalens 45,2 per 100.000 ([Hermansen M, 2016](#)).

Patogenese

Sykdomsårsaken til SLE er kompleks og involverer et samspill mellom genetiske, epigenetiske, hormonelle og immunopatologiske faktorer. Miljøfaktorer, som for eksempel infeksjoner, antas også å spille en rolle.

Dysregulering av Immunsystemet: Både det [innate](#) og [det adaptive immunsystemet](#) er involvert i SLE. Type-I interferon (IFN) spiller en viktig rolle i patogenesen ved å hyperaktivere gener som koder for pro-inflammatoriske molekyler ([Barrat FJ, 2019](#)). Det foreligger et tap av immunologisk toleranse for eget vev. Stimulert immunsystem produserer [antistoffer](#) rettet mot ulike nukleære proteiner/antigener.

Immunkomplekser og organskade: Antistoffene kan indusere dannelsen av immunkomplekser og disse bidrar til organskade via komplementsystemet. Ved aktiv SLE har pasienter ofte lavere verdier av komplement-faktorene C3 og C4.

Apoptose og autoantigener: Økt celle-død (apoptose) kan skje spontant eller utløst av miljøfaktorer. For eksempel UV-B stråler gi apoptose av keratinocytter som ved tilstedeværelse av anti-SSA (anti-Ro) antistoff fører til fotosensitivt utslett. Apoptose frigjør intracellulære autoantigener til ekstracellulært miljø. På denne måten kan autoimmunitet induseres.

Redusert evne til å fjerne [apoptotisk cellemateriale](#) fører til gjenkjennelse av autoantigener av autoreaktive celler ([Gatto M, 2013](#)). Mot slike antigener er det ikke utviklet immunologisk toleranse, noe som medfører produksjon av uhensiktsmessig store mengder pro-inflammatoriske cytokiner som kan indusere autoimmunitet. Auto-antistoffer ved SLE er rettet mot proteiner som eksponeres under apoptose. Sammenfattende, kan dysregulering av T-celler og hyperaktive B-celler ved SLE medføre produksjon av antistoffer (aDNA og andre) som er rettet mot kroppens egne strukturer. Behandlingsmessig er samspillet mellom T- og B-celler av stor interesse fordi hemming av ulike strukturer har vist seg effektivt ([Accapezzato O, 2023](#)).

Genetikk

Genetisk disposisjon er medvirkende årsaksforhold til SLE. Dette støttes av følgende observasjoner:



Systemisk lupus erythematosus (SLE) med lett sommerfugl-eksantem (begge kinn) hos et barn (Juvenil lupus). Illustrasjon: [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\)](#). CC BY-4.0

Økt konkordanse hos monozygote tvillinger: Monozygote tvillinger deler 100% av sitt DNA, og studier har vist en konkordanse på 20-40% for SLE hos disse tvillingene. Dette betyr at hvis en monozygot tvilling har SLE, er det 20-40% sannsynlighet for at den andre tvillingen også vil utvikle sykdommen.

Opphopning av SLE og auto-antistoffer hos førstegradsslektninger: Familiemedlemmer til personer med SLE har en 2-5% økt risiko for å utvikle sykdommen sammenlignet med normalbefolkningen. De har også en økt risiko for å ha auto-antistoffer, selv om de ikke har fullstendig SLE.

Forekomst av HLA-klasse II varianter: Personer med SLE har en høyere forekomst av genene som koder for HLA-klasse II variantene DR3 og DR15 sammenlignet med normalbefolkningen. HLA-molekyler spiller en viktig rolle i immunsystemets presentasjon av antigener til T-celler.

Medfødte komplement-mangler: Insidensen av SLE er økt hos personer med medfødte mangler i komplementsystemet, spesielt i den klassiske aktiveringsveien. Komplementsystemet er viktig for å fjerne apoptotisk materiale (døde celler). Mangler i dette systemet kan føre til en opphopning av apoptotisk materiale, som kan trigge en autoimmun respons.

Andre gendefekter: Genetisk interferonopati, mangel på prolidase og PKC δ er gendefekter som også kan forårsake SLE. Mutasjon i DNASE1L3 kan føre til ugunstig opphopning av DNA, noe som kan forårsake en tidlig og alvorlig form for SLE.

Disse observasjonene tyder på at genetiske faktorer spiller en viktig rolle i utviklingen av SLE. Forskjellige gendefekter kan føre til forskjellige sykdomsforløp, noe som indikerer at SLE ikke er en ensartet sykdom ([Rivas-Larrauri F, 2016](#)).

Symptomer

SLE kjennetegnes av individuelle, varierende sykdomsforløp. [Autoimmun](#) skade på [hud](#), [slimhinner](#), [ledd](#), indre organer, [blod](#)- og [nervesystem](#) skjer i ulik grad,. Denne skaden akkumuleres over tid og kan føre til organsvikt ([Dörner T, 2019](#)). Vanlige symptomer ved SLE er [fatigue](#), smerte, eksem, håravfall og muskel-skjelett symptomer som de vanligste plagene ved SLE.

Tidlige symptomer:

Påvirket allmenntilstand: [utmattelse/fatigue](#), [reduisert appetitt](#), [vekttap](#) og influensa-lignende [slapphet](#). Samtidig kan mer typiske sykdomstrekk ses ([Mok CC, 2014](#)):



Ung kvinne med alopeci og erythematøs hodebunn ved SLE. Illustrasjon tilpasset etter [Levy LL, Emer JJ – International journal of women's health \(2013\)](#). CC BY-NC 3.0 DEED.

- [Alopeci](#) (oftest flekkvis håravfall)
- [Artralgi](#) (ny-oppstått, ofte fingerledd).
- [Artritt](#) (ofte symmetrisk i små-ledd/fingre, som ved tidlig [revmatoid artritt \(RA\)](#)).
- [Eksem](#) i ansikt (sommerfugl-utbredelse).
- Fotosensitivitet (markert utslett av lys og sol-eksponering).
- [Munnsår](#).
- [Pleuritt](#) / pleurasmerter (smerter i thoraks ved dyp inspirasjon).
- [Raynauds fenomen](#)

Senere symptomer:

- [Avaskulære skjelettnekroser](#)
- [Cytopenier](#) (hemolytisk [anemi](#), [leukopeni](#) eller [trombocytopeni](#)).
- [Lungeblødning \(diffus alveolær\)](#).
- [Perikarditt og perikardvæske](#), ev med perikard-tamponade.
- [Nevropsykiatriske symptomer \(psykose, epileptiske kramper\)](#)
- [Pleuravæske](#).
- Tromboembolier ved [antifosfolipidantistoff syndrom \(APS\)](#) som kan foreligge hos mellom 7 og 15% ([Sayar Z, 2021](#)).

Utredning

Anamnesen bør være omfattende for å dekke alle aktuelle symptomer (se ovenfor). Tidlige symptomer (se ovenfor) kombinert med karakteristiske antistoff i serum (se nedenfor) er høyst suspekter på sykdommen, selv om klassifikasjonene for diagnosen ikke er oppfylt. Erfaring og studer viser at sykdommen utvikler seg gradvis. I noen tilfeller kan antistoff ha blitt påvist flere år før klinisk utbrudd. Sentralt i anamnesen står likevel klassifikasjonskriteriene (se nedenfor) som kan være et godt utgangspunkt. En kan kartlegge [utmattelse](#), [alopesi](#), [orale ulcera](#), sommerfugl-eksantem, generalisert utslett, subakutt kutant lupus-eksem, serositt ([pleura](#), [perikard](#)), [artritt](#), [nefritt](#) (biopsi: nefritt klasse), [feber](#), [CNS-manifestasjoner](#), fotosensitivitet, [Raynauds fenomen](#), [antistoff-profil](#): ANA, DNA, Sm, SSA, andre og kombinasjoner, [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta2-glykoprotein) og [tromboembolier](#), [spontanaborter og dødfødsler](#).

Klinisk gjøres en generell undersøkelse som omfatter hjerte, lunger, blodtrykk, hår, hud, ledd og nevrologisk vurdering ved aktuelle symptomer.

Laboratorieprøver. Rutineprøve kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, IgG, glukose, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, CK, albumin, samt [antistoff](#) (se mer nedenfor) ANA, anti-DNA, komplement C3, C4 og urin stiks. Antistoff-utredning: se nedenfor.

-[Anemier](#) vanlig og oftest multifaktoriell. Kan forårsakes av jernmangel, inflammasjon, hemolyse og erythropoietin-mangel (nyreaffeksjon). Følgende tyder på hemolyse: økt bilirubin, retikulocytter og LD, samt nedsatt haptoglobin. Direkte Coombs påviser antistoffer på celleoverflaten.

-[Leukopeni](#) kan opptre som isolert lymfocytopeni og/eller granulocytopeni (aktivitetstegn).

-[Trombocytopeni](#) ($< 100.000 \times 10^9/L$): Cellene produseres av megakaryocytter, og produksjonen påvirkes av trombopoietin. Levetiden er omkring 10 dager, og destruksjonen skjer hovedsakelig i milt og lever. Trombocytopeni ved SLE er vanlig, opp til 40%, men blødning er en sjeldenhet. Der er to typer trombocytopeni; En som følger sykdomsaktiviteten og ofte vil kreve avansert behandling. Den andre typen er moderat, og det er ofte ikke behov for behandling. Blant personer med trombocytopeni av ukjent årsak, utvikler ca. 2% systemisk lupus ([Pamuk ON, 2023](#)). Ved SLE og trombocytopeni skal man også være oppmerksom på bakenforliggende årsaker som stuvningsmilt, disseminert intravaskulær koagulasjon (ved infeksjon), hemolytisk uremisk syndrom, megaloblast-anemi, medikamenter, [trombotisk-trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#) og Evans syndrom (trombocytopeni og autoimmun hemolytisk anemi).

-[Senkningsreaksjon \(SR\)](#): forhøyet hos 90 % ved aktiv sykdom.

-[Polyklonal hyper-gammaglobulinemi](#) påvist ved serum elektroforese. Høyt nivå av gammaglobulinemi korrelerer med SR, men ikke med CRP.

-[C-reaktivt protein \(CRP\)](#): oftest normal hvis ikke infeksjon. SLE-relatert aktiv perifer artritt eller serositt (pleuritt eller perikarditt) kan likevel øke SR.

-[Komplement](#) kan være redusert (CH50, C3 og C4) med økte mengder splittprodukter (C3d og c-aktiveringsprodukt) og TCC (terminalt komplement kompleks)

[Immunologiske undersøkelser](#)

-[ANA](#) er påvisbar hos over 90 % (høy sensitivitet), men sees ved en rekke andre tilstander og blant friske (lav spesifisitet).

-[Anti-ds \(nativt\) DNA](#): Immun-fluorescens/Critidia lucillae test meget spesifikk for SLE, men sensitiviteten er uakseptabel. lav (20 %). ELISA påvisning mindre spesifikt. Positiv hos 45 %. Anti-ds DNA negative har sjelden nyreaffeksjon.

-[Andre antistoffer](#) ved SLE: anti-Sm (Smith) (sensitivitet 10 %, men høy spesifisitet). anti-ss (denaturert) DNA. anti-RNP (vurder også [MCTD](#)). anti-SSA/SSB (vurder subakutt kutan lupus og [Sjögrens syndrom](#)). [Revmatoide Faktorer \(RF\)](#): Hvis også positiv [anti-CCP](#) vurder "rhupus" (overlapp mot RA). Antikromatin antistoffer er et samlenavn for anti-nukleosom, anti-ds DNA og anti-histon antistoffer

-[Antifosfolipid antistoffer](#) (30%) (Lupus antikoagulant, Anti-kardiolipin, anti-(beta-2-glykoprotein): Vurder om antifosfolipid syndrom (APLS) foreligger (tromboembolier eller spontanaborter). Mellom 25 og

50% med utslag i antistoffene utvikler [antifosfolipid antistoffsyndrom \(APS\)](#) med tromboemboli og/eller svangerskapskomplikasjoner ([Sayar Z, 2021](#)).

- Tommelfingerregel: “Jo flere ANA subtyper, desto mer sannsynlig foreligger SLE”.

Bilddiagnostikk

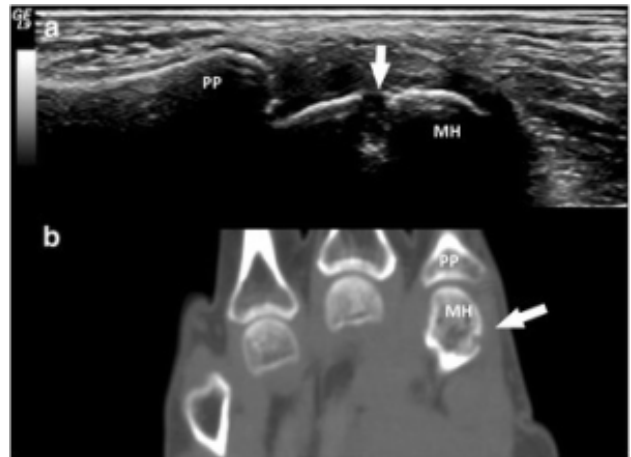
-**Ledd, skjelett og sener:** Ultralyd, MR, røntgen eller CT

-**Lunger:** Røntgen eller CT

-**Hjertet:** Ultralyd/ekkokardiografi, MR

-**Muskulatur:** MR (lårmuskler)

- Vennligst les generelt om [bilddiagnostikk ved bindevevssykdommer i eget kapittel](#)



Artritt ved SLE med overgang mot [revmatoid artritt](#) (Rhusus). [Ultralyd](#) (a) og [MR](#) (b) viser usur. Illustrasjon: [Piga M, Arthritis Res Therapy, 2016.CC BY-4.0](#)

Kliniske sykdomsmanifestasjoner

Hud og hår

[Alopeci](#) med flekkvis hårfall (alopecia areata) eller diffust hårtap til sammen hos 27-64%. Alopeci inngår i klassifikasjonskriteriene ([Forouzan P, 2020](#)).

Eksantem ses initialt hos 20-25%, i løpet av sykdommen hos 70% ([Sontheimer RD 1996](#)). Akutt og subakutt hud-lupus, samt diskoid lupus omfattes av klassifikasjonskriteriene. Sommerfugl-eksantem «Butterfly-rash» hos 10-50%, Soleksem 40% (særlig ved SSA/SSB antistoff i høye titere), purpura 15%, diskoid lupus 10-12%, Urticaria 8%, **Andre typer dermatitt** (bulløse former, urtikariell vaskulitt, papulonodulær form, erythema annulare) ([Stull C, 2023](#)).

SLE-varianter med dominerende hudmanifestasjoner (kutan LE)

Det er uklart om de forskjellige variantene av kutan lupus representerer egne sykdommer eller subgrupper av SLE.

Sollys antas å være en viktig årsaksfaktor for de fleste variantene. Det er viktig å være klar over at sollys kan utløse lesjoner hos personer som ikke rapporterer fotosensitivitet.

Røyking er en annen viktig årsaksfaktor. Andelen røykere er høyere blant pasienter med kutan lupus enn i befolkningen generelt. Hos pasienter som røyker, vil 40 % respondere på behandling med [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#), sammenlignet med over 90 % av ikke-røykere. En mulig forklaring er at nikotin hemmer lysosomal akkumulering av hydroksyklorokin, og dermed hindrer virkningen av legemiddelet.

Diskoid Lupus Erythematosus (DLE): Kun hudaffeksjon uten tegn til andre organmanifestasjoner.

-Chilblain LE: DLE-liknende plakk på dorsale og laterale deler av hender, føtter, ører, nese, albu eller knær. Noduli. Hypergammaglobulinemi og revmatoide faktorer kan påvises hos noen. Debuterer gjerne i kuldeperioder. Ved lokalisasjon til fotsålene er det en risiko for nekroser. Ved opptreden av Chilblain lupus som eneste manifestasjon, er risikoen for å utvikle SLE omkring 18 % ([Whitman PA, 2020](#)).

-LE profundus: Lupus [pannikulitt](#) som er en variant av Kutan LE. Noduli. Ofte DLE.



Chilblain lupus med eksantem og sår på fingre hos en 13 år gammel jente med lupus. Debut med rødlige, hovne hudlesjoner på pekefinger, etter hvert på andre fingre, håndflater og føtter. Illustrasjon: [Bansal S, Goel A – Indian dermatology online journal \(2014\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

-Hypertrofisk LE: Indurerte og hyperkeratotiske plakk. Ofte samtidig DLE.

-Kronisk granulomatøs sykdom: Hereditær, residiverende infeksjoner.

-Neonatal SLE: Svært mange har dermatitt. Mor med [SSA/B \(Ro/La\) antistoff](#) i høye titere. (Vennligst se mer nedenfor under Svangerskap).

-SCLE (Subakutt Kutan LE)

SCLE er en autoimmun sykdom som rammer huden og kan gi symptomer som tørrhet i slimhinner (sicca-symptomer) og følsomhet for sollys (fotosensitivitet). Den rammer oftest kaukasiske kvinner i 50-årsalderen. SSA/B-antistoff som ved [Sjøgrens syndrom](#).

Symptomer. Hudforandringer er viktigste symptom.

Eksemet starter ofte med små, røde og lett skjellende makula som utvikler seg til enten [psoriasis](#)-lignende eller runde former. Utslettet forekommer vanligvis på lysutsatte områder som hals, nakke, bryst, overarmer og i mindre grad ansikt. Kantene er ofte røde og kan noen ganger ha skorper. Det kan ha sentral hypopigmentering (fargeavsvekkelse).

Undersøkelser kan vise forhøyet senkningsreaksjon (SR), [leukopeni](#) og i sjeldne tilfeller affeksjon av indre organer.

Antistoff: ANA (antinukleære antistoffer) hos 75-80% av pasientene. Anti-SSA (Ro) hos 40-100%, som også er assosiert med [Sjøgrens syndrom](#). Anti-SSB (La) hos 12-42%. Revматоide faktorer (RF) hos 33% ([Jore S, 1997](#)).

Histopatologiske forandringer ligner diskoid lupus, men uten hyperkeratose (fortykkelse av det ytterste hudlaget) eller follikulær plugging (tilstopping av hårsekker).

Hudbiopsi (stansbiopsi): til Immunfluorescens undersøkelse: Hvis biopsi er tatt fra lys-eksponert område er den positiv (nedslag av Ig og komplement i den dermo-epiteliale overgangssonen) hos 90%, men mange falske positive. Tatt fra ikke-soleksponert område (Lupus band test) er testen mindre sensitiv, men mer spesifikk for diagnosen SLE. Ved Diskoid lupus (DLE) påvises ikke nedslag i uaffisert hud.

Behandling: [hydroksyklorokin](#) og solbeskyttelse ([Jore S, 1997](#)).



Subakutt kutan lupus hos kvinne. Lesjonene begynner ofte som små plakk eller papler og brer seg utover. Annulær, polycyklisk eller psoriasiforme, ikke arr-dannende, men kan etterlate pigmentforandringer. Typisk på soleksponerte områder utenom ansikt og hodebunn. Illustrasjon: [Grönhagen CM, Nyberg E – Indian dermatology online journal \(2014\).CC BY-NC-SA 3.0](#)

Slimhinner

[Ulcera i munn](#) (foto ovenfor) og slimhinner. [Orale sår](#) inngår i klassifikasjonskriteriene. De er ofte små, runde sår og kan være smertefulle. Tunge og svelg kan også rammes. Sekundært [Sjögrens syndrom](#) medfører daglig tørrhet i øyne og munn, oftest etter flere års sykdomsforløp.

[Bevegelsesapparatet](#) (von Vugt RM, 1998; di Metteo A, 2018)

[Artralgi](#) oppstår hos nesten alle (95%) og ca. 50% debuterer med muskel-skjelett symptomer.

- Non-erosiv [artritt](#) og tenosynovitt hos noen. Artritt inngår i klassifikasjonskriteriene.
- [Erosiv polyartritt](#) (“Rhus-artritt”) sjelden. Ofte [anti-CCP antistoff](#).
- [Jaccoud deformiteter](#) i føtter/hender (likner [RA](#)) hos 10 %. Svekket sene-apparat med til dels betydelige feilstillinger i fingre, ankler og føtter, men fravær av usurerende skjelettskader ved bildediagnostikk.
- [Aseptisk bennekrose](#) (hofter, skuldre) hos 4-30%
 - Kan også ses sekundært til høye doser [kortikosteroider](#)
- [Tenosynovitt](#)
- Subklinisk [myositt](#) kan ses hos 15%, myalgi hos de fleste av disse og i alt hos nær 80%. Lett forøkelse av kreatin kinase (CK) i blodet kan ses.



Orale sår i ganen er den mest spesifikke lokaliseringen ved oral SLE. Illustrasjon: [Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P – Autoimmune diseases \(2012\). CC BY-3.0](#)

Pulmonale manifestasjoner

En kan dele lungemanifestasjonene ved systemisk lupus i åtte tilstander ([Shin JIL, 2022](#)).

1. [Pleuraaffeksjon](#) med eller uten væske (55 %)
2. Pleuravæske
3. Akutt pneumonitt (ikke infeksjon)
4. Kronisk diffus [interstitiell lungesykdom](#) (sjelden)
5. [Pulmonal hypertensjon](#) (sjelden)
6. [Pulmonal hemoragi](#) (diffus, alveolær lungeblødning)
7. «Shrinking lung syndrome» (foto ovenfor: diafragmadysfunksjon med høystand av diafragma).
8. [Lungeemboli](#) (ved sekundært [antifosfolipid syndrom](#))

Kardiovaskulære sykdommer ved SLE

Kardiovaskulære komplikasjoner er mer vanlig ved SLE enn i befolkningen ellers. Fokus på disse er derfor viktig for å redusere mortaliteten ytterligere ([Frostegård J, 2023](#)).

- [Perikarditt](#) (klinisk 29 %, ved EKKO 37 %, ved autopsi 66 %).
- Tachykardi uten feber (vanlig). Vanligvis ellers normale funn ved [hjernteundersøkelse](#), men endokarditt må utelukkes. Vanligst er sinus-tachykardi (opptil 50% av pasientene), atrieflimmer og ekstraslag og at forekomsten korrelerer med sykdomsaktivitet i myokard ([Teixeira, R.A. 2014](#)). Maligne ventrikulære arytmier ses imidlertid sjeldent ved SLE.
- [Kardiomyopati](#).
- [Endokarditt](#) (Libman-Sachs 13-65 %, bakteriell 2 %).
- [Myokardinfarkt](#) kan forekomme i tidlig sykdomsfase og påvises ved [EKG](#), samt stigning av CK-MB og cTnl (Troponin som er spesifikt for myokardskade).
- [Myokarditt](#) (ved EKKO 2 %).
- [Koronar arteritt](#) (8 %, høy mortalitet)
- [Pulmonal hypertensjon](#) (økt trykk i høyre atrium og lungearterien): 4% ved SLE, referanse: [Parabu A, 2009](#))



Pleuraaffeksjon med eller uten væske (55 %) Akutt pneumonitt (ikke infeksjon) Kronisk diffus interstitiell lungesykdom (sjelden) Pulmonal hypertensjon (sjelden) Pulmonal hemoragi (diffus, alveolær lungeblødning) «Shrinking lung syndrome» (foto ovenfor: diafragmadysfunksjon med høystand av diafragma). Illustrasjon: [Guleria VS, Singh PK, Saxena P, Subramanian S – Lung India : official organ of Indian Chest Society \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Personer med SLE har en 5 til 50 ganger høyere risiko for myokardinfarkt sammenlignet med normalbefolkningen. Mange pasienter med SLE kan ha plakkdannelse i koronarkar før de får hjerteinfarkt. Ultralyd av carotis- og femoralis-arteriene kan diagnostisere plakk og økt intima-media fortykkelse, som er risikofaktorer for aterosklerose sykdom. Årsaker til økt risiko for aterosklerose er bl.a. [dyslipidemi](#) og hypertensjon og insulinresistens sekundært til [nyresykdom](#) ([Njeves CEF, 2016](#)).

Renale manifestasjoner

Av alle SLE-pasienter har 16 % nefritt ved sykdomsdebut. Komplikasjonen utvikles oftest innen de tre første sykdomsårene. Klinisk vil 40-70 % ha nyre-affeksjon i forløpet ([Mahajen A, 2020](#)).

[Nyre-manifestasjonene](#) er i første rekke glomerulonefritt med histologisk immunkompleksnedslag. Glomerulonefritt medfører progredierende irreversibelt nefrontap og må påvises tidligst mulig for å oppnå

best best behandlingsrespons. Nyresykdom kartlegges anamnestisk, klinisk, ved prøver fra urin, blod og ved behov også fra vev (nyre-biopsi). Pasienter med Lupus-nefritt har statistisk sett mindre utslett, artritt og [Raynauds-fenomener](#), men oftere [alopesi](#) og [orale ulcera](#). Proteinuri (>0,5g/L) og biopsi-funn (nefritt klasse III/IV og klasse II/V) inngår i klassifikasjonskriteriene.

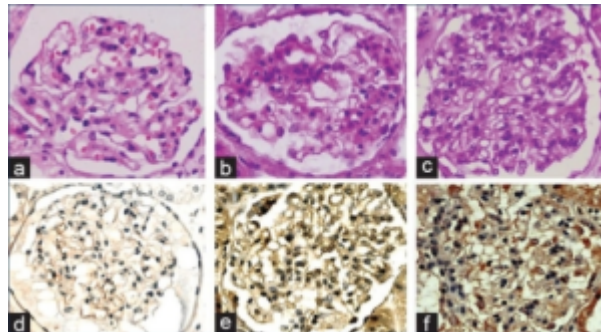
-**Diagnosen Lupus-nefritt** baseres på proteinuri (> 0,5 g i spot urin, høy protein/kreatinin ratio eller > 3+ ved stiks), urin mikro med cellesylindre (røde blodlegemer, hyaline, kornede eller blandede) og hematuri (> 5 per synsfelt) eller dysmorfe erythrocytter (skyldes konsentrasjon i tubuli), nedsatt GFR og [hypertensjon](#). Nesten 100 % har proteinuri, hvorav 45-65% har [nefrotisk syndrom](#). Mikroskopisk hematuri kan påvises hos 80% ([Norby GE, 2010](#)).

-**Klinisk** domineres Lupus-nefritt av proteinuri og [nefrotisk syndrom](#). Nefrotisk syndrom kan kompliseres med akselerert aterosklerose, venøs trombose og trombose av vena cava. Anti-trombin skilles ut sammen med albumin slik at proteinuri gir økt risiko for venøse tromboser. Tap av immunglobuliner ved proteinuri kan gi økt infeksjonsrisiko. Typen og graden av nyre-affeksjonen bør oftest bestemmes histologisk ved nyre-biopsi. Behandlingen er et race mot nefrontap. [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) bør ikke brukes ved nefrotisk syndrom.

-**Akutt nyresvikt** ved SLE er ofte relatert til mikrotromber i renale kapillærer ved [TTP / HUS](#), trombose i nyrearterier og vener ved samtidig [antifosfolipid antistoff syndrom](#) (sekundært ApLs) eller akutt interstitiell nefritt med immunkomplekser langs den tubulære basalmembranen ([Joseph RE, 2001](#))

-**Funn ved nyrebiopsi.** Ved autopsi eller ved elektronmikroskopi har omtrent alle forandringer i glomeruli.

Det hyppigste funnet er [hyper-cellularitet](#) (fra celler i glomeruli som endotel, epitel og mesangiale celler). Wire-loop ytrer seg som [eosinofil fortykkelse](#) av glomerulus basalmembran. [Halvmånedannelse](#) er synonymt med ekstrakapillær proliferasjon. Cellene kommer fra det parietale epitel av Bowmans kapsel. [Fibrinoid](#) er et ekstracellulært inflammatorisk eksudat (fibrin, serumproteiner, immunaggregater og ekstracellulære matriksproteiner som for eksempel fibronektin). [Nekrose](#) er neutrofile infiltrater med karyorrhexis (fragmenter av cellekjerne), fibrin eksudater og diskontinuiteter i basalmembranen. [Hematoksylinlegemer](#) er dannet av degenerert materiale fra cellekjerne. Sees hos bare 25 %, men er diagnostisk for SLE. Ved nyrebiopsi bør det skilles mellom [aktive lesjoner](#) (glomerulær celleproliferasjon, leukocyt-eksudasjon, fibrinoid nekrose, hyalin avleiring, cellulære halvmåner og interstitiell inflammasjon). [Kroniske forandringer](#) (glomerulær sklerose, fibrose halvmåner, tubulær atrofi og interstitiell fibrose).



Glomerulus ved lupus nefritt: a+ d er normal kontroll. b+e er klasse III, c+ f er klasse IV. Biopsi-materiale d, e og f er behandlet med immunhistokjemi i form av proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Illustrasjon: [Bollain-Y-Goytia JJ, González-Castañeda M, Torres-Del-Muro F, Daza-Benitez L, Zapata-Benavides P, Rodríguez-Padilla C, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R – Indian journal of nephrology \(2011\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Ved nyrebiopsi bør følgende has i mente:

- **Aktivitetsgrad:** Viser biopsien mindre grad av aktive lesjoner, men samtidig akutt tubulo-interstitiell nefritt, må andre årsaker til nyresvikt enn SLE undersøkes.
- **Prognose:** Dårligst nyreprognose foreligger ved kroniske lesjoner.
- **Interpretasjon av funn:** Funnene må tolkes i lys av hvor mange glomeruli som er funnet. For eksempel:
 - Ved 10 glomeruli er det en 35% sjans for å ikke finne affiserte glomeruli, forutsatt at 10% av alle er angrepet.
 - Ved 20 glomeruli reduseres sjansen til 12% for å miste fokale forandringer.
- **Tubulus dysfunksjon:** Mange nefrittpasienter har både proksimal og distal tubulus dysfunksjon.
- **Segmentale vs. fokale forandringer:**
 - Segmentale forandringer: Bare en del av glomerulus er affisert, og ikke alle glomeruli har forandringer.
 - Fokal nefritt: Mindre enn 50% av glomeruli er affisert.
 - Diffus nefritt: >50% av glomeruli er angrepne.
- **Hematoksylin-legemer:** Dannet av degenerert materiale fra cellekjernen. Sees hos bare 25%, men er diagnostisk for SLE.
- **Immunhistokjemiske undersøkelser:** Nedslag av flere typer immunglobuliner, C3 og C3 er typisk for LN inntil det motsatte er bevist.
- **Overvåking etter biopsi:** Pasienten overvåkes i 24 timer på grunn av blødningsfare.
 - Transistent hematuri: Sees hos 60-80%.
 - Blødninger: Ca. 2%, hvorav mindre enn 50% trenger inngrep for å stanse blødning.

Klassifisering av nefritt (International society of nephrology (2003))

Histologisk klassifisering	Histologiske funn	Kliniske kjennetegn
Klasse I	Minimal mesangial LN. Det sees normale glomeruli ved lysmikroskopi med mesangiale (mesangial-cellene er karenes støtteceller) depoter ved immunfluorescens	Minimale, ikke indikasjon for biopsi
Klasse II	Mesangial proliferative LN. Mesangial hypercellularitet.	Hematuri, lavgradig proteinuri; nyresvikt, nefrotisk syndrom er uventet
Klasse III	Fokal LN. Rammer <50% av glomeruli. Celleproliferasjon, lymfocytinfiltrater, halvmåner.	Hematuri, proteinuri, nyresvikt. Nefrotisk syndrom er ikke uvanlig.
Klasse IV	Diffus LN. Rammer >50% av glomeruli.	Hematuri, proteinuri, nyresvikt. Nefrotisk syndrom er ikke uvanlig.
Klasse V	Membranøs LN. Gir ofte nefrotisk syndrom. Hematuri sjelden. Evt. hypertensjon. Behandles ofte med ciclosporin A. Man ser ofte kombinasjon av klasse V og III, samt klasse V og IV.	Proteinuri, ofte nefrotisk syndrom; Hematuri forekommer. Nyresvikt er uvanlig. hematuri mulig; Vanligvis ikke nyresvikt
Klasse VI	Avansert sklerotisk LN. 90% eller flere av glomeruli er skleroserte.	Nyresvikt. Proteinuri og hematuri er vanligvis tilstede.

[Weening JJ. J Am Soc Nephrol 2004.](#) [Almaani S, Meara A, 2017](#)

Retikuloendoteliale manifestasjoner: [Lymfadenopati](#) (50 %). Ved påfallende ømme, vedvarende lymfeknuter på halsen bør en vurdere om [Kikuchi Fujimoto sykdom](#) (og differensialdiagnoser) foreligger samtidig med systemisk lupus. [Splénomegali](#) (15-20 %). Thymom.

Cytopeni: Cytopenier (se mer under laboratorieprøver ovenfor). Inngår i klassifikasjonskriteriene.

Vaskulært: [Kutan vaskulitt](#) på fingre (pulpa/neglesenger) og albuer. [Raynauds fenomen](#) (5-26 %, særlig ved anti-RNP positivitet). Residiverende tromboflebitt. Arterielle/venøse [tromboser](#) ([antifosfolipid anti-stoff](#))

Gastrointestinale manifestasjoner: Peritonitt. Pankreatitt. Lupoid hepatitt. Vanligste årsaker til forhøyde leverenzymmer ved SLE er imidlertid medikamenter som [azathioprin](#) og [NSAIDs](#) ([Frittoli RB, 2021](#)).

Øyet: Retinaforandringer vanlige (eksudater og blødninger). Akutt sentralvene / [arterietrombose](#).

Neurologisk: meningeal, cerebellar, spinal, perifer, cerebral, alle typer. Sekundær CNS: uremi, [hypertensjon](#), [infeksjon](#), [koagulopati](#), [kortikosteroider](#) og andre medikamenter ([Sarwar S, 2021](#)).

-Perifere nervesystem: Akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikulitt ([Guillain-Barre syndrom](#)),

autonome tilstander, mononeuropati singel-/multipleks, myastenia gravis, nevropati, pleksus sykdom, [polyneuropati](#).

-Nevropsykiatrisk lupus: Manifestasjonene er ikke spesifikke for SLE og har ofte en annen årsak. Data tyder på at bare ca. 30% skyldes lupus ([Hanly JG, 2020](#)). Nevropsykiatrisk lupus opptrer oftest tidlig i sykdomsforløpet, samtidig med andre tydelige manifestasjoner og karakteristiske antistoff i blodet. Nevropsykiatrisk (fordeling: Over 50% har [hodepine](#) 24%. Vaskulær sykdom 15%. "Mood disorders" 17%. Kognitive utfall 11% (sannsynligvis høyere). [Kramper](#) 8%, [angst](#) 4%, [akutt konfusjon](#) 4%). [Psykiatrisk](#) (alle typer). [Psykoser](#) forekommer hos 2-8% av pasientene og er da ofte debutsymptom. De fleste går i full remisjon. Hos de med [psykose](#) utvikles dette oftest (hos > 80%) i løpet av første sykdomsår. Anti-ribosom antistoff er en markør for nevropsykiatrisk SLE, men den er ikke spesifikk eller sensitiv ([Deijins SJ, 2020](#)). Patologisk foreligger som oftest mikro-tromboser (hos 37-55 %), [cerebrale insulter](#) eller [vaskulitt](#). Blandingsformer er vanligst. ACR har definert nevropsykiatrisk lupus til å omfatte 19 ulike manifestasjoner ([ACR, 1999](#)).

-Aseptisk meningitt, [cerebrovaskulær sykdom](#), [demyeliniserende syndrom](#), [hodepine](#) (inkludert migrene og benign intrakranial hypertensjon), bevegelses sykdom (chorea), myelopati, [krampe-tilstander](#), [akutt forvirring](#), [angstlidelser](#), [kognitiv dysfunksjon](#), [depresjonstilstander](#), [psykose](#). [Posterior reversible encefalopati syndrom](#).

-Posterior reversible encefalopati syndrom, PRES: Hodepine, synsforstyrrelser, kramper, forvirring, Høyt blodtrykk, Cerebrale MR-funn.

-Ved [apopleksi](#) er 90% iskemiske og bare 10% hemoragiske.

-Transvers myelitt (MR-bilde ovenfor) er en svært alvorlig komplikasjon som raskt medfører pareser og paraplegi.

-Devics syndrom består av opticus-nevritt og transvers myelitt.

-Sinusvenetrombose medfører: Hodepine, papilleødem, fokale nevrologiske symptomer, evt. epilepsi. Diagnosen stilles ved cerebral MR kombinert med venøs MR-angiografi. Man bør i slike tilfeller utelukke andre årsaker til trombose som mangel på protein C, protein S og antitrombin III, aktivert protein C resistens, antifosfolipid syndrom, bruk av orale prevensjonsmidler og hyper-homocysteinemi ([Sanna. J 2008](#)).

-Utredning av CNS manifestasjon: EEG patologisk hos nesten 80 % av pasienter med sentralnervøs SLE.



MR. Transvers myelitt ved SLE. 65 år gammel kvinne med "late-onset SLE". Progressivt tap av muskelkraft i underekstremiteter, manglende kontroll over urin- og avføring og parestesier. MR med økt gadolinium-opptak i thoracal ryggmarg. Blodprøver med lymfopeni, dna og lupus antikoagulant-antistoff. Illustrasjon: [Almoallim H, Bukhari M, Alwafi L, Wali G – Annals of Saudi medicine \(2009 Mar-Apr\). CC BY-2.0](#).

Ellers utredes det med SPECT (dynamisk hjerne-scintigrafi), MR-undersøkelser, eventuelt MR-angiografi, Doppler-undersøkelse av halskar og PET/CT av hjerne og ryggmarg. Analyse av spinalvæske og nevro-psykologisk testing. Utredning av differensialdiagnoser som andre former for [autoimmun encefalitt](#) og [primær CNS-vaskulitt](#). Ved affeksjon av CNS foreligger oftest aktiv SLE sykdom. Mange pasienter har auto-antistoffer som [fosfolipid antistoffer](#) (kardiolipin, beta-2-glykoprotein og Lupus antikoagulant) og anti-ribosomalt P.

Fatigue: Et betydelig problem ved SLE er fatigue som noe forenklet kan forstås som en blanding av utmatelse og tretthet. Graden av [fatigue](#) er ikke korrelert til sykdomsaktivitet, men kan ha delvis sammenheng med smerte, depresjon og psykososiale forhold. Mellom 67 og 90% av pasientene angripes ([Kawka L, 2021](#)). Fatigue defineres ikke som CNS-manifestasjon ved SLE.

Medikament-indusert SLE

Det er rapportert mer enn 100 ulike medikamenter som kan utløse medikament-utløst lupus. Sterkes assosiasjon har prokaninamid (IC₀₂₅ 7,48) og hydralasin (IC_{0,25} 6,63), men disse er sjelden i bruk. Aesculus ekstrakt (IC₀₂₅ 4,60) er et ekstrakt fra hestekastanje som i naturmedisin brukes mot ulike revmatiske symptomer, åreknuter og væskeoverskudd ([Methlie CB, 2009](#)). Andre utløsende medikamenter er minocyklin, ethosuximid, kinidin, infliksimab, tocainid, acebutol og cortikotropin ([Arnud L, 2018](#)).

Ofte foreligger kutane lesjoner (kutan vaskulitt 10 %), mens alvorlige organmanifestasjoner er sjelden. Polyartralg eller artritt ses hos nesten alle, Minocyklin-indusert lupus er et eksempel som sees i forbindelse med tetrasyklinbehandling av akutt acne vulgaris. Ofte påvises forhøyde leverenzymmer, ANA hos 80 %, Histon-antistoff regnes som relativt typisk, ds DNA 16 %, pANCA (ikke PR3 eller MPO-ANCA) 65 %, hyper-gammaglobulinemi 60 %. Remisjon etter seponering er hovedregelen, men kan to måneder.



Medikamentutløst lupus (TNF-hemmer) hos en 70 år gammel kvinne. Bedring etter en måned etter seponering og lav dose kortikosteroid. Illustrasjon: [Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G – Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG \(2012\). CC BY 2,5](#)

Diagnose

Å stille diagnosen SLE i et tidlig stadium kan være vanskelig. Dette skyldes at symptomene varierer mye fra person til person, og at de autoimmune prosessene starter før de kliniske manifestasjonene blir synlige.

Noen pasienter får først generelle symptomer, mens andre starter med symptomer fra bare ett organ, for eksempel isolert [trombocytopeni](#). En tredje gruppe debuterer med [multiorgan-sykdom](#).

Det finnes ingen *diagnostiske* kriterier for SLE (bare klassifikasjonskriterier). Diagnosen stilles på grunnlag av pasientens sykehistorie, påvisning av [auto-antistoffer](#) og eventuelle biopsier. Det er viktig å huske at klassifikasjonskriteriene for SLE først og fremst er konstruert for bruk i forskning. Ved SLE vil ofte klassifikasjonskriteriene først være oppfylt en stund etter sykdomsstart.

Det er all grunn til å mistenke SLE hvis en pasient debuterer med manifestasjoner som nefritt (nyrebetennelse) i kombinasjon med anti-dsDNA-antistoffer, eller med isolert [trombocytopeni](#) og positiv [ANA \(anti-nukleært antistoff\)](#).

Klassifikasjonskriterier

2019 EULAR/ACR klassifikasjons-kriterier ([Aringer M, 2019](#))

1. **Alle skal ha ANA i blodprøve) med titer-utslag på minst 80.**
2. **Total-score på minst 10 kreves for SLE, kalkuler nedenfor:**

Manifestasjoner**Nefritt (nyrebetennelse)** **Score**

Klasse III/IV (alvorlig nefritt)	10
Klasse II/V	8
Proteinuri >0,5g/d	4

Antistoff:

Sm eller Ds-DNA	6
-----------------	---

Serositt

Perikarditt (Akutt)	6
Perikardvæske / Pleuravæske økt	5

Hud og slimhinner

Akutt kutan lupus (ACLE)	6
Subakutt kutan eller diskoid lupus	4
Orale sår	2
Alopesi (uten arr)	2

CNS (Sentralnervesystemet)

Epilepsi-lignende kramper	5
Psykose	3
Delir (forstyrret bevissthet)	2

Ledd

Artritt	6
---------	---

Blodprøver

Hemolyse	4
Trombocytopeni	4
Leukopeni	3
Komplement C3 og C4 lave	4
Komplement C3 <u>eller</u> C4 lave	3

Annet

Uforklart feber	2
-----------------	---

Mål for sykdomsaktivitet og -skade

Sykdomsaktivitet

[SLEDAI 2k](#) (SLEDAI 2000) er mest brukt, men finnes i flere versjoner. Den er praktisk og tar ca. 10 min å fullføre. Svakheter er at den ikke inkluderer forverring innen hvert organsystem eller generell bedring og forverring. Maksimal score er 105, men verdier over 20 er sjelden. ([Gladmann DD, 2002](#))

Andre skåringssystemer for sykdomsaktivitet er SLAM, SELENA, BILAG og CLASI ([Mikdashy J, 2015](#)).

Sykdomsskade

[SLICC](#) er desidert mest brukt og ble publisert i 1996 ([Gladman D, 1996](#)). SLICC måler permanent, irreversibel skade som har vart i minst 6 måneder (med unntak av myokardinfarkt og slag som registreres uten latenstid).

Differensialdiagnoser

- [Artritt](#): [RA](#), [psoriasis-artritt](#), Udifferensiert polyartritt
- [Antifosfolipid syndrom](#)
- [Bennekroser](#): [kortikosteroider](#)
- CNS: tumor, [infeksjon](#), [iskemi/tromboemboli](#), [posterior reversible encephalopathy syndrome \(PRES\)](#). [Primær CNS vaskulitt](#). Andre former for [autoimmun encefalopati](#).
- [Cytopeni](#): medikament-indusert, sykdom i benmarg (alle tre celle-rekker)
- [Degos syndrom](#) (hud-forandringer og [tromboembolisk sykdom](#) i små og mellomstore kar.
- Evans syndrom (varme-autoimmun hemolytisk anemi + trombocytopeni ([Audia S, 2020](#)))
- [Fatigue](#): [infeksjon](#), [hypothyreose](#), [hyperparathyroidisme](#), [depresjon](#), [kronisk tretthetssyndrom \(CFS, ME\)](#).
- [Feber av ukjent årsak](#): [Opportunistisk- eller tropesykdom](#) [Sweets syndrom](#), [autoinflammatorisk sykdom](#), [Adult Stills](#).
- [GVHD \(avstøtningsreaksjon\)](#)
- Hemolytisk [anemi](#), autoimmun
- Hepatitt, autoimmun
- [Hjertet/perikard](#): hjerteinfarkt, infeksøs endokarditt / [perikarditt](#)
- [Hud](#): roseacea, [dermatomyositt](#), [hypersensitivitets-reaksjon](#), [Sweets syndrom](#)
- [Lunge/Pleura](#): [lungeemboli](#), infeksjon, [kardial svikt](#)
- [Lymfeknuter](#), splenomegali: [Infeksjoner](#), [lymfom](#), [leukemi](#)
- [Makrofag aktiveringssyndrom/HLH](#)

- Medikament-bivirkning, [DRESS](#)
- [Munnsår](#): [Behcets](#), [metotreksat](#)-bivirkning, mykose
- [Nyrer](#): infeksjon, [ANCA.-vaskulitt](#)
- [Tromboemboli](#): [Primært anti-fosfolipid syndrom](#), Leiden-mutasjon, mangel på protein S eller protein C. Myxom, [endokarditt](#). Idiopatisk.
- [Sarkoidose](#)
- [Stills sykdom i voksen alder \(adult Stills\)](#)
- [Trombotisk trombocytopenisk trombose \(TTP\)](#)
- [Udifferensiert systemisk bindevevssykdom](#)

Svangerskap ved SLE

Pasienter med SLE har to-tre ganger økt forekomst av komplikasjoner under svangerskap og uønskete svangerskapsutfall sammenlignet med friske kvinner ([Clowse ME, 2008](#)). Mest utsatt er pasienter som har aktiv sykdom de siste månedene før svangerskapet inntreffer eller ved sykdomsdebut under svangerskap. Utfallet av [svangerskap](#) ved SLE har blitt mye bedre de senere år. Dette skyldes i stor grad at planlegging av svangerskap, bedre behandling og tett tverrfaglig oppfølging under hele svangerskapet bidrar til redusert sykdomsaktivitet. Det er dermed sjelden man må fraråde svangerskap ved SLE.

Fertilitet. De fleste som får SLE er kvinner i fertil alder og evnen til å bli gravid er vanligvis ikke svekket. Gjennomsnittlig føder likevel kvinner med SLE færre barn enn forventet. Årsakene kan være økt forekomst av spontanaborter og dødfødsler ved aktiv SLE, sekundært antifosfolipid syndrom eller under belastningen ved å ha en kronisk sykdom velger kvinnene å få færre barn ([Skorpen AC, 2021](#)).

Planlegging. Det er viktig å planlegge et [svangerskap](#) ved SLE. Medikamenter må ikke være skadelig for fosteret, og sykdommen bør ha vært i remisjon i minst 6 måneder før konsepsjon. Etter aktiv lupusnefritt er det en fordel vente lenge, helst 2-3 år eller mer. Dette reduserer risikoen for aktiv SLE under svangerskapey, noe som øker risikoen for for tidlig fødsel og ugunstig svangerskapsutfall. Av samme grunn bør en være forsiktig med å endre velfungerende medikamenter før eller under et svangerskap, forutsatt at de ikke er skadelige. Vær oppmerksom på at [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) vanligvis kan brukes trygt under svangerskap og amming.

Før svangerskap bør man undersøke forekomsten av antistoffer, inkludert [antifosfolipid antistoff](#) som



Neonatal lupus. Hudforandringen går tilbake i løpet av noen måneder. Illustrasjon: [Friedman D, Duncanson Lj, Glickstein J, Buyon J – Images in paediatric cardiology \(2003\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta2-glykoprotein. Resultatet kan være avgjørende for eventuell profylakse med antikoagulantia.

Ved lupusnefritt med betydelig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min) vil man ofte fraråde svangerskap.

Sykdomsaktivitet under og etter svangerskap. Noen kvinner med SLE opplever høyere sykdomsaktivitet under og etter svangerskap. Data tyder på en 2-3 ganger økt risiko for sykdomsresidiv i denne perioden, særlig hos dem med noe sykdomsaktivitet kort tid før graviditeten. Ved stabil og godt kontrollert sykdom påvirkes sykdomsforløpet vanligvis lite. Det betyr at både stabile og ustabile forløp vanligvis fortsetter som før.

Uansett er den gravide i en sårbar situasjon med færre muligheter for bruk av potente medikamenter dersom sykdommen forverres.

Forekomsten av spontanabort, dødfødsler, redusert fostervekst, for tidlige fødsler og preeklampsi er økt ved SLE sammenlignet med svangerskap hos friske kvinner. Prematur fødsel er vanligst. Mest utsatt er kvinner med sykdomsaktivitet før og under graviditeten, særlig ved [nyre-manifestasjon/nefritt](#), [antifosfolipid anti-stoffer](#) eller et etablert [antifosfolipid syndrom \(ApLs\)](#).

Teratogene medikamenter med stor risiko for fosterskader skal ikke brukes i svangerskap. Blant disse er cyklofosamid (Sendoxan), mykofenolat (CellCept), metotreksat, leflunomid, (Arava) og angiotensinconvertering enzym (ACE) hemmere / angiotensin reseptor blokkere (se mer i [eget kapittel om svangerskap og revmatisk sykdom](#)).

Kortikosteroider i høye doser kan medføre intrauterin veksthemming av fosteret og for tidlig fødsel. Prednisolon $\leq 7,5$ mg/dag anses som en lav dose med liten risiko for komplikasjoner i denne sammenheng. Ved alvorlig SLE må de doser kortikosteroider som er nødvendig gis for å hindre livstruende marterne komplikasjoner. I svangerskap der prednisolon-dosen var >20mg/dag er det observert prematur fødsel hos over 60% ([Palmsten K, 2021](#)).

Kongenital hjerteblokk. SLE-pasienter med SSA eller SSB antistoff (vennligst se mer i kapitlet om [Sjögrens syndrom](#)), særlig høye titere har 1-2% risiko for fostre med hjerteblokk grad III. Dette skjer mellom svangerskapsuke 16 og 26 ([Andreoli L, 2017](#); [Samaritano LR, 2020](#)). Regelmessig registrering av fosterets hjertefrekvens anbefales derfor. Amerikanske retningslinjer anbefaler å starte kontrollene fra svangerskapsuke 16-18 og avsluttes etter uke 26, mens europeiske retningslinjer, inklusiv de norske fra Gynekologisk forening, anbefaler kontroller fra uke 16 til og med svangerskapsuke 24 ([Samaritano LR, 2020](#); [Andreoli](#)



Neonatal lupus hos spebarn med marmorert eksantem. Illustrasjon: [Trevisan F, Cunha PR, Pinto CA, Cattete FG – Anais brasileiros de dermatologia \(2013 May-Jun\)](#). CC BY-NC 3.0.

[L, 2017](#); [Veileder Gynekologisk forening](#)). Kontrollene kan ofte gjennomføres av fastlege eller jordmor. Ved for lav hjerterefrekvens (<110/min), henvises til fostermedisinsk ekspertise. Gynekologisk forening anbefaler at alle barn av mødre med SSA/B antistoff undersøkes med EKG før de forlater barselavdelingen ([Veileder i fødselshjelp](#) pr juni 2021). Data tyder på at [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) reduserer risiko for kongenitalt hjertebløkk ved SSA antistoff. Tydeligst er det vist blant SSA positive gravide som tidligere hadde hatt foster med hjertebløkk. Forekomsten ble der signifikant redusert fra 18% til 7,4% ([Izmirly P, 2020](#)). Intrauterin mortalitet ved kongenital hjertebløkk grad III er beregnet til ca. 10%. I mange tilfeller med kan barnet redde ved implantering av pacemaker umiddelbart etter fødsel. Vennligst se også informasjon fra NKSJ om [gravide med SSA/SSB antistoff](#).

Neonatal lupus omfatter også utvikling av forbigående lupus-lignende eksantem hos den nyfødte. Eksantemet ses i mer eller mindre grad hos ca. 10% av SSA-positive mødre. Symptomet kan være kombinert med anemi, cytopeni (hos ca. 20%), forhøyede leverenzymmer (hos ca. 30%) og hepato-splenomegali som oppstår innen 2 måneder post partum. Når barnet i løpet av noen måneder kvitter seg med antistoffene, forsvinner utslettet og de øvrige forandringene. Barn som får lysbehandling er spesielt utsatt for eksantem.

Preeklampsi. Gravide med aktiv SLE har økt risiko for preeklampsi, vanligvis etter svangerskapsuke 20. Sykdomsaktivitet øker risikoen, men selv lavgradig sykdom tredobler risikoen for preeklampsi og for tidlig fødsel sammenlignet med inaktiv sykdom ([Skorpen CG, 2018](#)). Tidlige symptomer er hypertensjon og proteinuri. Ingen tiltak forebygger preeklampsi med 100% effektivitet og prematur fødsel som tiltak er ofte nødvendig. Utenom SLE er også andre risikofaktorer kjent: [Autoimmune sykdommer](#), tidligere preeklampsi, matern alder >35 år, [hypertensjon](#), [kronisk nyresvikt](#), [overvekt](#) (BMI >30), [antifosfolipid syndrom](#), multiple svangerskap, assistert befruktning og lavt vitamin D tidlig i svangerskapet. Det er vist at en lav dose acetylsalisylsyre (75-150mg/d) virker forebyggende (preeklampsi OR 0,71, prematur fødsel OR 0,81, veksthemming OR 0,80; [Xu T, 2015](#)). En gir derfor vanligvis forebyggende behandling med acetylsalisylsyre (ASA, Albyl-E) i lav dose (75-150mg/d) fra svangerskapsuke 12 til alle med SLE. ASA tas helst om kvelden ([NICE guidelines, 2019](#)). En ASA-dose på 75mg/dag kan kontinuieres gjennom hele svangerskapet, mens ASA-doser over 100mg/d ofte avsluttes fra svangerskapsuke 36 (eller ca. 3 uker før forventet fødsel) ([veileder Norsk Gynekologisk Forening, 2020](#); [Rolnic DL, 2017](#)).

Tromboemboli-profylakse. Dersom det foreligger (sekundært) [antifosfolipid syndrom](#) er risikoen for tromboembolier økt, særlig i svangerskap, ved fødsel og post-partum perioden. I tillegg ses placenta insuffisiens. Kvinner som er trippel positive for lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta2glykoprotein-antistoff eller har hatt tromboembolier før har spesiell høy risiko ([Tektonidou, MG, 2019](#)). En velger ofte profylakse med lavmolekylært heparin, for eksempel Fragmin 5000 IE, daglig i kombinasjon med ASA 75mg/dag. Lavmolekylært heparin alene i slik dose kan gis i hele svangerskapet. Oppstart før konsepsjon kan være aktuelt i tilfeller med tidlige spontanaborter i anamnesen. Behandlingen kontinueres ofte inntil 6-12 uker post-partum. Ved kombinasjon med ASA avsluttes ASA ofte 3 uker før forventet fødsel ([veileder Norsk Gynekologisk Forening, 2020](#)). Dette for å redusere risiko for blødninger, særlig intrakranielt, hos den nyfødte. Blødningsrisiko vurderes opp mot tromboemboli-risiko i hvert enkelt tilfelle. Asymptomatiske

bærere av antifosfolipid antistoffer (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin, anti-beta2-glykoprotein) gis ofte ASA 75mg/dag (uten Fragmin) forebyggende gjennom graviditeten ([EULAR: Tektonidou, MG, 2019](#)).

Trombocytopeni under graviditet forekommer ved SLE. Generelt aksepteres trombocyt-verdier ned mot $50.000 \times 10^9/L$ uten spesielle tiltak, utover hyppige kontroller. Ved lavere verdier med risiko for alvorlige komplikasjoner vurderes å gi Prednisolon 20-60 mg/dag inntil trombocytene er steget til $70.000 \times 10^9/L$. Azathioprin (Imurel) 1-2 mg/kg/dag forventes også ha effekt, men det er en latenstid på noen uker før virkningen inntreffer. Alternativer er [utprøvende behandling](#) med immunglobuliner (IVIG) eller rituksimab (i 2. eller 3. trimester) på streng indikasjon. Ved stabile trombocyt-verdier og fravær av blødninger er en tilbakeholden med medikamentell behandling. Vær oppmerksom på andre årsaker til trombocytopeni i svangerskap: Preeklampsi, HELLP syndrom (hemolyse, høye leverenzymmer, lave trombocyt-tall), DIC (disseminert intravaskulær koagulasjon), [TTP \(trombotisk trombocytopenisk purpura\)](#), HUS (hemolytisk uremisk syndrom) ([Haram K, 2003](#)).

Oppfølging. Gravide pasienter med SLE bør følges regelmessig opp i spesialisthelsetjenesten. Dette gjelder selv om sykdommen er i en rolig/inaktiv fase. Vær oppmerksom på at risiko for komplikasjoner er størst blant førstegangsfødende generelt, og at kvinner med SLE har høyere risiko også ved påfølgende svangerskap ([Wallenius M, 2014](#)). Det er en fordel med konsultasjoner hos revmatolog også før svangerskap. Deretter gjøres regelmessige kontroller under graviditeten. Intervallene er avhengig av sykdomsaktivitet, komplikasjoner eller andre individuelle forhold. Også fødepoliklinikk bør følge opp regelmessig, særlig i siste trimester. Andre spesialister konsulteres ved behov avhengig av organ-manifestasjoner (nefrolog, hematolog, kardiolog) ([Skorpen AC, 2021](#)). Disse kontrollene kommer i tillegg til rutine-oppfølgning i primærhelsetjenesten. Vennligst se også avsnittet om kongenital hjerteblokk ved SSA antistoff ovenfor.

-Revmatologens oppgaver er å vurdere sykdomsaktivitet og organ-funksjon før, under og etter svangerskapet. Revmatologen gir også råd om SLE-behandlingen i svangerskapet og ved ev. amming. De kliniske undersøkelsene bør omfatte vurdering av ledd, hud, indre organer, blodtrykk, ev. ødemer og undersøkelse av blod og urin. Laboratorieprøvene bør omfatte antall blodceller, kreatinin eller eGFR og urin (proteiner, erytrocytter). Hvert trimester suppleres gjerne med komplement C3, C4 og anti-ds DNA for supplerende informasjon om sykdomsaktivitet. En revmatologisk kontroll bør også foretas 6-8 uker post partum. Generelt ses noe økt forekomst av sykdomsresidiv første året etter fødsel ([Götestam Skorpen, C, 2017](#)).

Assistert befruktning. Det er generelt økende bruk av assistert befruktning mot infertilitet. Blant kvinner med SLE kan hormonal ovulasjon-stimulering øke risikoen for høyere sykdomsaktivitet eller residiv ([Orquevaux P, 2017](#)). En fraråder likevel ikke assistert befruktning hos alle med SLE, men gjør en individuell risikovurdering. Pasienter med aktiv SLE, alvorlig [nyresvikt](#), dårlig kontrollert hypertensjon, alvorlig kardial valvulær- eller koronar-sykdom, tidligere tromboembolier eller [antifosfolipid syndrom](#) bør avstå fra hormonbasert assistert befruktning ([Andreoli L, 2017](#)). Dersom det foreligger antifosfolipid antistoff, men ikke forekomst av tromboembolier, kan forebyggende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) og lavmolekylært heparin (Fragmin) være aktuelt ([Andreoli L, 2017](#)).

Antikonsepsjon. Riktig valg av anti-konsepsjon ved SLE er viktig. Østrogen-holdige p-piller ble tidligere

generelt frarådet. Imidlertid viste en randomisert, dobbelblindet kontrollert studie at østrogen-holdige kombinasjons-preparater ikke medførte økt SLE-aktivitet, flere residiv eller tromboembolier etter 12 måneders bruk sammenlignet med placebo blant pasienter med stabil SLE og fravær av antifosfolipid anti-stoff ([Petri M, 2005](#)). Det er heller ikke funnet tilsvarende forskjeller sammenlignet med progesteron-piller (minipiller) i en annen studie ([Sánchez-Guerrero J, 2005](#)). I tilfeller der det foreligger tromboembolierisiko eller SLE-aktivitet frarådes likevel østrogen-holdige p-piller. Dersom slike p-piller ikke kan brukes, er intrauterin progesteron-holdig spiral er godt alternativ ([Andreoli L, 2017](#)).

- [Medikamenter under graviditet er beskrevet i kapittelet om svangerskap ved revmatisk sykdom \(REV 078\).](#)
- [NKSR \(Nasjonalt Kompetansesenter\)](#)

Behandling

For behandling av SLE og lupus-nefritt er det utarbeidet spesifikke anbefalinger blant annet av EULAR. Det vises til retningslinjer i publisert litteratur ([Fanpourakis A, 2019](#)) ([Thomas Dörner, Richard Furie, 2019](#)) ([Fanouriakis A, 2020](#)) og veilederen til [Norsk revmatologisk forening/legeforening](#).

Generelle tiltak: Sykdomsforløpet ved SLE er individuelt og behandlingen bør tilpasses den enkeltes sykdomsmanifestasjoner, sykdomsforløp, komorbiditet og toleranse. Det er likevel vanskelig å forutse hvordan den enkelte vil respondere på behandlingen. De fleste pasientene behandles gjennom flere år med basisbehandling for å redusere frekvensen av residiv og eksaserbasjoner.

Sol-eksponering og spesielt solbrenthet bør unngås fordi sykdoms-aktiviteten kan øke, et residiv kan oppstå eller medikamentene bidrar til hudskader, inklusiv økt risiko for hudkreft. Sørg for vitamin- D substitusjon. Solfaktor 70 anbefales, faktor 30 er for lav.

Infeksjoner øker risikoen for sykdomsaktivitet og bør unngås så langt som mulig. Forebyggende tiltak som “døde” **vaksiner** (influenza, pneumokokker, papillomavirus, meningokokker, hepatitt, zoster) er viktig, men også å unngå å utsette seg for infeksjonsrisiko (backpacker i Asia, Afrika etc.). **Kortikosteroider**, særlig høye doser (>15mg/dag) øker infeksjons-risikoen og anvendes på strenge indikasjoner. Vurder nøye gevinsten av å behandle de mildeste sykdoms-manifestasjonene. Derom **T-celler** er lave med CD4 <200 µL bør en vurdere forebyggende antibiotika med cotrimazol (Bactrim) mot **opportunistiske mikrober**. Ved betydelig neutropeni (<0,4-0,5 / ml) kan forebyggende mykose-behandling være aktuelt. I tillegg bør alltid infeksjoner behandles raskt med antibiotikum og Immunglobulin-substitusjon kan gis hvis IgG er < 4g/L.

Aterosklerose. På lengre sikt foreligger økt risiko for aterosklerose. Presiser viktigheten av å unngå overvekt

og røyking. Høyt kolesterol bør behandles. Statiner er første-valget. En bør tilstrebe å holde kolesterol i blodet godt under 5 mmol/l og/eller et LDL-nivå under 3 mmol/L. Hydroksyklorokin kan også ha en gunstig effekt.

Treat to target. Før en begynner bør en sette mål som skal nås hvis behandlingen virker etter hensikten (“treat to target”). Realistiske behandlingsmål kan være fravær av klinisk sykdomsaktivitet (remisjon etter legens vurdering) og prednisolon \leq 5mg/dag. Man kan ta utgangspunkt i individuelle manifestasjoner eller [sykdomsaktivitet](#) (se også avsnitt ovenfor) målt ved kompositt-score: BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Ved lupusnefritt er behandlingsmålet å oppnå komplett renal respons. Fordi nyresykdommen kan vedvare til tross for god klinisk behandlingseffekt, anbefaler noen en ny nyrebiopsi og histologisk/immunopatologisk behandlingsmål etter 1-2 års behandling ([Parodis I, 2020](#)). Selv om nyre medikamenter og kombinasjonsbehandlinger har bedret utfallet vesentlig, er vi dessverre ennå langt fra å oppnå ønsket behandlingsmål hos de fleste pasienter med lupus-nefritt (vennligst se under Prognose nedenfor). Ved å nå behandlingsmålene vil en også hindre organskade, redusere kardiovaskulær komorbiditet, bedre pasientens livskvalitet og bedre mortalitetsraten ([Yang Z, 2022](#)).

Medikamenter

Pasienten har rett på informasjon og skal være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, slik at de kan ta informerte valg ved eventuelle bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Induksjonsbehandling. Behandlingsmålet bør nås i løpet av 3-12 måneders induksjonsbehandling. [Solu-Medrol](#), [prednisolon](#), [hydroksyklorokin](#), [mykofenolat](#), [belimumab](#) og [cyklofosfamid](#) er blant medikamentene som ofte benyttes.

Vedlikeholdsbehandling begynner gjerne deretter og bør opprettholdes 2-3 år eller lenger. [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) er vanligvis det siste medikamentet som seponeres.

Tabell. Valg av systemisk medikasjon hos voksne basert på alvorlighetsgrad. Best evidens foreligger for hydroksyklorokin, kortikosteroider og belimumab (modifisert etter [Mucke J, 2020](#)).

Mild		Moderat		Alvorlig	
1. Valg	Refraktær	1. valg	Refraktær	1. Valg	Refraktær
Hydroksyklorokin (Plaquenil tabl.) 200-400mg/d (≤ 5 mg/kg/d på sikt)					
Kortikosteroider p.o (i.m); f. eks. prednisolon $\leq 7,5$ mg/d		Kortikosteroider p.o./ i.v. ; f. eks. initialt prednisolon 7,5-60 mg/d p.o eller metylprednisolon (SoluMedrol) 250-500 mg/d iv.			
		Metotreksat f. eks 10-25 mg s.c. eller p.o. per UKE eller Azathioprin (Imurel) tabl. f. eks. 2 mg/kg/d			
			Belimumab		
		calcineurinhemmer (ciclosporin, takrolimus, Vocolsporin tabl.)			
		Mykofenolat (MMF, CellCept tabl.) f. eks. 1-2 g/d fordelt på to doser			
				Cyklofosamid i.v. f. eks. iv 500 mg hver 2. uke i 6 infusjoner (totalt 12 uker.)	
					Rituksimab

[Hydroksyklorokin](#). Alle pasienter bør i utgangspunktet behandles med hydroksyklorokin tabletter (Plaque-nil). Det er vist at hydroksyklorokin ved SLE reduserer eksem (hos ca. 50%), artritt, organskader, lipider, hyperglykemi, tromboser, [aterosklerose](#) og infeksjons-risiko. Overlevelsen øker, sannsynligvis på grunn av effekten på lipider og glukose-metabolismen ([Cairol E, 2012](#); [Petri M. 2011](#)). En fryktet bivirkning er retinopati. Risiko er $<1\%$ de første fem år, $<10\%$ etter 10 år, men stiger så til 20% etter 20 års hydroksyklorokin-bruk ([Melles RB, 2016](#)). Risikofaktorer utenom varigheten av behandlingen og totalt akkumulert dose er høy alder og redusert lever eller nyrefunksjon (Den amerikanske øyelegeforeningen anbefaler derfor doser under 5 mg/kg/dag og øyelege-kontroll adekvat årlig etter fem års bruk ([Melles RB, 2016](#)). Andre begrensninger er tidlige opplevde alvorlige bivirkninger (CNS-manifestasjoner, eksantem, psoriasis, nedsatt syn eller hørsel). Medikamenter som benyttes ved induksjon og/eller vedlikehold er hydroksyklorokin (Plaque-nil),

[Kortikosteroider](#) oralt (prednisolon) eller intravenøst (metylprednisolon) i alvorlige tilfeller. De aller fleste trenger kortikosteroider, i alle fall det første året. Det er enighet om at en bør unngå lengere tids behandling på grunn av potensielle bivirkninger som [infeksjoner](#), [diabetes](#), katarakt, [osteoporose](#), gastrointestinal blødning og [aterosklerose](#). Praksis viser imidlertid at seponering av prednisolon 5mg/dag øker residiv-raten fire ganger. En må derfor vurdere indikasjonen for prednisolon og andre kortikosteroider nøye i hvert enkelt tilfelle ([Math A, 2020](#)). For å kunne bruke minst mulig kortikosteroider kombineres ofte med [DMARDs](#).

[csDMARDs](#) som brukes ved SLE omfatter som hydroksyklorokin, metotreksat, azathioprin, mykofenolat, takrolimus, ciclosporin A eller cyklofosamid (i behandlingsrefraktære, alvorlige tilfeller). Voklosporin er en nyere calcinurinhemmer som har bedre farmakokinetikk enn ciclosporin A. Monitorering av medikamentspeil i blod er til forskjell fra ciclosporin ikke nødvendig. Voklosporin er derfor et aktuelt behan-

dlingsalternativ for lupusnefritt ([Rovin BH, 2021](#)), men høy medikamentkostnad begrenser foreløpig (2023) bruken.

Biologisk behandling (bDMARDs) hemmer samspillet mellom B-celler og T-celler via blokkering av overflatestrukturer som er viktige i patogenesen. Belimumab (Benlysta) hemmer B-celleaktivitet ved å blokkere BAF (B-celle aktiveringsfaktor) og vurderes som tilleggsmedikament (“add on”) ved utilstrekkelig effekt av annen behandling. Daratumumab hemmer også B-celler, men ved å blokkere CD-38 (anti-CD-38) og obinutuzumab blokkerer CD-20 (anti-CD-20). Anifrolumab bruker et annet prinsipp ved å hemme T-celler via type-1 interferon reseptor og er et annet “add on” behandlingsalternativ ([Murphy G, 2019](#); [Morand EF, 2020](#); [Marinho A, 2023](#)). Rituksimab hemmer B-celler, slik at nivået synker betydelig i blodet. Imidlertid er vevspenetrasjonen til blant annet lymfeknuter og benmarg ikke like god, noe som kan forklare skuffende virkning ved SLE ([Kamburova EG, 2013](#)). Rituksimab vurderes likevel i enkelte, behandlingsrefraktære tilfeller ved CNS- eller hematologiske manifestasjoner ([Merill JT, 2010](#)). Valg av medikament gjøres delvis avhengig av hvilke organmanifestasjoner som foreligger og hvilke av dem som er viktigst å kontrollere ([Fanpourakis A, 2019](#)) ([Thomas Dörner, Richard Furie, 2019](#)) ([Fanouriakis A, 2020](#)).

CAR-T cellebehandling. Et nytt behandlingsprinsipp under utprøving i revmatologi. CAR-T celleterapi benytter genteknologi å omprogrammere T-celler slik at de angriper spesifikke overflatestrukturer på B-celler. Metoden benyttes i kreftbehandling mot aggressiv B-celleleukemi og lymfom. CAR-T cellebehandling rettet mot CD-19 B-celler (anti-CD-19 CAR-T) har vist svært god effekt i utprøvende behandling mot alvorlig SLE. Videre studier vil vise om den oppnådde medikamentfrie remisjonen og normalisering av antistoff holder seg over tid og at nye bivirkninger ikke observeres. Til nå er noe økt infeksjonsrisiko observert. ([Jin X, 2021](#); [Mitra A, 2023](#)).

Behandling av organmanifestasjoner

Nefritt. Nyremanifestasjon er en vesentlig årsak til alvorlig nyresvikt og død ved SLE. Behandlingsmål omfatter å bedre overlevelse, opprettholde nyrefunksjonen over tid, unngå sykdomsresidiv og bedre livskvaliteten. Nyrebiopsi anbefales ved tegn på nyre-manifestasjon, slik som vedvarende proteinuri ($\geq 0,5\text{g}/24\text{ timer}$) og/eller et uforklarlig fall i nyrefunksjonen ([Fanouriakis A, 2020](#)). Kortikosteroider, mykofenolat og cyklofosamid er blant medikamentene som oftest brukes.

Antikoagulasjonsbehandling: Salisylater (ASA) brukes forebyggende mot arterielle tromboser. Marevan/heparin anvendes ved venøse tromboser. Marevan behandlingen monitoreres ved INR (International Normalized Rate). I INR inngår måling av protrombintid (koagulasjonstiden i sekunder etter tilsetning av vevstromboplastin) og er følsom for koagulasjonsfaktorene II, VII og X. INR er ratioen mellom pasientens tid og normalverdien. INR stiger altså med økende antikoagulasjonseffekt. Lav intensiv behandling er INR 2,0-3,0, høy intensiv behandling tilsvarer INR 2,5-3,5. Ved INR 6-8 er blødningsrisikoen moderat, mens den er stor ved INR > 8. Direkte orale antikoagulantia, DOAC tabletter (Pradaxa, Xarelto, Eliquis), brukes generelt som forebyggende mot tromboemboli, men er ikke godkjent for bruk ved [antifosfolipidsyndrom](#). Årsaken er at både studier og rapporter tyder på utilstrekkelig virkning ved antifosfolipidsyndrom, i det minste for “trippel positive tilfeller” (referanse: [Dufrost V, 2016](#) og [Uthman I, 2019](#), [TRAS studien](#)

([rivaroxaban versus warfarin](#)); [Pengo V, 2018](#). Tilfeller med nye blodpropper under behandling med DOAC er kjent, også fra Norge (referanse: [Johnsen SJA, 2018](#)). Antikoagulasjonsbehandling i svangerskap er beskrevet ovenfor.

Aterosklerose: Det foreligger økt risiko for utvikling av aterosklerose. Utredning som bør gjøres er blodprøver med totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserid tatt fastende. LDL-kolesterol. Behandlingsmålet er å redusere risikoen for [hjertekarsykdom](#) ved å senke konsentrasjonen av [kolesterol og/eller triglyserid](#), og hvis mulig øke konsentrasjonen av HDL (lavt HDL forhindrer normal fjernelse av kolesterol fra karveggen). Kolesterol holdes under 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l eller lavest mulig. Riktig kosthold, mosjon og røykestopp.

CNS (Sentralnervesystemet): Behandlingen er ofte med puls cyclofosamid i.v. (kortikosteroider – puls/peroralt), men avhenger helt av alvorlighetsgraden. Følgende kan brukes som rettleidende ([Hanly JG, 2018](#)):

- -Hodepine, angst, mild depresjon, isolerte krampeanfalle: symptomatisk behandling, evt. puls metylprednisolon.
- -Alvorlig progredierende diffus sykdom som konfusjonstilstander, psykose, koma: Metylprednisolon puls, immunsuppressiva og plasmaferese.
- -Fokale manifestasjoner: Bestem antifosfolipid antistoffer, vurder kortikosteroider, cyclofosamid og antikoagulantia.
- -Kramper: Anti-epileptika, evt. immunsuppressiva. Ved svært alvorlig sykdom kan intratekal metotreksat (MTX) med deksametason og plasmaferese benyttes.
- -Hydroksyklorokin bør vurderes midlertidig seponert på grunn av nedsettelse av "krampeterskel".
- -Ved akutt hjerneinfarkt konsulteres nevrolog straks for vurdering, eventuelt behandling med rekombinant vevsplasminogen aktivator (alteplase – Actilyse) hvis det er gått mindre enn 3 timer siden symptomdebut.

Hjertesvikt: Først kompenseres svikten, dvs. perifert ødem og lungestuvning behandles. Så lenge det ikke foreligger klaffefeil, skal alle ha betablokkere som basisbehandling. I tillegg gis ACE-hemmer hvis det ikke foreligger nyrearteriestenose eller pasienten er en eldre kvinne med dehydrering.

Hvis ACE-hemmer gir bivirkninger (særlig hoste), er Angiotensin II reseptor-hemmer (bindes selektivt til AT1 reseptorene) som Losartan (Cozaar 50 mg) alternativ. Spironolakton (Aldactone) er også et alternativt tillegg, men dosen skal vanligvis ikke overstige 25 mg per dag. Fare for hyperkalemi hos pasienter med nyresvikt, diabetes, eldre, progredierende hjertesvikt og de med risiko for dehydrering.

Hypertensjon: Behandling av hypertensjon ved SLE er viktig for å bevare nyrefunksjonen og redusere risiko for kardiovaskulære komplikasjoner. Ved hypertoni eller vedvarende proteinuri brukes ACE hemmer, for eksempel Captopril 62,5 mg/d indisert eller enalapril (Renitec) med startdose 5 mg daglig, ev. med økning til 10-20 mg x 1-2. Alternativt angiotensin II blokkere, for eksempel losartan (Cozaar). Man bør før behandlingen startes forsikre seg om at det ikke foreligger nyrearterie-stenose og at pasienten ikke er gravid.

ACE-hemmere har vasodilaterende effekt på efferente arterioler og reduseres dermed det intra-glomerulære trykket og hemmer utviklingen av sklerose. Hvis det foreligger betydelig nedsatt nyrefunksjon (serum-kreatinin-nivå over 180 – 200 mikromol/L), må all behandling med ACE-hemmere kontrolleres med tanke på kreatinin-stigning. ACE-hemmere kan ved parenkymatøs nyresykdom og hypertensjon kombineres med kalsiumblokker, evt. også med diuretika. Foreligger samtidig hjertesvikt og hypertensjon bør behandling med kalsium-antagonister som amlodipin (Norvasc 5-10 mg x 1) overveies.

Leukopeni: Kortikosteroider, immunsuppressiva (azathioprin med flere), gammaglobulin.

Osteoporose: Pasientene er utsatt på grunn av kortikosteroider i behandlingen, de bør unngå mye sol-lys (D-vitamin), forebyggende fysisk aktivitet kan være forhindret. Måling av benmasse (BMD) ved dexta-scanning tidlig i sykdomsforløpet anbefales hvis prednisolon eller annet kortikosteroid brukes, slik at en har en senere sammenligningsgrunnlag. Kontroll etter 2-3 år. Profylakse med kalsium (1000mg/d og D-vitamin (800IE/d) dersom behandling med kortikosteroider anbefales. Ved osteoporose vurderes om det er behov for bisfosfonater (oralt eller iv), teriparatide, denosumab eller raloxifen (ikke for pre-menopausale kvinner). Vennligst les om [osteoporose i eget kapittel](#).

Trombocytopeni: -Perorale kortikosteroider initialt (1 mg/kg/dag). -Rituksimab. -Azathioprin eller mykofenolat. -Cyclofosfamid, ev. rituksimab (MabThera, Rixarthon). -Gammaglobulin (Oktagam 100-400 mg per kg). -Plasmaferese. -Andre cytostatika/immunsuppressiva. -Vurder splenektomi hvis steroidsvikt eller høy vedlikeholdsdose.

Kirurgi

Pasienter med systemisk lupus (SLE) er utsatt for [osteonekrose](#) med påfølgende behov for protesekirurgi. Imidlertid medfører bedret medikamentell behandling og oppfølging at stadig flere med SLE utvikler [artrose](#) av aldersgrunner eller forårsaket av tidligere leddskade ([Mukherjee S, 2015](#)). Ved kirurgi, som ved innsetting av leddproteser, bør en være oppmerksom på økte komplikasjonsfarer som blødninger ([trombocytopeni](#), [anemi](#), behov for blodtransfusjoner) og at [infeksjoner](#) i lunger, urinveier og hud kan medføre sepsis. Sammenlignet med non-lupus pasienter er postoperativ sepsis funnet å være fire ganger økt ([Gholson JJ, 2018](#)).

Oppfølging

Når en pasient er diagnostisert, informert og behandlingen påbegynt, begynner en lang oppfølging. Det er tre overordnede aspekter:

1. Utelukke tegn til livstruende manifestasjoner
2. Ingen infeksjonstegn
3. Fravær av sykdomsaktivitet klinisk og i blod og urin

I tillegg bør en forsikre seg om at pasienten bruker medikamentene som forskrevet ([behandlingssvikt](#)) og at bivirkninger er fraværende.

Følg pasienten opp hos fastlege og spesialist til sammen med kontroller hver 1-3 måned ved aktiv sykdom og hver 3-6 måned ved stabil tilstand.

[Utenom klinisk vurdering er blod- og urinprøver aktuelt](#): hemoglobin, trombocytter, leukocytter med diff.telling, nyre- og leverfunksjons-tester, CRP og SR. Urin stiks for å utelukke proteiner og/eller erytrocytt-urin (nefritt). For å vurdere ev. sykdomsaktivitet tas anti-DNA og komplement-faktorer (C3 og C4) inntil et par ganger i året. Lipid-profil og glukose måles i blant, særlig hvis behandlingen er intensivert og inkluderer kortikosteroider.

[Mok CC, 2018](#)

Prognose

Dårlig prognose er assosiert med alvorlig nefritt, hypertensjon, trombocytopeni, pulmonal affeksjon, sentralnervesystem-affeksjon og debutalder over 50 år (sjelden).

[Nyrene](#). Ved nyre-manifestasjon/glomerulonefritt oppnås komplett klinisk og histologisk/immunpatologisk remisjon i bare 20-30% etter 6-12 måneder. Tilbakefall av nefritt ses hos 20-25% etter 3-5 år og 5-10% har alvorlig nyresvikt (end stage renal disease) etter 10 år ([Anders H-J, 2020](#)). Enkelte med SLE får varig nyresvikt og behov for transplantasjon. Det er vist like gode resultater av transplantasjon som hos non-diabetikere, selv om subklinisk sykdomsresidiv i nyrene ses hos over 50% ([Norby GE, 2009](#)).

[Mortaliteten](#) er redusert fra ca. 50% i løpet av 5 år i før-kortikosteroid-tiden (1940-årene) til en overlevelse nå hos 85-95% etter 15 år ([Tektonidou MG, 2017](#)). En norsk studie viste 5-års overlevelse på 98% og 10 års overlevelse 95% med standard mortalitetsrate (SMR) på 1,5. Mortalitet ved SLE er bifasisk. Sykdomsforløpet er av betydning: "Jo flere eksaserbasjoner, desto høyere er risikoen for SLE-relatert dødsårsak".

[Dødsårsakene](#) relatert til SLE utgjør 21% av alle dødsfall hos pasienter med diagnosen. Disse årsakene er jevnt fordelt mellom infeksjoner, hjerte-karsykdommer og kreft ([Garen T, 2018](#)). I den tidlige sykdomsfase dør pasientene ofte av sykdomsrelaterte årsaker som [nefritt](#), sentralnervesykdom, akutte [infeksjoner](#) og [myokardinfarkt](#). Senere i sykdomsforløpet overtar annen kardiovaskulær sykdom og cerebrovaskulære årsaker.

[Malignitet](#). Sannsynligvis er total-forekomsten av maligne sykdommer ved SLE ikke vesentlig økt, men det har vært rapportert økt insidens av cervix-cancer og Hodgkins [lymfom](#).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

EULAR: [Fanpourakis A, 2019 \(Management 2019\)](#)

EULAR: [Fanouriakis A, 2020 \(management lupus-nefritt\)](#)

EULAR: [Andreoli L, 2017](#) (assistert befruktning)

EULAR: [Götestam Skorpen, 2015 \(medikamenter ved svangerskap og amming\)](#)

ACR (svangerskap): [Samaritano LR, 2020](#)

ACR: [Hahn BH, 2012 \(Lupus nefritt\)](#)

Britisk: [Gordon C, 2018 \(Management\)](#)

[Norsk revmatologisk forening/legeforeningen \(veileder\)](#)

Litteratur

- [Accapezzato O, 2023](#) (patogenes og behandling)
- [Thomas Dörner, Richard Furie, Lancet 2019](#)
- [Lazar S, 2023](#)
- [Mok CC, 2018](#)
- [Arnud L, 2018](#) (medikamentutløst SLE)
- [Skorpen AC, 2021](#) (Svangerskap)
- [Norby GE, 2010](#) (Lupus nefritt)
- [Skomsvoll JE, 2007](#) (Svangerskap)
- [Hanly G, 2018](#) (CNS-lupus)

62.

SJØGRENS SYNDROM (REV 021)

Sjøgrens syndrom

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Sjøgrens syndrom

Daglig tørrhet i øyne (xeroftalmi) og i munn (xerostomi).

Kvinner er 10-20 ganger oftere angrepet enn menn.

Nedsatt kjertel-funksjon ved Schirmers test (tåreproduksjon) og sialometri (spytt/saliva).

Forhøyet ANA og SSA (Ro52/60) (ev også SSB (La)) antistoff hos de fleste.

Biopsi av små spyttkjertler fra underleppen kan viser typiske lymfocytt-infiltrater.

Lymfom-risiko i løpet av livet er 5-10%. Lymfopeni og lave komplement C3 og/eller C4 er risikofaktorer.

Læringsmål REV 021. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder: systematisk lupus, erythematosus (SLE), antifosfolipidsyndrom, Sjögren, blandet bindevevssykdom/mixed connective tissue disease (MCTD), systemisk sklerose, inflammatoriske myopater

Diagnosekoder ICD-10: [M35.0 \(Sjøgrens\)](#); [R68.2 Tørr munn](#)

Prosedyrekoder: Schirmers test: [CCFX05](#), Sialometri: [ELFC00](#), EKG: [FPFE15](#)

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen basert på

- Daglig tørr i øyne og/eller øyne
- Schirmer \leq 5mm på minst ett øye
- Sialometri \leq 1,5ml/15 min
- Ev. øyelege-funn ved fargeskår
- Ev. leppebiopsi med fokusskår \geq 1
- Vaginal sicca
- Artritt, parotitt, lymfadenopati, purpura, nevropati, utmattelse/fatigue, pulmonale symptomer eller funn
- Non-Hodgkins lymfom
- SSA antistoff (titer)
- IgG økt, lymfopeni, C3 og/eller C4 lave

Medikamenter

Hensikten med konsultasjonen

Definisjon

Sjøgrens syndrom er en systemisk revmatisk bindevevssykdom som i mer enn 90% av tilfellene rammer kvinner. De fleste diagnostiseres i 40-60 års alder, men symptomene begynner flere år tidligere ([Negrini S, 2022](#)). Sykdommen karakteriseres av [autoimmun](#) inflammasjon med lymfocytinfiltrasjon og påfølgende destruksjon av eksokrint glandel-vev (autoimmun eksokrinopati). Skade på kjertlene medfører tørre slimhinner (sicca-symptomer, sicca syndrom) i øyne (xerophthalmi), munn (xerostomi) og underliv. Karakteristisk er også [utmattelse/fatigue](#), [leddsmerter](#) og [autoantistoff](#) ([Gran JT, 1990](#)). Sykdommen kan være komplisert. Omtrent 50% av pasientene får ekstraglandulære manifestasjoner fra bl. a. gastrointestinaltrakten, nervesystemet og lungene. Det foreligger også en 5-10% "life-time" risiko for [non-Hodgkins lymfom](#).

Sekundært Sjøgrens syndrom defineres ved at sykdommen er relatert til en annen autoimmun sykdom, ofte [reumatoid artritt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller [systemisk sklerose](#). ([Negrini S, 2022](#)). En sjelden gang rammes barn av Sjøgrens syndrom. Sykdommen kalles da [juvenilt Sjøgrens syndrom](#) der symptomene skiller seg noe fra den voksne formen ([Ramos-Casals M, 2021](#)).

Historie

[Henrik Samuel Conrad Sjögren](#) (1899-1986) var svensk oftalmolog og beskrev sykdommen («Keratokonjunktivitis

sicca») i 1933 blant 19 kvinnelige pasienter med tørre øyne og munn, hvorav 2/3 også hadde artritt ([Sjögren H, 1971](#)). Tilfeller var imidlertid beskrevet allerede på 1800-tallet (WB. Hadden, On dry mouth or suppression of the salivary and buccal secretions, Trans. Clin. Soc. Lond. 21, 1888, 176–179). Sjøgrens sykdom ble tidligere omtalt som en benign form av [systemisk lupus \(SLE\)](#) med et mildere sykdomsforløp enn de andre systemiske bindevevssykdommene ([J.M. Heaton, 1959](#)). Selv om prognosen generelt er bedre enn ved SLE, viser studier at også pasientene med Sjøgrens syndrom kan ha manifestasjoner i flere organer og betydelig påvirket livskvalitet ([Rusten S, 2017](#)).

Sekundært Sjøgrens syndrom

Ved sekundært Sjøgrens syndrom foreligger en annen inflammatorisk autoimmun sykdom samtidig ([Theander E, 2008](#)). Hos 90 % utvikles den primære sykdommen slik som [revmatoid artritt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller [systemisk sklerose](#) først. Sekundært Sjøgrens syndrom er vanligst ved revmatoid artritt og SLE, der forekomsten er ca. 20%. Sekundært Sjøgrens syndrom er heller ikke uvanlig ved systemisk sklerose.

Overlappssyndrom. I noen tilfeller er en i tvil om Sjøgrens syndrom er den primære eller sekundære tilstanden. I praksis velger en en tilstanden med de mest fremtredende sykdomsmanifestasjonene og typisk antistoff-mønster som den primære diagnosen. Dersom to eller flere [autoimmune sykdommer](#) er ganske likt fremtredende og multiple antistoff foreligger, kan tilstanden også defineres som et overlapp-syndrom eller [uspesifikk systemisk bindevevssykdom](#).

Epidemiologi

Sjøgrens syndrom er den vanligste av de systemiske bindevevssykdommene. Kvinner angripes 10-20 ganger vanligere enn menn, og sykdommen er beskrevet blant alle raser. Prevalens i befolkningen er 0,05-1 % ([Göransson LG, 2011](#)). Sykdommen er dermed på grensen til å defineres som en sjelden sykdom (1/2000 personer, 0,05%) ([Cornec D, 2015](#)).

Blant pasienter med sicca-symptomer påvises Sjøgrens syndrom hos 5-15 %. Vanligst diagnostiseres sykdommen i 40-60 års alder, men symptomene begynner flere år tidligere ([Negrini S, 2022](#)). [Antistoffene SSA \(Ro 52/60\)](#) og [SSB \(La\)](#) kan ofte observeres flere år før symptomene. Sykdomsdebut er før 31 års alder hos 15%. Sykdommen er rapportert også hos barn (oftest 3-9 år) i form av [juvenilt Sjøgrens syndrom](#) ([Ramos-Calsals M, 2021](#)).



Sjøgrens syndrom. Kronisk tørre øyne er et kardinal-symptom. Schirmers test. Illustrasjon: [Gomes Pde S, Juodzbaly G, Fernandes MH, Guobis Z – Journal of oral & maxillofacial research \(2012\). CC BY-NC-ND 3.0.](#)

Genetikk

Primært Sjøgrens syndrom er assosiert med HLA DR3, DQ1 og DQ2, mens Sjøgrens syndrom sekundært til [RA](#) er koblet med HLA DR 4. Sjögren sekundært til [SLE](#) er assosiert med HLA DR2, DR3. Sykdommen er ikke sterkt arvelig. Familiær forekomst er omkring 5 % ([Harris WM, 2019](#)).

[X-kromosomatiske](#) genetisk forhold og hormoner må også antas å være av betydning blant de mange kvinner som rammes ([Miquel C-H, 2023](#)).

[Epigenetiske faktorer](#) er vist å være av betydning i autoimmune sykdommer. Ved Sjøgrens sykdom kan epi-

genetiske faktorer regulere interferon, mikro-RNA signaler og genetiske loci som er ansvarlige for antigen presentasjon og dermed bidra til utvikling av sykdommen ([Cole MB, 2016](#)).

Etiologi og patogenese

Virus. Sykdomsårsaken (etiologi) er ukjent og sannsynligvis multifaktoriell. Utenom [genetisk disposisjon](#) (se ovenfor) kan virus være av betydning. Mus infisert med retrovirus utvikler Sjøgren-liknende sykdom. En ny interesse for mulig assosiasjon med Epstein-Barr virus foreligger etter at deler av virus (miR-146a og BART155) ble funnet i kjertelbiopsier, og det er holdepunkter for at ekstracellulært miRNAs kan stimulere [det innate immunsystemet](#) via interferon tidlig i sykdomsutviklingen ([Shimiu T, 2021](#); [Luo X, 2013](#)).

B-celler. Patogenetisk dominerer CD4+ T-hjelper celler i spyttkjertler, men sykdommen ses på som en B-lymfocyttdrevet [autoimmun sykdom](#) der det [adaptive immunsystemet](#) er sentralt ([Chivasso C, 2021](#)). Noen av B-cellene i vevet produserer [antistoff](#) rettet mot eget vev (autoantistoff). Som tegn på B-celleaktivering er IgG i serum ofte forhøyet. Kjertelvevet destrueres gjennom celledierte mekanismer: produksjon av autoantistoff interfererer med muskarin reseptorer og sekresjon av metalloproteinaser forstyrrer interaksjonen mellom celler og ekstracellulær matriks, samt sekresjon av cytokiner. Interferonsystemet er aktivert, og B-celleaktiverende faktor (BAFF) er oppregulert, noe som kan hemme apoptose av autoreaktive B-celler ([Mavragani CP, 2013](#)). Aquaporin-5 (AQP5) i spyttkjertlenes epitelceller kan være mål for den autoimmune prosessen ([Matsozaki T, 2012](#)), og B-lymfocyttd-infiltrasjon i spyttkjertler kan medføre epitelcelle apoptose ([Varin M-M, 2012](#)). Det histologiske bildet er en progressiv fokal infiltrasjon av mononukleære lymfoide celler som fortrenger kjertelepitelet (lymfoepiteliale lesjoner).

Symptomer og kliniske uttrykksformer

Hovedmanifestasjonene er daglig tørre øyene og munntørrehet, noe som rapporteres av 98% av pasientene. Både tørre øye og tørr munn rammer 89% ([Baldini C, 2014](#)). Økt tretthet/søvnbehov og [artralgi](#) er også vanlig. Indre organer angripes hos ca. 25%, men oftest uten store konsekvenser. Non-Hodgkins [lymfom](#) er imidlertid en potensielt alvorlig komplikasjon ([Carsons SE, 2023](#)).

Artralgi: Leddsmerter ses hos over 70 % ([Baldini C, 2014](#)). Omkring 1/5 har samtidig [fibromyalgi](#).

Artritt forekommer hos 10% ([Ramos-Casals M, 2013](#)) oftest i små ledd. Det er uvanlig med usurerende radiografiske forandringer dersom det ikke foreligger en overlappstilstand med [revmatoid artritt](#).

Cystitt: Interstitiell cystitt (dysuri) forekommer hos 7% og medfører hyppig vannlating / cystitt-symptomer, men uten funn av bakterier ([Susgai S, 2004](#)).

Fatigue/ tretthet: Ofte er utmattelse (fatigue) uttalt, dominerende og pasientene opplever økt søvnbehov. De sover mye, men blir ikke uthvilte. Symptomet er meget behandlingsresistent. Ingen medikamenter har vist sikker effekt. Tilpasset fysisk aktivitet og trening anbefales. Hyppige oppvåkninger på grunn av smerter ved [fibromyalgi](#)-lignende symptomer eller urinering flere ganger om natten på grunn av høyt væskeinntak og kan også bidra til tretthet ([Mæland E, 2021](#)).

Lymfeknuter. Forstørrede lymfeknuter, særlig på halsen er et veldig vanlig og oftest ufarlig symptom ved Sjøgrens syndrom. Vedvarende hevelse må skilles fra lymfom (se nedenfor).

Munntørrhet: Munntørrhet (Xerostomi) er tilstede hos 98 %. Økt karies, særlig omkring tannhalsen. Protoser kan løsne. Oral candidiasis hos opp til 75 %. Munntørrhet kan til en viss grad objektiviseres ved sialometri (se Undersøkelser nedenfor).

Gastrointestinale manifestasjoner: Gastrointestinale manifestasjoner av ulik art observeres hos opp til 80% av pasientene. Årsakene er flere. Redusert mengde gastrointestinale væske med enzymer fra spytt, pankreas og andre gastrointestinale glanduler er ugunstig for fordøyelsen. Øsofagusdysfunksjon (Obs! overlapp med systemisk sklerose og [myositt](#)) forekommer hos enkelte og kan skyldes autonom nevropati ([Negrini S, 2022](#)). Svelgevansker skyldes oftere tørrhet i svelget. Gastritt, kronisk atrofisk, hepatitt (kronisk, autoimmun), pankreatitt (subklinisk), pernisiøs anemi med rhagader, primær biliær cirrhose, watermelon stomach (Gastrisk Antral Vaskulær Ektasi, GAVE : Obs! overlapp med [systemisk sklerose](#)) er sjeldne komplikasjoner. Ved gastrointestinale symptomer bør en også ha i mente at opp til 15% av pasientene også har cøliaki ([Popov Y, 2018](#)).

Genitalier: I genitalier sees vaginal sicca og moniliasis (candida).

Hematologisk (se tabell nedenfor)



Sjøgrens syndrom med uttalt tørre munnslimhinner (cheilit, glossitt og stomatitt). Illustrasjon: [Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H, Sokalski J – Postępy dermatologii i alergologii \(2016\). CC BY-NC-SA 4.0](#)

Variabler i blodet (Ramos-Casals M, 2013)	Inaktiv sykdom	Aktiv sykdom	p-verdi
Anemi	11%	18%	0.022
Leukopeni	9%	22%	<0.001
Neutropeni	0,6%	14%	<0,001
Lymfopeni	5%	13%	<0,001
Lavt C3 nivå	5%	10%	0,03
Kryoglobulinemi	6%	13%	0.032

Huden: Huden er ofte plagsom tørr (xeroderma). Palpabel purpura (vaskulitt) gir lesjoner hos 10%, oftest på underekstremitetene, gjerne utløst av fysisk aktivitet. [Purpura](#) kan etterlate kosmetisk skjemmende hyperpigmentering (hemosiderin, jern). Erythema annulare kan være uttalt, korrelert med SSA/B antistoff og symptomene overlapper med [subakutt kutan lupus](#) ([Negrini S, 2022](#)).

Lever. Lett forhøyede leverenzymer ses hos opp til 50% med Sjøgrens syndrom. Imidlertid er det bare en minoritet av dem som har primær biliær cholangitt, autoimmun hepatitt, non-alkoholisk fettlever eller annen spesifikk leversykdom ([Negrini S, 2022](#)).

Lunger/luftveier. Diffus interstitiell lungesykdom med tørrhøste og dyspné, samt påvirket HRCT eller lungefunksjon ses klinisk hos opptil 25 % ([Palm O, 2013](#)). Ved systemiske undersøkelser (lavage, CT, lungefunksjonstester) kan imidlertid patologiske luftveisfunn gjøres hos opp til 85%. I øvre luftveier kan pasientene plages av tørrhet med skorper i nesen, neseblødning og sinusitt. Kronisk heshet er vanlig (opp til 50%) og kan skyldes tracheal sicca med tørrhøste. I lungene kan tørrhet også disponere for atelektase, bronkiektasier og dermed residiverende luftveisinfeksjoner ([Stojan G, 2013](#)). Bronkiolitt, hovedsakelig follikulær type) er regnet for å være vanligste manifestasjon i distale luftveier ([Flament T, 2016](#)). Residiverende bronkitter og pneumonier samt pulmonal fibrose kan være følgetilstander. Andre lungemanifestasjoner er interstitiell lungesykdom i form av non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organisert pneumoni, kryptogen organiserende pneumoni og den karakteristiske lymfocytær interstitiell pneumoni (LIP). [Lymfoid interstitiell pneumoni \(LIP\)](#) er en ikke sjelden interstitiell lungesykdom ved Sjøgrens syndrom. Den er karakterisert ved til dels store tynnveggede cyster med diffus hyperplasi av bronkialt assosiert vev, progressiv hoste og dyspné. Fem års mortalitet er beskrevet å være hele 35-50 %, men dette gjelder trolig selekterte tilfeller. Omtrent 5 % transformeres til lymfom ([Swigris JJ, 2002](#)). Vennligst les om [lunger og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Muskler: [Myositt](#) påvises hos ca. 2 % og er vanligvis asymptomatisk med bare lett økte CK-verdier ([Colafrancesco S, 2015](#)). Også hypokaliemi ved renal affeksjon kan medføre muskelsymptomer. Vanligste årsak til muskelsmerter er likevel komorbiditet i form av fibromyalgi ([Choi BY, 2016](#)).

Malignitet i form av [non-Hodgkins lymfom](#) lokaliseres bade intra- og ekstraglandulært. Omkring 50 % ses i spyttkjertlene, mens gastrointestinalkanalen, lunger, hud, tymus og thyreoidea affiseres sjeldnere. Lym-

fomene er typisk lavgradig MALT [lymfom](#) (Mucosa Assosiert Lymfoid vev (Tissue)). Nodal marginal sone lymfom og diffus store B-celle lymfomer utgjør en mindre del. Bare 10% av lymfomene utvikler seg til mindre differensierte og mer aggressive former ([Nocturne G, 2015](#)). Lymfom-utvikling forekommer 4,3-16 ganger hyppigere ved Sjøgrens syndrom enn i normalbefolkningen. Komplikasjonen kan komme når som helst i sykdomsforløpet. «Life time risk» er estimert til 5-10%, forutsatt at de fyller US/EU kriterier for Sjøgren-diagnosen ([Alunno A, 2018](#); [Solans-Laque R, 2011](#)). **Symptomer på lymfom:** Vedvarende lokalisert hevelse oftest i spyttkjertel eller på hals, men også andre lokalisasjoner må vurderes: Nattesvette, feber, vekt-tap og påvirket allmenntilstand. Fall i gammaglobulin (IgG), utvikling av monoklonalt protein. Nyoppstått leukopeni (lymfopeni). Bortfall av tidligere autoantistoff. Andre prognostiske faktorer er: Gjennomgått parotitt, palpabel purpura, lymfopeni ved diagnosetidspunkt, mulig økt risiko for lymfom hos de pasientene som i leppebiopsi far påvist ektopiske germinale sentre. Aktuelle symptomer og risikofaktorer (se nedenfor) bør tas hensyn til i oppfølgingen av pasientene, selv om det ikke foreligger klare retningslinjer for dette ([Negrini S, 2022](#)).

Risikofaktorer for lymfom-utvikling: spyttkjertelhevelse som vedvarer eller øker, hudvaskulitter/purpura, komplement-forbruk (fall i C3 eller C4), lavt antall lymfocytter, kryoglobulinemi, fallende IgG konsentrasjon, B-symptomer med nattesvette, feber-tendens, vekttap. Vevsprøve fra spyttkjertel som viser mange ansamlinger med lymfocytter (germinale sentre) er trolig bidrar trolig også til økt lymfom-risiko ([Nocturne G, 2014](#)).

Nevrologiske manifestasjoner (“nevro-Sjøgrens”) forekommer hos opp til 20 % med Sjøgrens. De kan debutere før sicca-symptomene og er oftest langsomt progredierende. Nevrologiske manifestasjoner omfatter både det perifere nervesystemet (vanligst) med sensorisk nevropati og CNS-symptomer (sjeldnere) med ataktisk nevronopati eller Multiple sklerose (MS) -lignende tegn ([Topon GJ, 2012](#); [Berkowitz A, 2014](#)).

-Perifer nevropati kan deles videre inn i sensorisk nevropati med eller uten tynnfibernevropati. Både mononevritt og [polynevropati](#) forekommer ([Pavlakis PP, 2012](#)). Ved tynnfibernevropati foreligger ofte dysestesi, parestesi, overømfintlighet (allodyn) og hyperalgesi. Vanlige elektrofysiologiske undersøkelser fanger vanligvis ikke opp tynnfibernevropati, slik at tynnfibernevrografi eller biopsi (reduert tetthet av epidermale nervefibre) kan være nødvendig for å sikre diagnosen ([Gwathmey KG, 2021](#)).

-CNS nevropati omfatter sensorisk ataktisk nevronopati som er relatert til de dorsale nerverøttenenerverøtene ved ryggmargen. Konsekvensen er svekket følelse for bevegelse med ataksi, ustø halting, hyporefleksi og autonom nevropati (gastrointestinalt). Utenom ryggmarg kan også hjernestamme, nervus opticus, cerebellum og cerebrale hemisfærer påvirkes ([Topon GJ, 2012](#); [Berkowitz A, 2014](#)). Forekomst av nevromyelitis optica (NMO) og transvers myelitt ved Sjøgrens er også rapportert ([Shabeer P, 2021](#)). I tillegg ses tilfeller med kognitiv svikt i form av redusert konsentrasjon, oppmerksomhet og hukommelse er et vesentlig prob-

lem som korrelerer med sykdomsaktiviteten ([Seeliger T, 2020](#)). CNS symptomer kan isolert sett lett feiltolkes som multiple sklerose ([Jung SM, 2000](#); [Cojocar IM, 2011](#)).

Nyrer. Prevalensen av nyresykdom relatert til Sjøgrens er angitt til ca. 5%, men er trolig underestimert ([Ramos-Casals M, 2015](#)). Kronisk tubulointerstitiell nefritt er vanligste form og da i form av distal (type1) renal tubulær acidose ([Francois H, 2016](#)).

-Glomerulonefritt er uvanlig og bør differensialdiagnostisk tilsi vurdering på mulig **systemisk lupus (SLE)**. Interstitiell cystitt er beskrevet ovenfor.

-Renal Tubulær Acidose er oftest asymptomatisk, og innebærer manglende evne til å surgjøre urinen. pH i urinen forblir i alkalisk område. Kombinasjonen av hypokalemi, positivt aniongap i urinen, høy urin-pH og en hyperkloremisk metabolsk acidose er diagnostisk for distal renal tubulær acidose. Oftest dreier det seg om en ukomplett type uten syre-base endringer i perifert blod, men hypokaliemi med pareser er rapportert ([Gøransson LG, 2000](#)). Residiverende nyresten og kalkutfelling i nyrene ses sjelden. Renal tubulær acidose kan undersøkes ved furosemid-test. Dersom en vanlig stiks viser sur urin (pH), er det ikke nødvendig med denne utredningen. Bestem pH i morgenurin og blod, samt kreatinin og kalium. Gi 40 mg furosemid per os. Alle urinporjoner de etterfølgende 6 timene analyseres for pH, kalium og kreatinin. Hos friske faller pH til under 5,3, og kalium-utskillelsen øker. Testen er tidkrevende og er nå mer og mer erstattet av citrat/kreatinin ratio.

Pankreas er et eksokrint organ som også kan affiseres. Klinisk **pankreatitt** er likevel en uvanlig komplikasjon ([Hedstrøm A, 2022](#)).

Parotiskevelse kommer og går hos ca. 50% av pasientene. Begge sider affiseres, men ikke nødvendigvis samtidig. Vedvarende hevelse må vurderes nærmere for å utelukke lymfom ([Rischmueller M, 2016](#)).

Raynauds fenomen: Raynauds fenomener forekommer hos 10-20 %. Vær da spesielt oppmerksom på overlapp med systemisk sklerose ([Ramos-Casals M, 2008](#)).

Thyreoida: Autoimmun thyreoiditt / hypothyreose er funnet å forekomme hos omkring 20 % med Sjøgrens syndrom basert på en italiensk multisenter studie med mer enn 2500 pasienter ([Colafrancesco S, 2023](#)). Autoimmun thyreoiditt er da også vanligste autoimmune comorbiditet, selv om også økt forekomst av **revmatoid artritt** og **systemisk lupus (SLE)** forekommer som del av polyautoimmunitet ([Anaya J-M, 2016](#)).

Øye-manifestasjoner opptrer som følelse av tørrhet (Xeroftalmi), rusk, irritasjon, tilbakevendende betennelser og gjenklistring om morgenen. Initialt kan økt tåreflom ses (paradoksal xeroftalmi). Keratitt med



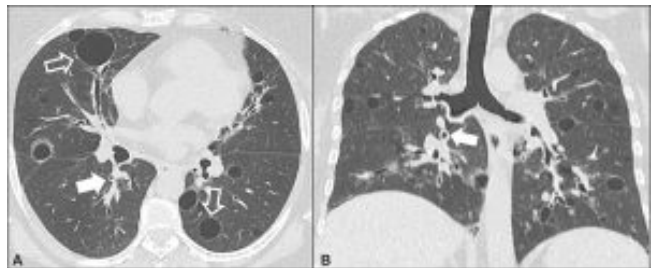
Sjøgrens med benign parotiskevelse ve side. Illustrasjon: [Santosh Jadhav, Abhijeet Jadhav, Shameeka Thopte, Swati Marathe, Prakash Vhathakar, Pankaj Chivte, Amol Jamkhande, 2015. CC BY-NC-SA 3.0](#)

“dry spots” som er punktformede defekter på sklera der hornhinnen blir dårlig dekket av tårefilmen. Mens tårekjertler produserer tårevæsken, bidrar [Meibomske kjertler](#) (på kanten av øyelokkene) for optimal smørende kvaliteter ved sekresjon av lipider og proteiner ([Bjordal O, 2020](#)).

Juvenilt Sjøgrens syndrom: Barn har få eller ingen symptomer, men hovne parotis-kjertler, utslag i SSA/B antistoff og høy IgG er vanlig. Typiske funn ved ultralyd, MR eller histologiske undersøkelser av spyttkjertler ([Ramos-Casals M, 2021](#)). [Juvenilt Sjøgrens syndrom er omtalt in et eget kapittel.](#)

Undersøkelser

Anamnesen ved Sjøgrens syndrom kartlegger symptomer på daglig tørrhet eller irritasjon i øyne som følelse av rusk eller sand, bruk av kunstig tårevæske flere ganger (x3?) daglig, tørr munn hele dagen og må drikke for å svelge tørre matvarer, parotitt, lymfeknuter, artritt, purpura, nevropati, utmattelse. Andre årsaker som medikamenter (antihistaminer, antidepressiva, betablokkere, diuretika, parkinsonmedikasjon), kjent sarkoidose, hepatitt C, bestråling). B-symptomer med nattesvette, feber, vekttap. Symptomer fra lunger, mage-tarm, perifere nerver, hjertet. Raynauds fenomen.



Sjøgrens syndrom med typiske LIP-cyster på CT av lunger hos en 62 år gammel kvinne. [Daniel Simões Oliveira, José de Arimatéia Araújo Filho, Antonio Fernando Lins Paiva, Eduardo Seigo Ikari, Rodrigo Caruso Chate, César Higa Nomura – \(2018\). CC BY 4.0 DEED](#)

Klinisk kan en utenom en generell undersøke, inspisere øyne (røde, irriterte), munn (tørre slimhinner), hals (lymfeglandler), parotiskjertler (50% har forstørrede kjertler, OBS! tumorer), submandibularis-glandler, hud (purpura, eksem), nevropati distalt. Ved auskultasjon av lunger kan ILD og fibrose-tegn avdekkes ved krepitasjoner. Hjerterytme, blodtrykk, bilyder over hjerte og lunger utelukkes. Huden inspiseres for purpura, særlig på begge legger og annet eksantem.

-Sialometri: Spyttfunksjonen testes med ustimulert sialometri. Spyttmengden som naturlig kommer i munnen samles over 15 minutter. Totalt 1,5ml eller mer er normalt. Testen krever godt samarbeid med pasienten. Svelging av spytt medfører for lave verdier. Pasienten skal ikke ha spist eller drukket på minst 60 minutter før sialometri ([Kalk WW, 2001](#)).

-Schirmers test: Tåreproduksjonen testes med Schirmers test. Sannsynlig patologisk < 10 mm/5 min: Sikker patologisk < 5mm i minst ett øye). Pasientene skal ikke ha brukt kunstig tårevæske samme dag som testen gjøres ([Beckman KE, 2016](#)).

-Tear Break up Time: Her måles tiden det tar for tårefilmen oppløses. (patologisk < 10 sek.) ([Beckman KE, 2016](#)).

-[Rose Bengal farging og van Bijsterveld score](#): måler skade på cornea («Dry spots»).

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, LD, amylase eller lipase, kreatin kinase (CK), glukose, IgG og proteinelektroforese, komplementfaktorer C3 og C4 og urinstiks. Initialt er også ANA med SSA (Ro 52 og Ro60), SSB og kryoglobuliner aktuelt. Differensialdiagnostisk kan ACE (angiotensin Converting Enzym ofte økt ved [sarkoidose](#)) og antistoff mot [hepatitt C](#) være aktuelt. urin stiks (inkluderer PH). **Antistoff-prøver**: vennligst se nedenfor.

-Blodsenkingsreaksjon (SR) er oftest forhøyet (relatert til høyt IgG-nivå), CRP nesten alltid normal, hyperamylasemi hos opp til 1/3, leukopeni (lymfopeni vanligere enn neutropeni), leverenzymmer er ofte lett forhøyde, serum elektroforese viser ofte markert polyklonal hypergammaglobulinemi (IgG), komplementfaktorer; lave C3 og/ eller C4.

Immunologiske prøver. [Revmatoide faktorer \(RF\)](#) ses hos 70 – 90 %, men er uspesifikk. [Anti-CCP antistoffer](#) kan påvises hos 7,5 % av pasienter med Sjøgrens syndrom (Obs! sekundær Sjøgrens til [RA](#) eller Sjøgrens-RA overlapp syndrom). [Antinukleære antistoff \(ANA\)](#) hos omkring 60 %. Subspesifisitetene anti-SSA (Ro 52/60) og anti-SSB (La) er relativt spesifikke for Sjøgrens syndrom. Det finnes to typer anti-SSA antistoff: 52 kDa og 60 kDa. Anti-mitokondrie antistoff (primær biliær kolangitt) påvises hos 10 % og anti-parietal-celle antistoff (intrinsic faktor/ B12 opptak/ pernisiøs anemi) hos 15 %.

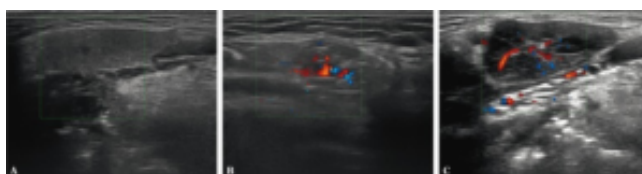
Bilediagnostikk

-[CT og HRCT](#) brukes for å vurdere ev. [pulmonale forandringer](#). Vanligvis begrenses undersøkelser til pasienter med symptomer, selv om en del asymptomatiske tilfeller vil kunne påvises ved “screening”. Ved påvist lunge-manifestasjon anbefales kontroll av forandringene innen 3-6 måneder for å avgjøre om de er progredierende, noe som kan ha terapeutiske konsekvenser ([Lee AS, 2021](#)).

[MR](#) av hals med parotis eller submandibularis ved mistanke om malignitet, fortrinnsvis etter ultralyd-vurdering.

-[PET/CT](#) brukes diagnostisk ved mistanke om [lymfom](#) eller annen [malignitet](#).

-[Ultralyd](#) av spyttkjertler (ultralyd av parotis) kan påvise patologiske forandringer ([Ramsubeik K, 2020](#)) og øke diagnostisk sensitivitet og spesifisitet ([JousserJoulin S, 2020](#); [Martel A, 2018](#)).



Ultralyd av spyttkjertler. Normalt vev (a) og Sjøgrens syndrom med økt vaskularisering visualisert ved Dopplersignal og ved heterogen ekkogenitet med hypo- og hyper-ekkgene områder (b-c). Illustrasjon: [Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, Kwiatkowska B, Kunisz W, Smorawińska P, Sudoł-Szopińska I – Journal of ultrasonography \(2013\). CC BY-NC-ND 3.0 SEED.](#)

Ultralyd skår spyttkjertler ([Referanse: Hocever A, 2005](#)):

1. Parenkymal ekkogenitet sammenlignet med thyreoidea, score 0-1
2. Homogenisitet, score 0-3
3. Hypoekkoene områder score 0-3
4. Hyperekkogene reflekser
 1. Parotis score 0-3
 2. Submandibularis score 0-1
5. Distinkt kjertelgrense score 0-3

Biopsi. Forandringer ved biopsi av små spyttkjertler fra leppens innside (Lower Lip Biopsy). For å definere sialoadenitt ved leppebiopsi kreves lymfocytinfiltrasjon av betydelig grad med foci, evt. atrofi og destruksjon av kjertelelementer (Fokus score minst 1,0 hvor fokus defineres som ansamling av minst 50 mononukleære celler) ([Guelle D, 2013](#)).

–**Seleksjon** av pasienter til biopsi: Minstekravet er redusert Schirmers test sammen med minst et annet tegn på eksokrin dysfunksjon (sialometri, parotitt, positiv Rose Bengal, nedsatt Tear Break-up time) eller symptomer sammen med anti-SSA/SSB antistoffer.

–**Komplikasjoner** etter biopsi. En italiensk studie fant at 10 av 50 pasienter (20%) som gjort pyttkjertelbiopsi fra underleppen hadde lokalt ubehag etter inngrepet. Tre (6%) rapporterte sensorisk defekt på biopsistedet opp til noen få uker. Tre (6%) følte såpass smerte at de brukte analgetika, mens en hadde forbigående brennende følelse i et par dager. Tre pasienter (6%) hadde et hematom i leppen og hos to forelå tegn til mild inflammasjon på biopsistedet ([Varoni EM, 2020](#)).

–**Hudbiopsi** for å påvise vaskulitt, purpura, annen hudsykdom eller tynnfibernevropat kan være nødvendig for å sikre diagnosen i spesielle tilfeller.

Beregning av fokus-score basert på biopsi fra underleppe ved Sjøgrens syndrom. Det må foreligge 2-4 små kjertler slik at overflaten som mikroskoperes er på minst 8 kvadratmilimeter (referanse: [Fisher BA, 2017](#))

- Små spyttkjertler blir undersøkt i biopsi fra leppen
- Antall foci (ansamlinger) med mer enn 50 lymfocytter blir summert

- Arealet som blir vurdert blir beregnet
- Antall foci (**n**) delt på overflate-arealet (**a**) blir multiplisert med 4 = foci-score

Formel **n : a x 4 =**

- Verdi 1,0 eller høyere kan tyde på Sjøgrens syndrom, men er ikke diagnostisk.
- Røkere har lavere score enn ikke-røkere.
- Falske positive forekommer for eksempel etter skade (bitt) på leppen

Diagnose

En generell klinisk undersøkelse bør omfatte inspeksjon av øyne, munnhule, hud, auskultasjon av hjerte og lunger, palpasjon av abdomen, parotis og glandel-stasjoner, leddundersøkelse.

Det finnes flere diagnostiske kriterier, men uansett hvilke man velger å bruke, bør endelig diagnose samsvare med sykdomsdefinisjonen. Det er derfor rimelig å kreve at objektive tegn på eksokrin inflammasjon og/eller autoimmunitet skal kunne påvises. Dette innebærer at det skal påvises objektive tegn til nedsatt spytt- og/eller tåreproduksjon, samt [auto-antistoffer](#) og/eller positiv spyttkjertelbiopsi.

Klassifikasjonskriterier 2016

ACR/EULAR kriterier baseres på personer med tørrhet og/eller andre Sjøgren-suspekte symptomer* ([Shiboski CH, 2016](#))

Fokusskår (biopsi) minst =1 foci/4 kv.mm	3 poeng
Positiv anti-SSA (Ro) antistoff:	3 poeng
Farge-skår/hornhinner minst 5 i minst ett øye (eller van Bijsterveld skår minst 4):	1 poeng
Schirmers test 5mm/5 min eller lavere, minst ett øye:	1 poeng
Ustimulert sialometri 0,1ml/min \leq 1,5ml/15min:	1 poeng

- Minst 4 poeng=Sjøgrens syndrom
- I praksis må enten anti-SSA eller positiv vevsprøve foreligge

*Minst ett positivt svar på følgende 5 spørsmål:

- Har du hatt daglig, vedvarende plagsomme tørre øyne i minst tre måneder?
- Har du hatt gjentakende følelse av sand eller grus i øynene?
- Bruker du kunstig tårevæske minst tre ganger daglig?
- Har du hatt daglig følelse av tørr munn i minst tre måneder?
- Må du ofte drikke for å svelge tørre matvarer?

Eksklusjon: Tidligere [stråleterapi](#) mot hode/hals, Aktiv [hepatitt C-infeksjon](#), [AIDS-infeksjon](#), [Sarkoidose](#), [Amyloidose](#), [Graft-versus Host Disease](#), [IgG4-relatert sykdom](#)

Bruk av spesielle medikamenter, [anti-kolinerge medikamenter](#), som forårsaker tørrhet skal stanses i god tid før måling av tåre- og spyttkjertel-funksjon

Differensialdiagnoser

- [Aldersbetinget](#) kjerteldegenerasjon
- [Amyloidose](#)
- Burning mouth syndrom
- [Diabetes mellitus](#)
- [Hepatitt C](#)
- [HIV-relatert](#) diffus infiltrativ lymfocytose syndrom (DILS)
- [Hyperlipidemi, Type V](#)
- [Hypothyreose](#)
- [IgG4-relatert sykdom](#)
- [ME, kronisk utmattelsessyndrom](#)
- Medikamenter som medfører tørrhet (oftest munntørrhet) og økt tretthet. Hyppigste årsak til munntørrhet
- [Sarkoidose](#)
- Stråle-skader (tidligere kreft-behandling)
- Vitamin-A mangel (øyne)

“Dry eyes and mouth syndrome”: En betegnelse som benyttes av noen for å beskrive pasienter med Sjögren syndrom-liknende symptomer og funn, men med negativ biopsi. Noen av disse likner mer på [Fibromyalgi](#).

Noen har funnet anti-thyreoid peroksidase antistoffer (anti-TPO) hos 60% av slike pasienter. Spyttkjertelbiopsi kan vise mild interstitiell inflammasjon.

Differensialdiagnoser ved glandulære manifestasjoner:

Tørre øyne (xerofthalmi)

Normal tåreproduksjon (normal Schirmers test)

- Miljøfaktorer
 - klima-anlegg, røking, arbeid ved PC
- Dysfunksjon i Meibomske kjertler, rosacea.
- Kontaktlinser.
- Cornea hypoestesi etter laserkirurgi (laser in-situ keratomileusis) eller diabetes
- Inkomplett lukning av øyne.

Redusert tåreproduksjon (unormal Schirmers test)

- Medikament-indusert
 - Antikolinerge, antihistaminer, tricykliske antidepressiva, diuretika.
- Alders-relatert/menopause.
- Strålebehandling mot hode/ansikt i anamnesen.
- Kronisk viral infeksjon (HCV, HIV).
- [Sarkoidose](#)
- Non-Hodgkins lymfom.
- [IgG-4 relatert sykdom](#).

Tørr munn (xerostomi)

- Medikament-indusert
 - Antikolinerge, antihistaminer, tricykliske antidepressiva, diuretika, antihypertensive legemidler.
- [Angst](#)-tilstander
- Endogen [depresjon](#)
- [Fibromyalgi](#)
- Bulimi/anoreksi (ofte også store parotis-glandler)
- Strålebehandling mot hode/hals i anamnesen.
- Systemisykdom

- [Sarkoidose](#), [amyloidose](#), HCV*, HIV.

Parotis-hevelse

Unilateral, akutt hevelse; Bakteriell [infeksjon](#), aktinomykose, mekanisk obstruksjon ved spyttkjertelsten i ductus.

Unilateral kronisk hevelse: 'Kronisk sialoadenitt, kreft (pleiomorft adenom).

Bilateral kronisk hevelse: Viral infeksjon*: Kuma, EBV, CMV.

Bilateral kronisk hevelse: Kronisk infeksjon*: HCV, HIV. [Diabetes](#). Alkoholisme. Anoreksi. [Amyloidose](#). [IgG4 relatert sykdom](#). [Hyperlipoproteinemi](#).

*CMV: cytomegali-virus, EBV: Epstein-Barr-virus, HCV: hepatitt-C virus

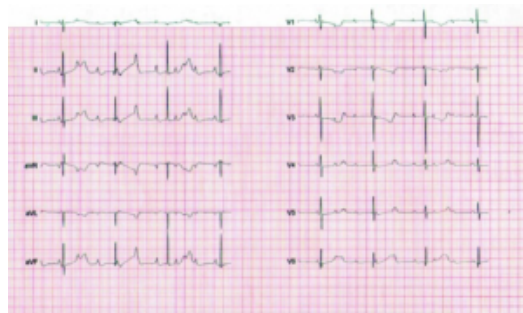
([Cornec D, 2015](#))

Skåring av sykdomsaktivitet: ESDAI (Legen fyller ut), ESPRI (Pasienten skårer selv)

Svangerskap

En fransk studie av 54 svangerskap blant 19 kvinner med Sjøgrens syndrom viste økt antall spontanaborter, litt økt antall dødfødsler og fødetermen var i gjennomsnitt en uke for tidlig sammenlignet med friske kontrollpersoner ([Ballester C, 2017](#)). Økt generell risiko foreligger i de tilfeller der sykdommen angriper nyrer (interstitiell nefritt, renal tubulær acidose), lunge eller hjerte. De vanligste komplikasjonene er likevel relatert til SSA og SSB antistoff som ses hos de fleste (se nedenfor) ([Gupta S, 2017](#)).

SSA og SSB antistoff: Ved Sjøgrens syndrom, enkelte med SLE (se ovenfor) og annen forekomst av [antistoffene SSA og SSB](#) passerer disse placenta og kan medføre føtal hjerteblokk hos foster i ca. 2% av tilfellene. Dette skjer mellom svangerskapsuke 16 og 26 ([Andreoli L, 2017](#); [Samaritano LR, 2020](#)). Regelmessig registrering av fosterets hjerterefrekvens anbefales derfor, vanligvis via jordmor eller fastlege. Amerikanske retningslinjer anbefaler å starte kontrollene fra svangerskapsuke 16-18 og avsluttes etter uke 26, mens europeiske retningslinjer, inklusiv de norske fra Gynekologisk forening, anbefaler kontroller fra uke 16 til og med svangerskapsuke 24 ([Samaritano LR, 2020](#); [Andreoli L, 2017](#); [Veileder Gynekologisk forening](#)). Dersom for lav hjerterefrekvens (<110/min) påvises, må videre utredning gjøres av spesialavdeling med tanke på støttende medikasjon under svangerskapet og fordi forberedelse for pacemaker ved fødsel kan være aktuelt. Det er imidlertid omdiskutert om deksametason (4mg per oralt/dag) ved hjerteblokk grad 1-2 kan hindre utvikling til grad III. Dessverre observeres at ca. 20% av fostre med hjerteblokk grad III dør intrauterint eller i første leveår, mens ca. 50% av levende fødte vil ha behov for pacemaker ([Samaritano LR, 2020](#)). Gynekologisk forening anbefaler at alle barn av mødre med SSA/B antistoff undersøkes med EKG før de forlater barselavdelingen ([Veileder i fødselshjelp](#) pr juni 2021). Dette for å oppdage inkomplett hjerteblokk. [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) kan virke forebyggende mot kongenital hjerteblokk, særlig blant dem som har hatt svangerskap med slik komplikasjon tidligere ([Izmirly P, 2020](#)). Etter fødsel får ca. 10% blant barn av mødre med SSA/B antistoff et lupus-lignende utslett ([neonatal lupus](#)). Årsaken er antistoffene overført fra mor. Dersom blodprøver undersøkes, vil en kunne finne transistente cytopenier hos ca. 20% og lett forhøyede transaminaser hos ca. 30% (Wahren-Herlenius M et al Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 464–72). Når barnet i løpet av noen måneder kvitter seg med antistoffene, forsvinner utslettet og de øvrige forandringene. En kontroll av hematologiske parametere med celletellinger hos spebarn ved 3 måneders alder kan være aktuelt. Ved 9 måneders alder er symptomene vanligvis gått helt tilbake ([Zuppa AA, 2017](#))- Barn som får lysbehandling (på grunn av ikterus) er spesielt utsatt for eksantem. Vennligst se også informasjon fra NKSR angående [gravide med SSA/SSB antistoff](#).



[Neonatal lupus](#) med komplett hjerteblokk. Nyfødt barn med hjerterefrekvens på 54/min og patologisk EKG. Illustrasjon: [Dey M, Jose T, Shrivastava A, Wadhwa RD, Agarwal R, Nair V – Facts, views & vision in ObGyn \(2014\)](#). CC BY.NC 3.0.

Behandling

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk](#)

[revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Behandlingsmålet ved Sjøgrens sykdom er vanligvis å lindre symptomene og redusere risiko for komplikasjoner. Kurativ behandling mangler.

Tørre øyne:

- Profylaktisk og symptomatisk behandling med kunstige øyedråper (Viscotears, Oculec, Artelac med flere) bør brukes hyppig. Gel (Viscotears) brukes mest om kvelden.
- Dersom dysfunksjon i Meibomske kjertler foreligger kan midler mer fettstoffer være nyttig (Cationorm, Systane Balance, Oxyal Triple Action, Tearsagain øyespray). Disse er dessverre ikke på blå resept (pr 2022).
- Øyedråper med antiflogistika (NSAIDs) bør ikke brukes lenger enn 2-4 uker for ikke å skade cornea.
- Plugging av tårekanalen kan forsøkes, men er sjelden vellykket på sikt.
- Ciclosporin øyedråper (Ikervis) har effekt hos enkelte og forskrives av øyelege initialt.

Tørr munn. For den reduserte spyttfunksjonen er følgende aktuelt:

- God munnhygiene er viktig for å motvirke karies
- Bruk fluortannpasta som ikke skummer (Zendium)
- Stimuler spyttsekresjonen med sukkerfrie sugetabletter
- Rengjøring av tenner og bruk av fluor etter hvert måltid
- Unngå søtsaker
- Drikke rikelig
- Fast kontroll hos tannlege med interesse for Sjøgrens syndrom

Dokumentert virkning av forebyggende behandling (for personer med mistenkt Sjøgrens sykdom under utvikling) foreligger ikke.

Tørr hud kan behandles med fuktighetskremer

Tørr skjede kan behandles med østrogenkrem.

Pankreas-insuffisiens vurderes av gastroenterolog ved behov. Pankreas-enzymmer (Creon) kan forsøkes.

Systemisk behandling (Forslagene er oppdatert etter [EULAR, Ramos-Casals M, 2019](#))

Hydroksyklorokin (Plaquenil) forsøkes i blant ved: 1) Artritt/synovitt. 2) Diffust annulært erythem. 3) For

å forebygge neonatal lupus i svangerskap blant SSA og/ eller SSB positive gravide. Effekt på tørrhet eller [utmattelse/fatigue](#) er ikke vist.

Kortikosteroider. Kortikosteroider (Gc) som lavdose prednisolon – ev. kortvarig høyere dose – kan forsøkes ved enkelte komplikasjoner: Akutte glandulære manifestasjoner forutsatt at andre årsaker er utelukket. Ved polyartritt / synovitt kan kortikosteroider brukes, ofte kombinert med hydroksyklorokin. Diffust annulær erythem eller kutan vaskulitt kan være indikasjoner for glukokortikoid. Interstitiell lungesykdom (ILD). Nyremanifestasjoner (tubulær eller glomerulær). Nevrologiske komplikasjoner som perifer nevritt eller CNS-affeksjon. Hematologiske manifestasjoner (trombocytopeni < 20.000 eller hemolytisk anemi).

csDMARDs (utenom hydroksyklorokin) velges i noen tilfeller. Indikasjoner: Artritt / synovitt ([metotretsat](#)). Kutan vaskulitt. Interstitiell lungesykdom. Nyre-manifestasjon (tubulær eller glomerulær). Nevrologisk: perifer nevritt eller CNS (cyklofosfamid). Hematologisk: alvorlig anemi (cyklofosfamid). Hvis cyklofosfamid ([Sendoxan](#)) anvendes, mangedobles risikoen for lymfom-utvikling.

Biologiske legemidler: Brukes ([utenfor godkjent indikasjon](#)) på enkelte indikasjoner: Glandel-manifestasjon, alvorlig ([rituksimab](#), [belimumab](#)). Polyartritt (rituksimab eller abatacept). Kutan vaskulitt, alvorlig (rituksimab). Interstitiell lungesykdom (ILD), alvorlig (rituksimab som alternativ til cyklofosfamid). Nyre, alvorlig (rituksimab som alternativ til cyklofosfamid). Nevrologisk: perifer nevropati (rituksimab som alternativ til csDMARDs). CNS, alvorlig. Hematologisk: Hemolytisk anemi. Det er rapportert tilfeller der B-celle-hemmeren rituksimab (anti- CD20) har hatt effekt på symptomer, men en metaanalyse viste ikke virkning på spyttkjertel-funksjon, livskvalitet eller sykdomsaktivitet ([Souza FB, 2016](#)). Belimumab som brukes ved systemisk lupus kan ha effekt i utvalgte tilfeller, men erfaringene er begrenset ([Alvarez-Rivera N, 2021](#)). TNF-hemmere har ingen etablert indikasjon ved Sjøgrens sykdom.

Pilokarpin er en kolinerge agonist som stimulerer spyttsekresjon ved å binde seg til muskarin M2-reseptorer, noe som medfører kontraksjon av glatte muskelceller. Da mange pasienter har antistoffer mot muskarin M3-reseptor som kan tenkes å hemme spyttsekresjonen, kan agonister til muskarinreseptorer som pilokarpin (Salagen) 20 mg daglig og cevimelin (Evoax) tabletter forsøkes. Pilokarpin tabletter har i studier vist å kunne bedre både øye- og munnsymptomene. Ofte tar det opp til 2 måneder for bedring, og effekten sees bare så lenge pasienten anvender denne medikamentene. Bivirkninger er svette, hyppig vannlating, frysnings, hjertebank og overproduksjon av spytt. Medikamentene skal ikke benyttes ved hjertesykdom. Samlet sett ser det ut til at få pasienter har nytte av disse medikamentene, men gode studier mangler ([Freige C, 2020](#)).

Nye behandlingsprinsipper. Det er et klart behov for mer effektiv behandling av Sjøgrens syndrom. Det pågår utprøving av nye behandlingsprinsipper som omfatter behandling/[modifisering av gener](#), bruk av stamceller og annen behandling som kan restituere vevsfunksjonen i spytt og tårekjertler. Det gjenstår å se om disse har en sikkerhet, effekt og nytteverdi som vil komme pasientene til gode (referanse: [Zeng W, 2022](#)).

[Vennligst les generelt om behandling utenfor godkjent indikasjon i eget kapittel](#)

Prognose

Sjøgrens sykdom progredierer vanligvis langsomt med økende tørrhetsplager over flere år. Sjøgren-symptomene er over tid assosiert med redusert livskvalitet ([Enger TB, 2011](#)). Resultater fra noen få studier kan tyde på klinisk bedring av kjertelfunksjonen over tid til tross for tiltakende fibrosering histologisk bedømt. Studier har ikke vist sikker økt dødelighet.

Behandlingsrespons vurderes vanligvis ut i fra anamnese, klinisk-, laboratorium- og bildediagnostikk. I studier brukes også STAR respons indeks ([Seror R, 2022](#)).

Lymfom-utvikling kommer når som helst i sykdomsforløpet. «Life time risk» er estimert til 5-10%, forutsatt at de fyller US/EU kriterier for Sjøgren-diagnosen ([Alunno A, 2018](#); [Solans-Laque R, 2011](#)).

Komplikasjoner i forløpet av Sjøgrens syndrom ([Vivino FB, 2017](#))

Oralt

Økede karies

Tap av tenner

Vekttap

Oral candida

Sialolithiasis

Bakteriell sialoadenitt

Søvn-problemer

[Fibromyalgi](#)

Okulært

Keratomalaci (hornhinne-smelting)

Hornhinne-ulcera

Bakteriell konjunktivitt

Bakteriell interstitiell keratitt

Visus reduksjon

Kontroller ved Sjøgrens syndrom

Pasienter med økt risiko for lymfom (se ovenfor) bør følges opp regelmessig, hver 6-12 måned, hos fastlege eller spesialist. Aktuelle undersøkelser kan omfatte: Anamnese på B-symptomer (nattesvette, feber, nedsatt appetitt, vekttap), palpasjon av glandula parotis- og submandibularis, lymfeknuter på hals og i aksiller, lever og milt, auskultasjon av lunger, vurdering av ledd, blodprøvekontroller (SR, Hb, trombocytter, leukocytter med differensialtelling, ASAT, ALAT, CK, IgG, C3, C4). Urin stiks. Pasienter uten komplikasjoner eller aktuelle risikofaktorer og med normale prøver trenger vanligvis ikke et slikt kontroll-opplegg. Gravide bør følges i samarbeid mellom revmatolog og fødeklinikk.

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR: Ramos-Casals M, 2019](#)

[Britiske: Price EJ, 2017](#)

[Norsk Revmatologisk Forening / Legeforeningen](#)

Litteratur

[Negrini S, 2022](#)

[Ramos-Casals M, 2019](#)

[Jonsson R, 2018](#)

[Vivino FB, 2017](#)

[Stafanski A-L, 2017](#)

63.

SYSTEMISK SKLEROSE (SSC). SKLERODERMI (REV 021)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på systemisk sklerose

Raynauds fenomen med debut i voksen alder.

Hovne/"puffy" fingre ved debut, stramhet i huden, særlig på fingre (sklerodaktyli).

Antistoff hos > 50%: CENP, Scl-70 og RNP-polymerase III er karakteristiske, men foreligger ikke hos alle.

Alvorlige organmanifestasjoner omfatter skleroderma renal krise, pulmonal hypertensjon, lunge-fibrose og GAVE (gastric antrum vascular ectasia).

Diffus kutan systemisk form og begrenset form har ofte ulike forløp

[Læringsmål REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder systemisk sklerose

Diagnosekoder ICD-10: [M34.0 \(diffus form\)](#), [M34.1 \(begrenset form/CREST\)](#). [\(J99.1*\)](#) Lungeaffeksjon† ; [M34.9 Uspesifisert systemisk sklerose](#)

Prosedyrkoder: 6-minutter gangtest: [FYFX05](#). Kapillærmikroskopi: [PKFT00](#). EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#):

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving ved systemisk sklerose

Diagnosen basert på..

- Raynauds fenomen (bi- eller trifasisk)
- Puffy/hovne fingre
- Sklerodaktyli
 - Distalt eller også proksimalt for MCP-ledd
 - Proksimalt for albuer/knær (diffus form)
 - Truncus (diffus form)
- Ulcera eller på pitting scars/arr/skorper fingerpulpa
- Telangiektasier
- Kapillarskopi patologisk
- Pulm hypertensjon (ekko, hø. kateter)
- Interstitiell lungesykdom
- Antistoff: CENP, ScL70, RNA Polymerase III)
- Dysfagi – påvist røntgenologisk
- Tendon friction rub påvist
- Renal krise eller annen hypertensjon

Systemisk sklerose (Ssc), også kalt systemisk sklerodermi, er en sjelden [autoimmun bindevevssykdom](#). Den kjennetegnes ved progredierende fibrose i hud og underhud. Sykdommen rammer både kvinner og menn i alle aldre, og kan være mild eller alvorlig. Ssc kan deles inn i tre hovedtyper:

1. Begrenset kutan form (begrenset Ssc). Denne typen rammer kun huden på hender, føtter og omkring munnen. Den er ofte assosiert med CENP-antistoffer.
2. Diffus Ssc: Denne typen rammer huden på hele kroppen og kan også involvere indre organer. Den er ofte assosiert med Anti-Scl70-antistoffer ([Volkman ER, 2023](#)).
3. Dersom sykdommen den begynner hos barn, kalles den [juvenil systemisk sklerose](#).

Systemisk sklerose skilles fra non-systemisk sklerodermi ([morfea, lineær sklerodermi](#)) som angriper huden, men ikke indre organer.

Historikk

Legen Carlo Curzio fra Napoli beskrev i 1753 en 17 år gammel pike (Patrizia Galiera) med en tilstand mest sannsynlig representerte SSc. Maurice Raynaud i 1863 og Jonathan Hutchinson i 1883 påpekte sammenhengen mellom [Raynauds fenomen](#) og skleroderma. Gintrac foreslo betegnelsen sclerodermie i 1847. Den første hudbiopsien beskrev Kohn (Kaposi) i 1869. Han konkluderte med at det forelå fortykket lymfe i hudens bindevev (Kaposi M. Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 4th ed. Vienna, Austria: Urban & Schwarzenberg, 1893). CREST syndromet først beskrevet i 1910 (Thiberge-Weissenbachs syndrom). I 1957 beskrev en gruppe fra Mayoklinikken i USA ulike typer sklerodermi, inklusiv systemisk sklerose. De påpekte funn av fibrosis og skleroserende kollagenfibre, samt, negative tester for mucin ([O'leary P, 1957](#)). I 1979 publiserte Rodnan en skåringsmetode for manifestasjon i huden ([Rodnan GP,](#)

1979). Metoden som fortsatt er mye brukt er en “modifisert Rodnan skin score” ([Brennan P, 1992](#)). Forekomsten (prevalens) i Norge ble estimert i 2012, basert på en befolkningsbasert studie i Sør-Øst Norge ([Hoffmann-vold A-M, 2012](#)).

- Malabsorpsjon, diare eller inkontinens
- Rodnan skin score ved siste konsultasjon

Tidspunkt for sykdomsdebut

Hensikten med konsultasjonen

Epidemiologi

Systemisk sklerose angriper fire ganger så mange kvinner som menn og vanligste debutalder er i 30-60 årene. Den forekommer også blant barn ([Juvenil systemisk sklerose](#)), men meget sjelden hos menn under 30 års alder. Prevalens i sør-øst Norge er beregnet til 9,9/100.000 (begrenset form 6,9/100.000, diffus form 1,8/100.000) med en gjennomsnittsalder ved debut på 47 år. Den diffuse formen begynner oftest blant relativt unge, mens den begrensede formen er vanligere i litt høyere alder. Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er 47 år ([Hoffmann-vold A-M, 2012](#)).

Etiologi

[Genetiske disponerende faktorer](#) er undersøkt først i tvillingstudier og senere i store, multisenter helgenom/genome-wide association studies (GWAS) studier. Disse har identifisert mange gener som er involvert i kontroll av inflammasjon og inflammasjon og antakelig også relasjoner til sykdomsdisposisjon ([Feghali-Bostwick C, 2003](#); [Broen JCA, 2014](#)).

[Miljøfaktorer](#) som kan medføre sklerodermi-lignende sykdom er påvist. Disse omfatter silikonstøv, medikamenter og forurensede matvarer.

Selv om den eksakte mekanismen ikke er vist, er det sannsynlig at en kombinasjon av genetisk disposisjon og uheldig påvirkning av miljøfaktorer utløser sykdommen ([Rosendahl A-H, 2022](#)).

Patogenese

De karakteristiske patofysiologiske forandringer ved systemisk sklerose kan ses allerede ved rutinemessig histologisk undersøkelse: Tidlig i forløpet ses ødematøse forandringer i endotelceller, etterfulgt av lymfohistocytiske inflammatoriske infiltrater rundt affiserte blodkar. Senere dannes depoter av [ekstracellulær matriks](#) med aktiverte myofibroblaster og homogene kollagen bunter ([Rosendahl A-H, 2022](#)).

Tre abnormiteter kjennetegner SSc: 1) Fibroblast dysfunksjon som fører til økt deponering av ekstracellulær matriks. 2) Vaskulære forstyrrelser (vaskulopati) som gir vevshypoksi. 3) Immunrespons kjennetegnet

ved endret T- og B-Iymfocyt-funksjon og produksjon av auto-antistoffer. Sannsynligvis er den initiale hendelsen en endotel-skade som affiserer mikrokar og små muskulære arterier. Dette medfører tap av kapillærer (destruktiv vaskulopati) som ikke kompenseres på grunn av dysfunksjon av både angiogenese og vaskulogenese.

Angiogenese er dannelse av nye kar ved såkalt “sprouting”-dannelse med utgangs-punkt i allerede eksisterende kar.

Vaskulogenese er dannelse av nye kar ved sirkulerende progenitor-celler, altså uavhengig av allerede eksisterende kar. Imidlertid er de fleste proangiogenetiske faktorene oppregulert ved SSc (VEGF, vascular endothelial growth factor), men kan altså ikke oppveie økningen i angiostatisk faktor. En alternativ teori er at kapillærtapet ikke skyldes redusert mengde dannelse av nye kar, men feil i modningen av disse. Hva som forårsaker den initiale endotel-skaden er ukjent, men både infeksjoner, oksidativt stress, hypoksi, hyperlipidemi og inflammasjon trigger endotelceller. Hvilken rolle autoantistoffer som topoisomerase-1 (Slc-70) og anticentromer antistoffer (CENP) spiller for den tidlige inflammasjonen og påfølgende endotel-skade, er ukjent.

Endotel-skaden medfører også vaskulær remodellering med hypertrofi av intima og media, samt fibrose av adventitia. Disse forandringene fører til tiltakende forsnevring av karlumen og obliterasjon (proliferativ vaskulopati). Den proliferative vaskulopati medieres av en rekke molekyler som for eksempel økt produksjon av endotelin, redusert NO syntetase-produksjon og nedsett frigjøring av prostacycliner. Kapillær-tapet gir kliniske symptomer som akrocyanose og digitale ulcera, mens vaskulær remodellering gir pulmonal arteriell hypertensjon og skleroderma nyrekrise.

Økt fibrosering er selve kjennetegnet på SSc og består av en ukontrollert produksjon av kollagen og andre ekstracellulære matriks (ECM) proteiner av fibroblaster. Deponeringen av kollagene fibre skjer i den retikulære delen av dermis med avsmalning av den papillære delen. Tidlige hudforandringer er ødem, perivaskulære infiltrater og degenerering av kollagene fibre. De patologiske forandringene er imidlertid de samme for alle affiserte organer. Den akkumulerte mengden proteiner i ECM forstyrrer vevsarkitekturen og medfører dysfunksjon av dens funksjoner. De prolifererende fibroblastene finnes allerede i nærheten av endotel-skaden, men i tillegg aktiveres og differensieres mesenkymale progenitor-celler, epitelceller og endotelceller til fibroblaster, hvilket forsterker den fibroserende prosessen. Fibroblastene transformeres så til myofibroblaster, som har kontraktile egenskaper, og er svært motstands-



Nyoppstått Raynauds syndrom med kraftig avblekning, nummenhet og etter hvert blå og røde fingre kan være tidlig tegn på systemisk sklerose. Illustrasjon: Profpedia at English [Wikipedia, CC BY-SA 4.0 DEED](#)

dyktige overfor apoptose. Det patologiske sluttresultatet er atrofi og hardhet (sklerose) av affisert vev ([Kor-mann B, 2019](#)).

Symptomer

[Raynauds fenomen](#) er det klassiske første symptomet på systemisk sklerose. Imidlertid er Raynauds fenomen veldig vanlig i befolkningen (8-10%) og således lite spesifikt. Typisk ved systemisk sklerose er at Raynauds fenomen oppstår i voksen alder og øker i intensitet. Ved begrenset form for systemisk sklerose er latenstid mellom Raynauds fenomen og andre symptomer gjennomsnittlig 5 år. Tilsvarende for diffus form er 1-2 år. Individuelle variasjoner er imidlertid betydelig ([Walker UA, 2007](#); [LeRoy EC, 1988](#)). Inicialt sees den klassiske triaden med avblekning, cyanose og reaktiv hyperemi. Med tiden består ofte anfallene bare av cyanose (“blue attacks”), og til slutt preges tilstanden av kronisk akrocyanose. Ved uttalte Raynauds fenomen kan fingre og tær få [iskemiske, nekrotiske sår](#) (ulcera, se nedenfor) med påfølgende substansstap distalt. Digitale ulcera kan utvikles tidlig i sykdomsforløpet.

[Allmenn-symptomer](#) som [tretthet/fatigue](#) og [vekttap](#) ledsager ofte. [Artralgi](#) og [myalgier](#) er vanlige. Ved begrenset form debuterer organmanifestasjonene oftest i senfasen (etter fem års sykdom). Samtidig preges sykdommen da ellers av stabile hudforandringer (fibrose) og lite uttalte allmennsymptomer. Ved diffus form ses organmanifestasjoner ofte tidligere sykdomsfase (særlig første to år dra sykdomsdebut).

[Debut av organmanifestasjoner](#) utenom Raynauds fenomen ble i EUSTAR-kohorten på 695 pasienter funnet å oppstå median 0,9 år etter Raynauds hos 87% av pasientene. Manifestasjonene utviklet seg deretter noe ulikt. Etter ett år og etter fem år var andel med manifestasjoner fra henholdsvis hud, lunge eller GI-trakt økt fra ca. 70% til 85%. Tilsvarende for digitale ulcera, lungepåvirkning (FVC<80%) og for hjerte-manifestasjoner (diastolisk dysfunksjon, rytmeforstyrrelser, perikardvæske, redusert pumpefunksjon/LVEF <50%) fra ca. 30% til 50%, for pulmonal hypertensjon fra ca. 10% til 25% og for renal krise fra ca. 5% til 10%. Pasienter med anti-ScL70 (anti-topoisomerase) og diffus form var generelt mer utsatt enn ved CENP/anti-centromer og begrenset form. Anti-RNA polymerase III disponerer klart for renal krise ([Jaeger VK, 2016](#)).



En 53 år gammel kvinne med stram, skinnende hud på hender (sklerodaktyli), [Raynauds](#) og [teleangiektasier](#) og stramhet rundt munnen. Systemisk sklerose med sklerodaktyli distalt for MCP-ledd og “puffy hands/fingers”. Begrenset form. Illustrasjon: [Dixit S, J Med Case Rep, 2016. CC BY-4.0](#)

[Huden](#)

Huden angripes hos nær 100 % av pasienter med systemisk sklerose. Sklerodermi *sine* skleroderma (se ovenfor) er et unntak, men de fleste av disse utvikler hudlesjoner etter hvert.

Hudforandringene starter vanligvis distalt på fingrene. Ødematøse forandringer (“puffy”) er tegn på typiske mikrovaskulære forandringer. Hudtykkelse og utbredelse kan registreres ved modifisert Rodnan hudscore (vennligst se Undersøkelser nedenfor). Huden blir fortykket og stram, ofte med sprekk-dannelser og digitale ulcera sentralt på fingerpulpa. Områder med de- eller hyperpigmentering (“salt og pepper”) iakttas hyppig in forløpet, særlig ved den diffuse formen. Ved begrenset form kan pasienten ha [Raynauds fenomen](#) i mange år før huden affiseres. Ved diffus form utvikles Raynauds uker til få år før, samtidig med eller like etter hudmanifestasjonene. Raynauds fenomen forekommer hos nesten alle pasienter. Klassisk Raynauds med avblekning, cyanose og reaktiv hyperemi ved temperaturfall. To av tre symptomer skal være til stede. I løpet av sykdommen inntreffer ofte en mer permanent kompromittering av mikrosirkulasjonen. Det kliniske bildet blir da mer lik akrocyanose.

[Puffy hands/fingers](#) preges ved diffus form av raskt innsettende [hudforandringer](#): ødem (“puffy hands”, dvs. diffus ødematøs hevelse). Ved begrenset form kan forandringene utvikle seg over flere år. Symptomene begynner gjerne distalt i hender for så å bre seg proksimalt. Vanligvis utvikles forandringene på flere fingre på begge hender omtrent samtidig. Huden føles litt stram og fingrene kan være vanskelige å strekke helt ut. “Bowed fingers” er et tidlig tegn. Årsaken er endotel dysfunksjon, slik som også ved Raynauds fenomen og kutane ulcerasjoner ([Zania-Silva DC, 2021](#)). En bør være oppmerksom på at puffy hands og Raynauds fenomen også er karakteristisk for [MCTD](#).



Systemisk sklerose med inndragninger omkring munnen (karpemunn) og teleangiektasier hos en 58 år gammel kvinne. Illustrasjon: [Sautereau N, Daumas A, Truillet R, Jouve E, Magalon J, Veran J, Casanova D, Frances Y, Magalon G, Granel B – Plastic and reconstructive surgery. Global open \(2016\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

-“[Scleroderma neck sign](#)” angir tilstedeværelsen av et stramt bånd over platysma ved hyperekstensjon av nakken. Forekommer ved diffus form og kan palperes hos over 90 %.

-[Roman breastplate](#). Senere kan truncus affiseres (“Roman breastplate”) ved diffus form.

-[Karpemunn](#) utvikles ved affeksjon av munn og periorbalt vev, ofte ved begrenset form.

-[Tendon friction rub](#) palperes som “kram snø” og signaliserer alvorlig sykdom. Forekommer oftest ved aktiv, diffus kutan sykdom.

-[Digitale ulcera](#) er vevs-lesjoner som kan utvikles til nekrose og som involverer epidermis, dermis og subkutan vev. Ischemiske sår utvikles hos opptil 40 % av pasienter. De lokaliseres typisk ved benete fremspring (over PIP-ledd) og ved endearterier (fingerpulpa), men kan også sees proksimalt og distalt på underekstremitetene.

itetene langt fra benete fremspring. Hyppigst på andre og tredje finger. Opp mot 11 % av slike ulcera ender med gangren eller amputasjon, og risikoen er størst for sår som varer lengre enn 6 måneder. Større [iskemiske nekroser](#) er uvanlig.

-[Skorper og fissurer](#) skyldes dermal fibrose på områder der huden er tynn og atrofisk. Små overfladiske ulcerasjoner (1-4 mm.) er oftest forårsaket av okklusjon av prekapillære arterioler. Dype sår på distale fingre og tær kommer som resultat av okklusjon av større kar eller sykdomsprosesser i kutane ekstremitetskar. Skarpt avgrensede [iskemiske sår](#), ev. med tap av fingre eller tær, er også forårsaket av kar-okklusjon og ledsages gjerne av smerter (kritisk iskemi). Ved kritisk iskemi opptrer smerter, og proksimalt for det iskemiske området sees hyperemi.

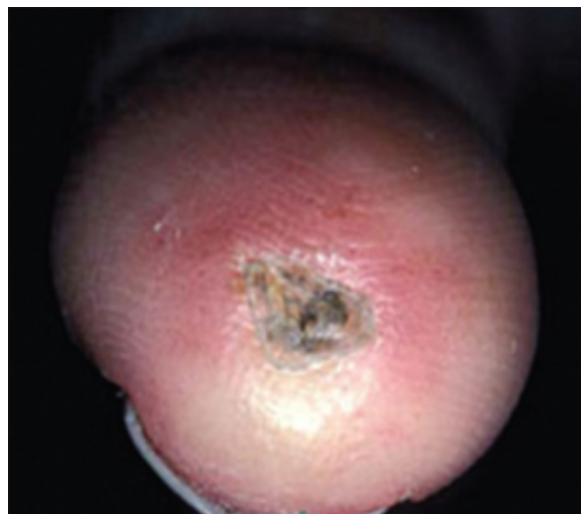
-[Pitting scars](#) representerer vevstap og bør dermed ikke oppfattes som digitale ulcera. Lokaliseres til fingerpulpa og på lateralsiden av fingrene.

-[Kalsinose](#) ses hos ca. 25% av pasientene oftest ved begrenset form av systemisk sklerose. Vanlig lokalisering er på fingre, albuer og knær. Kalsinose ses også ved dermatomyositt og andre tilstander ([Valenzuela A, 2018](#)).

-[Sår som ikke tilheler](#) kan skyldes andre forhold enn grunnsykdommen. Det er viktig å utelukke [kalsinose](#), ateromatose, infeksjon, [diabetisk angiopati](#) og koagulopati (inkludert [antifosfolipid syndrom](#)). I sistnevnte gruppe bør man også utelukke Faktor V Leiden mangel som er den mest vanlige koagulopati. Biopsi vil her vise fibrinnett, men ingen inflammasjon. Venøse leggsår må også utelukkes. Disse gir sprek og tynghedsfølelse i oppreist stilling, lokal kløe, parestesier og ikke sjelden nattlige kramper. Teleangiektasier, corona phlebectatica (vifte-formede teleangiektasier), brunlig hyperpigmentering og eksem er ikke uvanlig. Lipodermatosklerose kan utvikles etter noe tid (se også differensialdiagnoser nedenfor). Tegn til venøs insuffisiens med varicer sees ofte.

[Sklerodaktyli](#). Med sklerodaktyli menes hard og noe tykk hud distalt for MCP-ledd i fingre. Begrenset form forutgår av [Raynauds fenomen](#) ofte med flere år. Mange med denne formen utvikler hudforandringer begrenset til fingre og rundt munnen. Pre-skleroderma og tidlig systemisk sklerose er beskrevet ovenfor.

[Pitting scars](#) er substansdefekter på fingerpulpa. De oppstår spontant, ofte litt ut i sykdomsforløpet og er lokalisert ganske sentralt på fingertuppene. En må skille disse fra sår ved subkutan [kalsinose](#) som heller ikke er uvanlig ved sykdommen.



Digital ulcer ved systemisk sklerose. Kan etterlate pitting scars. Det kan foreligge indikasjon for endotelin-1 antagonist (bosentan). Illustrasjon: [Aghaei M, Gharibdoost F, Zayeni H, Akhlaghi M, Sedighi S, Rostamian AR, Aghdami N, Shojaa M – Indian dermatology online journal \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Lunger

Lunge-manifestasjoner merkes oftest relativt sent i forløpet. Tørrhøste eller belastningsdyspne er vanligste tegn. Forandringer kan påvises hos 50-65% av pasientene og opptrer både som sykdom i lungevevet og vaskulær lungeskade. Førstnevnte benevnes oftest interstitiell lunge-sykdom (ILD), selv om parenkymet representert ved alveolene ofte er angrepet. Symptomene preges av dyspné og hoste. Den raskeste utviklingen av ILD skjer ofte de første 4 årene etter diagnosen ([Hoffmann-Vold A-M, 2019](#)).

[-Pulmonal hypertensjon \(PAH\)](#). Vaskulær sykdom i lungearterier medfører [pulmonal arteriell hypertensjon \(PAH\)](#) hos 8-12% av pasientene ([Aithala R, 2017](#)). Symptomer kan være dyspne og utmattelse, men er ofte

asymptomatisk ([Morrisroe K, 2017](#)) og trenger ikke være ledsaget av annen lungesykdom. Fordi PAH er årsaken til død hos mer enn halvparten av pasientene med systemisk sklerose ([Kolstad KD, 2018](#)) og tidlig terapi er viktig, er PAH-screening sterkt anbefalt, også blant asymptomatiske pasienter ([Gailie N, 2016](#)). Med tidlig behandling menes at pasientene er i WHO funksjonsklasse I eller II av maksimalt IV mulige. Klasse II tilsier lett begrenset aktivitet. Ved regelmessig screening er 8-års overlevelse funnet å kunne økes fra 17% til 64% ([Humbert M, 2011](#)). Nedsatt DLCO (gass diffusjonskapasitet) ved [lungefunksjonstester](#) kan predikere utvikling av både ILD og PAH. DLCO eller karbon mono-oksid transfer faktor måler gasutvekslingen i nivå med den alveolære membranen og tilkjenner dysfunksjon i overføringen av CO. Dysfunksjonen kan skyldes redusert alveolær overflate eller nedsatt membranfunksjon. En FVC/DLCO ratio > 1,4 peker mer i retning av PAH enn av ILD. Vennligst les mer om [PAH i eget kapittel](#)

[-Interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#) i form av fibroserende alveolitt er en interstitiell, retikulær type lungesykdom som preges av fibrose og som er lite tilgjengelig for behandling. Utprøvende antifibrotisk medikasjon med nintedanib (Ofev) kan redusere sykdomsprogresjonen mer enn placebo, men den kliniske nytten er usikker ([Distler O, 2019](#)). I enkelte tilfeller er lungetransplantasjon aktuelt ([Shah RJ, 2017](#)). Den inflammatoriske typen ILD kan derimot respondere på immunsuppresjon. Imidlertid vil det ofte foreligge en blanding av fibrose og inflammasjon. Å avgjøre hvilke av de to prosessene som dominerer hos den enkelte pasient kan være avgjørende for valg av behandling. Histologisk er [NSIP](#) (non-specific interstitial pneumonia – homogene forandringer som affiserer alle lungepartier) den hyppigste typen ILD ved SSc, fulgt av [UIP](#) (usual interstitial pneumonia – deler av lungen affisert, ofte honeycombing). Vennligst les om [NSIP og UIP i eget kapittel om lungemanifestasjoner ved revmatisk sykdom](#).

Nyresykdom med nyrekrise (scleroderma renal crisis, SRC)

Nyrekrise (“Scleroderma renal crisis” – SRC) sees nesten bare ved diffus type SSc (10-25%) og da oftest hos



Systemisk sklerose med alvorlige organ-manifestasjoner hos en 59 år gammel mann: basal lungeaffeksjon (UIP/ honeycombing), pleuravæske, luft i øsofagus og perikardvæske. Illustrasjon: [Jang KM, Lee KS, Lee SJ, Kim EA, Kim TS, Han D, Shim YM \(2002\). CC BY-NC 3.0](#).

pasienter med [anti-RNA polymerase III antistoffer](#) (33% av dem med dette antistoffet). Symptomene er ny hodepine, utmattelse, svimmelhet, neseblødninger og andre symptomer som følger av hypertoni. Omtrent 75% debuterer i løpet av de første fire sykdomsårene (median 8 måneder), men er også beskrevet (sjelden) etter 20 års sykdom. Som regel foreligger ingen forutgående [hypertensjon](#). SRC karakteriseres av akutt stigning av blodtrykket (> 160/90), retinopati > grad III og raskt avtagende nyrefunksjon. SRC kan ledsages av alveolær kapillaritt ([lungeblødning](#)) og er da et pulmonalt-renalt syndrom ([Prabhakar N, 2023](#)). -[Patogenese](#) ved renal krise. Initialt foreligger en endotelskade som gir fortykkelse og proliferasjon av intra-lobulære og arcuate kar. Dette resulterer i plate-aggregasjon, økt kollagen og fibrindeponering som ytterligere kompromitterer karlumen. Resultat en nedsatt nyreperfusjon som gir hyperreninemi. Plasma-renin er forhøyet 10-100 x øvre normalverdi. Også serum Endothelin-1 stiger. -[Risikofaktorer](#). Utenom anti-RNA polymerase III antistoffer ved diffus form som disponerende faktor er episoder er utløst av hjertesvikt (nedsatt nyreperfusjon), perikardvæske, arytmier, sepsis, dehydrering. Økt risiko ses også ved høydose prednisolon (> 10-15 mg/d) siste 6 måneder. Palpabel «tendon friction rub» øker også risiko for SRC. Bruk av ciclosporin kan utløse raskt innsettende nyresvikt som minner om SRC. Plasma-renin-nivå forut for nyresykdom sier intet om risiko for å utvikle SRC. -[Klinisk](#) ytrer nyrekrise seg ved alvorlig [hodepine](#), [sinsforstyrrelse](#) eller encefalopati-symptomer. [Kramper](#), økt tretthet, kvalme, konfusjon sees også. Over 90 % har [hypertensjon](#), 30 % har diastolisk trykk > 120 mmHg. Av pasienter med SRC er omkring 10 % normotensive. Disse kan allikevel ha trykkstigning, men innenfor det vi oppfatter som normalverdier. -[Laboratorieprøver](#) viser ofte redusert Hb med mikroangiopatisk, normokrom hemolytisk [anemi](#) der schistocytter er typisk i blodutstryk. Retikulocytose og trombocytopeni (> 50 000) ses hos omkring halvparten. Andre blodprøveutslag kan være stigende LD, troponin, NTpro-BNP, mens haptoglobin, og C3/C4 kan falle. Proteinuri oftest < 2g/24t. Mikroskopisk hematuri og kornede sylindre. Serum-kreatinin stiger daglig, selv etter at BT er normalisert. -[Nyrebiopsi](#). Systolisk blodtrykk >160 mmHg kan være kontraindikasjon for biopsi. Biopsi tas når BT og koagulasjonsstatus er normalisert ([Penn H, Howie AJ, 2007](#); [Chrasaszcz M, 2020](#)). Histologisk ses infiltrasjon av glatt muskelceller og deponier av kollagen i intima som medfører konsentrisk fibrose, såkalt «løk-skall utseende». -[Behandling](#) av hypertensiv nyrekrise er essensiell. Etter at ACE-hemmere ble tilgjengelige har ett års mortalitet falt fra 85% til 24% ([Zanatta E, 2018](#)). Likevel vil en del av pasientene få behov for nyretransplantasjon på sikt ([Prabhakar N, 2023](#)). Vennligst se mer om behandling i avsnitt senere i dette kapitlet.

[Hjertet](#)

Alvorlige kardiale komplikasjoner forekommer i form av myokarditt, hjertesvikt, [perikarditt](#), cor pulmonale, asymptomatisk kardial fibrose og patologisk ventrikulær relaksasjon. MR-undersøkelser gjøres ikke rutinemessig, men har bidratt til å avdekke flere tilfeller ([Bissel L-A, 2017](#)).

-[Pulmonal hypertensjon](#). Årlig ekkokardiografi anbefales for å oppdage tidlige tegn på [pulmonal hypertensjon](#). Kardiolog bør oppgi mål på høyre atrium areal (cm²) og hastigheten på trikuspidal-klaff-tilbakestrøm (TR hastighet i m/s) som inngår i DETECT-kalkulatoren. Ved mistanke om pulmonal hypertensjon kan [DETECT](#)-kalkulator brukes for å estimere behov for høyre-kateter-hjerteundersøkelse. Kalkulatoren

benytter data fra EKG, ekkokardiografi, hjertefrekvens, blodtrykk, NT-proBNP og urat-nivå ([Young A, 2021](#)).

–[Myokardfibrose](#) undersøkes ikke rutinemessig, men kan påvises ved MR-undersøkelse av hjertet hos 45% ([Rodriguez-Reyna TS, 2015](#), [Ramalho AR, 2017](#), [Ntusi NA, 2014](#)). En mistanke om myokardfibrose kan en få ved hjertesvikt, først i form av diastolisk dysfunksjon som kan påvises ved ultralyd Doppler av hjertet ([Smiseth OA, 2019](#)). Diagnosen sikres hvis myokardbiopsi utføres. [Vennligst se også kapittel om Pulmonal hypertensjon. Hjertemanifestasjoner ved revmatiske sykdommer er også beskrevet i eget kapittel](#)

Gastrointestinal-tractus

Omtrent 90% av pasientene har en form for gastrointestinal manifestasjon ([McMahan ZH, 2019](#)).

–[Øsofagus-dysmotilitet](#) av distale 2/3 med tilhørende svelgeproblemer, samt dyspepsi og reflux er meget vanlig (> 80 %). Diagnosen sikres med røntgenkontrast, manometri eller scintigrafi. Hovedsymptomet ved gastro-øsofageal reflux er bryst-brann som oppleves som et oppadstigende, sviende ubehag fra epigastriet opp mot sternum. Symptomene inntreffer som oftest få timer etter måltid og kan forverres ved fremoverbøying eller ved horisontalt leie. Ved øsofagus betingede svelgevansker kan også pasientene ha følelse av klump i halsen og smerter ved svelging. Ved alvorlig reflux kan Barretts øsofagus utvikles (dysplastiske slimhinneforandringer), hvorav 10 % overgår i adenokarsinom.

–[Dysfagi](#) kan ha ulike årsaker. Ved forstyrrelse av den orale svelgefasen plages pasienten ofte av at maten samler seg i munn og gane, samt ved svakhet i tungen. Ved forstyrrelser i den faryngale fase beretter pasientene ofte om nasal regurgitering, hoste etter svelging og stadig gurglete stemme.

–[Gastroparese](#) med forsinket tømming gir anoreksi, metthetsfølelse, kvalme og evt. oppkast. Malabsorpsjon (mangel på vitamin B12, vitamin D, kalsium, jern og kalorier) og kolon-sakkulasjoner (innsnevring) sees. Nedsatt motilitet kan gi pseudoobstruksjon og bakteriell overvekst.

–[Watermelon stomach \(GAVE — gastric antrum vascular ectasia\)](#) kan gi akutt blødningsanemi og skyldes teleangiektasier i gastrointestinalkanalen. Gastroskopi gjøres for diagnostisering og i behandlingen brukes argon laser for koagulering ([Ghrenassia E, 2014](#)).

– “[Stagnant loop syndrome](#)” og [pneumatosis cystoides intestinalis](#) med luftbobler i tarmveggen er sjeldne manifestasjoner ([Koysombat K, 2018](#)).

–[Anorektal dysfunksjon](#) forekommer hos 50-70 % og ytrer seg ved obstipasjon, prolaps og anal sfinkter-dysfunksjon med fekal inkontinens ([Garros A, 2017](#)).

–[Bakteriell overvekst](#) diagnostiseres ved Glukose-pusteprobe. Pasienten drikker glukose, og man måler sa hydrogen (H) i utåndingsluften (kun bakterier kan produsere H).

Muskel/Skjelett

[Artralgi](#) er vanlig, men i praksis vanskelig å skille fra symptomer fra hud, underhud og sener.

[Artritt](#) kan forekomme og er erosiv i enkelte tilfeller.

[Myopati](#) med lavgradig [myositt](#) ses hos 14 % (kommer både sent og tidlig i forløpet) og særlig hos menn med diffus type. Obs! for Scleroderma-polymyositt overlapp syndrom (Skleromyositt). Karforandringer i neglesenger. Svinn av fingerpulpa (“Tuft resorption”) ([Lefebvre F, 2021](#)).

[Tendon friction rub](#) er seneaffeksjon med krepitasjoner ved bevegelse i seneskjeden. Manifestasjonen ses hovedsakelig ved diffus form og da tidlig in forløpet. Den kan indikere et komplisert sykdomsforløp ([Barbachi A, 2023](#)).

Andre manifestasjoner

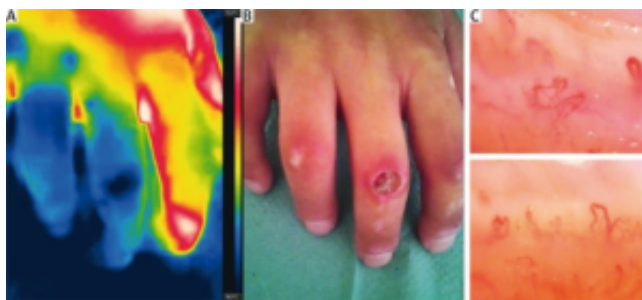
Sekundært [Sjøgrens syndrom](#), primær biliær kolangitt (PBC), autoimmun hemolytisk anemi og trigeminus nevrergi. “White matter hyperintense foci” kan påvises ved MR-cerebri.

Undersøkelser

En tidlig mistanke om begynnende systemisk sklerose kan en få dersom det foreligger relativt nyoppståtte [Raynauds fenomen](#), en påviser spesifikke [antistoff](#) som CENP eller anti-Scl70 i signifikante titre og [kapillaroskopi](#) er klart patologisk (se nedenfor). Grundige undersøkelser og noe oppfølging er likevel nødvendig for å sikre diagnosen og ikke minst vurdere prognostiske faktorer, samt sette opp et individuelt tilpasset behandlings- og oppfølgingsprogram ([Volkman ER, 2023](#)).

[Anamnesen](#) kartlegger aktuelle symptomer og tegn på manifestasjoner. Dette er ganske omfattende (se nedenfor). Men en kan ta utgangspunkt i klassifikasjonskriteriene og etterspør [Raynauds fenomen](#) med ev. tid for debut, hovne fingre, sår på fingerpulpa, stramhet i huden på hender, ansikt og ellers på kroppen. [Svelgevansker](#), [magesyre-oppstøt/refluks](#), [fordøyelsesbesvær](#), vekttap, tegn til [dyspne](#) eller tegn til [perifere ødemer](#). Tørrhetsplager fra øye eller munn ([sekundært Sjøgrens syndrom](#)).

[Klinisk](#) kan en gjøre en generell status som kan omfatter måling av blodtrykk, puls og vekt. Auskultasjon av hjerte og lunger, palpasjon av abdomen. Huden på hender inspiseres og palperes for hovenhet/puffy, sklerodaktyli, sår eller substansdefekter på fingerpulpa, [kalsinose](#) og [teleangiektasier](#). Kontrakturer beskrives. Ekstremiteter kan undersøkes for hud-manifestasjoner og bevegelighet.



Systemisk sklerose med nedsatt hudtemperatur (A), fleksjon, huddefekt med ulcerasjon i PIP 3 og subkutan kalk over PIP 4 (B). Patologisk kapillaroskopi med megakapillærer og patologisk arkitektur (sent mønster) (C). Illustrasjon: [Chojonowski M, Reumatologia, 2017. CC BY-NC-SA 4.0 DEED](#).

-Modifisert Rodnan Skin Score/hudskår (mRSS) har vist seg å korrelere med alvorlighetsgraden av hudmanifestasjoner. Metoden er blitt en gullstandard i evaluering av hudtykkelse og utbredelsen ved systemisk sklerose. metoden er lett å lære, men en bør følge en prosedyre-pasienten skal være avslappet. Mellom undersøkerens tommel og pekefinger løftes huden forsiktig som beskrevet av Khanna ([Khanna D, 2017](#)).

[Kapillarskopi / kapillærmikroskopi / neglefold-video-kapillarskopi](#). Et viktig hjelpemiddel i diagnostikken kan være [kapillær-mikroskopi](#) av neglesengene. Undersøkelsen kan integreres i en generell klinisk konsultasjon. Typisk vil disse vise dilaterte kapillærer, nedsatt tetthet av kapillærer, slyngede kapillære loops, avaskulære områder og «Bushy» fenomener (neo-angiogenese). Under kapillarskopi kan det oppstå forbigående vasospasme i enkelte kapillærer som kan forveksles med manglende kapillærer (“ghost capillaries”). Tidlige forandringer: Mega-kapillærer med lekkasje av erytrocytter. Aktivt stadium: Spontan-hemoragier. Sent stadium: Kapillærtap, busk-kapillærer, få makrohemoragier. Vennligst les [mer om kapillarskopi i eget kapittel](#)

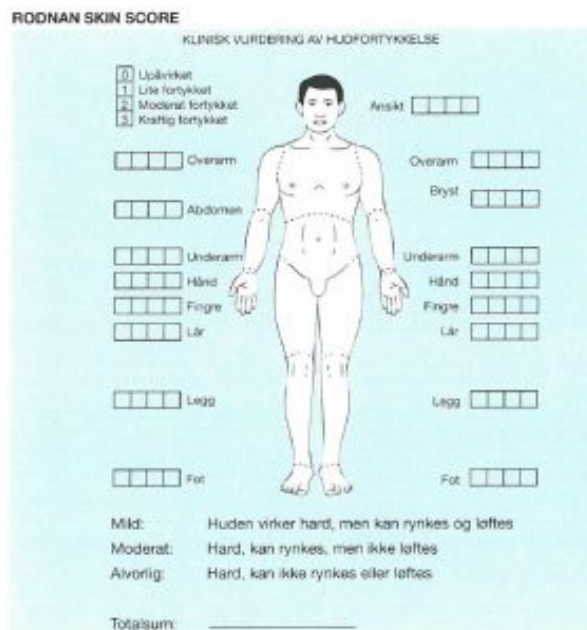
[6-minutter gangtest](#). Det kan være nyttig med bestemmelse av avstanden som tilbakelegges i løpet av 6 minutters gangtid som både er en prognostisk indikator og et egnet middel til å evaluere effekten av behandlingen. Testen kan gjøres på en poliklinikk, dagenhet eller sengepost med hjelp av trent personell. Den forutsetter imidlertid at pasienten har normal eller stabil gangfunksjon. Utenom lungene er også hjertefunksjonen avgjørende for resultatet ([Enright PL, 2003](#)).

[Blodprøver](#). Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, urat/urinsyre, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver. Glukose, kreatin kinase (CK), immunologiske prøver (se nedenfor) og urin stiks. Ved mulighet for [pulmonal hypertensjon](#) suppleres ofte med NT-pro-BNP.

–Ofte foreligger normale inflammasjons-parametere. Ved forhøyet SR og CRP kan det også foreligge det myositt med utslag i kreatin-kinase (CK). Vedvarende forhøyet CRP korrelerer også med IL-6 som er ugunstige prognostiske parametere for lungefibrose, pulmonal hypertensjon og mortalitet ([Mitev A, 2019](#)). Immunologiske prøver: Se nedenfor.

[Immunologiske undersøkelser](#). Ikke alle har utslag i antistoff.

- [Antinukleære antistoff \(ANA\)](#) positiv hos opp til 95%.
- [Subgruppene Anti-Scl 70 \(Anti topoisomerase I\)](#) hos 20-70 % (oftest initialt) av de med diffus type (humant DNA topoisomerase I er et enzym involvert i oppløsningen av vridningsstresset under



DNA replikasjons-transkripsjon og kondensering av kromatin).

- [Anti-centromer antistoff/CENP](#) ses hos 40-75 % ved begrenset type (CREST).
- [Anti-RNA polymerase III](#) forekommer hos noen, hyppigst hos de som vil utvikle renal krise (SRC).
- Mer sjeldne auto-antistoffer er anti- Th/To (sensitivitet < 10 %), anti-U3RNP, U1RNP og anti-Ku.
- Opp mot 20% har primær biliær kolangitt (PBC) assosierte auto-antistoffer.

[Lungefunksjonstester](#) egner seg for å kartlegge om lungene er påvirket og for oppfølging for eksempel 1-2 ganger årlig i tilfelle ev. progresjon. Lungefunksjonstester: Intermediær: FVC > 70 = mild sykdom. Alvorlig: FVC < 70 = utbredt sykdom. [Lungefunksjonstester er beskrevet i et eget kapittel.](#)

[Bildediagnostikk](#) er viktige metoder både diagnostisk og i oppfølgingen av systemisk sklerose ([Rutka K, 2021](#))

[-CT \(ev High Resolution /høyoppløsnings CT, HRCT\)](#) er den metoden som mest detaljert beskriver lungevevet og luftveiene (se også avsnittet Organmanifestasjoner nedenfor i dette kapitlet). Metoden gir også mindre stråledose enn vanlig CT. Et infiltrat (“consolidation”) defineres her som utvisking av karstrukturer og luftveisvegger, hvilket skyldes at alveole-luften erstattes av væske og celler. Ved mattglass-fortetning (“ground glass opacities”) foreligger det ingen utvisking. Mattglass-forandringer skyldes fortetninger intraalveolært og interstitielt. Arkitekturen er bevart. På et HRCT bilde skal man kunne skimte karstrukturene gjennom slike matte fortetninger. Dessverre er bare 20 % av slike forandringer reversible (resten er mikrofibrose). Bikake-forandringer (honeycombing) representerer endestadiet av en rekke lungesykdommer. Forandringene skyldes at intra-alveolære septa er fortykket, ødelagt eller anatomisk fortrenget. HRCT kan derfor anvendes for å beskrive de interstitielle forandringene nærmere. Imidlertid er ikke mattglassforandringer alltid ensbetydende med pågående inflammasjon. Stadium-inndeling av CT forandringer (a.m. Athol Wells, Brompton Hospital): Utbredelse i lungevev omfatter < 20% mild sykdom. Utbredelse i lungevev > 20 % utbredt sykdom. CT kan også gi mistanke om [pulmonal hypertensjon](#) ved at diameter av pulmonalarterien er tydelig utvidet og videre enn aorta.

[-Røntgen av øsofagus](#) kan gjøres dynamisk med kontrastmiddel som pasienten svelger. En forventer redusert funksjon i distale 2/3 del av øsofagus. I blant påvises stenoser som kan behandles eller funksjonssvikt av musculus cricopharyngeus i form av krikofaryngeal dysfunksjon som i noen tilfeller opereres (ØNH).

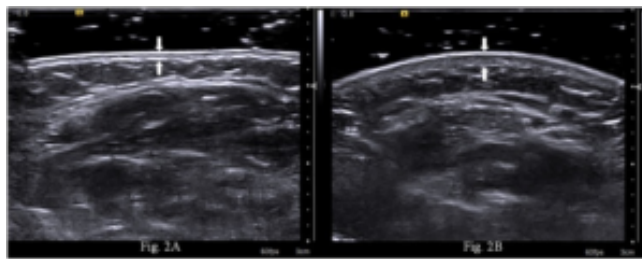
[-Røntgen av hender](#) gjøres hvis en vil vurdere om [kalsinose](#) foreligger. Ved kliniske mistanke og behov, undersøkes også andre kroppsdelene.

[Bronko-alveolær lavage \(BAL\)](#). En bronko-alveolær lavage ved Ssc hvor neutrofile overstiger 2.7 x 100 000/ml eller eosinofile over 2.3 % taler for inflammasjon. Den diagnostiske verdi av BAL er imidlertid omstridt. Noen har funnet at eosinofil alveolitt har en dårligere prognose enn neutrofil alveolitt. [Vennligst les mer om BAL i kapittel om bronkoskopi.](#)

[EKG](#). Undersøkelsen kan avdekke tegn til [kardial svikt](#) eller [pulmonal hypertensjon, arytmie eller iskemi](#).

Ekkokardiografi / ultralyd Doppler gjøres ofte årlig over en lang periode. Hovedindikasjonen er å utelukke tegn til [pulmonal hypertensjon](#). Tilstanden er overrepresentert både ved systemisk begrenset og diffus form for systemisk sklerose og behandlingsmulighetene klart bedre når en behandler tidlig.

Ultralyd av huden kan benyttes for å estimere hudaffeksjonen. Metoden har vist seg å korrelere med hudtykkelse, stivhet og Rodnan skin score (mRSS) ([Liu H, 2017](#)).



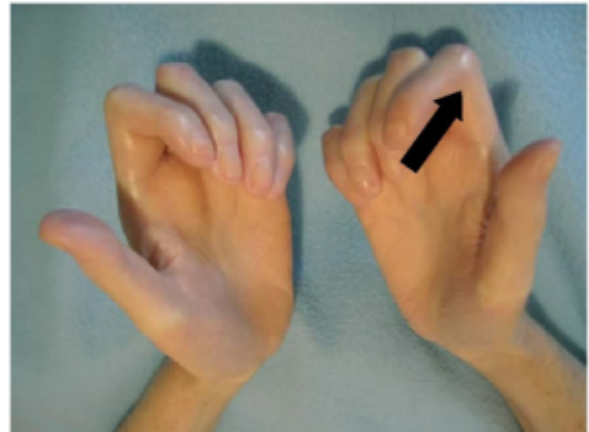
Ultralydundersøkelse av frisk hud (a) og ved systemisk sklerose der en ser fortykkelse mellom pilene (b). Illustrasjon: [Liu H, PloS One, 2017. CC BY 4.0 DEED](#).

Hjertekateter-undersøkelse gjøres der ekkokardiografi tyder på [pulmonal hypertensjon \(PAH\)](#). PAH foreligger når høyresidig hjertekateter-måling viser mPAP ≥ 20 mmHg i ro og motstanden i pulmonalarterien (PAR) er ≥ 3 Woods. Forutsetning er eksklusjoner: PCWP ≤ 15 mmHg (utelukker venstresidig hjertesvikt), kronisk lungesykdom med hypoksemi skal ikke foreligge, venøse tromber ([tromboembolier](#)) eller (sjelden) obstruktiv lungearterie-sykdom (tumorer, stenoser, parasitter) skal ikke foreligge, kronisk nyresvikt, sarkoidose, noen blodsykdommer og metabolske sykdommer som påvirker lungene skal ikke foreligge. Undersøkelsen og tolkning av resultater er beskrevet i [kapitlet om pulmonal hypertensjon](#).

Andre. Enkelte (ikke rutine) bruker også økt fibrillin-1 som et aktivitetstegn på alveolitt ved SSc. Også [\$^{18}\$ FDG PET/CT scan](#) kan brukes for å skille mellom inflammasjon og fibrose. Denne benytter seg av en isotop som ikke tas opp av fibroblaster. Positivt opptak tyder på inflammasjon i lungevev (tilstedeværelse av celler som metaboliserer glykose). Undersøkelsen er imidlertid ikke rutine. Transbronkial biopsi via [bronkoskopi](#) bør vurderes i tvilstilfeller. Termografi kan vise nedsatt temperatur ved Raynauds fenomen, men metoden er lite brukt i praksis.

Ulike typer systemisk skleroser

Begrenset Kutan Systemisk Sklerose. Hudaffeksjon distalt for albuer og knær, likevel forekommer ofte hud-manifestasjoner i ansikt og nakke, hyppig ILD ([Intersti-tiell lungesykdom](#)) og [PAH](#) (pulmonal hypertensjon). Nyreaffeksjon sjelden. Gjerne mangeårig [Raynauds fenomen](#) før utvikling av hudlesjoner. Vanligst anti-stoff er CENP (anti-centromer antistoff). CREST ([Cal-cinosis/kalsinose](#), [Raynauds](#), [Esophagus/øsofagus-dysmotilitet](#), Sklerodaktyli og Teleangiektasier) er en form for begrenset SSc.



Systemisk sklerose hos kvinne med store kontrakturer etter lang sykdomsvarighet. Pilen viser fleksjonskontraktur ved maksimal ekstensjon i PIP 2 høyre hånd. Illustrasjon: [Nowicka D, 2017. CC BY 4.0](#)

Diffus kutan systemisk sklerose. Hudaffeksjon på ekstremiteter, truncus og ansikt, samt hyppige organ-manifestasjoner. Vanligste antistoff er Scl-70 (topoisomerase). Risiko for hypertensiv renal krise og GAVE (gastric antrum vascular ectasia), særlig de første to årene fra sykdomsdebut.

[Juvenil systemisk sklerose](#) er omtalt i et eget kapittel.

Pre-skleroderma og tidlig systemisk sklerose. “[Udifferensiert systemisk bindevevssykdom](#) med risiko for systemisk sklerose (UCTD-risk-SSc) / veldig tidlig systemisk sklerose” defineres ved [Raynauds fenomen](#) og enten [autoantistoff](#) forenelig med systemisk sklerose eller [kapillaroskopi](#) med sklerodermi-mønster uten at kriterier for systemisk sklerose er oppfylt. Aktuelle antistoff omfatter anti-ScL 70, anti-CENP, anti-RNA-polymerase III, anti-fibrillarin, anti-Th/To eller anti PM-Scl 70/100. Fordi 2013-ACR/EULAR kriterier ikke skal oppfylles, skal tilstanden ikke ha puffy/hovne fingre, sklerodaktyli, teleangiektasier, [inter-stitiell lungesykdom](#) eller [pulmonal hypertensjon](#). Risikoen for å utvikle typisk systemisk sklerose i denne gruppen er 54% ([Valentini G, 2020](#)). Ved kombinasjonen av “puffy hands” og anti-Scl 70 eller anti-CENP antistoff er risikoen for utvikling av SSc særlig høy.

«Very early SSc»

Tidlige symptomer på systemisk sklerose som inngår i kriterier for tidlig Ssc [Avouac J, Fransén J, ARD 2010](#):

- [Raynauds fenomen](#)
- «Puffy» / hovne fingre
- Typiske [antistoff](#) (Scl 70, CENP)
- [Kapillaroskopi](#) viser mikrovaskulær patologi

Vær oppmerksom på at ikke alle med «very early SSc» utvikler typisk SSc. En studie av 66 pasienter viste utvikling til SSc hos 32% etter 31 måneders oppfølging. [Kapillaroskopisk](#) megakapillærer var en risikofaktor ([Vasile M, 2018](#); [Cutolo M, 2010](#)).

Systemisk sklerose *sine* skleroderma. Typisk systemisk sklerose, men uten manifestasjoner i huden. Typisk hudaffeksjon tilkommer hos 60% i løpet av 0,5-7 år. Pasientene har ofte kliniske trekk som ved CREST syndrom. Disse pasientene kan utvikle [pulmonal arteriell hypertensjon](#) og asymptomatisk perikardsykdom, lunge, nyre, mage-tarm og ledd/muskel-manifestasjoner ([LeRoy EC, 2001](#)).

Forskjeller mellom begrenset kutan systemisk sklerose og diffus kutan systemisk sklerose (Tilpasset etter Hinchliff M, 2008)		
Kjennetegn	Begrenset form	Diffus form
Fibrose i huden	Fra distalt og opp til albuer og knær, kan affisere ansikt (rundt munnen)	Områder også proksimalt for albuer og knær. Kan affisere truncus, hals og ansikt
Typiske lunge-manifestasjoner	Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)	Interstitiell lungesykdom (ILD)
Karakteristiske indre organ-manifestasjoner	Alvorlig gastro-øsofageal refluks og Raynauds fenomen	Skleroderma renal krise
Kliniske funn	Teleangiektasier , kutan kalsinose , sklerodaktyli, digitale iskemiske komplikasjoner (sår, nekroser)	“Tendon friction rub” (sene-krepitasjoner), pigmentforandringer

Skleromyositt. Skleroderma-myositt overlapp. Dette er en egen sykdomsenhet. Hovedsymptomer er [Raynauds](#), skleroderma-forandringer i hud i ansikt og på hender, [artralgi](#) eller [arteritt](#), [myositt](#) og [interstitiell lungesykdom](#) (nær 100%). Andre organer angripes sjelden og forløpet er med godartet enn skleroderma diffus form. Påvisning av anti-PM Scl 75 eller 100 er typisk. [Myokarditt](#), ofte asymptomatisk er ikke helt sjelden (18%) ([Lilleker JB, 2017](#)). Behandlingen kan ved behandlingskrevende myositt bestå i lave doser [prednisolon](#), høyere doser unngås på grunn av risiko for renal krise. Litteratur: [Bhansing KJ, 2014](#); [Pope JE, 2002](#).

Barnetts klassifikasjon (Noen foretrekker fremdeles Barnetts klassifikasjon): Type I: affeksjon av utelukkende fingre. Type II: affeksjonen rammer også underarmer. Type III: diffus affeksjon.

Diagnose

Diagnosen systemisk sklerose (systemisk begrenset eller diffus form) stilles på typisk anamnese, sykdomsbilde med [Raynauds fenomen](#), sklerodaktyli og [auto-antistoffer](#). Typiske forandringer ved [kapillaroskopi](#) forventes også. Hudbiopsi er sjelden nødvendig. [ANA](#) forventes å slå ut i blodprøver, og CENP eller a-Scl70 er typiske subklasser.

Klassifikasjonskriterier

ACR/EULAR-kriteriene av 2013 for klassifikasjon krever enten proksimal skleroderma eller to av følgende: sklerodaktyli, digital iskemi eller pulmonal fibrose (se tabellen nedenfor)

Klassifikasjonskriterier. 2013 (van den Hoogen F). Sum-score på minst 9 for diagnose:	Score (vekting):
Sklerodaktyli på fingre og proksimalt for MCP bilateralt	9
Puffy fingre	2 eller
Sklerodaktyli av minst en hel finger distalt for MCP	4 (velg høyeste skår)
Ulcer på fingerpulpa	2 eller
Pitting scars/arr/skorper på fingertupp	3 (velg høyeste skår)
Telangiectasi	2
Kapillarskopi patologisk	2
Pulm hypertensjon eller/og interstitiell lungesykdom	2
Raynauds fenomen	3
Antistoff relatert til systemisk sklerose (CENP, Scl70, RNA Polymerase III)	3

Differensialdiagnoser

- [Acrodermatitis chronica atrophicans](#) (kronisk [borreliose](#))
- [Amyloidose](#) (ikke-inflammatorisk hovne hender og glatt hud)
- [Buschkes syndrom \(sklerødema adulatorum Buschke\)](#)
- [Diabetisk hånd](#). Ved mangeårig diabetes. Ikke [Raynauds](#)
- [Eosinofil fasciitt](#). Hendene spares. Eosinofili i blod og/eller vev.
- [Fasciitt-pannikulitt syndrom](#). Tidligere oppfattet som subgruppe av [eosinofil fasciitt](#), men uten eosinofili. Ofte kreft-relatert.
- [GVHD Kronisk graft versus host disease](#)
- [Huriez syndrom](#) (palmoplantar keratodermi med sklerodaktyli)
- [Kjemisk induisert sykdom](#)
 - [Acro-osteolyse](#) kjennetegnes ved [Raynauds fenomen](#) og smertefull hevelse av de distale falangene, samt subkutan kalsifikasjon, evt. sakroiliitt og assosiasjon til vinylklorid eksposisjon.
 - [Eosinofili myalgi syndrom](#): Inntak av 1-tryptofan. Epidemi i Mexico i 1989. Ingen Raynauds.
 - [Erasmus syndrom](#). SSc etter eksposisjon for silika (brukes i betong-produksjon).

- [Kjemisk / medikament / rusmiddel](#) -induksjon ved vinylklorid, bleomycin, pentacozin, Vitamin B12, Vitamin K, kokain, penicillamin, methyrsergid
- [Nefrogen fibroserende syndrom](#): Gadolinium i kontrastvæske. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- [Toxic oil syndrome](#) (inntak av rapsolje kontaminert av fenylamino propanediol). Epidemi i Spania i 1981. Ingen Raynauds, men ellers lik SSc.
- [Lichen sclerosus et atrophicus](#) kan affisere alle deler av kroppen, men oftest genitalier (vulva, penis). Hvite hyperkeratotiske flekker som kan klø, blø og medføre smerter.
- [Lipodermatosklerose](#) ([pannikulitt](#) subkutant i begge legger. Harde legger proksimalt for ankler. Eldre personer. Ukjent årsak)
- [Lokalisert sklerodermi](#) (Morfea: ulike typer)
- [Nefrogen systemisk fibrose \(NSF\)](#). Etter gadolinium i kontrastvæske. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- [Mediastinal fibrose / fibroserende mediastinitt](#)
- [Melorheostosis](#). Begynner i barnealder. Fortykket, lokalisert benstruktur. Kan medføre smerte, fysisk deformitet, hud og sirkulasjons-problemer, kontrakturer og redusert fysisk funksjon
- [Morfea \(Lokalisert skleroderma\)](#)
 - [Lineær sklerodermi](#) (“coup de sabre”).
 - [Keloid morfea](#) (irregulære smertefulle noduli).
 - [Generalisert morfea](#)
 - Andre typer
- [Nodulær sklerodermi](#). En meget sjelden tilstand som gir seg til kjenne ved multiple keloid-liknende lesjoner. Pasientene har ofte artralgi, sklerodaktyli, Raynauds fenomen, digital pitting, kalsinose og lungesykdom. Mer sjelden er pulmonal arteriell hypertensjon, nyresykdom. SR ofte normal.
- [Peyronies sykdom](#) ([fibromatose](#) i penis)
- [POEMS syndrom](#) (polynevropati, organmegali, endokrinopati, monoklonal gammopati, hyperpigmentering og hudfortykkelse)
- [Poikilodermi](#) (inflammatorisk eksem fra barnealder, non-cyklisk neutropeni, luftveissymptomer, negledystrofi, hyperkeratose, kalsinose, kortveksthet) ([Wang L, 2017](#)).
- [Porfyri \(curana tarda\)](#). Arr-forandringer etter multiple hudskader på lys/sol-eksponerte områder
- [Progeria](#) (Hutchinson-Gilford syndrom, Werners syndrom) begynner i to års alder. Tidlig alderdom, fugle-ansikt, tynne ben
- “Puffy hands” av andre årsaker: [Psoriasisartritt](#), [MCTD](#), [amyloidose](#)
- [Retroperitoneal fibrose](#) og [multifokal idiopatisk fibrosklerose \(IgG4 relatert sykdom\)](#).
- [Raynauds fenomen](#) av andre årsaker: Andre systemiske bindevevssykdommer. Primær Raynauds
- [Skleromyksødem \(papulær mucinose\)](#)
 - 2-4mm store papler, til dels med flat overflate. Inneholder mucin, ikke puss. Grupper og lineær utbredelse over dorsalside av hender, ansikt, albuer og ekstensor-sider er typisk. Utbredelse over større deler av kroppen kan gi et systemisk sklerose/sklerodermi-lignende bilde med reduserte bevegelsesutslag ([Hummers LK 2014](#)).

- [Sklerødem Buschke](#)
- “Stiff skin syndrom”: Starter ofte i barne- og ungdomsårene. Ingen organaffeksjon. Histologi viser ingen inflammasjon. ([Guiducci S Rheumatology 2009](#))
- [Venøs insuffisiens](#), kronisk med sekundær dermato-sklerose

Svangerskap ved SSc

[Svangerskap](#) kan ofte gjennomføres, men bør generelt frarådes ved alvorlig organmanifestasjon som alvorlige manifestasjoner i lunger, nyrer eller hjerte. Pasienter med aktiv progredierende diffus form har størst risiko for svangerskapsrelaterte komplikasjoner, til tross for tett, multidisiplinær oppfølging ([Braun J, 2022](#)). Data er usikre fordi aktuelle studier er små med risiko for seleksjons-feil, men generelt vil i løpet av svangerskapet omtrent 25 % bli bedre, 15 % verre, 60 % uendret og 35 % forverres post partum. -Økt risiko foreligger for preeklampsi, intrauterin veksthemming, prematuritet og spontane aborter. En av årsakene kan være vaskulopati i placenta ([Ibba-Manneschi L, 2010](#)). -Renal krise kan ses i ca. 2% av svangerskap ved systemisk sklerose. Det er essensielt å skille denne fra preeklampsi og eklampsi. Renal krise kan opptre når som helst, men særlig ved diffus form av systemisk sklerose og de første to årene fra diagnose. Behandling med ACE-hemmere kan gi fosterskader – særlig hvis de brukes i tredje trimester. På vital indikasjon kan ACE hemmer likevel være nødvendig ved renal krise ([Samaritano LR, 2020](#)). Alternativer er andre antihypertensiva. Uansett bør fosteret kontrolleres for utvikling av oligohydramnion. Generelt om [svangerskap ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#). Vennligst se også info fra [NKSR](#).

Sjekkliste når svangerskap ved systemisk sklerose blir planlagt:

- Forbudte medikamenter seponeres.
- Tegn til organskader må bli vurdert før graviditet.
 - [Pulmonal hypertensjon](#) er en kontraindikasjon.
 - [Lungefunksjon](#) (spirometri, CT).
 - Hjertefunksjon (EKG), ekkokardiografi.
 - Nyrefunksjon (blod og urinprøver).
- Sjekk vitamin D og jern-status (25-OH vit-D, transferrin-reseptor). Mulig redusert opptak fra tarmen ved systemisk sklerose kan føre til for lavt vitamin D i blodet.
- [Antistoff](#) mot ScL-70 og RNA-polymerase III øker komplikasjonsfaren ved graviditet.
- [Antifosfolipid](#)-antistoff bør sjekkes selv om økt forekomst ikke forventes ved systemisk sklerose.
- Gynekologisk vurdering overveies.
- Generell informasjon om sykdommen og [om graviditet](#).

Sjekkliste *under* svangerskap ved systemisk sklerose:

- Følges opp som et «risikosvangerskap» i samarbeid med fødepoliklinikk (fosterets vekst og blod-sirkulasjon, sjekker tegn til for tidlig fødsel).

- Medikamenter som tillates (om nødvendig): Protonpumpehemmere (mot magesyreoppstøt), kalsium-antagonister (Adalat) (mot høyt blodtrykk eller Raynauds fenomen/likfingre), antihistaminer (mot allergi og sterk klør), lav dose acetylsalisylsyre (Albyl-E 75-160mg, fra svangerskapsuke 12) (Forebyggende mot pre-eklampsi). Prednisolon eller andre kortikosteroider unngås eller brukes i lavest mulig dose.

Sjekkliste ved *fødsel* og systemisk sklerose:

- Informer fødestuen dersom huden er preget av sykdommen; Kan gi problemer for anestesi og for å finne venøs tilgang.
- Regional anestesi (spinal/epidural) foretrekkes fremfor narkose (intubasjon).
- Etter fødsel: Følg blodtrykket.
- [Episiotomi](#) eller sår etter [sectio](#) gror vanligvis ukomplisert.

Behandling

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#). Tilsvarende om [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#).

Fordi systemisk sklerose angriper mange organer kan ikke en behandlings-algoritme anvendes på alle pasienter. Det må alltid gjøres [individuelle, unike tilpasninger](#). I tillegg må en regne med å gjøre justeringer underveis ut i fra forløpet av den underliggende sykdommen, intoleranse for behandling eller ny komorbiditet. For eksempel kan sykdommen medføre betydelig [underernæring](#) med økt risiko for [opportunistiske infeksjoner](#), særlig blant dem som får immundempende medikasjon. Inntak av forskrevne medikamenter kan hindres av øsofagusdysmotilitet og sykdommen disponerer for [depresjon](#) (Thoms BD, 2007) som også kan påvirke [compliance/etterlevelse](#) (Volkman ER, 2023). En har prøvd ut en rekke ulike potensielt sykdomsdempende medikamenter for å stanse og reversere systemisk sklerose, men med begrenset effekt. Samarbeid med et adekvat spesialisert senter med godt kjennskap til sykdommen kan være viktig (Christopher P Denton, Dinesh Khanna, Lancet 2017).

Behandlingen består av:

1. Generelle tiltak for å forebygge progresjon og komplikasjoner

2. Behandling av truende organ-komplikasjoner
3. Immun-supprimerende medikamenter (i noen tilfeller)

Digitale sår: Varmehjelpemidler, kalsiumblokker, phosphodiesterase 5 hemmer (sildenafil), topisk nitrat (nitroglyserin salve), Ilomedin iv eller Botox injeksjoner, endotelin reseptor-antagonist (bosentan med flere). **Generelle tiltak:** Unngå infeksjon og forfrysning, bruk hansker (ev med varmetråder) og lue. **Fysioterapi, øvelser med øvelser** for munn og hender, samt aerobisk trening er vist å kunne styrke muskler og bedre pasientenes daglig funksjon. Fordi sykdommen er sjelden og individuelt forskjellig, vil fysioterapeuter oftest trenge spesielt gode henvisninger fra lege som kjenner sykdommen og den aktuelle pasientens behov ([Liem SIE, 2022](#)).

Gastrointestinale manifestasjoner: Refluksøsofagitt behandles med syrepumpehemmeren esomeprazol (Nexium 20-40 mg/d) eller pantoprazol (Somac). Medikamentet bindes i parietalcellen til H⁺, K⁺ ATPase molekylet som kalles syrepumpen). Viktig er også opphøyd hodeleie, inntak av store måltid midt på dagen, unngå måltider sent på kvelden. Ved strikturer bør kirurg konsulteres. GAVE, bakteriell overvekst, anal inkontinens, malabsorpsjon og pseudoobstruksjon behandles i samråd med eller etter anbefaling av gastroenterolog. Ved bakteriell overvekst i tarmen brukes vekslende antibiotika-regimer. Ved obstipasjon er tilpasset **kosthold** spesielt aktuelt. Motilitetsfremmende medikamenter brukes i enkelte tilfeller. Fekal inkontinens kan utredes og følges nærmere opp via gastroenterolog.

Hjerte-manifestasjoner utredes og behandles i samarbeid med kardiolog. Fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemme (oftest sildenafil), endotelinreseptor-antagonister (ambrisentan, bosentan) eller prostasyklin reseptor-antagonist (seleksipag) er aktuelle, til dels i kombinasjoner. Ved relatert kardial svikt brukes bumetanid (Burinex) ofte. **Pulmonal hypertensjon er omtalt** i eget kapittel.

Huden kan ha nytte av fuktighetskremer og øvelser for å opprettholde elastisitet (fleksjon- og ekstensjon av fingre, smile- og grimase-øvelser for ansikt). Immunsuppressive medikamenter som mykofenolat kan ha en viss effekt og vurderes individuelt, oftest ved diffus, progredierende form. Ster kløe kan lindre med antihistamin. Teleangiektasier kan enkeltvis behandles med laser på kosmetisk indikasjon av hudlege. Kalsinose kan fjernes kirurgisk, men residiverer hyppig. Mot karpemunn er Restylan brukt kosmetisk i enkelte tilfeller.

Lungesykdom. Ved tegn til **lunge-inflammasjon** vurderes for **DMARDs**. De mest aktuelle er mykofenolat (MMF) og syklofosamid. Også anti-fibrotisk behandling med nintedanib (Ofev) kan vurderes. Ved manglende effekt eller intoleranse skiftes mellom de ovenfor nevnte eller rituksimab eller lungetransplantasjon. Alvorlig, raskt progredierende lungesykdom kan være medvirkende indikasjon for **HMAS** (høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte) ved diffus form av systemisk sklerose. Behandling med tocilizumab eller azathioprin ev andre DMARDs kombinert med kortikosteroider er omdiskutert ([Hoffmann-Vold A, 2022](#)). Dersom blodgass er lav (SpO₂ < 95%), kan oksygentilskudd ved fysisk aktivitet og under flyreise være aktuelt, noe som vurderes av lungelege. Ved redusert lungefunksjon bør en alltid overveie om **lunge-rehabilitering** er indisert. Studier og klinisk erfaring har tydelig vist nytten av slike tiltak ([Castro AAM, 2013](#)).

[Myositt](#) ved skleromyositt (se ovenfor) kan en lav dose [prednisolon](#) (<10mg/dag for å unngå hypertensiv nyrekrise og redusere steroid-bivirkninger). Metotreksat kan også være aktuelt.

Nyrekrise (SRC). ACE-inhibitorer blokkerer overgangen angiotensin I til angiotensin II. Angiotensin I og renin fortsetter å akkumuleres, men er ikke biologisk aktive. ACE-hemmere proteolyserer også bradykinin som er en viktig vasodilatator. Sirkulatorisk stabile pasienter kan bruke ramipril initialt 5 mg, med økende dose til 10 mg/d. Et alternativ er captopril, initialt 6,25 mg – 12,5 mg, ACE- hemmere kontinueres også under dialyse, selv i små doser. Gjelder også normotensive SRC. Målet er BT 120/70-80. Fortsett også etter normalisering av nyrefunksjon hvis BT må behandles. Vurder ikke transplantasjon for etter 18 måneder.

[Raynauds fenomen](#). Kalsiumblokker (nifedipin -Adalat® Oros, amlodipin -Norvasc®) (OBS! hypotoni). Sildenafil er et alternativ.

NSAIDs er en tilbakeholden med på grunn av bivirkningsrisiko ved svelgevansker, noen har GAVE og dysmotilitet i tarm er vanlig.

Immundepende behandling: [-Kortikosteroider](#) kan bidra til å utløse renal krise, særlig ved diffus form. Doser over 15 mg/d øker risikoen betydelig. [-csDMARDs](#), oftest mykofenolat, brukes i noen tilfeller for å redusere progresjon av hud- og lungeforandringer. Metotreksat kan være aktuell mot artritt. [-Biologiske medikamenter](#) som forsøkes ([utprøvende](#)) mot hud og lunge-manifestasjoner er B-celle hemmere (rituksimab), anti-interleukin-6 hemmer (tocilizumab). [-Janus kinase hemmere \(JAK-hemmer\)](#) og [transforming growth factor \$\beta\$ hemming](#) som utprøvende behandling har vist en viss effekt på hud og lunge-manifestasjoner. [-HMAS \(Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte\)](#). Vennligst se [egget kapittel om HMAS](#). [-CAR-T cellebehandling](#). Kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi (CAR-T cellebehandling) er et nytt, svært potent behandlingsprinsipp under utprøving i revmatologi. Metoden benytter genteknologi til å modifisere T-celler slik at de gjenkjenner spesifikke antigen på B-cellers overflate. Det er rapportert lovende effekt av utprøvende CAR-T cellebehandling ved [SLE](#) og [myositt](#), men også ved systemisk sklerose [Bergmann C, 2023](#).

Anbefaling: [Norsk Revmatologisk forening / legeforeningen](#) har utarbeidet en detaljert veileder for behandling ved systemisk sklerose.

Kontroll og oppfølging av SSc

Regelmessig kontroll, for eksempel årlig, bør gjøres av følgende:

- **Hud.** Forløpet følges med Rodnan hudscore
- **Nyrer.** [Nyrefunksjonen](#) måles ved kreatinin eller GFR. Blodtrykk.
- **Hjertet.** Ekkokardiografi med tanke på [pulmonal arteriell hypertensjon](#), årlig de første årene fra sykdomsdebut. PRO-BNP i blodet (øker ved pulmonal hypertensjon)
- **Lunger:** Ikke stol på pasientens angivelse av manglende funksjons-dyspné. Mange av disse pasientene er såpass funksjonshemmet at de ikke belaster og derved ikke merker en eventuell dyspné.
 - HRCT av lunger regelmessig i en begrenset periode for å avdekke ILD og lungecancer. Det er imidlertid holdepunkter for at pasienter med normal HRCT og normale lungefunksjonstester de første sykdomsårene har meget liten risiko for å utvikle ILD senere. Oppfølging av slike pasienter bør derfor baseres på klinikk alene.
 - [Lungefunksjonstester](#) kan delvis erstatte CT i forløpet.
 - 6-minutter gangtest
- Malignitet-screening er ikke rutine ut over det som anbefales befolkningen generelt. Generelt disponerer heller ikke systemisk sklerose for kreft. Et unntak kan gjelde pasienter som nylig er diagnostisert og har anti-RNA polymerase 3 antistoffet ([Lazzaroni M-G, 2017](#))

Et forenklet kontroll-opplegg (minimum) er foreslått for pasienter med tidlig sykdomsform (se ovenfor). Ved patologiske organ-funn ved diagnose skal disse følges opp i tillegg ([Gonzalez-Garcia A, 2022](#)).

Ved diagnose	Årlig kontroll
Røntgen øsofagus eller manometri	
Lungefunksjonstester inklusiv DLCO	
HRCT	Lungefunksjonstester inklusiv DLCO
NT-ProBNP	
Doppler sonografi/ekko cor	
EKG	Doppler sonografi/ekko cor

Prognose

Diffus form av systemisk sklerose er den mest alvorlige blant de systemiske bindevevssykdommene, og det er påvist økt dødelighet. Tidligere diagnose og bedre oppfølging de senere år forventes imidlertid å bedre utsiktene. Historiske data indikerer at grunnsykdommen er årsak til 55% av alle dødsfall, hvorav 35% skyldes ILD, 26% PAH og 26% hjerteaffeksjon, men det er store individuelle forskjeller. Jo mer proksimal hudaffeksjon (diffus form), desto dårligere utfall. Ved sklerodaktyli alene er 10 års overlevelse 71 %, ved hudaffeksjon proksimalt for MCP 58% og ved engasjement av truncus 21 %. Utvikling av hudfortykkelse før oppreden av Raynauds fenomen indikerer alvorlig sykdom. Mangeårig Raynauds før hudmanifestasjoner kan tyde på benignt forløp. Hjerteaffeksjon signaliserer dårlig prognose. Nyre- og lungeaffeksjon bidrar vesentlig til forverret prognose. Ved pulmonal arteriell hypertensjon og 6 minutters gangtest under

330 m er prognosen dårlig. Ved stigende Pro-BNP hos pasient med PAH er dødeligheten meget høy. 1, 2, 3 og 4 års overlevelse etter diagnosen PAH er 86, 59, 39 og 22%. 1, 3 og 5 års overlevelse ved SSc-ILD er 100, 90 og 77% ([Tyndall AJ, 2009](#)). Vedvarende forhøyet CRP korrelerer også med IL-6 som og er ugunstige prognostiske parametere for lungefibrose, pulmonal hypertensjon og mortalitet ([Mitev A, 2019](#)).

Tidligere studier har vist økt insidens av cancer i lunge, mamma, tunge og hematologisk malignitet ([Szekanecz E, 2012](#)), men det er uklart om årsaken er miljøfaktorer inklusiv tidligere behandling med cyklofosamid eller om grunnsykdommen er disponerende ([Sargin G, 2018](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[EULAR: Parodis I, 2023](#) (non-farmakologisk behandling)

[EULAR: Kowal-Bielecka O, 2016](#) (management)

[EULAR/EUSTAR: Walker KM, 2011](#) (management)

[Kanada: Pope J, 2012](#) (Management)

[Norsk Revmatologisk forening / legeforeningen](#)

Litteratur

[Volkman ER, 2023](#)

[Denton CP, 2017](#)

[Adigun R, 2022](#)

[Tyndall AJ, 2010](#)

[Hinchliff M, 2008](#)

64.

UCTD - UDIFFERENSIERT SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOM. UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (REV 021)

Udifferensiert bindevevssykdom UCTD

Ragnar Gunnarsson and Jan Tore Gran

Kjennetegn på UCTD

UCTD er et samlebegrep for heterogen autoimmune tilstander, der videre klassifikasjon i etablerte systemiske bindevevssykdommer ikke er mulig.

UCTD kan representere "tidlig", "ufullstendig" eller "preklinisk" systemisk revmatisk sykdom.

Fleste pasienter med «interstitial pneumonia with autoimmune features» (IPAF) vil også kunne defineres som UCTD.

Omtrent 25% av pasienter med symptomer på systemisk bindevevssykdom klassifiseres som UCTD. Av disse utvikler ca. 1/3 på sikt en etablert systemisk bindevevssykdom.

Læringsmål: REV 021. Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: M35.9

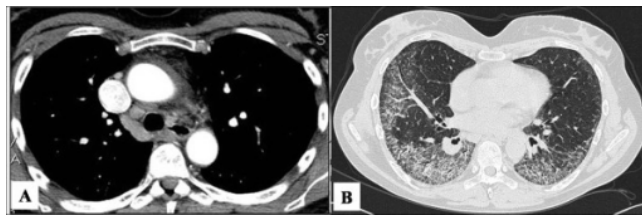
Prosedyrer: EKG: FPFE15

ATC koder (for legemiddelstatistikk): L04A A Immunsuppressive legemidler:

Definisjon

Udifferensiert [systemisk bindevevssykdom](#), som ofte er forkortet på engelsk, UCTD, etter «undifferentiated connective tissue disease». UCTD er ingen selvstendig sykdom. Betegnelsen UCTD brukes når man er sikker på at pasienten har en systemisk bindevevssykdom, men videre klassifisering i etablerte sykdommer foreløpig ikke er mulig. Diagnostikk av systemiske bindevevssykdommer kan være utfordrende, og et slikt fellesbegrep som UCTD kan være hensiktsmessig. Flere av de systemiske bindevevssykdommene kan dessuten bruke relativt lang tid på å utvikle et fullstendig sykdomsbilde og eventuelt tilfredsstillende bestemte klassifikasjonskriterier.

Illustrasjon: [Lunardi F et al, Diagnostic Pathology, 2011. CC BY 2.0](#)



Kvinne 50 år med tørrhoste, dyspne, Lungefunksjon: DLCO 52% av forventet. SR 70, CRP 57, ANA + uten sub-grupper. Raynauds. UCTD med lungeaffeksjon og ANA.

Viktigste symptomer og funn ved UCTD er; [Raynauds fenomen](#), artritt, [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#), [pleuritt](#), [perikarditt](#), sicca symptomer, [perifer neuropati](#) og [hudutslett](#).

Systemisk [autoimmun](#) bindevevssykdom kan identifiseres i opptil 30% av nylig diagnostiserte pasienter med [interstitiell lungesykdom \(ILD\)](#). Å skille ILD assosiert ved systemisk bindevevssykdom (CTD-ILD) fra en idiopatisk ILD som «idiopathic interstitial pneumonia» (IIP), spesielt idiopatisk lungefibrose (IPF), har prognostiske og behandlingsmessige konsekvenser. Pasienter med CTD-ILD har bedre prognose enn IIP. «[Interstitial pneumonia with autoimmune features](#)» (IPAF) er en klassifisering eller diagnose av undergruppe av pasienter som ligger mellom IIP og CTD-ILD (1). Klassifikasjonskriterier for IPAF ble presentert i 2015, inkluderer pasienter med interstitiell lungesykdom (ILD) påvist ved høyoppløsnings computer tomografi (HRCT) og/eller lungebiopsi og der andre alternative årsaker er blitt utelukket. Pasienten oppfyller ikke kriteriene for en definert systemisk bindevevssykdom (CTD), men fyller minst ett kriterium i minst to av tre følgende domener; klinisk, serologisk og morfologisk domene (2) og vil også kunne defineres som UCTD.

Epidemiologi

Enkelte pasienter forblir i kategorien UCTD, mens andre utvikler veldedefinert systemisk bindevevssykdom, mens noen går i en spontan remisjon. Det har vært estimert at opp mot ¼ del av pasienter med symptomer på systemisk bindevevssykdom ikke kan klassifiseres til etablert systemisk bindevevssykdom og største del av disse pasientene forblir så til tross 5-10 års oppfølging. Forandringer i klassifikasjonskriterier på spesifikke autoimmune sykdommer i retning av økt sensitivitet tidlig i sykdommen, kan og vil sannsyn-

ligvis på sikt redusere de som per dags dato klassifiseres som UCTD. Tidligere studier har vist at i løpet av de første fem årene etter diagnosen vil 6-34 % utvikle definert bindevevssykdom, de aller fleste utvikler [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) og [primært Sjögrens syndrom](#).

En eldre multisenter kohortstudie fra USA, publisert for nesten 40 år (1991) så på 213 pasienter med tidlig UCTD, med relativ kort sykdomsutvikling som var kortere en 1 år. Der ble det påvist at 2/3 del utviklet en spesifikk bindevevssykdom over 5 års oppfølging derav utviklet 8,5% SLE (3). Pasienter som er i økt risiko for å utvikle SLE var yngre, de som var av afroamerikansk herkomst; og de som hadde symptomer og funn som; hårtap, serositt, hudaffeksjon, og de som hadde [auto-antistoffer inklusiv positiv ANA screening, anti-dsDNA eller anti-Sm antistoffer](#), komplement-forbruk, samt DAT/Coombs-positiv hemolytisk anemi. Det er også bekreftet i flere undersøkelser at risikoen for å utvikle SLE er størst hos de med flere autoantistoffer.

I en nyere (2003) serie på 665 ungarske pasienter, initialt klassifisert som UCTD som ble fulgt i fem år. Utviklet ca. 1/3 del (34,5%) veldefinert [autoimmune sykdom](#) som; SLE, [mixed connective tissue disease \(MCTD\)](#), [systemisk sklerose](#), Sjögrens syndrom, [poly-/dermatomyositt](#), [revmatoid artritt](#) og [systemisk vaskulitt](#). Nesten 2/3 av pasientene (65,4%) forble i UCTD-kategorien. Av de totalt 665 pasientene hadde 12,3% tilbakegang av symptomene og pasientene ble oppfattet som friske (4).

Behandling

Per dags dato har man ingen gode studier på UCTD. Det foreligger bl.a. ingen randomisert studie på behandling av pasienter med UCTD. Årsaken til dette er åpenbart heterogenitet, der pasienter som ikke fyller klassifikasjonskriteria for bestemte systemiske bindevevssykdommer er som regel ekskludert fra studier. Ved nåværende klinisk praksis avhenger behandlingen av manifestasjoner som for eksempel; [artritt](#), [pleuritt](#), hemolytisk anemi og [ILD](#).

Oppfølging

Pasienter med liten risiko for å utvikle systemisk bindevevssykdom er de som ikke har [auto-antistoffer](#), eldre pasienter og de med lettere symptomer. Disse kan med fordel følges opp av primærhelsetjenesten og kan evt. henvises på nytt hvis det forekommer objektive symptomer eller funn som tyder på alvorlig utvikling. Der det er i hovedsak observasjon, men ingen immundepende behandling.

Svangerskap

Hos fertile kvinner med "tidlig", "ufullstendig" eller "preklinisk" systemisk revmatisk sykdom må det på individuell basis må risiko for mor og foster vurderes under [svangerskap](#) og evt. utvikling til en annen autoimmune sykdom som SLE under svangerskap. En nylig italiensk studie så på forekomsten av

preeklampsi, fostervekstavvik «fetal growth restriction» (FGR) av de som var for små for svangerskapsalder «small for gestational age» (SGA), hos pasienter med prekliniske revmatiske lidelser som ble sammenlignet med friske kontroller. Pasienter med UCTD hadde økt risiko for FGR, preeklampsi og SGA (5). Hos gravide kvinner med UCTD må det på individuell basis vurdere risiko for mor og foster under svangerskap. Mer generell informasjon om svangerskap ved revmatiske sykdommer i [eget kapittel om svangerskap](#). Vennligst se også info fra [NKSR](#).

Anbefalt litteratur:

- [Antunes M et al. Review. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open 2018; 4 \(suppl 1\): e000786](#)
- [Fischer A, Antoniou KM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015;46\(4\):976-87.](#)

Referanser

1. Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. Clin Chest Med. 2019 Sep;40(3):609-16. PubMed PMID: 31376895.
2. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):976-87. PubMed PMID: 26160873.
3. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. J Rheumatol. 1996 Mar;23(3):469-75. PubMed PMID: 8832985.
4. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zehner M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol. 2003 May-Jun;21(3):313-20. PubMed PMID: 12846049.
5. Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, Caporali R, Alpini C, et al. Early, Incomplete, or Preclinical Autoimmune Systemic Rheumatic Diseases and Pregnancy Outcome. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016 Oct;68(10):2555-62. PubMed PMID: 27158919.

PART IV

VASKULITT (REV 034-052)

Vaskulitt er inflammasjon i blodåreveggen, oftest i arterier (arteritt). Årsaken er ikke bare [autoimmune sykdommer](#), men også kan være infeksjon, allergi, legemiddelreaksjon eller [malignitet](#) (sekundær vaskulitt). Vaskulitt kan være en del av sykdomsbildet ved [systemiske bindevevssykdommene](#) og ved [revmatoid artritt](#). De inflammatoriske revmatiske blodårebetennelsene kalles vaskulittsykdommer.

Læringsmål for vaskulittsykdommer med lenker til de aktuelle kapitlene

Granulomatose med polyangiitt.

[Helsedirektoratets læringsmål \(Inflammatoriske systemisk vaskulittsykdommer\)](#)

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

REV 034 Polymyalgia revmatika, Takayasu arteritt, Kjempecellearteritt, Polymyalgia nodosa med flere



Granulomatose med polyangiitt. Illustrasjon: Lima AM, Torraca Pde F, Rocha SP, Santiago CM, Ferraz FH – [Anais brasileiros de dermatologia](#) (2015 May-Jun). CC BY-NC 4.0

- Ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetik, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommene:
 - [Polymyalgia revmatika](#)
 - [Takayasu sykdom](#)
 - [Kjempecellearteritt](#)
 - [Polyarteritis nodosa](#)
 - [Kawasakis syndrom](#)
 - [Granulomatøs Polyangiitt \(GPA\)](#)
 - [Eosinofil Granulomatøs Polyangiitt \(EGPA\)](#)
 - [Mikroskopisk Polyangiitt \(MPA\)](#)
 - [IgA vaskulitt \(Henoch-Schönlein\)](#)
 - [Kryoglobulin vaskulitt](#)
 - [Annen immunkompleks vaskulitt \(Goodpasture med flere\)](#)
 - [Mb. Behcets](#)
 - Uspesifisert nekrotiserende vaskulitter

[REV 035 Immunkompleks vaskulitt \(Goodpasture\)](#)

- Ha kjennskap til epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for annen immunkompleks vaskulitt (Goodpasture).

[REV 036 Klassifikasjon av vaskulittsykdommer](#)

- Ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

[REV 037 Klinisk undersøkelse](#)

- Beherske planlegging og utførelse av målrettet revmatisk klinisk undersøkelse av relevante organ som ledd, øye, hud og indre organer.

[REV 038 Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#)

- Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 039 Prioriteringer](#)

- Beherske identifiseringen av klinisk relevante problemstillinger og formulere en prioritering av disse, inkludert forklaringer/begrunnelse for valg ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 040 Utredning](#)

- Ha god kunnskap om metodene for utredning av systemiske vaskulittsykdommer, deres symptomer og organmanifestasjoner, herunder ved hjelp av: laboratorieprøver, bildediagnostikk, vevsprøver og andre organspesifikke undersøkelses metoder.

[REV 041 Immunologiske teknikker og tolkning av prøveresultater](#)

- Kjenne til immunologiske teknikker og selvstendig kunne tolke resultatet av immunologiske prøver benyttet i diagnostikk av inflammatoriske revmatiske bindevevssykdommer.

[REV 042 Bildediagnostikk](#)

- Ha god kunnskap om egnede modaliteter for bildediagnostisk utredning av revmatisk sykdom: CT, MR, PET og andre modaliteter.

[REV 043 Ultralyd-undersøkelse av blodkar](#)

- Beherske grunnleggende teknikk og tolkning av funn ved UL-undersøkelse av kar.

[REV 044 Klassifikasjonskriterier. REV 091 Registre for kvalitetssikring og Forskningsregistre](#)

- Beherske klinisk klassifisering av vaskulittsykdommer etter gjeldende og anerkjente klassifikasjonskriterier og registrere informasjon i lokale, regionale eller nasjonale registre.

[REV 045 Akutte og livstruende vaskulitt-tilstander](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

[REV 046 Organmanifestasjoner ved vaskulitt](#)

- Ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

[REV 047 Behandlingsstart og oppfølging](#)

- Selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for systemiske vaskulittsykdommer, inkludert fastsetting av behandlingsmål og målstyring av behandlingen.

[REV 048 Evidensbasert og erfaringsbasert behandling](#)

- Ha god kunnskap om ulike evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak i systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 049 Kombinasjonsbehandlinger](#)

- Beherske indikasjonene for bruk av ulike legemidler og kombinasjoner av legemidler i ulike faser av sykdomsforløpet i systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 050 Behandlingsstrategi](#)

- Beherske planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandling ved vaskulittsykdommer.

[REV 051 Skåringssystemer for sykdomsaktivitet og organskade](#)

- Selvstendig kunne bruke kliniske verktøy og skåringssystemer for kartlegging av sykdomsaktivitet og/eller organskade inkludert bruk av relevante IKT- applikasjoner ved systemiske vaskulittsykdommer.

[REV 052 Utprøvende behandling](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne pasienter med vaskulitt som ikke har respondert på konvensjonell behandling og kunne ta del i behandlingen av disse, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

Diagnose-kapitler (Vaskulitt)[75. ANCA – assosierte vaskulitter \(AAV\)](#)[76. Arteritis Temporalis \(AT\). Temporalis arteritt. Kjempecellearteritt \(GCA\) Non-kranial GCA \(REV 034\)](#)[77. Behcets sykdom \(REV 034\)](#)

- [78. Cerebral Angiitt, Primær \(PCNSV, PACNS\) \(REV 036, REV 197\)](#)
- [79. Cogans syndrom \(REV 036\)](#)
- [80. Eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\), Churg-Strauss vaskulitt \(REV 034\)](#)
- [81. Goodpasture syndrom \(GPS\) eller anti-glomerulær basalmembran \(anti-GBM\) sykdom \(REV 034\)](#)
- [82. Granulomatose med polyangiit \(GPA\) tidligere Wegeners granulomatose \(REV 034\)](#)
- [83. Hypersensitivitets- og Leukocytoklastisk vaskulitt \(REV 036, REV 080\)](#)
- [84. IgA vaskulitt, Henoch-Schönleins purpura hos voksne \(REV 034\)](#)
- [85. Kryoglobulin vaskulitt / syndrom \(REV 034\)](#)
- [86. Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\) \(REV 034\)](#)
- [87. Moyamoya \(REV 036, REV 197\)](#)
- [88. Pannikulitt \(REV 036, REV 080\)](#)
- [89. Periaortitt og inflammatorisk aortaaneurisme \(REV 036, REV 039\)](#)
- [90. Polyarteritis nodosa \(PAN\), Juvenil PAN, DADA2 \(REV 034\)](#)
- [91. Polymyalgia Revmatika \(PMR\) \(REV 034\)](#)
- [92. Takayasu Arteritt \(TAK\) \(REV 034\)](#)
- [93. Trombangitis Obliterans \(Buergers / Bürger's sykdom\) \(REV 036\)](#)
- [94. VEXAS syndrom](#)

65.

KLASSIFISERING AV VASKULITTER REV 036

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 036](#) Ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

Klassifikasjonskriterier og deres begrensninger

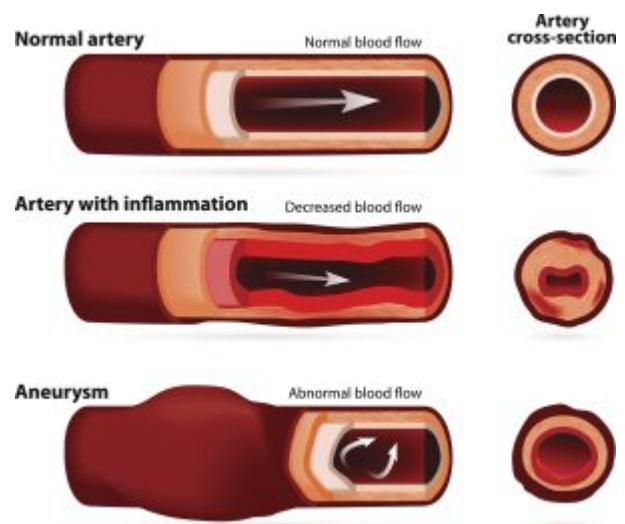
Vaskulitt er en samlebetegnelse for en gruppe komplekse systemsykdommer som kjennetegnes av betennelse i blodkar. Sykdommene har ulike uttrykksformer, noe som gjør diagnostisering utfordrende. Revmatologer møter ofte vanskeligheter med å skille vaskulitt fra andre revmatiske sykdommer eller lignende tilstander, samt å identifisere riktig vaskulittdiagnose.

Klassifikasjonskriterier og deres begrensninger

For å hjelpe til med å diagnostisere riktig, spesielt i forskningsstudier, er det utviklet klassifikasjonskriterier. Disse kriteriene har imidlertid klare begrensninger i klinisk hverdag, da de baseres på etablert sykdom og ikke egner seg godt for diagnostisering i tidlige sykdomsfaser. Noen av kriteriene er ikke tilstrekkelig oppdaterte, slik at mange revmatologer stiller diagnosene basert på andre metoder ([Aggarwal R, 2015](#)). Dette ble vist for de eldre kriterie-versjonene (som nå er erstattet) for [granulomatose med polyangiitt \(GPA, Wegeners granulomatose\)](#) og [EGPA \(Churg-Strauss vaskulitt\)](#) der en av tre diagnostiserte tilfeller ikke fylte ACR 90 kriteriene ([Seeliger B, 2017](#)).

Amerikanske klassifikasjonskriterier (ACR)

Fra 1990 er det utarbeidet amerikanske klassifikasjonskriterier ([American College og Rheumatology](#)) for de enkelte primære vaskulitt-sykdommene ([Block DA, 1990](#)). Kriteriene bygger på [anamnese, kliniske funn, bildediagnostiske forandringer](#), biopsi og [funn i blod](#) og urinprøver. I tillegg ordnes vaskulitt-sykdommene



Figur: iStock

inn i hovedgrupper basert på størrelsen på de affiserte blodkar (“Chapel Hill kriteriene”). Kriteriene er beskrevet i kapitlene om hver [vaskulitt-diagnose i Kompendiet](#). ACR-kriteriene inkluderte imidlertid ikke nyere diagnostiske metoder som oppdaterte immunologiske teknikker og moderne bildediagnostikk, noe som førte til en oppdatering ([Seeliger B, 2017](#)).

Nyere ACR/EULAR-klassifikasjonskriterier

De nyere ACR/EULAR-klassifikasjonskriterier for granulomatose med polyangiitt/GPA ([Robson JC, 2022](#)), mikroskopisk polyangiitt/MPA ([Suppiah R, 2022](#)) og eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA/Churg-Strass vaskulitt) ([Grayson PC, 2022](#)) legger derimot mye vekt på ANCA-antistoff og er betydelige fremskritt.

Klassifisering av vaskulitt

Vaskulitt-sykdommene kan deles inn i hovedgrupper, basert på størrelsen på de affiserte blodårene eller etiologi. Den vanligste klassifiseringen refererer til 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on Nomenclature of Vasculitides ([Jenette JC, Clin Exp Nephrol, 2013](#)).

Vaskulitt i store kar

Storkarsvaskulitt (> 150 mikrometer) involverer kar som ikke finnes i hud, som for eksempel Temporalis arteritt kjempecellearteritt.

- [Takayasu arteritt \(TAK\)](#)
 - Klassifikasjonskriterier for Takayasu arteritt ([Arend WP, 1990](#))
 - ACR/EULAR klassifikasjonskriterier (2022) ([Grayson PM, 2022](#))
- [Temporalis arteritt \(Kjempecellearteritt, GCA\)](#)
 - Klassifikasjonskriterier temporalis arteritt ([Hunder GG, 1990](#))
 - EULAR/ACR 2022 kriterier ([Ponte C, 2023](#))

Vaskulitt i mellomstore kar

Vaskulitt i mellomstore kar (50-150 mikrometer) affiserer arterioler kledd med glatte muskelceller. Den mest typiske kliniske presentasjonen er [hudlesjoner](#) med nekrotiske lesjoner, men livedo reticularis, subkutane noduli og digitale ulcera forekommer også. Mellomstore kar ses typisk også i indre organer, for eksempel i nyrene, der store kar blir mellom-store når de trer inn i organet. “Pauciimmun vaskulitt” affiserer kar av blandet størrelse.

- [Polyarteritis Nodosa \(PAN\)](#)
 - Pauciimmun vaskulitt
 - [Klassifikasjonskriterier PAN \(Lightfoot RW, 1990\)](#)
- [Kawasakis sykdom \(KD\)](#)

- [Diagnostiske kriterier Kawasakis vaskulitt, 2001](#)

Små-kar (oftest)

Småkarsvaskulitt (<50 mikrometer) omfatter kapillærer, postkapillære vener og non-muskulære arterioler. Ved [manifestasjoner i huden](#) sees oftest palpabel purpura, mens petekkier, vesikler, pustler, urticaria og splinter hemoragier sees sjeldnere.

Anti-neutrofil Cytoplasmatisk antistoff (ANCA) Assosiert Vaskulitt

- [Granulomatose med Polyangiitt \(GPA\)](#). Tidligere kalt Wegeners Granulomatose (WG). Pauciimmun vaskulitt.
 - [ACR / EULAR klassifikasjonskriterier for GPA \(2022\)](#) ([Robson JC, 2022](#))
- [Mikroskopisk Polyangiitt \(MPA\)](#). Pauciimmun vaskulitt
 - [ACR / EULAR klassifikasjonskriterier for MPA \(2022\)](#), ([Suppiah R, 2022](#));
 - [Chapel Hill-kriterer; Jeanette JC, 2013](#)
- [Eosinofil Granulomatose med Polyangiitt \(EGPA\)](#). Tidligere kalt Churg-Strauss Vaskulitt (CSV). Pauciimmun vaskulitt
 - [ACR / EULAR klassifikasjonskriterier for EGPA \(2022\)](#) ([Grayson PC, 2022](#))

Immunkompleks vaskulitt

- [Anti-glomerulær basalmembran \(anti-GBM\) vaskulitt sykdom \(Goodpastures sykdom\)](#)
- [Kryoglobulinemisk vaskulitt \(CV\)](#)
- [IGA-vaskulitt \(IgAV, Henoch-Schönleins purpura\)](#)
- Hypokomplementemisk Urtikariell vaskulitt (HUV, anti-C1q vaskulitt)

Vaskulitt i små og store kar (Variable Vessel Vasculitis, VVV)

- [Behcets sykdom \(BD\)](#)
 - [Klassifikasjonskriterier for Behcets sykdom \(ICBD, 2013\)](#)
- [Cogans syndrom \(CS\)](#)

Vaskulitt i ett organ (Single Organ Vasculitis, SOV)

- [Kutan leukocytoklastisk vaskulitt / hypersensitivitets-vaskulitt](#)
- [Kutan arteritt](#)
- [Primær CNS vaskulitt](#)
- Isolert aortitt
- Andre

Vaskulitt assosiert med andre sykdommer (Sekundær vaskulitt)

- [Lupus vaskulitt](#)
- [Revmatoid vaskulitt](#)
- [Sarkoid vaskulitt](#)
- Andre

Vaskulitt med sannsynlig kjent etiologi

- [Hepatitt C virus](#) assosiert kryoglobulinemisk vaskulitt*
- Hepatitt-B virus assosiert vaskulitt*
- Syfilis assosiert vaskulitt*
- Medikament-assosiert immunkompleks vaskulitt
- Medikament-assosiert [ANCA assosiert vaskulitt](#)
- [Malignitet](#) assosiert vaskulitt
- [VEXAS syndrom](#)
- Andre
 - [*Andre Infeksjonsutløste vaskulitter](#): Streptokokker, stafylokokker, gonokokker, mykobakterier, CMV, herpes, varicella, parvovirus, rickettsia, hemoragisk feber, virus, Dengue feber, actinomyces, aspergillus, coccidiose.

Registre: En definert diagnose og klassifikasjon er oftest en forutsetning for å registrere i [registre for kvalitetssikring eller forskning](#).

Litteratur

[Seeliger B, 2017](#)

[Aggarwal R, 2015](#)

[Jenette JC, Clin Exp Nephrol, 2013](#) (Chapel Hill Consensus Conference on Nomenclature of Vasculitides)

[Block DA, 1990](#) (Opprinnelige ACR-kriterier)

66.

KLINISK UNDERSØKELSE VED VASKULITT. PLANLEGGING OG KLINISK UTFØRELSE (REV 037)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 037](#). Revmatologen skal beherske planlegging og utførelse av målrettet revmatisk klinisk undersøkelse av relevante organ som ledd, øye, hud og indre organer.

Vaskulitt-sykdommer (vaskulitt) er en heterogen gruppe [systemsykdommer](#) med inflammasjon i blodkarveggene. Det finnes ca. 30 ulike vaskulittsykdommer som deler kliniske sykdomstegn og abnorme laboratorie- og histologiske forandringer ([Jeanette JC, 2013](#)). Sykdommene begynner ofte med uspesifikke symptomer, men kan i forløpet medføre stenoser, okklusjon, tromboemboli eller ruptur i blodkar, slik at mange organer kan affiseres. Sykdomsbildet blir dermed komplisert og krever en systematisk tilnærming. Diagnostisering er en sammensatt oppgave der anamnese og klinisk undersøkelse suppleres med laboratorieprøver, bildediagnostikk og biopsi. [Klassifikasjonskriterier](#) kan også være til hjelp, men i mindre grad i tidlige sykdomsstadier.

Undersøkelser

Opptak av anamnese, gjennomføring av klinisk undersøkelse og rekvirering av supplerende undersøkelser bør gjøres etter en plan og baseres på anamnese, klinisk undersøkelse, laboratorieprøver, [bildediagnostikk](#) og biopsi. .

-[Anamnesen](#) bør være generell og kartlegge både tegn til påvirket allmenntilstand som [feber](#), nattesvette og uforklart [vekttap](#), samt spesifikke symptomer relatert til vaskulitt i små-, mellomstore eller store kar i små- og mellomstore kar. Symptomer som inngår i [klassifikasjonskriteriene](#) for mistenkt sykdom/sykdomsgruppe kan være nyttige å vurdere. Ved kontroll av pasienter med tentativ diagnose er det viktig å klargjøre på hvilket grunnlag diagnosen er etablert og sykdomsforløp.

-[Klinisk undersøkelse](#) kan målrettet vurdere allmenntilstand, undersøke vaskulitt-tegn fra små- og mellomstore kar, samt storkarsvaskulitt. Undersøkelsen kan følge mønster for en [generell indremedisinsk anamnese og undersøkelse](#) som grunnlag for en helhetlig vurdering. Dette inkluderer auskultasjon av hjerte og

lunger, palpasjon av abdomen, vurdering av hud, ledd, øyne, nervesystem og indre organer. Ved mistanke om vaskulitt i store kar bør også blodtrykk i begge overekstremiteter, distal puls, arterielle stenoseulyder på hals, thorax og i abdomen vurderes.

Organmanifestasjoner. Noen typiske vaskulitt-relaterte funn kan gjøres ved klinisk undersøkelse:

- **Arteriestenoser og aneurismer.** Ved vaskulitt i store kar registreres eventuelle funn relatert til redusert arteriell sirkulasjon som perifer puls, stenoseulyder over arterier og bilateral blodtrykksmåling. Abdominal aorta (stenoseulyder ved Takayasuk, [aneurisme](#) ved [Cogans](#)), hals (karotidyni, stenoseulyder over halskar ved [Takayasuk](#)), [hjerne](#)(infarkt, aneurismer ved [Kawasaki](#) syndrom).
- **Hud og hår:** Huden forsynes av små og større arterier. Ved vaskulitt i små kar ses [purpura eller petekkier](#) ved klinisk undersøkelse, slik som ved [IgA-vaskulitt \(Henoch-Schönlein\)](#). Hvis større kar er angrepet, kan nekroser i større flater oppstå som ved kutan [polyarteritis nodosa](#). En sjelden komplikasjon til [temporalis arteritt](#) er skalpnekrose der store deler huden i hodebunnen (skalpen) blir nekrotisk på bakgrunn av sviktende blodtilførsel. I huden ses fra små petekkier til større nekroser ved [ANCA-vaskulitt](#), [IgA vaskulitt](#) og [kryoglobulinemi](#). Akne-lignende og patergi (overreaksjon på skader) ved [Behcets](#).
- **Hørsel og øremuslinger:** Hørseltap ved Granulomatose med polyangiitt/Wegeners ([GPA](#)) og [Cogans](#), [polykondritt](#))
- **Iskemi og hemoragi:** Ved [Takayasuk arteritt](#) kan stenose eller okklusjon i nyrearterier medføre blodtrykksstigning og nyrenekroser. Enkelte vaskulitt-sykdommer angriper koronararterier og kan utløse [myokardinfarkt](#). [ANCA-vaskulitter](#) kan også utløse diffus hemoragisk alveolitt med alvorlig [lungeblødning](#). [Abdominal iskemi](#) er et kjennetegn ved [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#).
- **Ledd: Artralgi og artritt** påvises ofte ved aktiv vaskulitt-sykdom.
- **Lunger: Kapillærbledninger**, granulomer ved ANCA-vaskulitt, aneurismer ved Behcets.
- **Munnslimhinner: Behcets, SLE**
- **Neseskjelett:** Sadelnese ved [GPA](#) og [polykondritt](#)
- **Nyrer:** Glomerulonefritt ved ANCA-vaskulitt, nyrearteriestenose ved Takayasuk.
- **Radialis-arterier:** Ulik pulsamplitude og blodtrykkforskjeller mellom sidene ved Takayasuk.
- **Tarm:** Perforasjon ved Behcets, [iskemi](#) ved Takayasuk og [PAN](#)
- **Øyne og visus:** Synsfeltutfall ved storkarsvaskulitt, inflammasjon ved småkarsvaskulitt og [Behcets](#). Storkarsvaskulitt i form av [temporalis artritt](#) kan arterie-affeksjon medføre iskemisk retinalt synstap i hele- eller deler av synsfeltet, men også diplopi, tåke-syn. Ved [Takayasuk arteritt](#) kan iskemi medføre flimmersyn og amaurosis fugax. Ved ANCA-vaskulitt ([GPA](#), [EGPA](#), [MPA](#)) ses episkleritt og skleritt, mens [Behcets sykdom](#) og [Cogans syndrom](#) er assosiert med uveitt and i blant andre [øye-manifestasjoner](#). Øyelege-undersøkelser er nødvendig ved symptomer. Vennligst les mer i kapitlene om de respektive sykdommene.

-Laboratorieprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elek-

trolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, amylase, glukose, LD, IgG, IgM, IgA, serumelektroforese og kryoglobuliner og immunologiske prøver (se nedenfor). Urin-stiks.

-**Immunologiske prøver:** [ANA](#), anti-DNA (differensialdiagnostisk mot SLE og annen [systemisk bindevevssykdom](#)), [ANCA](#) (subgruppene PR3 og MPO er av betydning).

-**Bilddiagnostikk** som CT thoraks og abdomen, CT eller MR- angiografi kan være aktuelt ved mistanke om stenoser, okklusjoner eller [aneurismer](#). Ved behov for å kartlegge utbredelse av inflammasjon kan [PET/CT](#) være nyttig. Ultralyd av halskar kan påvise veggfortykkelser, stenoser okklusjoner og retrograd fylling av a. vertebralis ved subclavian steal syndrom (ved Takayasu), samt vise tegn til [aterosklerose](#).

-**Biopsi** av angrepet organ er ønskelig for om nødvendig å sikre diagnosen vaskulitt.

Vennligst les mer i [kapittel om utredning av organmanifestasjoner \(REV 040\)](#).

Litteratur

[Ponte C, 2018](#)

67.

DIFFERENSIALDIAGNOSER TIL VASKULITT (REV 038)

Differensialdiagnoser ved Vaskulittsykdommer

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer..

Revmatologer bør ha inngående kunnskap om differensialdiagnoser ved [vaskulitt](#) for å sikre korrekt og rask diagnose. Dette kan være avgjørende fordi vaskulitt er en heterogen gruppe sykdommer med varierende presentasjon og alvorlighetsgrad, og tidlig diagnose er essensielt for å kunne iverksette riktig behandling og forhindre potensielt alvorlige komplikasjoner som organskade.

En rekke tilstander kan etterligne vaskulitt, inkludert [infeksjoner](#), andre revmatiske sykdommer og [maligniteter](#). Ved å kjenne til og kunne utelukke disse differensialdiagnosene kan revmatologen unngå feildiagnostisering og feilbehandling, samt sikre at pasienten får optimal behandling for sin spesifikke tilstand.

Definisjon. Vaskulitt er gruppe sykdommer som ved en autoimmun [immunologisk prosess](#) ved en feil angriper kroppens egne blodårer med tilhørende organer.

Generelle kliniske kjennetegn på vaskulitt (Hellmann DB i Rheumatology, Lange 2007)

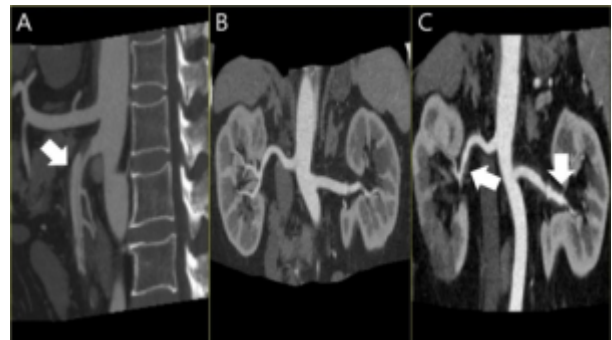
1. Almenntilstanden er påvirket
2. Subakutt sykdomsdebut
3. Symptomer og funn indikerer inflammasjon
4. Smerte er vanlig
5. Tegn på systemsykdom

Differensialdiagnosene (vaskulitt “look alike” eller mimics) er mange. Disse tilstandene kan klinisk ligne svært på vaskulitt, slik at selv erfarne klinikere kan ta feil. Nøyaktig vurdering og histologisk undersøkelse er avgjørende for å skille mellom vaskulitt og andre tilstander.

Nedenfor er en kort oppsummering inndelt etter Chapel Hill klassifikasjonen etter angrepne kars størrelse:

1. Tilstander som kan ligne vaskulitt i store kar eller være assosiert slik vaskulitt

- **Arvelige tilstander:** [Marfans syndrom](#), nevrofibromatose, [Ehlers-Danlos](#), [Loeys-Dietz syndrom](#), mutasjon i TGF β -reseptorgenene, Pseudoxanthoma elasticum.
- **Aterosklerose:** Degenerativt [aortaaneurisme](#) kan forårsake akutt [synstap](#) på grunn av sentral retina-arterieokklusjon eller okklusjon av retina-arterienes grener. Aterosklerotiske plakk eller distale embolier kan etterligne iskemisk optikusnevropati og gi synstap på ett øye.
- **Behcets syndrom:** Aneurismer i aorta, pulmonalarterier og perifere arterier, samt arterielle og venøse [tromber](#).
- **Cogans syndrom (vaskulitt):** [Aortaaneurisme](#) og klaffe-insuffisiens.
- **Erdheim-Chesters sykdom (histiocytose)** er ofte assosiert med vaskulære ektasier og fortykkede karvegger i aorta med de største grenene.
- **Fibromuskulær dysplasi (FD):** Oftest nyre-arterier, men også andre (carotis, vertebralis, intrakranielt) kan affiseres.
- **Genetiske, medfødte tilstander** (Coarctatio aorta, Midtaorta syndrom).
- **IgG4 relatert sykdom.** Plasmaceller kan infiltrere karvegger og forårsake ektasier og aneurismer i aorta og de største grenene.
- **Lymfom;** Storcellet B-cellelymfom
- **Mykotiske aneurismer** kan være relatert til spredning av bakteriell endokarditt eller bakterier i blodbanen fra andre kilder. Via vasa vasorum trenger bakterier inn i arterieveggen, fortrinnsvis ved bifurkasjoner der de forårsaker svekkelse av vevet og aneurismer.
- **Mønkebergs sklerose:** Ved [diabetes](#). Affiserer media.
- **Q-feber (coxiella burnetti):** Aorta-aneurisme. Svært sjelden i Norge.
- **Relapsing polykondritt:** [Aortaaneurisme](#) med risiko for ruptur eller disseksjon.
- **Revmatoid artritt:** Aortitt kan forekomme etter langvarig, utilstrekkelig behandlet sykdom. Revmatoid vaskulitt i mindre kar.
- **Systemisk adventitia sykdom:** Cyster i arterieveggen, oftest a. poplitea.
- **Segmental arteriell mediolyse (SAM):** Ofte medium-store abdominale viscerale arterier, sjeldnere carotider og andre (med risiko for cerebrale infarkter).



CT angiografi. Segmental Mediolyse med disseksjon i nyrearterie utviklet i løpet en uke fra A+B til C. Illustrasjon: [Hyun Soo Kim, Sang-il Min,* Ahram Han, Chanjoong Choi, Seung-Keo Min, and Jongwon Ha PolosOne, 2016. CC BY 4.0.](#)

- **Spondyloartritt (SpA):** [Bekhterevs](#) og andre SpA kan medføre aortadilatasjon, aortaklaffinsuffisiens og [aneurisme](#).
- **Syfilis.** Tertiær syfilis kan medføre aneurisme i aorta ascendens, aortaklaffinsuffisiens og stenoser i koronarostier.
- **Tibialis anterior syndrom:** Nekrose av fremre og laterale legg forårsaket av okklusjon av a. tibialis anterior. Medfører rødme, hevelse, smerte og drop-fot.
- **Thrombangiittis obliterans (Bürgers / Buergers sykdom):** Røkere med inflammasjon og trombose i arterier og vener, hovedsakelig i hender og føtter.
- **Tuberkuløs aortitt:** [Aneurismer](#), stenoser, pseudoaneurismer/disseksjon forårsaket av hematogen disseminert infeksjon og karvegg-erosjon.

2. Kan ligne vaskulitt i mellomstore kar

- **Endokarditt (infeksiøs) og mykotiske aneurismer:** Infeksiøs endokarditt kan gi redusert allmenntilstand, hudforandringer og multiorganaffeksjon, som ved primær vaskulitt. Også [ANCA](#) (sjelden PR3 eller MPO-ANCA) kan også påvises hos 25% av pasientene, noe som kan feiltolkes som [ANCA-vaskulitt](#). Duke's modified criteria kan brukes for å støtte diagnosen infeksiøs endokarditt ([G. Habib, 2015](#)). Mykotiske aneurismer kan oppstå som følge av spredning av bakteriell endokarditt eller bakterier i blodbanen fra andre kilder.
- **Lymfom;** stor-cellet B-cellelymfom kan også medføre [PR3- eller MPO-ANCA](#) ([Maffaa ME, 2016](#))

Segmental arteriell mediolyse (SAM): Rammer vanligvis ett enkelt blodkar, hovedsakelig arteriae mesenterica, coeliaca og andre viscerele arterier. Sjeldnere angripes koronararterier og intrakraniale kar. Til forskjell fra [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) foreligger ikke inflammasjonstegn. Kvinner og menn affiseres omtrent like hyppig. Diagnosen stilles ved bildediagnostiske forandringer, men ofte er blødning fra disseksjon eller aneurisme første manifestasjon.

3. Tilstander som kan ligne vaskulitt i små kar

Det er en lang rekke tilstander som kan forveksles med primær vaskulitt i små kar. Listen nedenfor er omfattende, men ikke uttømmende.

Etterligner isolert vaskulitt i huden:

- **Eosinofili og organmanifestasjoner:** [Astma](#) og [eosinofili: EGPA](#). [Infeksjoner](#) med eosinofili: toxocarosis (spolorm), [HIV](#), aspergillus. [Hematologisk sykdom:](#) Hypereosinofilt syndrom, eosinofil [leukemi](#), [systemisk mastocytose](#), kronisk myeloid leukemi-
- **Livedo retikularis:** [Paraproteinemi](#), livedoid vaskulopati, purpura fulminans, hyperkoagulopati ([antifosfolipid syndrom](#), [Sneddons syndrom](#), [DADA2](#)), trombotisk mikroangiopati.
- **Lungesykdommer:** [Hypereosinofil astma](#), allergisk bronkopulmonal aspergillose, acetyl-salisylsyre utløst respiratorisk sykdom, idiopatisk eosinofil pneumoni.

- **Midtlinje destruktive lesjoner (etterligner ØNH-manifestasjoner ved GPA/Wegeners):** Kokain-indusert midtlinje destruksjon (neseskinneveg). Nekrotiserende sino-nasale infeksjoner (vanlige ØNH-bakterier, mykobakterier, syfilis, sopp, parasitter). Neoplasma / kreft: NK/T-celle lymfom. Inflammatorisk: [Sarkoidose](#), [IgG4 relatert sykdom](#). Idiopatisk [midtlinje destruktiv sykdom](#).
- **Nodulære lesjoner (knuter):** [Pannikulitt](#), granulomatøs sykdom ([sarkoidose](#), [tbc](#) med flere), hudkreft, overfladisk flebitt. Revматоide knuter (revmaknuter) ved [revmatoid artritt](#).
- **Paraneoplastisk syndrom (malignitet):** Lungekreft, cervikal cancer, Hodgkins [lymfom](#), non-Hodgkins lymfom, T-cellelymfom.
- **Paroksymlt fingerhematom:** Ofte middelaldrende kvinner. Skyldes ruptur av kar. Tilsvarende ses ved subkonjunktivalt hematoma.
- **Purpura:** Medikament-reaksjoner, erythema multiforme, insektstikk/bitt, [endokarditt](#), pigmentert purpura, cellulitt, virale eksantem, hemoragiske lesjoner, Skjorbuk (Vitamin C-mangel), [antifosfolipid syndrom](#), [Henoch-Schönlein purpura](#), heparinindusert trombocytopeni (HIT), Marevan-nekroser, [trombotisk, trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#), paroksysmal nokturn hemoglobinuri, [amyloidose](#).
- **Ulcera:** Venøs hypertensjon/insuffisiens, perifer karsykdom, pyoderma gangrenosum, kalsifylaksi, hyperkoagulasjon, livedoid vaskulopati, kroniske infeksjoner, hemoglobinopati.
- **Urticaria:** Insektstikk/bitt, serum-syke, [autoinflammatoriske febersyndromer](#), [Sweets syndrom](#), [Schnitzlers syndrom](#), [Hypersensitivitetsvaskulitt](#)

4. Tilstander som kan ligne vaskulitt i sentralnervesystemet

Tilstander uten histologiske tegn på vaskulitt:

- **Aterosklerose:** Kan gi symptomer som ligner på vaskulitt i sentralnervesystemet, som for eksempel [slag](#) eller forbigående nevrologiske utfall ([TIA](#)).
- **Autoimmune encefalopati:** En gruppe tilstander der immunsystemet angriper hjernen og som kan gi varierende nevrologiske symptomer.
- **Andre tilstander:** [DADA2](#), [fibromuskulær dysplasi](#), [arteriedisseksjon](#), [trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#), [antifosfolipid syndrom \(aPL\)](#), leukoencefalopati, [posterior reversibel leukoencefalopati syndrom \(PRES\)](#), progressiv multifokal leukoencefalopati, [sarkoidose](#), [slag-liknende tilstander](#) (mitokondriesykdom, [Fabrys](#), [Sneddon](#), [Sigdcelleanemi](#)), [Susac syndrom](#).

Tilstander med histologiske tegn på vaskulitt

- **Infeksiøse tilstander:** Mykotisk [aneurisme](#), syfilis, [TBC](#), [HIV](#), syfilis, [hepatitt B og C](#), herpes virus, infeksjøs endokarditt).
- **Ergotisme.** Forgiftning forårsaket av melldrøyealkaloider (fra sopp), som kan føre til vasokonstriksjon og vevsskade.
- **Kolesterolembolier;** Beskrevet allerede i 1862 av skulptøren [Bertel Thorvaldsen](#) (1770–1844). Kan gi

leukocytose, eosinofili, høy SR, lave komplement-verdier, positiv ANA og revmafaktorer i serum.

- **Kalsifylaksi:** Deponering av kalsium i karveggen kan gi trombosering og [nekrose](#): Sees ved [nyresvikt](#) og forstyrrelser i kalsiumomsetningen.
- **Maligne tilstander:** [lymfom](#), [leukemi](#), CNS lymfom, gliom, angiocentrisk lymfom, [sarkoidose](#).

Litteratur

[Zarka F, 2020](#)

[Mooloy & Langford. Curr Opin Rheum 2008](#)

[Bateman H, 2009](#)

68.

PROBLEMSTILLINGER OG PRIORITERINGER VED VASKULITT (REV 039)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 039](#). Revmatologen skal beherske identifiseringen av klinisk relevante problemstillinger og formulere en prioritering av disse, inkludert forklaringer/begrunnelse for valg ved systemiske vaskulittsykdommer.

Identifisere vaskulitt

Vaskulitt-sykdommer er [systemsykdommer](#) med inflammasjon der mange organer kan affiseres. Sykdomsbildet kan være komplekst og kreve en [systematisk tilnærming og målrettet klinisk undersøkelse](#). Vaskulitt kan være primær sykdom eller sekundært forårsaket av [infeksjon](#), [malignitet](#) eller medikamenter. Vaskulitt er sjeldne sykdommer som kan manifestere seg på lignende måte som vanligere tilstander. Generelle kliniske kjennetegn på vaskulitt er påvirket almenntilstand, subakutt sykdomsdebut, symptomer og funn som indikerer inflammasjon, smerte og tegn på systemsykdom (Hellmann DB i Rheumatology, Lange 2007).

Prioritering av problemstillinger

Fem spørsmål for riktig prioritering og utredning ([Suresh E, 2006](#))

1. Hvor utbredt er vaskulitt-sykdommen (hvilke organmanifestasjoner)?
2. Hvordan skal vaskulitt-sykdommen diagnostisk bekreftes?
3. Hvilken spesifikk type vaskulitt-sykdom foreligger?
4. Foreligger en annen sykdom som etterligner vaskulitt (“look alike/mimics”)?
5. Er vaskulitt-sykdommen utløst av medikamenter, rusmidler, annen sykdom som [revmatoid artritt \(RA\)](#) eller [SLE](#)

[Store og små blodkar](#). Symptomer og sykdomsutbredelse korrelerer med størrelsen på det angrepne blodkaret (store-medium-små) og den inflammatoriske sykdomsaktiviteten. Den mest brukte [klassifikasjon av vaskulitt](#) følger Chappel-Hill klassifikasjonen av 2013 ([Jenette JC, Clin Exp Nephrol, 2013](#)). For ANCA-

vaskulitt har også [ACR/EULAR kriteriene fra 2022](#) overtatt for ACR-kriteriene av 1990. Klinisk relevante problemstillinger i utredningen identifiseres derfor ved [anamnesen og den kliniske undersøkelsen av pasienten](#). Deretter prioriteres supplerende utredning (laboratorieprøver, [immunologiske prøver](#), [bildediagnostikk](#), [vevsprøver](#)) etter symptomer og funn som indikerer alvorlighetsgraden og hast.

Sykdomsaktivitet og organ-manifestasjoner. Når vaskulitt-diagnosen er etablert, er kartlegging av sykdomsaktivitet og organmanifestasjoner en viktig prioritering. Ved [ANCA-vaskulitt](#) ([GPA](#), [MPA](#), [EGPA](#)) brukes ofte BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) som [mål for sykdomsaktivitet](#). Resultatene er utgangspunkt for valg av behandling.

Akutte, alvorlige komplikasjoner. Enkelte komplikasjoner ved vaskulitt kan være alvorlige, slik som akutt [synstap](#) ved [temporalis arteritt](#). [Livstruende komplikasjoner](#) forekommer også. Disse omfatter aneurismeblødning ved vaskulitt i store kar og ved [Behcets sykdom](#) og [lungeblødning](#) ved [GPA](#), [MPA](#) og [EGPA](#).

Valg av behandling. Sykdommene kan forløpe ulikt og tilsi forskjellige prioritering av behandling blant [barn](#) og [eldre pasienter](#) og ved [svangerskap](#). Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. [Behandling av vaskulitt er omtalt i eget kapittel](#). Ikke alle pasienter responderer som forventet på behandlingen. Non-respons kan ha ulike årsaker omtalt i [eget kapittel om behandlingssvikt](#). Dersom en velger behandling med [medikamenter utenfor godkjent indikasjon](#) gjelder spesielle forholdsregler.

Registre. For å oppnå bedre fremtidig behandling av pasientgruppen, bør registrering i forskningsregistre prioriteres. For eksempel ved OUS, Rikshospitalet har [Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt-register \(NOSVAR\)](#) bidratt til mer enn 130 Pubmed-baserte forskningsartikler de senere årene. For å bidra til sikre best mulig og lik kvalitet på utredning, behandling og oppfølging av vaskulitt på nasjonalt nivå skal en registrere i kvalitetsregisteret NORVAS.

Kloke valg. Innen all medisinsk virksomhet, inklusiv revmatologi innebærer kloke valg å følge [retningslinjer for utredning og behandling](#). Disse dekker imidlertid ikke alle tilfeller og situasjoner. Ikke sjelden må [persontilpassede](#) avgjørelser komme i første rekke. Uansett, det er klokt å journalføre resonnementer og begrunnelser, særlig når en ikke følger vanlig praksis eller retningslinjer eller [behandler utenfor godkjent indikasjon \(utprøvende behandling\)](#). [Vennligst les om kloke valg i eget kapittel](#).

Svangerskap ved vaskulitt

Generelt foreligger økt risiko for premature fødsler, vekstretardasjon og dødfødsler ved aktive vaskulittsykdommer. Behandlingen vil være rettet mot vaskulitt-sykdommens symptomer og organaffeksjon og dreie seg om adekvat immunsuppressiv behandling som er forenelig med svangerskap, antihypertensiv behandling og antikoagulasjon. Spesifikke komplikasjoner kan oppstå fra arteriestenoser, okklusjoner, aneuris-

mer eller tracheal/bronchial dysfunksjon (stenoser, malasi). Svangerskap ved vaskulitt bør derfor følges opp som som risikosvangerskap ([Ross C, 2020](#)). En bør også være oppmerksom på kvinnes angst for at deres sykdom skal arves til barnet, selv om det ut i fra vår kunnskap er usannsynlig ([Gudbrandsson B, 2017](#)).

Nyresvikti svangerskap.

- **Prerenal nyresvikt:** Hypereremesis gravidarum, hemoragi, [kardial svikt](#).
- **Intrarenal nyresvikt:** Akutt tubulær nekrose, akutt cortical nekrose, akutt fettlever assosiert med svangerskap, preeklampsi / HELLP (hemolysis, elevated liver function tests, low platelet count), [Trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)/ atypisk hemolytisk uremisk syndrom](#), pyelonefritt, amnionvæske emboli, lungeemboli, [lupus nefritt](#), akutt interstitiell nefritt.
- **Postrenal nyresvikt:** Hydronefrose forårsaket av uterus kompresjon, skade på uretre eller urinblære ved sectio, ureter obstruksjon på grunn av stener eller tumorer ([retroperitoneal fibrose](#), [malignitet](#)), obstruksjon at urinblære utløp ([Jim B, 2018](#)).

Litteratur

[Novakovic E, 2015](#)

[Yetkin E, 2018](#)

[Bateman H, 2009](#)

69.

UTREDNING AV SYMPTOMER OG ORGANMANIFESTASJONER VED VASKULITT (REV 040)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 040](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om metodene for utredning av systemiske vaskulittsykdommer, deres symptomer og organmanifestasjoner, herunder ved hjelp av: laboratorieprøver, bildediagnostikk, vevsprøver og andre organspesifikke undersøkelses metoder.

Metoder for utredning og diagnostisering av vaskulitt

Noen vaskulittsykdommer er selvbegrensende, mens andre truer vitale organers funksjon. Nærmere vurdering av hver enkelt tilstand og hvert sykdomsforløp er derfor nødvendig for å kunne prioritere nødvendig utredning og behandling etter behov.

Fem spørsmål ved klinisk utredning og prioritering av vaskulitt

1. Foreligger en annen sykdom som etterligner vaskulitt ("look alike"/mimics)?
2. Er vaskulitt-sykdommen utløst av medikamenter, rusmidler, annen sykdom som revmatoid artritt eller systemisk lupus (SLE)?
3. Hvor utbredt er vaskulitt-sykdommen (hvilke organmanifestasjoner)?
4. Hvordan skal vaskulitt-sykdommen diagnostisk bekreftes?
5. Hvilken spesifikk type vaskulitt-sykdom foreligger?

[Suresh E, 2006,](#)

I utredningen bør en først vurdere om "look alikes" / "mimics" foreligger. [Differensialdiagnoser](#) er viktige. Å utelukke infeksjon vanskeliggjøres av også vaskulitter preges av høy senkningsreaksjon (SR) og CRP,

anemi, leukocytose, trombocytose, feber, leddsmertor og nedsatt allmenntilstand. Ved usikkerhet må grundig infeksjonsmedisinsk utredning gjøres. Spesielt viktig er dette før immunsuppressiv behandling initieres. Utbredelsen og alvorlighetsgraden av vaskulitt vurderes anamnestisk, klinisk, ved bildediagnostikk og biopsi.

Tabell. Vanlige laboratorieprøver ved vaskulitt (Hellmann DB i Rheumatology, Lange 2007)

Tester	Sykdomsassociasjon
Hematokritt	Lav i mange tilfeller
Senkningsreaksjon (SR)	Vanligvis høy, særlig ved temporalis arteritt/storkarsvaskulitt
Kreatinin	Forhøyet ved nyreaffeksjon av vaskulitt
Urinalyser	Patologiske funn som erytrocytt-sylindre ved glomerulonefritt
Leverenzym	Patologisk ved hepatitt-B eller -C assosiert vaskulitt
Kryoglobuliner i serum	Forekommer ved kryoglobulinemi
Komplement-nivå	lave ved systemisk lupus (SLE) og kryoglobulinemi
Immunelektroforese	Monoklonal gammopati vanlig ved hepatitt C relatert vaskulitt
Antineutrofilt cytoplasmatisk antistoff (ANCA)	anti-PR3 positiv ved GPA/Wegeners , anti-MPO ved MPA og EGPA/Churg-Strauss vaskulitt

Anamnese og klinisk undersøkelse

Vaskulitt kan klinisk ha mange ulike symptomer, ofte betinget i om sykdommen angriper [små, mellomstore eller store arterier](#). Sykdomsmanifestasjoner varierer fra et små-kars-vaskulitt med begrensede ulcus ([leukocytoklastisk](#) eller nekrotiserende vaskulitt), [purpura](#), mikroinfarkter eller vaskulitt i mellom-store kar med retikulære, makulære mønstre ([livedo retikularis/racemosa](#)) til [systemsykdom](#) med iskemisk multiorgan-afleksjon på bakgrunn av iskemi i store, affiserte arterier. Andre sykdommer kan også etterligne [vaskulitt](#) ([“look alikes/mimics”](#)) og er differensialdiagnoser. Ved vaskulitt integreres aktuelle [symptomer på spesifikk vaskulitt-diagnose](#) i anamnesen.

Ved [polymyalgia revmatika](#) forventes alder brått innsettende, uttalt proksimal muskelstivhet oftest omkring 70 års alder eller eldre (sjelden før 60 år, omtrent fraværende før 50 år), kaukasisk etnisitet (nesten fraværende blant fargede og asiater) og markert forhøyet CRP i blodet. Klassifikasjonskriterier for PMR omfatter: Alder minst 50 år ved debut, skulder- og/eller hoftesmerter bilateralt, morgentiv minst 45min fravær av annen leddaffeksjon og forhøyet SR og/eller CRP.

Store arterier

[-Temporalis arteritt.](#) En spør om ny hodepine, særlig i tinninger og påvirket syn for å utelukke tegn til temporalis arteritt. [Klassifikasjonskriteriene](#) inneholder blant annet: Nyoppstått hodepine, lokal ømhet eller pulsreduksjon av en av hodets overfladiske arterier.

[-Den kliniske undersøkelsen](#) ved mistanke om vaskulitt i store kar ([temporalis arteritt, non-kranial / idiopatisk storkarsvaskulitt, Takayasu arteritt, Cogans syndrom](#)) omfatter vurdering av perifer blodsirkulasjon (puls i a. radialis ved begge håndledd, fotpulser og puls i a. carotis på begge sider, samt registrering av ev. blodtrykkforskjell mellom armene. Ved stenose i begge arm-arterier måles BT på underekstremiteter. Også a. temporalis palperes. Ved auskultasjon registreres ev. stenoselyder over fremre thoraks mot arm-arterier, på halsen og over abdomen (aorta, nyre-arterier).

[-Laboratorie- og bildediagnostikk.](#) Vaskulitt i store kar medfører (nesten) alltid markert forhøyet CRP og senkningsreaksjon (SR) som også er parametere på sykdomsaktivitet. Antistoff eller andre sykdomsmarkører i blod forventes ikke. Supplerende utredning gjøres med ultralyd, CT- eller MR-angiografi av arterier for å vurdere karvegger og ev. stenoser eller okklusjoner. Ved [PET/CT](#) kan aktiv inflammasjon i store kar påvises. Vevsprøver (utenom temporalis-biopsi) gjøres vanligvis ikke i diagnostisering av storkarsvaskulitt. Glem ikke å spør om tegn på klaudikasjon og andre symptomer på redusert blodsirkulasjon.

Små- og mellom-store arterier

Vaskulitt i små- og mellom-store arterier er typisk ved [ANCA-vaskulitt](#) som består av tre undergrupper: 1) [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) medfører oftest luftveissymptomer med tetthet i bihuler og nese, noen også med [hørselstap](#), [øye-symptomer](#) og påvirket [lungesykdom](#). 2) [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) gir [nyre-manifestasjon](#) (nefritt) som må utelukkes med urin-prøver, ev også biopsier. I blodet har de aller fleste med aktiv GPA forhøyet [PR3-ANCA](#), mens MPA har ofte [MPO-ANCA](#). [Eosinofil granulomatose \(EGPA/Churg-Strauss syndrom\)](#) har sykehistorie med obstruktiv [lungesykdom](#) og [eosinofili](#) i blod eller vev, mange også MPO-ANCA. [Hjerte-manifestasjon](#) er en potensielt alvorlig organkomplikasjon. [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) preges av høy inflammasjon og vekttap, [muskelsmerter](#) (legger). Diagnose ved angiografi av abdominale organer og vevsprøver.

[ANCA- vaskulitt](#) og [PAN](#) kan begynne i alle aldre, men de fleste er eldre personer som har hatt generell sykdomsfølelse, ofte vekttap noen uker. Ved kroniske luftveissymptomer, inklusiv tetthet i bihuler tenker en på [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) og forventer forhøyet [PR3-ANCA](#) i blodprøver. Ødemer, høyt blodtrykk og nefritt-sediment er sammen med [MPO-ANCA](#) karakteristisk for [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). Begge disse ANCA-vaskulittene kan brått kompliseres med dyspne på grunn av [blødninger i lungene](#) før effektiv behandling initieres. Ved vaskulitter i hud eller nyrer bør diagnose sikres ved vevsprøver.

Utenom de [primære vaskulittsykdommer](#), kan tilstanden være sekundær til andre medisinske tilstander, slik som [infeksjon](#) (Hepatitt B og C, [HIV](#), mykobakterier, syfilis), [kreft](#) (hematologisk [malignitet](#) som myeloproliferative og lymfoproliferative sykdommer), [Sjøgrens](#), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) og [sarkoi-](#)

[dose](#). Dessuten kan kokain og nærmest alle andre rusmidler og medikamenter utløse vaskulitt eller lignende tilstander (mer i kapitlet om [Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#)).

Vevsprøver/Biopsi

[Biopsi ved vaskulitt](#) har stor verdi ved [organmanifestasjoner](#) og kan være avgjørende for diagnosen og alvorlighetsgraden. Biopsi-svaret kan dermed være avgjørende for valg av [behandling](#) og behandlingsvarighet, spesielt ved [nyre-manifestasjoner/glomerulonefritt](#).

[Biopsi-sted](#) er avhengig av klinisk presentasjon. De vanligste biopsisteder er hud, nyrer, temporal-arterier, muskler, neselimhinner, lunger, nervus suralis og testes. Synovialhinne-biopsi har oftest begrenset diagnostisk verdi. Stansbiopsi med immunhistokjemisk undersøkelse gjøres ved [kutan vaskulitt](#).

[Nyrebiopsi](#). Biopsi fra nyrer er vanlig for å sikre diagnosen ved [ANCA-vaskulitt](#) med urin som indikerer [nefritt](#) (hematuri med eller uten proteinuri). Risiko for større blødninger er funnet å være 2,2% og behov for blodtransfusjon i den sammenheng 1,8% ([Lees JS, 2017](#)).

Imidlertid oppnås ikke alltid representativt vev i biopsien med “falsk negativt” resultat. For eksempel påvises vaskulitt i biopsi fra nervus suralis bare i ca. 45% av tilfellene ([Oh SJ, Diagnostic. 1990](#)). Tilsvarende er ofte slimhinne-biopsi fra nesen og lungebiopsi ved [GPA/Wegeners](#) ikke alltid representative. Ikke alle patologi-undersøkelser besvares raskt. Ofte må en vurdere å begynne behandling før biopsi-svar foreligger. Vanligst er dette ved temporalis-biopsi ved mistanke om temporalis arteritt og risiko for å utvikle synstap og blindet.

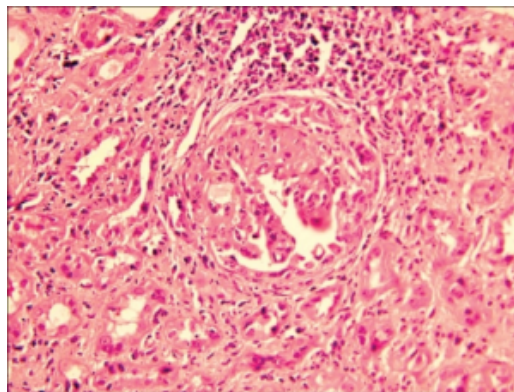
Ved vaskulitt i store arterier ([Takayasu](#), [temporalis arteritt](#) eller non-kranial storkarsvaskulitt, [Cogans](#)) er biopsi oftest ikke mulig. [Bilddiagnostikk](#) er da diagnostisk desto viktigere.

Vennligst les mer om utredningen i spesifikke kapitler om [Bilddiagnostikk ved vaskulitt \(REV 043\)](#), [ultra-lyd \(REV 043\)](#) og [organmanifestasjoner ved vaskulitt \(REV 046\)](#).

Litteratur: [Suresh E, 2006](#)

Primær og sekundær vaskulitt

Utenom de [primære vaskulitt-sykdommene](#) kan tilstanden være sekundær til andre medisinske tilstander, slik som [infeksjon](#) (Hepatitt B og C, [HIV](#), mykobakterier, syfilis), [kreft](#) (hematologisk malignitet som myeloproliferative og lymfoproliferative sykdommer), [Sjøgrens](#), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) og sarkoidose. Dessuten kan kokain og nærmest alle andre rusmidler og medikamenter utløse vaskulitt eller lignende tilstander (mer i kapitlet om [Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#)). Noen vaskulittsykdommer er selvbegrensende, mens andre truer vitale organer. Nærmere vurdering av hver enkelt tilstand og hvert sykdomsforløp er derfor nødvendig for å kunne prioritere nødvendig utredning og behandling etter behov.



[ANCA vaskulitt](#) med halvmåne-nefritt i glomerulus (sentralt i bildet) hos en 51 år gammel mann med utvikling av anasarka over to måneder. Proteinuri 4+, 4,9g/L. Illustrasjon: [Singh NP, Gulati S, Garg V, Beniwal P, Garg S – Indian journal of nephrology \(2008\). CC BY2.0](#)

Differensialdiagnoser

I utredningen bør en først vurdere om “look alike” / mimics foreligger. Det er ulike [differensialdiagnoser](#) viktige. Å utelukke infeksjon vanskeliggjøres av begge tilstander kan preges av høy senkningsreaksjon (SR) og CRP, anemi, leukocytose, [trombocytose](#), [feber](#), [leddsmerter](#), nedsatt allmenntilstand og [hud-](#), [lunge-](#), [nyre](#), [mage/tarm](#), [nerve-](#) og [hjerteraffeksjon](#). Ved usikkerhet må grundig infeksjonsmedisinsk utredning gjøres. Spesielt viktig er dette før ev. immunsuppressiv behandling initieres. [Vennligst les mer i eget kapittel om differensialdiagnoser ved vaskulitt](#)

Klassifisering av vaskulitt er [omtalt i et eget kapittel](#)

70.

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 041](#) Revmatologen skal kjenne til immunologiske teknikker og selvstendig kunne tolke resultatet av immunologiske prøver benyttet i diagnostikk av inflammatoriske revmatiske bindevevssykdommer.

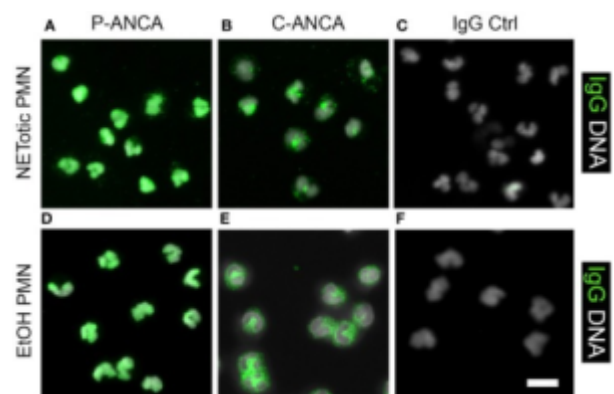
Immunologiske [prøver ved systemiske bindevevssykdommer er omtalt i kapitlet REV 025](#). Dette kapitlet omtaler immunologiske prøver ved [vaskulitt](#).

Til forskjell fra systemiske bindevevssykdommer, er sykdommene med få unntak ikke assosiert med antistoff i blodet. Et viktig unntak er ANCA (anti-nøytrofilit cytoplasmatisk antistoff). Ved å identifisere ANCA og spesifikke ANCA-undergrupper kan revmatologen få viktig informasjon om hvilken type vaskulitt pasienten kan ha, noe som er avgjørende for å kunne skreddersy behandlingen og forbedre prognosen.

ANCA: Anti-Nøytrofilit Cytoplasmatisk Antistoff

ANCA er antistoffer rettet mot innholdet i nøytrofile granulocytters granula. I revmatologi er ANCA-undergruppene PR3-ANCA og MPO-ANCA essensielle, mens ANCA uten disse subgruppene er av mindre betydning. ANCA er av diagnostisk betydning for ANCA-relatert vaskulitt dersom undergruppene PR3-ANCA eller MPO-ANCA påvises ([Segelmark M, 1994](#)). [ANCA-assosierte vaskulitter](#) omfatter [Granulomatøs Polyangiitt \(GPA/ Wegeners granulomatose\)](#), [Eosinofil Granulomatøs Polyangiitt \(EGPA, Churg Strauss vaskulitt\)](#) og [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#).

Testmetoder. De fleste laboratorier analyserer ANCA med indirekte immunfluorescens (IIF) som screeningmetode. Ved positiv test suppleres med antigenspesifikke tester for proteinase -3 (PR3) og myeloperoksydase (MPO). Utvikling av automatiserte tester



Immunfluorescens. P-ANCA er ikke spesifikk for vaskulitt, mens C-ANCA tilsvarer PR3-ANCA som kan indikere GPA/Wegeners granulomatose. Illustrasjon: [Panda R, 2017, Front Immunol. CC BY 4.0](#).

(tredje generasjon ELISA) og multipleks teknologi har bedret påvisningen av ANCA, inkludert subgruppene. Likevel er det en utfordring å tolke resultatene i en riktig klinisk setting. Ikke alle positive tester indikerer sykdomsaktivitet, og negative tester utelukker ikke aktiv sykdom med sikkerhet ([Elena Csernok, Frank Moosig, 2014](#)).

Sykdomsspesifisitet

Sykdomsrelasjoner ved PR3- og MPO-ANCA ([Walulik A, 2023](#)):

	PR3(%)	MPO (%)	Negativ (%)
GPA	80	15	5
MPA	20	70	10
EGPA	5	35	60

PR3 -ANCA (cANCA). Cytoplasmatisk ANCA (cANCA) rettet mot proteinase 3 (PR3-ANCA)/myeloblastin i azurofile granula har høy spesifisitet for diagnosen [Granulomatøs polyangiitt \(GPA\) / Wegeners granulomatose](#). Antistoffnivået korrelerer ikke alltid med sykdomsaktiviteten.

MPO-ANCA. Perinukleært ANCA (pANCA) rettet mot andre enzymer som myeloperoksidase (MPO-ANCA), lactoferrin, elastase eller Cathepsin G. Påvises hos de aller fleste med aktiv [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) og omkring halvparten med [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#).

pANCA er uspesifikk med tanke på eksakt diagnose – klinikken helt avgjørende. Ved bruk av indirekte immunfluorescens (IIF) kan non-granulert ANCA påvises ved bl.a. [Sweets syndrom](#), [Kawasaki vaskulitt](#), cystisk fibrose, [relapsing polykondritt](#), tbc. Slike antistoffer er ikke rettet mot proteinase-3, og ELISA-teknikken anbefales derfor. pANCA kan påvises ved Mikroskopisk polyangiitt (MPA), rapidly progressive glomerulonephritis, [SLE](#), [RA](#), [HIV](#), [ulcerøs kolitt](#), [Mb. Crohn](#), primær skleroserende kolangitt.

Utredning

- **PR3-ANCA:** Vurder spesielt [GPA / Wegener: Rtg eller CT thoraks, CT eller MR bihuler](#), urin stiks og mikro, biopsi nyre, neselimhinne el. lunge. Definitiv diagnose krever ofte flere representative biopsier.
- **MPO-ANCA:** Vurder spesielt [MPA](#) og rapid progressiv glomerulonefritt; urin stiks og mikro, biopsi nyre, CT lunger.
- **MPO-ANA eller PR3-ANCA:** Ved [Eosinofil granulomatøs polyangiitt \(Churg Strauss vaskulitt\)](#) påvises anti-MPO oftere enn anti-PR3. Utred med urin mikro, biopsi nyrer. CT lunger. Eosinofili i blod og/eller vev. Nevropati.

- **pANCA:** Vurder også [SLE](#), [RA](#), [HIV](#), evt. henvisning til gastroenterolog.

ANCA er generelt ikke assosiert med [kreftsykdom](#).

Når bør man gjøre ANCA-test?

- Glomerulonefritt av ukjent årsak
- Lungeblødning som er diffus og mulig kapillaritt
- Lungefibrose av ukjent årsak
- Noduli i lunger av ukjent årsak
- Bihule og/eller nasale destruksjoner
- Mononevritt av ukjent årsak
- Eosinofili i blodet av ukjent årsak

Litteratur

[Walulik A, 2023](#)

[Weiner M, 2016](#)

71.

BILDEDIAGNOSTIKK VED VASKULITT (REV 042)

Bilddiagnostikk ved Vaskulittsykdommer

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

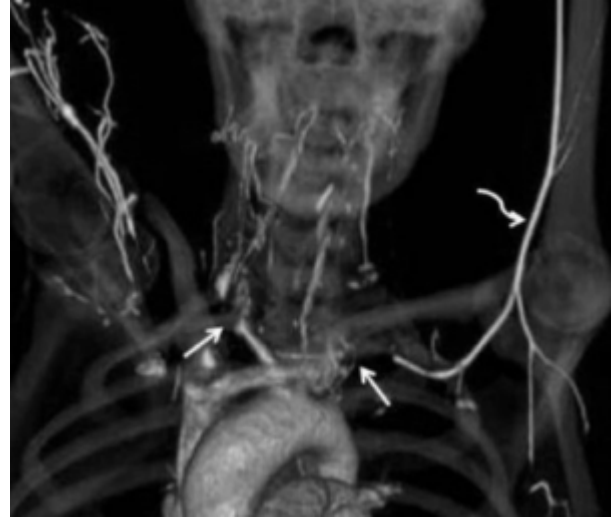
[Læringsmål REV 042](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om egnede modaliteter for bilddiagnostisk utredning av revmatisk sykdom: CT, MR, PET og andre modaliteter.

Vaskulitt har spesifikke radiologiske kjennetegn. Den tekniske utviklingen bidrar til at diagnosene stilles tidligere enn før. Bilddiagnostikk er viktige supplement til kliniske-, laboratorie- og histologiske undersøkelser. Også i oppfølgingen av vaskulitt-sykdommene spiller bilddiagnostikk en viktig rolle ([Guggenberger KV, 2020](#)).

Fremstilling av blodkar

Konvensjonell angiografi

Konvensjonell angiografi benytter røntgenundersøkelse og kontrastmiddel for å oppnå en god fremstilling av små blodkar, inkludert små kar. Metoden er imidlertid invasiv og kan utløse akutt [iskemi](#). Den medfører også høy stråledose. Selv om karlumen visualiseres godt, fremstilles ikke karveggen direkte. Konvensjonell angiografi har derfor i stor grad blitt erstattet av andre metoder, men brukes fortsatt når små kar skal fremstilles nøyaktig, dynamisk eller i sammenheng med terapeutisk intervensjon ([Omeh DJ, 2023](#)).



Kvinne 24 år gammel med episoder av bevisstløshet siste måned. [Takayasu arteritt](#). CT angiografi (tre-dimensjonal) viser okklusjon av begge a. subcalvia (piler), men distal fylling via kollateraler. Illustrasjon: [Vidhate M, Garg RK, Yadav R, Kohli N, Naphade P, Anuradha HK – Annals of Indian Academy of Neurology \(2011\). CC BY-SA 3.0](#).

CT-angiografi

CT-angiografi gir god informasjon om stenoser, okklusjoner, ektasier, kalkinnlagring og tykkelsen i store kar kan ses. Arterie-veggfortykkelse over 2,2 mm kan regnes som patologisk ([Berthod PE, 2018](#)). Ulempe med CT-angiografi er eksponering for røntgenstråler og belastning på nyrene på grunn av kontrastmiddelet. Strålingen gjør at CT unngås hos barn, og redusert nyrefunksjon kan være en kontraindikasjon. ([Fleischmann D, 2016](#)).

MR-angiografi

MR-angiografi brukes i økende grad, da metoden ikke alltid krever bruk av kontrastmiddel eller arteriepunksjon. MR-angiografi gir god informasjon om veggtykkelse, stenoser og okklusjoner, men de minste karene fremstilles ikke, og kalk (kalsinose) kan være vanskelig å se. Angst, klaustrofobi og magnetiske fremmedlegemer kan være kontraindikasjoner ([Hartung MP, 2011](#)).

Ultralydundørsøkelser

Ultralydundørsøkelse medfører ikke stråling, er dynamisk og relativt rimelig. Kvaliteten er imidlertid

avhengig av undersøkerens kompetanse. [Ultral lyd Doppler](#) av halskar gir høy oppløsning og god vurdering av karveggen ved vaskulitt, aterosklerose, disseksjon og annen karpatologi.

PET/CT

[PET/CT](#) kan fremstille inflammasjon i store og til dels i mellomstore blodkar. Oftest benyttes 18-fluor-deoksy-glukose (^{18}FDG) som sporstoff, og hele kroppen kan visualiseres. ^{18}FDG tas opp i områder med inflammasjon og blir synlig ved scintigrafi. Kombinert med CT kan opptaket lokaliseres mer presist anatomisk.

Kapillarskopi

[Kapillarskopi](#) viser kapillærene i neglesenger. Metoden er [beskrevet i eget kapittel](#).

Fordeler og ulemper ved ulike bildediagnostikk i utredning av vaskulitt. Modifisert etter (Hur JH, 2017).		
Modalitet	Fordel	Ulempe
CT, HRCT og CT-	Påviser vaskulitt-utbredelse, Vaskulitt-tegn i blodårer (veggfortykkelse, stenoser, okklusjoner) fremstilles. Differensialdiagnostisk nyttig fremstilling av flere organer. Høy bilde-oppløsning. Flere bildeplan og tredimensjonale bilder	Ioniserende stråler. Kontrastmiddel
Ultral lyd-undersøkelse	Ingen ioniserende stråling.	Begrenset innsyn. Resultatet er avhengig av undersøkers kvalifikasjoner
MR og MR-angiografi	Påviser tidlig fortykkede karvegger, selv før innsnevring av lumen oppstår	Kostbar, lang undersøkelsestid, vanskelig å påvise forkalkninger i blodårevegger
PET/CT	Påviser metabolsk aktivitet / pågående inflammasjon	Dårlig bildeoppløsning. Ioniserende stråler

Bilediagnostikk ved vaskulitt

[Vaskulitt i store kar](#) vil i tidlig stadium kunne vise veggfortykkelse i aorta og de største grenene, slik som ved [temporalis arteritt](#) eller non-kranial storkarsvaskulitt. Senere kan CT-angiografi (fortrinnsvis med kontrast) fremstille stenoser og okklusjoner som typisk ses ved [Takayasu arteritt](#). MR-angiografi er et alternativ, men har lavere oppløsning.

Vaskulitt i mellomstore kar. [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) viser typiske mikroaneurismer i nyrer som ikke fremstilles ved MR-undersøkelse. [Kawasakis sykdom](#) kjennetegnes av koronararterie aneurismer og stenoser som kan visualiseres ved CT-angiografi.

Vaskulitt i små kar. Ved [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)/ Wegeners](#). kan CT påvise knuter og tumorer i lungene forenelig med granulomer og kaverner. Ved lungeblødning ses mattglassforandringer på HRCT (høy-oppløselig CT). [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) er ofte assosiert med inflammasjon og fibrose i lungevevet som også fremstilles med HRCT. [Eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#) viser varierende (flyktige) lungeinfiltrater med lobulær distribusjon. CT kan også vise centrolobulære knuter, bronkial fortykkelse og fortykkede interlobulære septa.

Ved [Behcets sykdom](#) kan CT fremstille typiske komplikasjoner som dype venetromboser, lungeemboli og [aneurismer](#). Av disse vaskulære komplikasjonene er aneurismene mest alvorlig på grunn av risiko for akutt og massiv blødning. Aneurismer påvises ved CT-angiografi, hyppigst i aorta, lunge-, subclavia- og popliteaararteriene.

[Cogans syndrom](#) manifesterer seg med aortitt og utvikling av aorta-insuffisiens eller [aneurismer](#) i ca. 10% av tilfellene. Disse komplikasjonene kan påvises ved CT eller CT-angiografi. MR-angiografi har lavere oppløsning, men er et alternativ til CT ved [vaskulitt «mimics»](#).

Differensialdiagnoser: Kliniske, radiologiske og patologi-funn ved “Vaskulitt look alike/mimics”

Modifisert etter [Jee Hye Hur](#), MD,¹ [Eun Ju Chun](#), MD, PhD, 2017

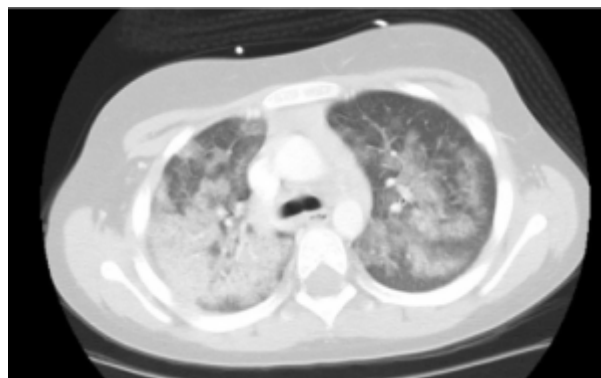
Sykdom	Pasient populasjon	Størrelse på blodkar	Vanligste manifestasjon	Radiologiske funn	Patologi-funn
Fibromuskulær dysplasi (FD)	Unge- middelaldrende, oftest kvinner	Medium-store arterier	Nyre-arterier	Perlesnor-lignende forandring	Collagen deponering og/eller hyperplasi av glatt muskulatur i karvegger, affeksjon av intima, media eller adventitia.
Segmental arteriell mediolyse (SAM)	Alder vanligvis over 50 år; Både menn og kvinner	Medium og store arterier og vener	Mesenteriale arterier	En enkel dilatasjon eller multiple aneurismer, disseksjon med hematomer. Stenoser.	Vakuoler og lyse i karveggenes glatte muskulatur i ytre media med spaltning fra adventitia initialt, granulasjon i reparativ fase.
Nevrofibromatose (NF)	Middelaldrende og eldre personer, oftest menn	Små, mellomstore og store arterier og vener.	Alle blodårer	Stenoser, aneurismer eller okklusjoner.	Nevrofibromatose knuter (noduli) i adventitia og intima. Fibrose i intima, ruptur av elastin med tynn media.

MR-undersøkelser. MR har lavere oppløsning enn CT og egner seg ikke for fremstilling av små og mellomstore kar. Ved vaskulitt i store kar kan MR og MR-angiografi imidlertid fremstille arterien på en tilstrekkelig måte uten risiko for skadelig effekt av stråling.

Ultralyd. [Ultralyd-undersøkelser ved vaskulitt er beskrevet i eget kapittel](#)

Bilediagnostikk av luftveier og orbita

Lunger. Computer tomografi (CT) brukes ofte som initial undersøkelse ved mistanke om vaskulitt i lungene. Tidligere var høy-oppløselig CT (HRCT) mye brukt, da denne gir god fremstilling av lungeparenkymet uten å bruke mye stråling. Tettere strukturer som tumorer fremstilles imidlertid utilstrekkelig med HRCT. I økende grad brukes derfor volum-CT og lignende metoder, som gir en mer komplett fremstilling.



HRCT: Alvorlig lungeblødning i begge lunger ved GPA. Illustrasjon: [Baird EM, Lehman TJ, Worgall S – Pediatric rheumatology online journal \(2011\). CC BY 2.0](#)

Ved vaskulitt kan CT fremstille [aneurismer](#) i lungekar ([Behcets](#)), stenoser ([Takayasu](#)), tromboembolier/

lungeemboli (inflammasjon ved [ANCA-vaskulitt](#) og [storkarsvaskulitt](#)) og granulomer ([GPA](#), [EGPA](#)). Konvensjonelle røntgenbilder kan også påvise patologiske forandringer, men er mindre sensitive, slik at aktuelle forandringer lett overses. CT av lunger: [Vennligst se kapittelet om lungesykdommer](#).

Orbita og øvre luftveier. Karakteristiske forandringer kan påvises i orbita (og retroorbitalt), bihuler, nese, hørselsorgan og trachea ved [granulomatose med polyangitt \(GPA\)](#) og ved [eosinofil granulomatose med polyangitt \(EGPA\)](#), sjeldnere ved [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). Typiske bildediagnostiske funn i nese er perforasjon av neseskilleveggen i tidlig sykdomsfase. I bihuler ses fortykket mukosa med markert fortykket vegg (osteitt). Det er utviklet systemer for å skåring utbredelsen ved CT ([Holme SS, 2019](#)). Undersøkelsene fremstiller også hørselsorganet slik at væske i mastoid, vaske eller granulomer i mellomøret og det indre øret også påvises.

Generelt vises patologiske forandringer i skjelettet best ved CT, mens MR er best på fremstilling av bløtdelsvevet og ødem/benmargsødem ved inflammasjon. Ved relapsing [polykondritt](#) kan trakealkollaps ses på ekspirasjonsbilder ved CT. [PET/CT](#) kan vise granulomer i lunger, øvre luftveier og andre organer. Granulomer tar opp ^{18}F FDG med lav, moderat eller høy intensitet.

[Tabell](#). Modifisert etter [Guggenberger KV, 2020](#)

Vaskulitt-sykdom	Passende bildediagnostikk	Typiske funn
Granulomatose med polyangiitt/GPA/Wegeners	CT bihuler og CT thorax	Ossøse strukturer som erosjoner eller hyperplasi i bihuler. Granulomer i bihuler og lunger. Diffus alveolar lungeblødning .
	MR	Mukosa-hevelse i nese og bihuler.
	Ekkokardiografi	Kardial funksjon, klaffer.
Polyarteritis nodosa (PAN)	CT/CT-angiografi	Komplikasjoner som blødninger eller nekroser i ulike organer. Vaskulitt-lesjoner.
	Konvensjonell kateter-angiografi	Stenoser, okklusjoner, små aneurismer i blodkar
Kawasaki sykdom	Ekkokardiografi	Kardial funksjon, klaffer
Temporalis arteritt/non-kranial storårsvaskulitt	Farge-Doppler ultralyd av temporalarterier og store kar.	“Halo-tegn” (non-komprimerbar, hypoekkoisk, konsentrisk fortykkelse i karvegg >340-420 µm, stenoser eller okklusjoner)
	MR/MR-angiografi (MRA)	Lesjoner i karvegg (fortykket, kontrastopptak, stenoser, okklusjoner) særlig i temporalarterier. intrakraniale komplikasjoner (apopleks)
	MR/MRA	Lesjoner i karvegg (fortykket, kontrastopptak, stenoser, okklusjoner) særlig i temporalarterier. intrakraniale komplikasjoner (apopleks)
Takayasu arteritt	CT-angiografi, FDG-PET/CT	Lesjoner i karvegg (fortykket, kontrastopptak, stenoser, okklusjoner). Utbredelse av sykdommen og sykdomsaktivitet
	MR/MRA	Lesjoner i karvegg (fortykket, kontrastopptak, stenoser, okklusjoner) særlig i temporalarterier. intrakraniale komplikasjoner (apopleks)
CNS-vaskulitt/PACNS	CT/CT-angiografi	Lesjoner i karvegg (fortykket, kontrastopptak, stenoser, okklusjoner) særlig i temporalarterier. intrakraniale komplikasjoner (apopleks)

Konvensjonell kateter angiografi

Karlesjoner (stenoser, okklusjoner)

Litteratur

[Guggenberger KV, 2020](#)

[Schmidt WA, 2013](#)

[Versari A, 2017](#) (store kar)

[Sinhai M, 2019](#) (små og mellomstore kar)

[Holme SS, 2019](#) (CT av bihuler ved GPA)

72.

ULTRALYD UNDERSØKELSE VED VASKULITT (REV 43)

Øyvind Palm

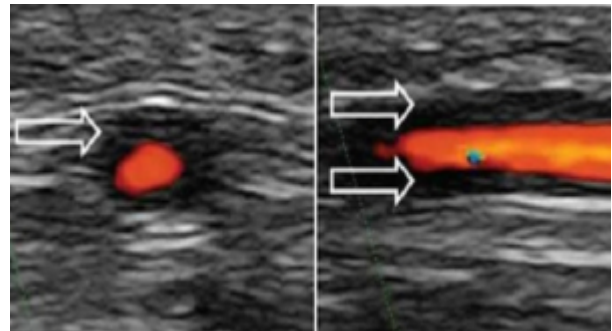
[Læringsmål REV 043](#) Revmatologen skal beherske grunnleggende teknikk og tolkning av funn ved UL-undersøkelse av kar.

[Vaskulitt](#) karakteriseres av inflammasjon i blodåreveggene med tilhørende ødem og vevsskade. Stenoser og okklusjoner kan utvikles i forløpet. Ultralydundersøkelse bidrar til kartlegging av disse manifestasjonene, særlig når store arterier (som er omtalt her) er affiserte ([Nielsen BD, 2023](#)).

Ultralyd ved vaskulitt i store kar

Arteritis temporalis (AT)

[Arteritis temporalis \(AT\)](#) kjennetegnes ved vaskulitt i arteria temporalis på en eller begge sider. Arteriene ligger ca. 4mm under hudens overflate og er ca. 0,7mm i tverrsnitt. De overfladiske grenene lar seg undersøke med ultralyd i hele sine lengder, noe som er viktig siden vasklittaffeksjonen typisk nok ikke er kontinuerlig ved AT. Ultralyd-prober med en frekvens på mer enn 10 MHz har en oppløsning på 0,1 mm både i aksial- og lateral-planet.



Ultralyd av arteria temporalis. Hypoekko med "halo tegn" (piler) i tverrsnitt og longitudinalt snitt ved [temporalis arteritt](#). Illustrasjon: [Chritsaudo AT, Annals of med and surg, 2016. CC BY-NC-ND 4.0.](#)

[Ultralyd med farge-Doppler](#) viser ved akutt vaskulitt hypoekkegene (mørke), ødematøse blodårevegger. Forandringene forsvinner ikke ved kompresjon. Vaskulitt-tegnene kan under behandling gå tilbake allerede i løpet av tre dager ([Hauenstein C, 2012](#)), men er vanligvis synlige selv etter 2-3 uker. Resultatene av undersøkelsen er avhengig av undersøkerens erfaring.

[Erfaring](#). Det anbefales å gjøre undersøkelser av temporalis-arterier hos 30-50 friske personer og minst 3-5 pasienter med sikker temporalis arteritt. En erfaren undersøker kan oppnå diagnostisk sensitivitet på 87%

(13% gjenkjennes ikke) og en spesifisitet på ca. 96% (4% over-diagnostiseres) ([Karassa FB, Ann Intern Med, 2005](#)).

Arteria temporalis. Undersøkelsen gjøres med pasienten i sideleie. Man kan begynner med proben longitudinalt foran det venstre øret. Når den overfladiske arteria temporalis communis er gjenkjent, beveges proben forover til den parietale grenen. Deretter dreies proben for transversal undersøkelse av den parietale grenen og communis i kortakse. Fra bifurkasjonen følges den frontale arterie-grenen både i longitudinalt og transversalt plan. Tilsvarende prosedyre gjøres på venstre side. Patologiske funn er korte segmenter med stenoser med ujevn blodstrøm i systolen. Pulset Doppler viser blodstrøm med minst dobbel hastighet i stenoserter områder. Det er utviklet et OMERACT skåringssystem for vurdering av temporalis arteritt ([Dejaco C, 2022](#)).

Arteria occipitalis. I enkelte tilfeller er bare occipital-arteriene affisert. Ved smerter lokalisert bak øret, kan ultralyd av arteria occipitalis gjøres.

Arteria axillaris er godt egnet for ultralydundersøkelse. Proben plasseres longitudinalt i aksillen langs humerus-hodet og collum, tilsvarende som for undersøkelse av glenohumoral-leddet. Arterieveggen ved vaskulitt er over 1-1,5 mm og homogen fortykket. Stenoser og okklusjoner kan forekomme. Til forskjell fra carotis- femoralis og poplitea-arterier er aterosklerose sjelden en differensialdiagnose i axillaris-arteriene.

Normal og patologisk veggtykkelse i ulike kraniale arterier målt med ultralyd hos eldre personer (ca.70 års alder) ([Schäfer VS, 2017](#); [Jese R, 2021](#))

Arterie	Normal veggtykkelse	Patologisk
a. temporalis communis	0,23 mm	>0,42 mm
frontal arteriegren	0,19 mm	>0,34 mm
Parietal arteriegren	0,20 mm	>0,29 mm
a. facialis	0,24 mm	>0,37 mm
a. axillaris	0,59 mm	> 1,0 mm
a. carotis communis	0,73 mm	> 1,0 mm
a. subclavia	0,61 mm	>1,0 mm
a. vertebralis	0,42 mm	>0,70 mm

Polymyalgia revmatika (PMR)

Polymyalgia revmatika (PMR), Ultralyd-diagnostikk. Ultralyd av skuldre og hofter kan bidra til å diagnostisere PMR ved at det påvises tegn til inflammasjon. Ultralyd inngår derfor i EULAR/ACR klassifikasjonskriteriene for PMR ([Dasgupta B, provisional 2012](#)). Ultralyd kan i tillegg avdekke enkelte tilfeller (7%) ([Schmidt WA, Rheumatology 2002](#)) med samtidig temporalis arteritt eller vaskulitt i arteria axillaris (15%) ([Schmidt WA Rheumatology 2008](#)).

Ekstrakranial (non-kranial) vaskulitt i store kar og idiopatisk aortitt

Ved [non-kranial storkarsvaskulitt](#) påvises vaskulitt på samme måte som TA, men uten at det er funn i kraniale arterier. "Gullstandard" for sikker diagnose er fortsatt biopsi fra a. temporalis. I den sammenheng kan ultralyd også være til hjelp for å lokalisere arterien.

Unngå feilkilder

- Unngå ubevisst å komprimere arterien ved undersøkelsen.
- Bruk rikelig med gel i behårede områder.
- Hvis farge-sensitiviteten er innstilt for lavt, synes bare lumens senter. Det gjenværende sorte området mellom lumen og veggen kan forveksles med hypoekkoen karveggfortykkelse.
- Hvis farge-sensitiviteten er for høy, kan inflammet vev bli overskygget.
- Over 50% av pasientene med AT får sykdomsresidiv, oftest under nedtrapping av prednisolon. Bare ved alvorlige og langvarige tilbakefall viser ultralydundersøkelse signifikant aktiv vaskulitt. Undersøkelsen egner seg derfor best ved diagnose og i liten grad ved residiv.

Takayasu arteritt (TAK)

[Takayasu arteritt \(TAK\)](#) er en spesifikk form for storkarsvaskulitt som skiller seg klart fra [arteritis temporalis](#) og uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt ved at yngre kvinner (vanligvis under 40 år) angripes oftest, og at de utvikler langstrakte arteriestenoser og okklusjoner. Ved ultralyd ses vaskulitt slik som ved AT, men uten kranial affeksjon. Ved mistanke om TAK bør de typisk affiserte blodårer som a. carotis, subclavia, vertebralarterier, abdominal aorta og nyrearterier (særlig ved hypertensjon). Ultralyd erstatter imidlertid ikke ekkokardiografi for vurdering av kardial ventrikulær hypertrofi (ved hypertensjon), affeksjon av aorta ascendens og [pulmonal hypertensjon](#) (ved pulmonalarterie-affeksjon). Fremstilling av kartreet ved [supplerende bildediagnostikk](#) må også gjøres.

Litteratur

- [Schmidt WA: Role of Ultrasound in the understanding and management of vasculitis, Ther Adv Musculoskelst Dis 2014](#)
- [Nielsen BD, 2023](#)

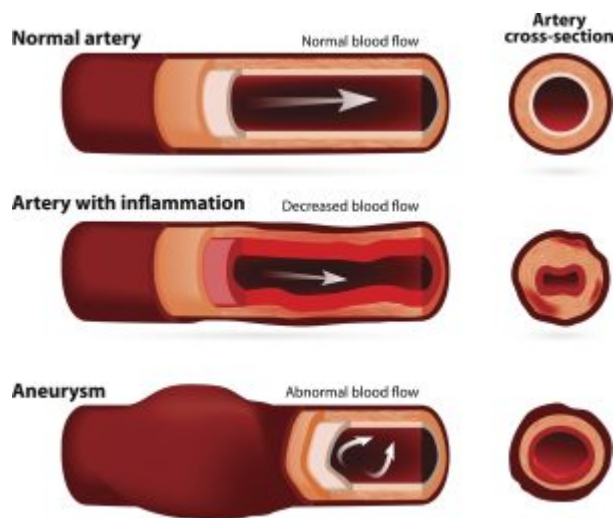
73.

KLINISK KLASSIFISERING AV VASKULITT. REGISTRE (REV 044)

[Læringsmål REV 044](#) Revmatologen skal beherske klinisk klassifisering av vaskulittsykdommer etter gjeldende og anerkjente klassifikasjonskriterier og registrere informasjon i lokale, regionale eller nasjonale registre.

Behov for registre

Det økende antall kliniske studier, nye behandlingsmuligheter (med effekt og bivirkninger) og den store variasjonen i kliniske manifestasjoner har ført til behov for strukturell oppfølging over tid. Register for forskning eller kvalitetsoppfølging er langtids databaser som følger sykdomsforløpene over lang tid. For å bedre kunne sammenligne forløpene, kreves det vanligvis at pasientene ved inklusjon skal oppfylle klassifikasjonskriteriene for sykdommene ([Ponte C, 2014](#)).



Illustrasjon: iStock

Klassifikasjonskriterier

- [Klassifisering av de ulike vaskulitter følger av klassifikasjonskriterier som er omtalt i eget kapittel \(REV 036\).](#)
- Registrering i registre er også beskrevet i eget kapittel: [Register for kvalitetssikring og Forskningsregistre \(REV 091\).](#)
- [Klassifikasjonskriteriene for de spesifikke tilstandene er beskrevet under de respektive sykdomskapitlene.](#)

Litteratur

[Ponte C, 2014](#)

[Jardel S, 2018](#)

[Garen T, 2019](#)

[Dadoniene J, 2021](#)

74.

AKUTTMEDISINSKE TILSTANDER VED VASKULITT. NEWS (NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM) (REV 045)

Øyvind Palm

Læringsmål [REV 045 \(vaskulitt\)](#) Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

Akuttmedisinske tilstander ved vaskulitt

Definisjon

Akuttmedisinske revmatologiske tilstander kan være livstruende og krever rask diagnostisering og behandling. Revmatologen bør være oppmerksom på symptomer og tegn som kan indikere akutt revmatisk sykdom, slik som høy [feber](#), sterke smerter, raskt utviklende hevelser i ledd eller muskler, [hudutslett](#), [nevrologiske symptomer](#) og påvirket allmenntilstand. Akutte, alvorlige komplikasjoner kan oppstå ved alle systemsykdommene, men pasienter under immunsuppressiv medikasjon og spesielt ved [vaskulitt-sykdommer](#) og [systemiske bindevevssykdommer](#) har størst risiko.

Et utvalg av akutte revmatiske tilstander er beskrevet nedenfor i dette kapitlet. Akutt-medisinske situasjoner relatert til systemiske bindevevssykdommer ([Læringsmål REV 029](#)), samt [reumatoid artritt](#), [Bekhterevs](#) og [septisk artritt](#) er beskrevet i [eget kapittel](#). Vennligst se også [kapittelet om akutt indremedisin](#).

Akutte og livstruende tilstander ved ANCA vaskulitt og polyarteritis nodosa (PAN)

Sykdomsaktivitet øker risikoen for død, spesielt det første året etter diagnose. Adekvat behandling reduserer imidlertid denne risikoen betydelig ([Pearce FA, 2018](#)). Fire faktorer (av fem faktor score) er funnet assosiert med økt dødelighet: 1) [høy alder](#), [nyresvikt](#), 2) [kardiale](#)- eller 3) [gastrointestinale](#) manifestasjoner. 4) Ved nyresvikt er høye kreatinin-verdier i blod av betydning, men også moderat økte verdier kan være alvorlig, særlig før behandlingsstart hos ny-diagnostiserte eldre pasienter som har hatt et forutgående vekttap ([Guillevin L, 2011](#)). Vaskulitt i nyrer ses særlig ved [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) og [Granulomatøs Polyangiitt \(GPA Wegeners granulomatose\)](#), samt [Goodpastures sykdom](#)/anti-GBM som ikke er ANCA-relatert.

[Eldre pasienter](#) har økt risiko for fatale [infeksjoner](#) under behandling med høye doser [kortikosteroider](#) og cytotoksiske medikamenter ([Mouthon L, 2002](#)).

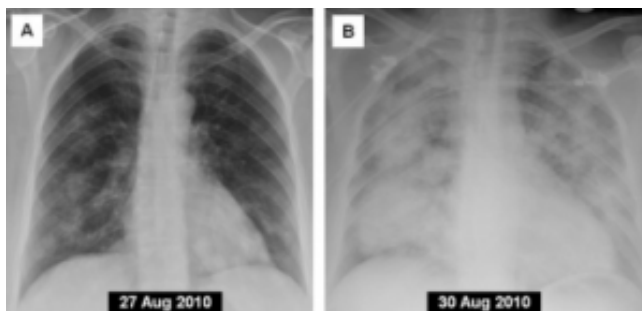
[Infeksjoner](#). Infeksjoner har blitt en vesentlig årsak til tidlig død ved ANCA-vaskulitt under immunsuppressiv behandling som [kortikosteroider](#), cytotoksiske og andre immundempende medikamenter. Spesielt er [eldre pasienter](#) en utsatt gruppe. Diagnose av [opportunistiske infeksjoner](#) er viktig. Forebyggende tiltak kan være profylakse med Bactrim eller tilsvarende ved kraftig immunsuppresjon, og substitusjon med immunglobuliner ved lavt IgG.

Lunger/luftveier.

- [Lungeblødning](#) ved alveolær kapillaritt er en alvorlig, oftest akutt komplikasjon som kan være fatal. Lungeblødning kan være debutsymptom, men er sjelden under adekvat behandling. Risikofaktorer for dårlig prognose ved lungeblødning er dårlig allmenntilstand og stor utbredelse av blødningen ([Quartuccio L, 2020](#)). Lungeblødninger kan også ses ved aneurismeblødning ved [Behcets sykdom](#), [Takayasu arteritt](#).
- [Subglottisstenose](#). Ved GPA kan subglottisstenose medføre pusteproblemer og stridor.
- [Astma](#). Ved [EGPA](#) er alvorlige astmaanfall, terminal obstruktiv lungesykdom og luftveisinfeksjoner blant sykdomsrelaterte dødsårsaker.

Nyrer og tarm.

Ved [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) er nyresvikt og gastrointestinale manifestasjoner risikofaktorer for død. Bedre diagnostikk og behandlingsregimer har redusert forekomsten av livstruende komplikasjoner også ved PAN, men sykdomsrelaterte dødsfall forekommer fortsatt. [Eldre pasienter](#) og de med [gastrointestinal](#)



Akutt lungeblødning ved ANCA-positiv granulomatøs polyangiitt (GPA) hos en 51 år gammel kvinne med kortpustethet. Innlagt intensivavdeling vi akuttmottak. [Illustrasjon: Farmakiotis D, Baldovino BP, Kim P – Journal of medical case reports \(2012\). CC BY 2.0](#)

[iskemisk sykdom](#) har størst risiko, blant annet på grunn av økt forekomst av [infeksjoner](#). Sterke magesmerter kan være symptomer på alvorlig gastrointestinal manifestasjon. Behandlingen tilpasses pasientens alder, infeksjonsanamnese og [komorbiditet](#), inkludert redusert [nyrefunksjon](#) og [diabetes](#) ([Pagnox C, 2010](#)).

Hjertet

[Kardiale komplikasjoner](#), som [rytmeforstyrrelse](#), er spesielt alvorlige ved [EGPA](#), der plutselig hjertedød er den vanligste sykdomsrelaterte dødsårsaken. Andre kardiale komplikasjoner er myokardinfarkt og hjertesvikt. Risikofaktor er høy inflammatorisk aktivitet, og økt dødelighet ses særlig de første to år etter diagnose. I et stort fransk materiale var kardiomyopati på diagnosetidspunktet eneste funn som predikterte sykdomsrelatert død ([Comarmond C, 2012](#)). Utredning/kartlegging med EKG, ekkokardiografi og telemetri-overvåkning er derfor viktig. Behandlingen er med immunsuppressive medikamenter.

[Livstruende komplikasjoner til Arteritis temporalis](#)

Temporalis arteritt (også kjent som kjempecellearteritt) er en betennelsestilstand som rammer arterier, oftest tinningarterien. Ubehandlet kan tilstanden føre til alvorlige, akutte komplikasjoner:

- [Synstap](#) er ikke livstruende, men likevel den mest fryktede komplikasjonen er permanent synstap på ett eller begge øyne, forårsaket av nedsatt blodtilførsel til synsnerven.
- [Aortaaneurisme](#) med blødning. Gjennomsnittlig alder er ca. 70 år, hyppigst i thorakalaorta og blant kvinner. Dette til forskjell fra aterosklerotiske aneurismer som oftest oppstår i abdominalaorta blant menn i 50-60 års alder. Selv om dødeligheten samlet sett ikke er vesentlig økt ([Brekke LK, 2019](#)), er mange fatale tilfeller av rumperte aorta-aneurismer ved arteritis beskrevet ([Nayar AK, 2013](#)).
- [Slag](#) forekommer relativt ofte i tidlig sykdomsfase, spesielt blant eldre menn. Synstap og diabetes er medvirkende risikofaktorer ([Pariente A, 2019](#)). Slag skyldes oftest iskemi i vertebrobasilaris-området og er den vanligste sykdomsrelaterte dødsårsaken ved arteritis temporalis ([Bajko Z, 2021](#)).

[Behcets sykdom](#)

[Livstruende komplikasjoner](#) inkluderer:

- [Arterielle aneurismer](#) i pulmonale kar ([lungeblødning](#)), thorakalaorta, abdominalaorta og cerebrale kar.
- [Myokard infarkt](#)
- På venesiden er [Budd-Chiari syndrom](#), [lungeembolier](#) og [sinusvenetrombose](#) mest alvorlig.
- [Øyemanifestasjon](#) med risiko for synstap er den vanligste akutt-medisinske tilstanden ved Behcets sykdom.

Risikofaktorer for død er mannlig kjønn, hyppige sykdomsresidiv, høye doser [kortikosteroider](#) og immun-suppressiva og arterielle manifestasjoner ([Saadoun D, 2010](#)). Økt forekomst av tromboembolier synes også å være relatert til kirurgiske inngrep og skader.

Cogans syndrom

Akutt hørselstap og øyekomplikasjoner. Plutselig hørselstap bilateralt ses hos ca. en av tre med Cogans syndrom. De fleste har også øyemanifestasjoner som keratitt eller uveitt ([Durtette C, 2017](#)). Behandlingen initialt består av høye doser kortikosteroider som etter hvert suppleres med andre immunsuppressive legemidler.

Aneurismer. Senere i forløpet er aortaaneurismer en alvorlig komplikasjon som kan påvises i tidlig fase ved screening med CT aorta ved Cogans syndrom.

Goodpasture syndrom (anti-GBM-syndrom)

Sykdommen kan forløpe svært alvorlig med nyre- og lungesvikt. Rask diagnose og behandlingsstart er avgjørende for prognosen. En amerikansk studie viste at over 50% trengte dialyse og 8% døde mens de var innlagt sykehuset. Risikofaktorer var alder over 70 år, utvikling av lungesvikt, sepsis, sirkulasjonssvikt, nyre- eller leversvikt ([Keweput W, 2020](#)).

Kawasakis sykdom

Kawasakis sykdom er en akutt febersykdom som hovedsakelig rammer barn under fem år. Selv om sykdommen vanligvis er selvbegrensende, kan den i sjeldne tilfeller føre til alvorlige og potensielt livstruende komplikasjoner.

Koronararterieaneurismer er utposninger på koronararteriene, som er blodårene som forsyner hjertemuskelen med oksygenrikt blod. Disse aneurismene kan føre til flere alvorlige komplikasjoner, inkludert:

- Myokardinfarkt på grunn av tromber, særlig de første to år av sykdomsforløpet. Koronararteriestenoser og okklusjoner kan også progrediere over mange år, og Kawasakis sykdom er derfor ikke helt sjelden årsak til akutt koronar iskemi blant unge voksne. Viktigste tiltak er forebygging med adekvat medikamentell behandling ([Seki M, 2022](#)). Forebyggende tiltak er behandling med immunoglobuliner tidlig i sykdomsforløpet. Senere er koronar bypasskirurgi og perkutan koronar intervensjon (PCI) aktuelle for å hindre myokardinfarkt ([Newburger JW, 2016](#)).
- Plutselig hjertedød: I sjeldne tilfeller kan koronararterieaneurismer sprekke, noe som kan føre til plutselig hjertedød.

Andre alvorlige komplikasjoner:

Selv om koronararterieaneurismer er den mest alvorlige komplikasjonen ved Kawasakis sykdom, kan sykdommen også føre til andre alvorlige tilstander, inkludert: Myokarditt, perikarditt, valvulitt, nevrologiske komplikasjoner (I sjeldne tilfeller kan Kawasakis sykdom føre til nevrologiske komplikasjoner som hjernehinnebetennelse, hjerneslag og kramper).

Takayusus arteritt

Akutte, livstruende komplikasjoner ved Takayasu arteritt er sjeldne, men kan oppstå som følge av inflammasjon og stenose i store arterier. Disse komplikasjonene inkluderer:

Myokardinfarkt. Den vanligste dødsårsaker er [myokardinfarkt](#), selv hos unge kvinner. Årsaken er koronararterie-stenoser som kan forekomme hos mer enn 50% av pasientene. vanligvis er disse asymptomatiske.

Aneurismer og disseksjon: Inflammasjon i aortaveggen kan svekke vevet og føre til aneurismer eller disseksjon, som kan være livstruende hvis de rupturerer. Også ektasier forekommer, noe som i relasjon til aorta ascendens kan medføre aortaklaffinsuffisiens. Sjeldnere ses [myokarditt](#) ([Versini M, 2019](#)).

Iskemisk hjerneslag kan være et debutsymptom, selv om årsaken er gradvis utvikling av arterie-stenoser og okklusjoner over måneder. Også sykdomsrelaterte aneurismer, disseksjoner og tromboembolier kan være medvirkende. Symptomer kan være pareser, talevansker og bevissthetsforstyrrelser.

Nyresvikt: Stenose eller okklusjon av nyrearteriene kan føre til nyresvikt, som kan være livstruende hvis den ikke behandles raskt.

Mesenterial iskemi: Affeksjon av tarmens blodforsyning kan føre til tarmiskemi, en alvorlig tilstand med magesmerter, oppkast og blodig avføring.

Tidlig diagnose og behandling av Takayasu arteritt er avgjørende for å forhindre disse alvorlige komplikasjonene. I et norsk materiale var tiden mellom symptomdebut og diagnose 3,3 år som er ugunstig lenge ([Gudbrandsson B, 2016](#)). Behandling av aktiv inflammasjon er med immunsupprimerende medikamenter. Dersom årsaken er karskade etter avløpt inflammasjon, er platehemmer (acetyl-salisylsyre) første valg for å forebygge nye tilfeller ([Yilmaz FM, 2020](#)). Regelmessig oppfølging med bildediagnostikk og blodtrykksmåling er viktig for å overvåke sykdomsaktivitet og identifisere eventuelle komplikasjoner tidlig.

NEWS (National Early Warning System)

Definisjon. NEWS står for “National Early Warning System” og er et verktøy i form av et rapporteringsskjema med en sumscore. NEWS er en del av arbeidet for å bedre pasientsikkerheten i sykehus, legevakt og på sykehjem. Det brukes hovedsakelig av sykepleiere for å vurdere endringer i pasientens vitale status og oppdage forverring og rapportere dette videre. NEWS brukes blant annet for å oppdage truende sepsis eller tidlige tegn på respirasjonssvikt eller hjertestans. NEWS er dermed et hjelpemiddel for sikre tidlig advarsel om mulig klinisk forverring. Det opprinnelige NEWS ble i 2017 oppgradert til NEWS2.

Basis for NEWS:

1. Respirasjonsfrekvens
2. Oksygenmetning
3. Systolisk blodtrykk

4. Pulsfrekvens
5. Grad av bevissthetstap eller forvirring
6. Temperatur

NEWS2 skjema kan lastes ned fra kompetansebroen.no

Variabler i NEWS2:

Fysiologiske parametere	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Respirasjonsfrekvens (per minutt)	≤8		9-11	12-20		21-24
SpO2 Skala 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96		
SpO2 Skala 2* (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥ 93 på luft	93-94 på oksygen	95-96 på oksygen
Luft eller oksygen		oksygen		luft		
Systolisk blodtrykk	≤90	91-100	101-110	111-219		
Puls (per minutt)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130
Bevissthetsnivå**				A**		
Temperatur (grader C)	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1

*SpO2 Skala 2 brukes ved kjent hyperkapnisk (høy CO2 i blodgass) respirasjonssvikt, verifisert ved blodgass. Lege dokumenterer når skala 2 skal brukes.

** A= Alert (våken), C= New confusion (nyoppstått forvirring), V=Voice (reagerer på tiltale), P=Pain (reagerer på smertestimulering), U=Unresponsive (reagerer verken på tiltale eller smertestimulering)

Totalscore på NEWS2 evalueres etter følgende skjema:

Skår	Overvåkningsfrekvens	Respons/tiltak	Risiko for mortalitet
0	Minst hver 12. time	Full NEWS hver 12. time Sykepleier vurderer behov for:	Lav
1-4	Minst hver 4-6 time	– flere kliniske tiltak – økt overvåknings-frekvens – legekontakt Sykepleier skal informere ansvarlig lege og sammen vurdere behov for	Lav
Skår 3 i en parameter	Minst en gang hver time eller etter forordning fra lege	– nye kliniske tiltak – økt overvåkningsnivå – kontakt med mobil intensivgruppe Sykepleier skal straks informere ansvarlig lege og sammen vurdere behov for	Lav-middels
5 eller høyere	Minst en gang hver time eller etter forordning fra lege	– nye kliniske tiltak – økt overvåkningsnivå – kontakt med mobil intensivgruppe Sykepleier skal umiddelbart informere (spesialistkompetent) ansvarlig lege og sammen med denne ta kontakt med mobil intensivgruppe.	Middels
7 eller høyere	Kontinuerlig overvåkning av vitale funksjoner eller etter forordning fra lege	Intensivgruppen og postpersonalet lager i fellesskap en kortsiktig plan og vurderer behov for: – omgående kliniske tiltak – overflytning til overvåkningsavdeling	Høy

Merknader: En lav NEWS score utelukker ikke alvorlig sykdom. Supplerende medisinsk skjønn / «magefølelse» skal også vektlegges. Ved mistanke om infeksjon og NEWS på 5 eller er sepsis mulig og vurdering for umiddelbar behandling med antibiotika er aktuelt.

Fordeler og ulemper med NEWS. NEWS er et hjelpemiddel i sykepleiernes kliniske vurderinger og i tråd med Helsedirektoratets anbefaling om bruk av skåringsverktøy. Måleinstrumentet gir grunnlag for å vurdere hvilke pasienter som har behov for høyere grad av overvåkning og tiltak. NEWS kan for erfarne sykepleier bekrefte deres intuisjon og være en trygghet i kommunikasjon med andre sykepleiere og annet helsepersonell, inklusiv leger. NEWS erstatter imidlertid ikke alle andre målinger og kliniske vurderinger. Erfarne sykepleiere og andre klinikere vil ha gjøre tilsvarende faglige vurderinger uten et slikt skjema. Det er

også påpekt at NEWS ikke er like godt tilpasset pasienter med kroniske sykdommer fordi disse ofte skårer høyt i utgangspunktet. For leger er årsaken til høyere NEWS-score av stor betydning for hvilke tiltak som eventuelt skal iverksettes. Et enkelt NEWS-tall er da utilstrekkelig.

Litteratur (NEWS)

[Kompetansebroen.no](#) (aHUS)

[Helsedirektoratet.no](#)

[Royal College of Physicians](#)

[Usman OA, 2018](#) (NEWS ved sepsis)

Litteratur

- [Slobodin G, 2006](#)
- [Manfredi A, 2019](#) (lunge-manifestasjon)
- [Ghazal Assald R, 2019](#) (Behcets i svelget)
- [Ferreira M, 2018](#) (MAS ved SLE)

75.

ORGANMANIFESTASJONER VED VASKULITT, TVERRFAGLIG SAMHANDLING. (REV 046)

[Læringsmål REV 046](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

Definisjon

[Vaskulitt](#) er en gruppe inflammatoriske sykdommer som rammer blodåreveggene. Dette kan føre til stenoser, okklusjoner, økt permeabilitet, utvidelser ([aneurismer](#)) eller ruptur av karveggen. Konsekvensene av vaskulitt kan være alvorlige og varierer avhengig av hvilke blodkar og organer som er affisert. Tverrfaglig samarbeid er ofte nødvendig for en optimal håndtering av pasientene,

Arterier

Klinisk kan vaskulitt gi små eller store blødninger ([petekkier](#), [Purpura](#), [ekkymoser](#), [hematomer](#), [livedo retikularis](#)), store blødninger eller [iskemisk nekrose](#), avhengig av størrelsen på de angrepne blodkarene. Blødningene kan oppstå i [hud](#) eller [indre organer](#), inklusiv lungene ([pulmonal hemoragi](#)). [Inflammasjonen](#) kan også medføre vaskulær intima proliferasjon med fortykket karvegg, stenoser, okklusjoner og trombedannelse, noe som kan resultere i iskemi med nekrotisk vev der blodforsyningen er utilstrekkelig. Dette kan gi symptomer som [ulcera](#), [nekroser](#), [mononevritt](#) eller infarkter i ulike organer.

Organmanifestasjonene av vaskulitt er avhengig av blodårenes lokalisasjon og forsyningsområde. Tabellen nedenfor gir en oversikt over typiske organmanifestasjoner basert på størrelsen og lokaliseringen av blodårene:

Tabell. Organmanifestasjoner ved vaskulitt basert på størrelse og lokalisering av blodkar (modifisert etter [Suresh E, 2006](#))

Størrelsen på blodkaret	Affiserte blodkar	Diagnoser	Organ-manifestasjon	Kliniske
Vaskulitt i små kar (kapillærer og venoler)	Kutane post-kapillære venoler. Glomerulære kapillærer. Pulmonale kapillærer	ANCA-vaskulitt Immunkompleks-vaskulitt Andre	Hud. Glomerulonefritt. Lungeblødning	Palpabel erythrocyt nyrefunk Hemopt ninger i lu
Små-medium store arterier	Kutane arterier. Epineurale arterier. Mesenteriale arterier. Nyrearterier. Små lungearterier. Små arterier i ører, nese og hals-regionen	Polyarteritis nodosa Kawasaki sykdom Andre	Større hud-områder. Nerveskader som mono- eller polynevritt. Tarm , nyre, milt, lever. Lunger. Koronararterier (aneurismer , tromboser).	Nekroser Neglefol Abdomin pankreas, Myokard Hørselsta blødning
Store arterier	Aorta og aortas grener. Ekstrakranielle grener av carotis. Thorakal-aorta med forgreninger	Temporalis arteritt Takayasu arteritt Andre	Cerebralt , øyne, tygge-muskulatur. Ekstremiteter. Nyrer.	Tinning- (a. ophthal perifer pu Thorakal

Utredning og håndtering av organmanifestasjoner ved vaskulitt

For å kartlegge organmanifestasjoner ved vaskulitt kan følgende initiale undersøkelser være aktuelle ([Suresh E, 2006](#)):

- **Blodkulturer:** For å utelukke [infeksjon](#), [endokarditt](#) eller [sepsis](#).
- **Ekkokardiogram:** For å vurdere hjertefunksjon og eventuelle tegn til endokarditt eller perikarditt.
- **Ultralyd Doppler:** For å undersøke blodårer og blodstrøm.
- **Hepatittscreening (B og C):** For å utelukke hepatitt som årsak til vaskulitt.
- **HIV-test:** For å utelukke HIV-assosiert vaskulitt.
- **Anti-GBM-antistoff:** For å utelukke [Goodpastures sykdom](#)
- **Antifosfolipidantistoff:** For å utelukke [antifosfolipidsyndrom](#), som kan gi tromboemboliske komplikasjoner.
- **Antinukleære antistoffer (ANA):** For å utelukke [SLE](#) eller andre [systemiske bindevvssykdommer](#).

Utredning av organaffeksjon

Videre utredning av organaffeksjon kan inkludere:

- **Urin stiks og mikroskopi:** For å undersøke nyrefunksjon og eventuelle tegn til [nyre](#)affeksjon.
- **Røntgen eller CT thorax:** For å vurdere lungene for [lungeblødning](#), granulomer eller [aneurismer](#).
- **Nevrografi:** For å undersøke nervefunksjon ved mistanke om [nevritt](#).

Bekreftelse av vaskulittdiagnosen

For å bekrefte diagnosen vaskulitt kan det være nødvendig med:

- **CT- eller MR-angiografi:** For å visualisere blodårene og eventuelle forandringer.
- **Biopsi:** Vevsprøve fra affisert organ for å påvise inflammasjon i blodåreveggene

Spesifisering av vaskulitt-type

For å bestemme hvilken type vaskulitt det er snakk om, kan følgende undersøkelser være nyttige:

- **ANCA (PR-3: GPA, MPO: MPA):** For å identifisere ANCA-assosierte vaskulitter (GPA, MPA).
- **Kryoglobuliner:** For å påvise [Kryoglobulinemisk vaskulitt](#).
- **Komplement C3 og C4:** For å vurdere for hypokomplementemisk vaskulitt.
- **Eosinofile leukocytter og IgE-nivå:** For å vurdere for eosinofil granulomatose med polyangiitt ([EGPA](#)).
- **Spesifikke funn ved biopsi:** Nekrotiserende granulomatøs inflammasjon, forekomst av [IgA-nedslag](#), immunkomplekser eller fravær av disse.

Andre organmanifestasjoner ved vaskulitt

Vaskulitt kan ramme en rekke organer og vev, og gi ulike manifestasjoner. Tabellen nedenfor viser vevsspesifikke manifestasjoner ved vaskulitt (modifisert etter Hellmann DB i Rheumatology, Lange 2007).

Organ eller vev	Manifestasjoner
Hud	Livedo retikularis, palpabel purpura, noduli, ulcera, nekroser.
Ledd	Artralgi, non-erosiv perifer artritt.
Perifert nervesystem	Mononevritis multipleks, polynevropati.
Sentralnervesystemet	Slag, kramper, encefalopati.
Nyrer	Hypertensjon, proteinuri, hematuri, nyresvikt.
Hjerte	Myokardinfarkt, kardiomyopati, perikarditt, arytmier.
Lunger	Hoste, brystmerter, hemoptyse, dyspne.
Øyne	Synstap, skleritt.
Gastrointestinalt	Smerte, blødning, perforasjon.
Genitalia	Testikulær infarkt

Tverrfaglig samarbeid ved systemisk vaskulitt

Revmatologen har en sentral rolle i utredningen og behandlingen av vaskulitt, men vil ofte trenge bistand fra andre spesialister for å håndtere spesifikke organmanifestasjoner.

Tverrfaglig samarbeid kan være avgjørende for å sikre optimal håndtering av pasienter med systemisk vaskulitt. Ved å samarbeide på tvers av spesialiteter kan man oppnå en helhetlig forståelse av pasientens tilstand og skreddersy behandlingen for å oppnå best mulig resultat ([Hellmich B, 2005](#)).

For eksempel kan det være nødvendig med samarbeid med:

- **Nefrolog:** Ved nyreaffeksjon, som glomerulonefritt eller nyrearteriestenose.
- **Kardiolog:** Ved hjerteaffeksjon, som myokarditt, perikarditt eller koronararterieaneurismer.
- **Lungelege:** Ved lungeaffeksjon, som lungeblødning eller interstitiell lungesykdom.
- **Nevrolog:** Ved nevrologiske manifestasjoner, som perifer nevropati eller sentralnervesystemvaskulitt.
- **Øyelege:** Ved øyeaffeksjon, som uveitt eller retinal vaskulitt.
- **Hudlege:** Ved hudmanifestasjoner, som vaskulittrelaterte utslett eller sår.
- **Øre-nese-hals-lege:** Ved øvre luftveisaffeksjon, som bihulebetennelse eller subglottisstenose.
- **Gastroenterolog:** Ved gastrointestinal affeksjon, som tarmiskemi eller blødning.
- **Radiolog:** For tolkning av bildediagnostiske undersøkelser, som CT- eller MR-angiografi.
- **Patolog:** For vurdering av vevsprøver (biopsier) for å bekrefte diagnosen.

Eksempler på tverrfaglig samarbeid

- En pasient med [ANCA-assosiert vaskulitt](#) og [nyreaffeksjon](#) vil trenge tett samarbeid mellom revmatolog og nefrolog for å optimalisere behandlingen og forhindre nyresvikt.

- En pasient med [Takayasu arteritt](#) og symptomer på [hjerneslag](#) vil trenge rask vurdering av nevrolog og eventuelt samarbeid med karkirurg for å vurdere revaskularisering av affiserte arterier.
- En pasient med [Kawasakis sykdom](#) og koronararterieaneurismer vil trenge oppfølging av både revmatolog og kardiolog, med regelmessige ekkokardiografier og vurdering av eventuell antikoagulasjonsbehandling.

Vennligst les [mer om organmanifestasjonene under de enkelte vaskulitt-diagnoser.](#)

76.

BEHANDLING AV VASKULITT-SYKDOMMER (REV 047, REV 048, REV 049, REV 050)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 047](#) Revmatologen skal selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for systemiske vaskulittsykdommer, inkludert fastsetting av behandlingsmål og målstyring av behandlingen.

[Læringsmål REV 048](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak i systemiske vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 049](#). Revmatologen skal beherske indikasjonene for bruk av ulike legemidler og kombinasjoner av legemidler i ulike faser av sykdomsforløpet i systemiske vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 050](#). Revmatologen skal beherske planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandling ved vaskulittsykdommer.

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#):

Definisjon og behandlingsmål ([Læringsmål REV 047](#))

[Systemisk vaskulitt](#) er en gruppe sykdommer som kan angripe ethvert [organ](#). Sykdomsmanifestasjonene

er heterogene og alvorlighetsgraden varierer, noe som delvis er relatert til [størrelsen på blodårene](#) som angripes. Tidlig behandling med induksjons- og vedlikeholdsbehandling kan forhindre store skader. Valg av medikamenter og dosering baseres på sykdommens alvorlighetsgrad og [persontilpassede forhold](#) som omfatter komorbiditet og alder. Behandlingen skal så langt som mulig være evidensbasert og følge anerkjente [retningslinjer](#). Dersom behandlingen er [utenfor godkjent indikasjon](#), kreves spesiell oppmerksomhet.

Uansett valg av behandling, er konkrete behandlingsmål viktige. Før behandlingsstart vurderes hva man ønsker å oppnå innen en bestemt tid. Behandlingsmål ved vaskulitt kan være å redusere pasientens smerter, dempe [inflammasjonen](#) og bedre [organfunksjoner](#). I tillegg er det en stor fordel om dosen [kortikosteroider](#) kan seponeres, ofte etter en gradvis dosereduksjon, for eksempel over 6-12 måneder.

Induksjons- og vedlikeholdsbehandling

Induksjonsbehandling. Her velges potente medikamenter, ofte i høye doser initialt, men i et begrenset, kortest mulig tidsrom. Høye doser [kortikosteroider](#) blir ofte kombinert med andre immunsuppressiva ([csDMARDs](#) eller [biologiske legemidler](#)).

Vedlikeholdsbehandling. Når sykdommen er i remisjon etter induksjonsbehandlingen, holdes den i sjakk med mildere behandling som har mindre risiko for bivirkninger. Lave doser prednisolon ev. kombinert med csDMARDs eller biologiske legemidler er mye brukt.

Oppfølging og avslutning av behandling

De færreste med vaskulitt-sykdommer trenger livslang behandling. Lengden på behandlingen varierer mellom diagnosene, og det er alltid en betydelig individuell variasjon. Komorbiditet og bivirkninger av behandlingen må også tas i betraktning. Vurdering av forløpet i hvert enkelt tilfelle er derfor nødvendig før en avgjør tidspunkt for å avslutte behandlingen. For eksempel kan ved [temporalisarteritt](#) behandlingen (oftest er prednisolon) forsøkes avsluttet etter ca. 24 måneder. [ANCA-vaskulitt](#) krever vanligvis flere års behandling, hvorav [GPA/Wegeners](#) generelt har større risiko for tilbakefall enn [MPA](#) og [EGPA](#).

Samvalg

Samvalg betyr at pasient og lege gjennom dialog fatter en medisinsk beslutning sammen, eventuelt med støtte av et beslutningsverktøy, på engelsk kalt «shared decision-making» (SDM) ([Rostadmoen M, 2016](#)). Det kan være at pasienten har spesielle synspunkter som må ivaretas i tillegg til det rent medisinske. Samvalg kan dermed være viktig for å oppnå optimal etterlevelse av besluttet behandling. Hvis det er uenighet, er det imidlertid alltid legen som klart anbefaler om en behandling bør starte eller avgjør at den avsluttes, og legen er ansvarlig for forskrevet behandling.

Behandling av vaskulitt i store blodårer

Første behandlingsvalg er [kortikosteroider](#), oftest prednisolon. Dosene og behandlingsvarigheten varierer, avhengig av diagnose, sykdomsutbredelse, komplikasjon og grad av aktiv inflammasjon. Under oppfølging

av behandlingen er det viktig å utelukke sykdomsresidiv, men også steroid-utløst [diabetes](#), mentale bivirkninger, samt redusere risiko for [osteoporose](#) og hypertensjon. Storkarsvaskulitt residiverer hyppig, særlig når behandlingen trappes ned. Ved [temporalis arteritt \(TA\)](#) ses residiv hos 80% ([Labarca C, 2016](#)). Tilsvarende ved [Takayasu arteritt \(TAK\)](#) er 50% ([Comarmond C, 2017](#)).

Ved [arteritis temporalis](#) er effekten av steroidsparende medikasjon med [DMARDS](#) som metotreksat eller azathioprin oftest dårlig eller fraværende. Basert på erfaring, kan imidlertid medikamentene ha god virkning hos enkelte, og [retningslinjer, bl.a. fra EULAR](#) åpner for å bruke DMARDs. Behandling med [biologisk IL-6 hemmer \(tocilizumab\)](#) i GACTA-studien, viste at flere (85%) var i remisjon etter tre måneders behandling sammenlignet med 40% i placebogruppen (steroider alene). Etter ett år var kumulativ kortikosteroid-dose og antall residiv lavere i tocilizumab-gruppen. Imidlertid hadde ca. 50% fortsatt aktiv sykdom etter ett år, til tross for tocilizumab, en pasient utviklet øye-afleksjon til tross for behandlingen med tocilizumab ([Stone JH, 2017](#)). En annen studie viste tegn til vedvarende inflammasjon i karveggen selv om tocilizumab supprimerer CRP ([Reichenbach S, 2018](#)). Det er dermed usikkert hvilken rolle IL-6 hemmere vil ha i behandlingen av arteritis temporalis.

Ved [Takayasu arteritt](#) er også [kortikosteroider](#), oftest prednisolon, det første valget. Supplerende behandling med [DMARDs](#) i form av metotreksat er ofte nødvendig i aktiv sykdomsfase for å motvirke utvikling av arteriellenoser, okklusjoner og sjeldnere [aneurismer](#). Dersom sykdommen likevel progredierer, kan supplerende [biologiske legemidler](#) i form av TNF-hemmer være indisert ([Gudbrandsson B, 2017](#)). IL-6 hemmer (tocilizumab) er utprøvd også ved Takayasu arteritt. Enkelte rapporter har indikert god effekt, men en placebokontrollert studie bekreftet ikke disse resultatene ([Nakaoka Y, 2018](#)). I oppfølgingen av Takayasu arteritt bør man ha i mente at en del utvikler [kardiovaskulære komplikasjoner](#) og relatert mortalitet ([Garen T, 2019](#)) senere i forløpet, og at risikofaktorer bør forebygges så langt som mulig.

Behandling av vaskulitt i mellom-store og små kar

[Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), som ikke er betinget I bakenforliggende infeksjon (Hepatitt B), behandles med [kortikosteroider](#) kombinert med [DMARDs](#) (cyklofosamid, metotreksat, azathioprin). Imidlertid ses tilbakefall hos ca. 50% i [oppfølgingen](#) ([Pagnoux C, 2010](#)).

[DADA2](#). Blant barn, men også enkelte voksne er [polyarteritis nodosa](#)-lignende sykdom assosiert med adenosine deaminase 2 ADA-2 mangel. I slike tilfeller har TNF-hemmere vist god effekt ([Caorsi R, 2016](#)).

[Kawasaki sykdom](#) behandles med acetylsalisylsyre og intravenøst immunoglobulin (IVIG).

Behandling av vaskulitt i små kar varierer avhengig av tilstanden og alvorlighetsgraden, fra observasjon og lokalbehandling til kombinasjonsbehandling med [kortikosteroider](#), [DMARDs](#), og [biologiske legemidler](#). De ulike sykdommene tilsier også differensiert behov for oppfølging. Vennligst se under de enkelte sykdomsbeskrivelsene.

[ANCA-vaskulitt \(GPA, MPA, EGPA\)](#) krever spesiell oppmerksomhet. Induksjonsbehandling og vedlikeholdsbehandling er nesten obligatorisk, men valg av medikament og behandlingsvarighet er avhengig av

diagnose, [organmanifestasjoner](#), pasientens [alder](#), [komorbiditet og egne preferanser](#). Vennligst les mer under hver enkelt diagnose.

Evidens basert vs. erfaringsbasert behandling (Læringsmål REV 048)

[Vaskulitt-sykdommene](#) kan være alvorlige og livstruende, og valg av behandling er ofte avgjørende for prognosen. Beslutningen om behandlingsstart, medikamentvalg, dosering og behandlingsvarighet bør derfor så langt som mulig være basert på etablerte metoder og [retningslinjer](#).

Imidlertid er etiologien og patogenesen ved vaskulittsykdommene ikke fullstendig forstått. Det kan foreligge ukjente, individuelle ulikheter innen samme diagnose som kan forklare ulik respons på standardbehandling. Noen pasienter kan ha effekt av supplerende medikamenter som ikke virker hos andre.

I tilfeller der det ikke finnes publiserte retningslinjer eller klare resultater fra gode, kliniske studier, må man basere seg på andre rapporter, ikke-publiserte prosedyrer, råd fra eksperter, dyktige kolleger, kurs og egen erfaring (erfaringsbasert behandling). Ved bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling må en ta spesielle forholdsregler (vennligst les i [eget kapittel om utprøvende behandling](#)).

Noen trinn i kunnskapsbasert praksis (helsebiblioteket.no)

1. Refleksjon over egen praksis
2. Formulere spørsmål (spørsmålsformulering)
3. Finne forskningsbasert kunnskap (litteratursøk)
4. Kritisk vurdere forskningen
5. Anvende forskningsbasert kunnskap med erfaringsbasert kunnskap og brukerens behov
6. Evaluere egen praksis

Kombinasjonsbehandling ved vaskulitt (Læringsmål REV 049)

Mange vaskulittsykdommer krever behandling med flere immunsuppressive medikamenter. Ved vaskulitt i store kar gjelder dette ofte for [Takayasu arteritt](#) ([Gudbrandsson B, 2017](#)), mens ved [temporalis arteritt](#) er monoterapi ([kortikosteroid](#)) vanligvis tilstrekkelig.

[ANCA-assosierte vaskulitter](#) og [PAN](#) (små- og mellomstore kar) er klassiske sykdommer som krever kombinasjonsbehandling for å sikre en god prognose. Kortikosteroider alene er ikke tilstrekkelig.

Valg av medikamenter og de mest aktuelle kombinasjonsbehandlingene er beskrevet under de respektive vaskulitt-diagnosene

Behandlingsstrategi ved Vaskulitt (Læringsmål REV 050)

Det er en forutsetning at behandlende lege har erfaring med vaskulittsykdommene. Ingen tilfeller er like, heller ikke innen samme diagnose. [Persontilpasset behandling](#) er helt avgjørende for et godt resultat, noe som tilsier at en kjenner [organfunksjoner](#), [inflammasjonstegn](#), [symptomer](#) og erfaring med tidligere behandling i hvert enkelt tilfelle. Hver pasient skal informeres om sykdommen, grunnlaget for anbefalt behandling. Skriftlig informasjon om legemiddel er vanligvis å anbefale, gjerne via [Norsk Revmatologisk Forenings informasjonsark om medikamenter](#). For [geriatiske pasienter](#) og ved [svangerskap](#) er spesielle forholdsregler essensielle. Dersom en anbefaler [medikamenter utenfor godkjent indikasjon](#) kreves spesiell oppmerksomhet. Behandlingsmålet må være klart definert ("Treat To Target")

Retningslinjer

[Hellmich B, 2019](#) (EULAR Store kar)

[Yates M, 2019](#) (EULA ANCA- Vaskulitt)

[Hatemi G, 2018](#) (EULAR: Behcets)

[Norsk Revmatologisk Forening](#)

[Veileder Vaskulitter](#) (Norsk revmatologisk forening)

[Veileder medikamenter](#) (Norsk revmatologisk forening)

[Pasientinformasjon om medikamenter](#)

77.

SKÅRING AV SYKDOMSAKTIVITET OG ORGANSKADE. KLINISKE VERKTØY (REV 051)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 051](#). Revmatologen skal selvstendig kunne bruke kliniske verktøy og skåringssystemer for kartlegging av sykdomsaktivitet og/eller organskade inkludert bruk av relevante IKT- applikasjoner ved systemiske vaskulittsykdommer.

Definisjon. Sykdomsaktivitet og organskade kan estimeres ved hjelp av standardiserte verktøy. Dette gjelder ikke bare for [vaskulitter](#), men også ved [artrose](#), [artritt](#) og [systemiske bindevevssykdommer](#). Mange av disse er beskrevet under de ulike diagnosene i Kompendiet. Nedenfor er et utvalg med lenker til kalkulatorer som gjør beregningene lettere. Vennligst se også [kapittel om Kliniske verktøy og Skåringssystemer](#).

For [vaskulitter](#) gjelder mer enn for andre revmatiske sykdommer at de er komplekse. Vurdering av sykdomsaktivitet og skade er derfor omfattende. En baserer seg på regelmessige, gjentatte kliniske evalueringer og blod- og urinprøver, til dels også bildediagnostikk. Standardiserte og helst validerte målinger og nedtegnelse er da essensielt for å kunne følge pasientene over tid. Det er en stor fordel i klinisk hverdag, og det er en nødvendighet i kliniske studier. Validerte skåringsverktøy for vaskulitt inkluderer Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) og Vasculitis Damage Index som brukes mest ved [ANCA-vaskulitt](#). I tillegg gjøres standardiserte målinger av livskvalitet i studier, sjeldnere i klinisk hverdag ([Merkel PA, 2012](#)). Alvorlighetsgraden/prognosen ved ANCA vaskulitt og polyarteritis nodosa (PAN) kan vurderes ved five-factor score.

- Elektronisk versjon av BVAS elektronisk kalkulator; [BVAS kalkulator](#)
- Elektronisk kalkulator for Vasculitis Damage Index; [VDI kalkulator](#)
- Elektronisk versjon av: [Five-factor score](#)

Artrose: [Diverse skjema via Diakonhjemmet](#).

Bekhterevs sykdom / Ankyloserende spondylitt:

- [Sykdomsaktivitet ved ASDAS score \(via Diakonhjemmet\).](#)
- [Sykdomsaktivitet ved BASDAI score \(via Diakonhjemmet\).](#) [BASDAI](#)

Psoriasisartritt:

- [EULAR \(PsAID\)](#)
- [Sykdomsaktivitet ved DAPSA score](#)

Revmatoid artritt

- [DAS28 Kalkulator basert på senkningsreaksjon \(SR\).](#) [DAS28 Kalkulator basert på CRP.](#)
- [Simplified Disease Activity Index \(SDAI\).](#) [Kalkulator: SDAI](#)
- [Clinical Disease Activity Index \(CDAI\)](#)
- [ACR/EULAR Boolean](#)
- [Supplerende skjema via Diakonhjemmet](#)

Spondyloartritt

- [ASAS \(Assessment of Spondyloarthritis\) kalkulator](#)
 - [Supplerende skjema via Diakonhjemmet](#)
-

Systemisk lupus (SLE)

- [SLEDAI \(sykdomsaktivitet\)](#)
 - [SLICC/ACR \(skade\)](#)
-

ANCA-Vaskulitt (GPA, MPA, EGPA) og PAN

- [ANCA-vaskulitt sykdomsaktivitet \(Merkel PA, 2009\) .](#) [BVAS kalkulator](#)
- [Vasculitis Damage Index \(VDI\)](#)

Behcets sykdom: [ISBD sykdomsaktivitets-formular \(for utfylling av pasienter\)](#) og andre, men bedre skåringsmetoder er ønskelig for klinisk praksis ([Hatemi G, 2014](#)).

Takayasus arteritt: [NHI / Kerr et al 1994](#), [DEITAK](#), [ITAS2010 \(Misra DP, 2022\)](#)

Juvenil artritt (JIA): Diverse validerte måleinstrumenter ([Balay-Dustrude D, 2023](#))

Litteratur

[Rheum Guide](#) (kalkulatorer)

[QxMD](#) (kalkulatorer)

[Merkel PA, 2012](#)

78.

BEHANDLING AV VASKULITT UTENFOR GODKJENT INDIKASJON (REV 052)

[Læringsmål REV 052](#). Selvtendig kunne gjenkjenne pasienter med vaskulitt som ikke har respondert på konvensjonell behandling og kunne ta del i behandlingen av disse, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

Behandling av vaskulitt utenfor godkjent indikasjon/utprøvende behandling

I noen tilfeller kan det være nødvendig å behandle vaskulitt med medikamenter utenfor godkjent indikasjon, også kalt utprøvende behandling. Dette kan være aktuelt når standardbehandling ikke har tilstrekkelig effekt, eller når pasienten har kontraindikasjoner mot standardbehandling.

Utprøvende behandling av vaskulitt krever grundig vurdering og informert samtykke fra pasienten. Det er viktig å veie potensielle fordeler opp mot risikoen for bivirkninger og komplikasjoner. Behandlingen bør være basert på best tilgjengelig evidens, som kan inkludere resultater fra mindre studier, kasuistikker eller ekspertuttalelser.

Eksempler på medikamenter som kan brukes utenfor godkjent indikasjon ved vaskulitt, inkluderer [biologiske legemidler](#) som TNF-hemmere (infliximab, adalimumab, etanercept), interleukin-6-hemmere (tocilizumab) og B-celle-hemmere (rituksimab). Disse medikamentene kan være effektive ved ulike former for vaskulitt, men er ikke alltid godkjent for spesifikke vaskulittdiagnoser.

- Behandling av vaskulitt utenfor godkjent indikasjon er omtalt i [eget kapittel om utprøvende behandling](#).
- Behandlingssvikt kan ha flere ulike årsaker. Disse er omtalt i [eget kapittel om behandlingssvikt og non-respondere](#).

79.

ANCA – ASSOSIERTE VASKULITTER, AAV (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

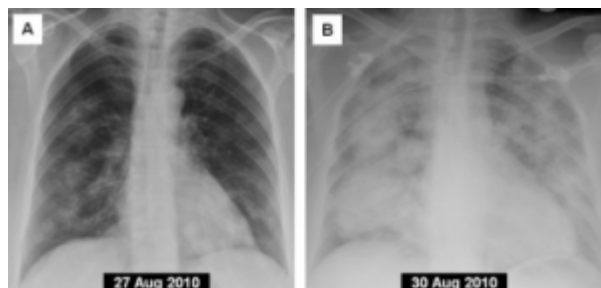
[REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommene.

GENERELT OM ANCA ASSOSIERT VASKULITT (AAV)

Historikk

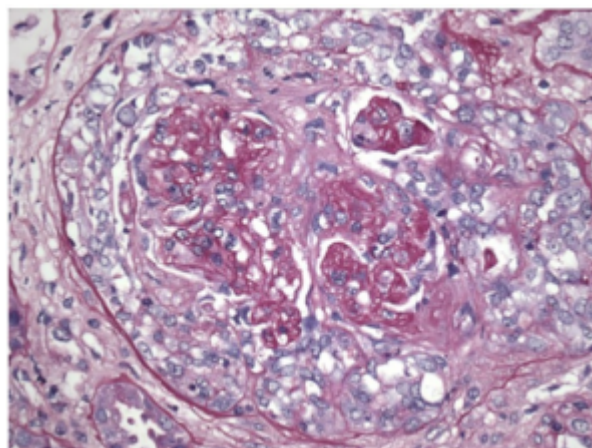
Sykdomstilstanden *granulomatose med polyangiitt (GPA)* ble først beskrevet av tyske legestudenten Heinz Klinger ved Charité i Berlin i 1931. Dette ble ytterligere karakterisert av hans venn, [Friedrich Wegener](#), som senere publiserte «*Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystem und der Nieren*» (Beitr. Path. Anat., 1939). Sykdommen ble først nevnt etter ham *Wegeners granulomatose*.

[Mikroskopisk polyangiitt](#) ble første beskrevet av Friedrich Wohlwill i 1923 som «mikroskopisk form» av [polyarteritis nodosa](#).



GPA med lungeblødning. Cardenas-Garcia J, Farmakiotis D, Baldovino BP, Kim P. CC BY- 2.0

Eosinofil polyangiitt med granulomatose (EPGA) tidligere *Churg Strauss syndrom (CSS)* ble i 1954 beskrevet av Gabriel Godman og [Jacob Churg](#) under definisjonen «*microscopic periarteritis*».



Nyrebiopsi viser glomerulonefritt ved MPA. [Tan J, Spath F, Malhotra R, Hamadeh Z, Acharya A – Case reports in nephrology \(2014\). CC BY 3.0](#)

Klassifikasjon

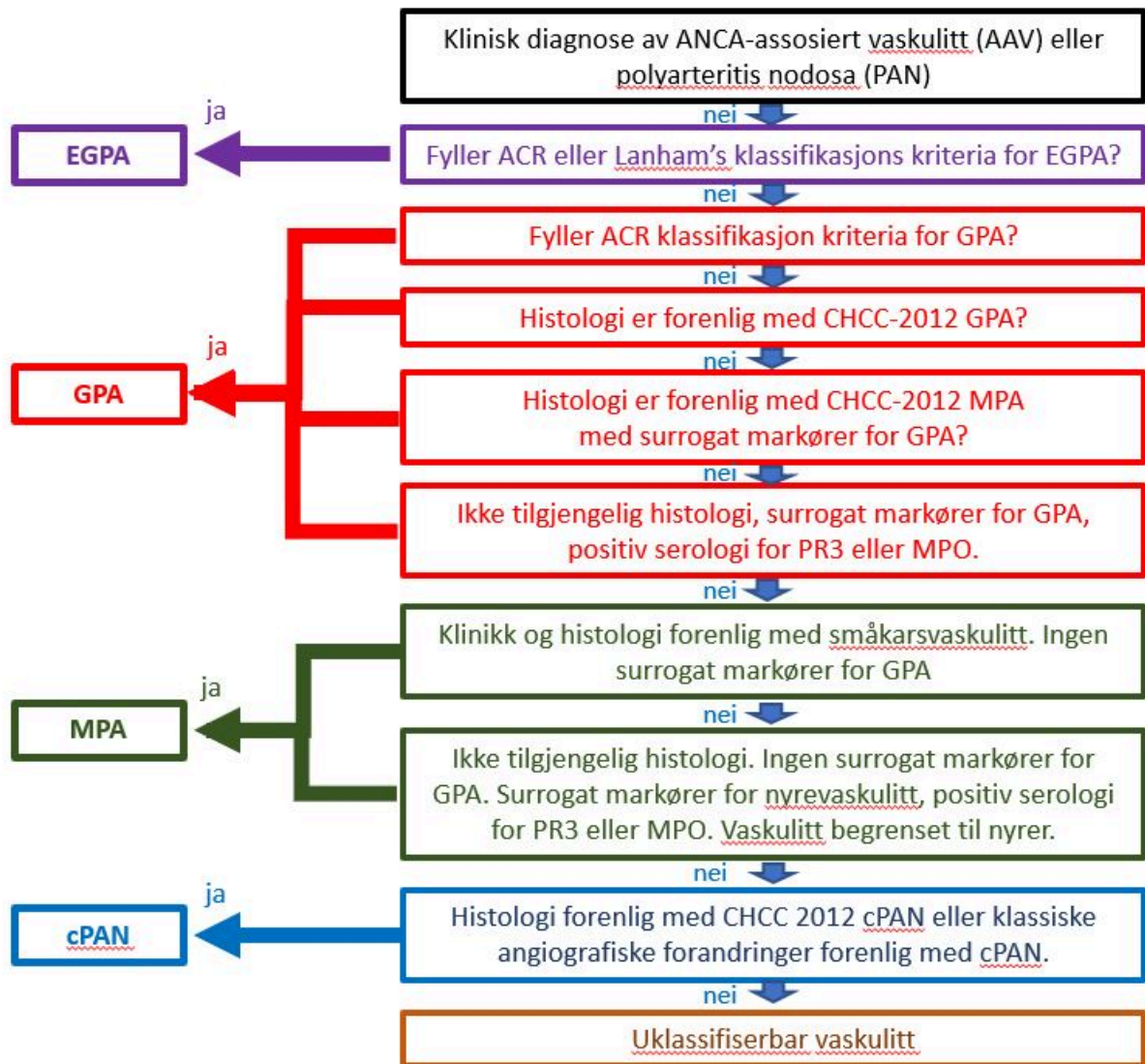
I 2012 på den internasjonale vaskulitt-konsensus-konferansen som ble avholdt i Chapel Hill i delstaten North Carolina («Chapel Hill Consensus Conference» CHCC 2012) ble sykdomsnavnet *Wegeners granulomatose* var forandret til *granulomatose med polyangiitt* (GPA) og *Churg Strauss syndrom* til *eosinofil granulomatose med polyangiitt* (EGPA) har da definisjonen på MPA og EGPA ([1](#))

Tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av WHO ([ICD10](#)) – M31.3 *Granulomatose med polyangiitt* (GPA), M31.7 *Mikroskopisk polyangiitt* (MPA) og M30.1 *Polyarteritt med lungeaffeksjon / Eosinofil granulomatose med polyangiitt* (EGPA).

ANCA assosierte vaskulitter (AAV) ble tidligere segregert til EGPA, GPA, MPA og polyarteritis nodosa (PAN) og uklassifisert vaskulitt i forskningsmessig sammenheng ved hjelp av flytskjema algoritme anbefalt bl.a. av *European Medicines Agency* (EMA) (Figur 1), men dette er nå blitt erstattet med 2022 ACR/EULAR klassifikasjonskriteria for GPA, MPA og EGPA (2-5) (Figur 2a-c). Oppdaterte 2022 ACR/EULAR kriteriene inkluderer ANCA titer og har særskilt klassifikasjonskriteria for MPA og erstatter 1990 ACR kriteriene for GPA (tidligere Wegeners granulomatose) og EGPA (Churg-Strauss syndrom) (6-7).

Figur 1. Tidligere foreslått algoritme ved klassifikasjon av ANCA-assosiert vaskulitt og polyarteritis nodosa (2).

ACR: *American College of Rheumatology*; CHCC-2012 : *Chapel Hill Consensus Conference 2012*; cPAN : classic polyarteritis nodosa; EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt; GPA : granulomatose med polyangiitt; MPA : mikroskopisk polyangiitt. MPO : myeloperoksidase; PR3 : proteinase 3.



Figur 2: 2022 ACR/EULAR klassifikasjonskriteria for:

2a Granulomatose med polyangiitt (GPA) (3).

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for granulomatose med polyangiitt (GPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med GPA, må diagnosen GPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Fra nese: blodig sekresjon, sår, kruster, tetthet, eller septumdefekt/perforasjon	+3
Fra brusk: kondritt (øre/nese), hevelse, stridor, endobronkial affeksjon, eller sadelnese deformitet	+2
Mekanisk eller nevrogen hørselstap	+1

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer	+5
Lunge nodul, lungemasse eller kaviteter i lungene ved radiologisk diagnostikk	+2
Granulomer, ekstravaskulær granulomatøs betennelse eller kjempeceller ved biopsi	+1
Pauci-immun glomerulonefritt ved nyrebiopsi.	+1
Positiv p-ANCA (ved IIF) eller anti-MPO-ANCA antistoffer	-1
Eosinofili i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$	-4

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som GPA er å ha poengsum ≥ 5 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 92,5 % og spesifisiteten 93,8 %.

2b Mikroskopisk polyangiitt (MPA) (4).

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med MPA, må diagnosen MPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Fra nese: blodig sekresjon, sår, kruster, tøtthet, eller septumdefekt/perforasjon -3

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Positiv p-ANCA (ved IIF) eller anti-MPO-ANCA antistoffer	+6
Fibrose eller Interstitiell lungesykdom ved radiologisk diagnostikk	+3
Pauci-immun glomerulonefritt ved nyrebiopsi.	+3
Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer	-1
Eosinofili i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$	-4

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som MPA er å ha poengsum ≥ 5 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 90,8 % og spesifisiteten 94,2 %.

2c Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) (5).

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med EGPA, må diagnosen EGPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Obstruktiv lungesykdom	+3
Nesepolypper	+3
Multipel mononevropati	+1

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Eosinofili i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
Ekstravaskulær, eosinofil-dominert inflammasjon ved biopsi	+2
Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer	-3
Hematuri	-1

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som EGPA er å ha poengsum ≥ 6 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 84,9 % og spesifisiteten 99,1 %.

Tidligere da man ikke hadde behandling hadde sykdommen GPA var det høy dødelighet. Paradigmeskifte ble når behandling med [kortikosteroider](#) og senere cyklofosamid som ble introdusert i 1973 av Fauci og Wolff på National Institutt of Health (NIH) i USA. Senere paradigmeskiftet kom etter innføring av B-cellerettet anti-CD20 antistoff behandling med rituksimab på 2000 tallet og nå sist komplementhemming med per oral avokopan med kortikosteroid redusert/fri behandling ([8](#)).

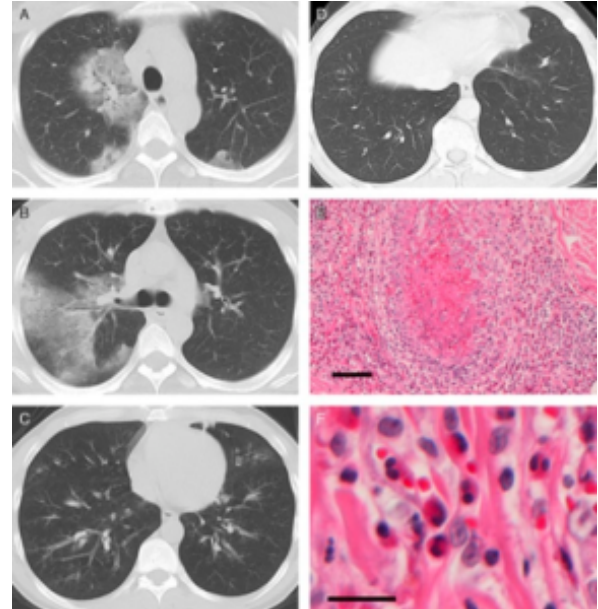
Definisjon

Vaskulitt er betennelse i blodkarets vegger. [Anti-neutrofil cytoplasmatisk antistoffer \(ANCA\)](#) er assosiert til ANCA assosiert vaskulitt (AAV). AAV påvirker i overveiende grad små kar (dvs. kapillærer, venoler, arterioler og små arterier). Positiv serologi for ANCA har sterk positiv prediktiv verdi for AAV, og som navnet innebærer påvises ANCA i over 90% tilfeller. Negativt ANCA utelukker derimot ikke AAV, fordi et mindretall av pasienter med en klinisk og patologisk fenotype som er identisk med ANCA-positiv AAV, er ANCA-negative (dvs. ANCA-negative AAV).

Alvorlig systemisk vaskulitt med livstruende organaffeksjon er sjelden ved negativ ANCA, med viktig unntak av [eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#). [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) og [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) er på mange måter fenotypisk lik sykdom som blir omhandlet mer her under. Pasienter med negativ AAV har oftest lokale manifestasjoner, men mindre grad av utbredt manifestasjon til tross det kan ramme kritisk unntaket er EGPA.

Den mest informative klassifiseringen og diagnosen AAV inkluderer både den kliniske fenotypen (GPA, MPA, EGPA) og serotypen (PR3-ANCA, MPO-ANCA og ANCA negativ) ([1](#)).

Ved akutt AAV forekommer segmental betennelse med rikelig av nøytrofile leukocytter og nekrose. I løpet av dager og/eller uker utvikler dette seg til lesjoner med kronisk [inflammasjon](#) med overvekt av lymfocytter og monocytter, og etter hvert fibrose. I en biopsi kan man oftest se forskjellige faser av denne utviklingen. AAV er en nekrotiserende vaskulitt med få eller ingen immunavsetninger (pauciimmun). Pauciimmun vaskulitt karakteriseres ved å ha få eller ingen immunavsetninger av immunoglobulin og komplement i karvegger, som skiller AAV fra immunkompleks vaskulitt og [anti-glomerulær basalmembranantistoff \(anti-GBM\) mediert vaskulitt \(Goodpasture sykdom\)](#). Imidlertid utelukker ikke immunhistologisk identifikasjon av moderat til markerte karveggavsetninger av immunoglobulin og/eller komplement-fraksjoner AAV. AAV kan i svært sjeldne tilfeller opptre samtidig med anti-GBM sykdom eller immunkompleks sykdom.



EGPA ved CT og biopsi fra lunger. Initial diagnose var eosinofil pneumoni. Illustrasjon: [Umeda A, Yamane T, Takeuchi J, Imai Y, Suzuki K, Yumura W – Respirology case reports \(2014\)](#)

Symptomer og funn som er assosiert til AAV inkluderer; allmennsymptomer, vekttap, [leddsmerter og artritt](#), [hudpurpura](#), [petekkier](#), [ulcera](#), [glomerulonefritt](#) med mikroskopisk hematuri, erytrocytt sylinderuri og/eller proteinuri, og nyresvikt. Radiografisk konsolideringer i [lunger](#), dyspne, hemoptyse, [lungeblødning](#) og lungefibrose. [Episkleritt](#), [okulær skleritt](#), [uveitt](#) eller ulcerøs keratitt. Nesetetthet, epistaxis, «sadelnese» bihuleaffeksjon med destruksjoner og bennydannelse, mastoiditt, otitt og hørselstap. Astma, [eosinofili](#), [hjerteraffeksjon](#) med hjertesvikt og/eller ledningsforstyrrelser, [mononevritis](#) multipleks og [polyneuropati](#).

Ytterligere litteratur

- [Kronbichler, A., et al. \(2024\). “Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis.” Lancet 403\(10427\): 683-698.](#)
- [Hellmich, B., et al. \(2024\). “EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update.” Ann Rheum Dis 83\(1\): 30-47.](#)
- [Kitching, A. R., et al. \(2020\). “ANCA-associated vasculitis.” Nat Rev Dis Primers 6\(1\): 71.](#)
- [Trivioli, G., et al. \(2022\). “Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management.” Nat Rev Rheumatol 18\(10\): 559-574.](#)

Referanser

1. [Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism. 2013;65\(1\):1-11.](#)
2. [Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis. 2007;66\(2\):222-7](#)
3. [Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81\(3\):315-20.](#)
4. [Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81\(3\):321-6](#)
5. [Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81\(3\):309-14.](#)
6. [Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33\(8\):1101-7.](#)
7. [Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of](#)

- [Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome \(allergic granulomatosis and angiitis\). Arthritis Rheum. 1990;33\(8\):1094-100.](#)
8. [Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. The New England journal of medicine. 2021;384\(7\):599-609.](#)

80.

ANEURISMER (REV 046)

Øyvind Palm

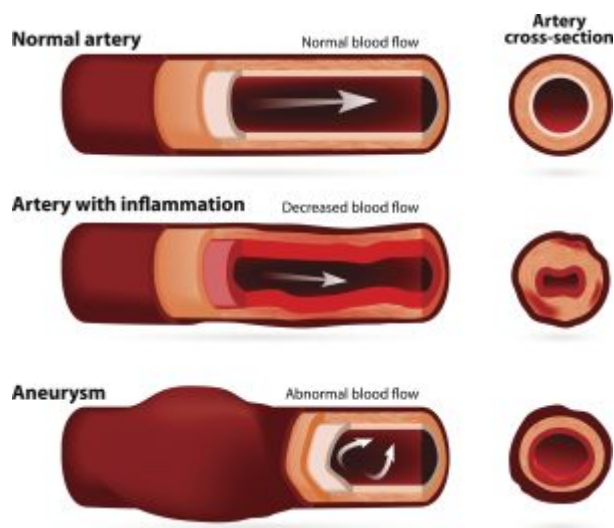
[REV 046](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

Aneurismer kan være asymptomatiske, stabile, tilfeldige funn i utredningen av revmatisk sykdom. I noen tilfeller skyldes aneurismer [vaskulitt](#) som svekker karveggen slik, at den svikter under arterietrykket. Aneurismer kan også representere en alvorlig progredierende tilstand med betydning for prognosen og som må følges opp eller behandles raskt. Håndtering av aneurismer er vanligvis en interdisiplinær oppgave ([Shchetynska-Marinova T, 2021](#)).

Definisjon

Et aneurisme er en ballongformet utvidelse på en blodåre. Et «ekte aneurisme» omfatter hele blodåreveggen, men et «falskt aneurisme» omfatter bare deler av blodåreveggen i form av disseksjon. Illustrasjon: iStock.

- Aorta ascendens er normalt under 3,3 cm i diameter
- Ascendens diameter over 3,5 cm regnes som utvidet (dilatert)
- Ascendens diameter over 4,5 cm kan defineres som aneurisme



Normal arterie, inflammasjon i arterieveggen med stenose og svekket arterievegg med utvikling av aneurisme. Illustrasjon iStock.

Epidemiologi

En nasjonal populasjons-basert studie fra Danmark med 12 års oppfølging blant 1210 kirurgiske pasienter med operasjonsindikasjon viste at aortaaneurismer med disseksjon utgjorde de vanligste aneurismene (76.2%). Aortitt forelå hos 6,1%, hvorav ca. tre av fire var idiopatiske (uten påvisbar bakenforliggende syk-

dom). De øvrige var [temporalis arteritt](#), [Crohns sykdom](#), [revmatoid artritt \(RA\)](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), infeksjoner, og [Marfans sykdom](#) ([Schmidt J, 2011](#)). Sjeldne årsaker er lymfom ([Schurman, AM 2020](#)) eller mykotisk aneurisme (infeksjon). [Loeys-Dietz syndrom](#) og [Kawasaki sykdom](#) (koronarkar) skal heller ikke uteglemmes som årsak til aneurismer i ung alder / hos barn (vennligst les mer nedenfor).

Sykdomsårsaker

Svekket arterievegg på bakgrunn av vaskulitt, infeksjon eller genetisk defekt i bindevev.

Symptomer

Ofte er aneurismer asymptomatiske. Imidlertid kan utvidelse av aneurisme forårsake smerter. Symptomene kan stråle ut fra et abdominalt eller thorakalt aortaaneurisme i henholdsvis korsrygg og thorakal columna. Aneurismer kan også være kilde til embolier med symptomer på TIA, slag, myokardinfarkt eller abdominale smerter. Ved aneurisme ruptur oppstår svære blødninger med smerter og sjokk. Ved aortitt foreligger ofte utmattelse, nattesvette og noen har [feber](#).

Undersøkelser

[Anamnesen](#) omfatter risikofaktorer, slik som gjennomgått vaskulitt, [genetisk](#) disposisjon, [aterosklerose](#) og [infeksjon](#).

[Klinisk undersøkelse](#) kan ved palpasjon avdekke pulserende oppfyllinger på hals, i abdomen, lysker og ekstremiteter. Pulsene kan være svake eller fraværende distalt.

[Laboratorieprøver](#) kan vise [inflammasjonstegn](#) ved vaskulitt og ved [infeksjoner](#) (mykotisk aneurisme)

[Bilddiagnostikk](#) gjøres med ultralyd, CT, MR og angiografier. Initialt sees fortykket blodårevegg. Thorakale aneurismer (brystområdet) kan sees på røntgen thoraks, men CT angiografi, eller CT av aorta anbefales fordi disse gir bedre oversikt og er mer nøyaktige

Bilddiagnostikk ved aneurismer ([Shchetynska-Marinova T, 2021](#))

<u>Type undersøkelse</u>	<u>Egenskaper</u>	<u>Resultater</u>
Ultral lyd	Høyoppløselig morfologisk og hemodynamisk vurdering av aorta, aortagrener og aortaklaffen	Vurderer fortykkelse og struktur av blodåreveggen ("halo tegn", degenerasjon). Stenoser, okklusjoner. Evaluering av hjerteklaffer, inklusiv tegn på endokarditt.
CT (computer-tomografi)	Utmerket fremstilling av blodårens forløp. Mulighet for 3D bilder og sen venefase. Ulemper: Strålebelastning og bruk av kontrastmiddel.	Fortykkelse og struktur av blodåreveggen som stenose, ektasi, aneurisme, kalsinose og trombose. Begrenset vurdering av vaskulitt i blodåreveggen
MR (magnet-tomografi)	God fremstilling av blodåreforløpet. Bedre fremstilling av bløtdelsvev enn ved CT. Ikke fremstilling av kalk i blodåreveggen.	Fremstiller både tidlige tegn til vaskulitt i blodåreveggen og sene strukturelle forandringer som stenoser og aneurismer.
PET (positron-emisjon tomografi)	Dårlig fremstilling av blodårens forløp, men kombinasjon med CT (PET/CT) eller MR (PET/MR) kompenserer for dette.	Veldig sensitiv metode for fremstilling av vaskulitt i blodåreveggen.

Biopsi er sjelden aktuelt på grunn av blødningsfare. Etter ev. operasjon er histologisk materiale nyttig for å avklare årsaken til aneurismer. Ved vaskulitt forventes lymfocytinfiltrasjon og nekrose av glatt muskulatur og elastiske fibre. Enkelte tilstander (RA-vaskulitt) kjennetegnes ved granulomatøs betennelse.

Sykdommer assosiert med aneurismer

ANCA-vaskulitter (GPA, EGPA, MPA); Små og mellomstore kar i lunger, abdomen og koronar-kar

Antibiotikum: Fulorkinoloner (antibiotikum; ciprofloksasin) har vist økt risiko for at sener ryker (senerupturer). Studier tyder på også økt risiko for aortaaneurismer ([Pasternak B, 2018](#))

Arvelig aortaaneurisme; se Heritable thoracic aortic disease = HTAD nedenfor

Aterosklerose: Forårsaker hele 95% av aneurisme-tilfellene, abdominalt aortaaneurisme er typisk lokalisering, menn er mest utsatt, alder over 48 år og økende med alder, en eller flere risikofaktorer foreligger ofte. Røking, høyt [kolesterol](#), [diabetes mellitus](#) og andre



CT-angiogram viser multiple aneurismer i pulmonalarteriene (piler) hos en 18 år gammel mann med [Behcets sykdom](#). Det forelå også et Budd Chiari syndrom (venetrombose i v. hepatica). Illustrasjon: [Suresh Kanchinadham, Damodaram Potikuri, 2013. CC BY-NC-SA 3.0 DEED.](#)

risikofaktorer. Røking i over 40 år medfører odds ratio på 8 i henhold til Tromsø-undersøkelsen ([Singh, K, 2001](#)).

[Behcets sykdom](#). Aneurismer i små og store kar, kan forårsake akutte blødninger i lunger og abdomen, koronar-arterier kan angripes.

[Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#). Aortitt er en kjent mulig komplikasjon som kan utarte seg til aortaaneurisme, ofte thorakalt i ascendens.

[Brucella-infeksjon \(Maltafeber\)](#). Mykotiske (bakterielle soppformede) aneurismer, aorta, inklusiv aorta ascendens, endokarditt, smitte fra upasteuriserte melkeprodukter, påvises i blodkulturer.

[Cogans syndrom](#). Aortitt og aortaaneurismer hos noen av pasientene.

[EGPA \(Churg-Strauss vaskulitt\)](#) og [ANCA-vaskulitt](#): Små og mellomstore kar i lunger, abdomen og koronar-kar

[Ehlers-Danlos syndrom](#); Genetisk relaterte aneurismer gjelder 3-4% av befolkningen (referanse. [Yarate YA, 2015](#)). Aneurismer opptrer ofte i yngre aldersgrupper

[Fibromuskulær dysplasi](#). Dysplastisk aneurismer. med unormal vekst i arterieveggene (non-vaskulitt, non-aterosklerotisk). Oftest i nyre-arterier og carotider. Typisk blant kvinner i 40-50 års alder.

[Flow-relaterte aneurismer](#). Forårsaket av økt trykk i blodårene. Portal hypertensjon eller svangerskap (milt- og lever-arterier, mesenterica superior).

[GPA \(Wegeners granulomatose\)](#). [ANCA-vaskulitt](#). Små og mellomstore kar i lunger, abdomen og koronar-kar.

[Heritable thoracic aortic disease = HTAD](#). Genetiske thorakale aortaaneurismer forårsaket av mutasjoner som kan deles i to hovedgrupper: TGF- β vaskulopati-mutasjoner affiserer gener som koder for ulike komponenter i transforming growth factor beta (TGF- β) signaliserings kaskaden (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD2*, *SMAD3* og *SKI*). Glatt muskel kontraksjons-systemet ved spesifikke mutasjoner (*ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, and *PRKG1*) ([Milewic DM, 2003](#); [Isselbacher EM, 2016](#)). I begge gruppene ses tidlig plutselig død på grunn av aneurismer. Aorta-roten og ascendens er vanligste manifestasjoner.

[Hjerne / CNS aneurismer](#). Asymptomatiske (uten symptomer) dersom ikke ruptur med blødning (akutt hjerneslag). Se også [kapittel om cerebral iskemi](#).

[Iatrogene aneurismer](#). Forårsaket av behandlingsprosedyre. Etter arterie-punksjoner (ofte falskt aneurisme).

[IgG4 relatert sykdom](#). Periaortitt, sjelden aortitt

[Infeksjon](#): Se mykotisk aneurisme nedenfor

[Isolert aortitt](#). Begrenset til en del av arterien. Flere årsaker eller idiopatisk (uten påvisbar bakenforliggende annen sykdom).

[Kawasaki sykdom](#). Vaskulitt-sykdom hos barn. Ofte i koronararterier

[Loeys-Dietz syndrom](#). Genetisk relaterte aneurismer gjelder 3-4% av befolkningen ([Yarate YA, 2015](#)). Aneurismer opptrer ofte i yngre aldersgrupper, også blant barn.

[Lymfom](#) ([Schurman AM, 2020](#))

[MAGIC syndrom](#). Symptomer og funn som overlapper mellom [Behcets](#) og [relapsing polykondritt](#)

[Marfans syndrom](#). Genetisk relaterte aneurismer gjelder 3-4% av befolkningen ([Yarate YA, 2015](#)). Aneurismer opptrer ofte i yngre aldersgrupper.

[Medikamenter](#). [Fulorkinoloner](#) (antibiotikum; ciprofloksasin) har vist økt risiko for at sener ryker (senerupturer). Studier tyder på også økt risiko for aortaaneurismer ([Pasternak B, 2018](#))

[Mykotiske aneurismer](#). [Bakterielle infeksjoner](#) i arterier. "Sopp-lignende" form, oftest lokalisert ved forgreninger (bifurkasjoner), ofte femoral-arterier eller abdominal aorta. Rask utvikling med stor risiko for ruptur med blødning. Høy CRP. De vanligste bakterier er stafylokokker (30%), streptokokker (20%), salmonella (20%), e. coli (15%). Andre (15%) utgjøres av mykobakterier, treponema (syfilis i tertiært stadium, oftest i aortabuen 10-30 år etter primær infeksjon) Diagnosen kan sikres ved positive blodkulturer som ses i 50-85% av tilfellene ([Foote EA, 2005](#)). Antibiotika-behandling har gjort at pneumokokker, beta-hemolytiske streptokokker og hemophilus influenza er blitt sjeldne årsaker, mens stafylokokker, streptokokker og enterococcus ses blant intravenøse stoffmisbrukere. Dødelighet 23-60%.

[Non-kranial storkars-vaskulitt](#). Aneurisme-risiko som ved temporalis arteritt (se nedenfor) ([Lensen KD, 2016](#)).

[Polyarteritis Nodosa \(PAN\)](#). Aneurismer i små og mellomstore kar i nyrer og andre abdominale organarterier. Kan rupturere og medføre alvorlige blødninger. Arterie-knuter også subkutan

[Q-feber \(C.burnetti infeksjon\)](#). Etter smitte i utlandet. Aortitt og aortaaneurisme. Muskelsmerter.

[Revmatoid artritt \(RA\)](#). Aortitt er sjelden, men kan medføre aorta-aneurisme. Granulomer kan påvises ved histologi ([Kaneko S 2014](#)).

[Sarkoidose](#). Sjelden komplikasjon er aortitt.

[Segmental Arterie Mediolyse \(SAM\)](#). Dysplastiske aneurismer der blodåreveggen blir skadet av ukjent årsak. Det kan oppstå disseksjon, blødning og [iskemi](#) som utgår fra media-laget i blodåre-veggen. Diagnosen

SAM stilles på bakgrunn av sykehistorie, bildediagnostikk, vevsprøve og fravær av betennelse/inflammasjon.

[Systemisk lupus \(SLE\)](#). Sjelden: aortitt

[Takayasu arteritt](#). Aorta og tilgrensende store arterier. Oftest unge kvinner med høye inflammasjonsparametere. Stenoser og okklusjoner er mye vanligere enn aneurismeutvikling. Koronar-arterier kan angripes.

[Temporalis arteritt](#). De fleste har (asymptomatisk) vaskulitt i aorta. Koronar-arterier angripes sjeldnere. Risiko for aneurismer er ca. 10-20% fra sykdomsdebut og de første 5-7 årene, men også senere i forløpet. Aneurismer i thoracal- og abdominalaorta er funnet henholdsvis 17 og 2,4 ganger vanligere enn i befolkningen ellers ([Evans JM, 1995](#)). Lokalisering oftast i thorakal-aorta (ascendens, buen, descendens), til forskjell fra aterosklerose (abdominal aorta). Svekket arterievegg etter inflammasjon og/eller lavgradig vedvarende inflammasjon av betydning ([Maleszewski JJ, 2017](#)). For ikke å overse aneurismer, kan CT-undersøkelse av aorta gjøres tidlig i sykdomsforløpet og senere med 2-3 års mellomrom over 5 – 7 år. Aortaaneurisme ved temporalis arteritt medfører 3,4 ganger økt mortalitet ([Kermani TA, 2013](#)).

[Traumatiske aneurismer](#). Forårsaket av skade. Ofte falske aneurismer med spaltning / disseksjon av blodåreveggen.

Behandling

[Blodtrykk](#). Medikamentell behandling ved aneurismer inkluderer optimal blodtrykkskontroll (systolisk blodtrykk maksimalt 105-120). Beta-blokkere kan redusere vekst av aneurisme.

[Observasjon](#). Hvis økende diameter vurderes for operasjon (se nedenfor). Blødning fra aneurisme vurderes for umiddelbar operasjon.

[Indikasjoner for operasjon](#): økende smerter, iskemi. De fleste thorakale aneurismer er asymptomatiske før truende blødning.

Kirurgisk behandling (kar-/thoraks-kirurg)

Diameter (i diastole) på 5-6 cm eller mer for aorta ascendens og 6-7 cm i descendens eller diameter > 2 x normalt for små pasienter som er små av vekst eller 0,5cm eller mer økt diameter i løpet av 6 måneder. Aorta-størrelse-indeks: Diameter/kroppsoverflate (m²) overstiger 4,5 for aorta ascendens. Aorta ascendens som er >4,5cm etter aortaklaffkirurgi.

[Svangerskap](#). Ved svangerskapsønske og utvidet (ektatisk) aorta ascendens anbefales operasjon i forkant dersom diameter er 4-4,5 cm eller mer ([Hiatzka LE, AccF/AHA Guidelines, Circulation 2010](#); [Regitz-Zagrosek V European Guidelines, Euro Heart J 2011](#))

Karkirurgiske / thoraks-kirurgiske avdelinger har retningslinjer for operasjonsindikasjoner.

Disseksjon. Aortadisseksjon og aneurismer har økt forekomst ved temporalis arteritt og ved non-kranial storkars-vaskulitt (oftest i bryst-aorta / thorakalt) og forekommer til dels uten samtidig aneurismer).

Oppfølging av aneurismer

CT- eller MR-undersøkelser bør initialt gjentas hver 6. måned dersom utvidelse forventes. Hvis ingen aneurismevekst, kan intervallene utvides til årlig kontroll eller mer. Temporalis arteritt eller non-kranial storkars-vaskulitt vurderes for optimal medikamentell behandling og følges med kontroller med CT aorta hver 2-3 år noen ganger.

Litteratur

- [Shchetynska-Marinova T, 2021](#)
- [AccF/AHA Guidelines, Circulation 2010; AccF/AHA Guidelines, Circulation 2010 \(Thorakale aneurismer\)](#)
- [Regitz-Zagrosek V European Guidelines, Euro Heart J 2011](#) (svangerskap)
- [Milewicz DM, 2017 \(arvelige aneurismer i brystpulsåren, thorakal aorta\)](#)
- [Vikse J, 2019 \(Aneurismer i koronararterier\)](#)
- [Kaneko S, 2014 \(Revmatoid artritt\)](#)

81.

ARTERITIS TEMPORALIS (AT) / TEMPORALIS ARTERITT / KJEMPECELLEARTERITT (GCA) OG EKSTRAKRANIAL/NON-KRANIAL STORKARSVASKULITT (REV 034)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på temporalis arteritt og ekstrakranial storkarsvaskulitt

Alle er over 50 år, de fleste også over 65 års alder.

Tydelig forhøyet CRP og SR

Tinning-hodepine er ikke alltid til stede, selv om temporal arterien er affisert.

Non-kranial storkarsvaskulitt kjennetegnes ved noe lavere alder, flere kvinner, diffuse eller ingen åpenbare vaskulitt-symptomer ("silent vasculitis") og lengre latenstid før diagnose enn ved arteritis temporalis.

Polymyalgia revmatika kan forekomme samtidig både med og uten temporalarterie-affeksjon.

Ultralyd, CT eller PET/CT viser ev tegn på vaskulitt i store arterier.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for kjempecelle arteritt (arteritis temporalis, temporalis arteritt).

Diagnosekoder ICD-10: [M31.6](#) (uten polymyalgia), [M31.5](#) med polymyalgia. [M31.9](#) Uspesifisert nekrotiserende vaskulitt

Prosedyrer: EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen er basert på

- Alder 50år eller eldre ved symptomdebut (sjelden før 60 års alder).
- Generell sykdomsfølelse, nattesvette, feber, vekttap (antall kg over bestemt tidsrom).
- Nyoppstått ensidig eller bilateral hodepine hodepine.
- Lokal ømhet, pulsreduksjon og promenerende a. temporalis uni- eller bilateralt over en av hodets overfladiske arterier, særlig a. temporalis indikerer arteritis temporalis.
- Synsforstyrrelser (plutselig flimmet-syn, diplopi, redusert synsfelt). Øyelege-vurdering.
- Polymyalgia revmatika hos 40% (morgenstivhet i skuldre/nakke)
- Tygge-klaudikasjon

[Arteritis temporalis \(AT\) / temporal arteritis](#) er en [vaskulitt-sykdom](#) som angriper personer over 50 års alder. Sykdommen kjennetegnes av inflammasjon i kraniale arterier, særlig i tinninger (temporalis-arteriene) og bakhodet (occipitalis-arteriene). Blodforsyning til øyne (risiko for blindhet), kjeve-muskler (tyggeklaudikasjon) og skalpen (skalpsmerter/nekrose) kan påvirkes. Temporalis arteritt angriper også store arterier (storkarsvaskulitt) som aorta, a. carotis, a. subclavia og a. brachialis i opp til 100% av pasientene basert på funn ved [PET/CT](#) og ved autopsier ([Gribbons KB, 2020](#)). Nær halvparten av pasientene får også raskt innsettende muskelsmerter i form av [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) ([Pugh D, 2022](#)).

[Ekstrakranial \(non-kranial\) storkarsvaskulitt](#) ligner arteritis temporalis, men kraniale arterier angripes ikke (vennligst se mer nedenfor), noe som gjør den vanskeligere å gjenkjenne. Typisk er systemisk inflammasjon hos eldre personer, men uten spesifikke organfunn (“silent vasculitis”). Ekstrakranial storkarsvaskulitt bør således mistenkes blant eldre med uklart forhøyede inflammasjonsparametere kombinert med enten uspesifikke symptomer eller tegn på perifer arteriell sykdom som ikke skyldes [aterosklerose](#) ([Lensen KDF, 2016](#)).

[Juvenil arteritis temporalis](#) er en sjelden annen sykdom som medfører fortykket arteria temporalis hos unge personer ([Kolman OK, 2009](#)). Vennligst se mer under “Spesielle sykdomsgrupper” nedenfor.

Både klassisk temporalis arteritt og ekstrakranial storkarsvaskulitt kalles kjempecelle-arteritt (engelsk: giant cell arteritis, GCA), fordi en histologisk kan finne kjempeceller ved histologisk undersøkelse. Sykdommene [klassifiseres](#)

blant vaskulitter i store kar (storkarsvaskulitt) sammen med [Takayasu arteritt](#), [Cogans syndrom](#) og isolert aortitt.

Historikk

Muligens er den første dokumentasjonen av arteritis temporalis (AT) og [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#) å finne i [Jan van Eycks](#) (1385-1440) maleri "[The Holy Virgin with Canon van der Paele](#)" (1436, Brugge Gemeenter museum), hvor venstre temporalarterie prominerer betydelig (vennligst se illustrasjonen nedenfor). Etter sigende skulle han også ha hatt vansker med å forrette morgengudstjenesten på grunn av generell stivhet og nedsatt allmenntilstand. [Sir Jonathan Hutchinson](#) (1828-1913) (London) beskrev AT i 1890 ("thrombotic arteritis of the aged") ([Pearce JM, 1994](#)). De histologiske forandringene ble beskrevet av [Bayard T. Horton](#) (1895-1980) ved Mayo klinikken 7. desember 1932 ([Horton BT, 1946](#)). Insidensen av temporalis arteritt i Norge ble første gang estimert i Aust-Agder ([Gran JT, 1997](#)).

Epidemiologi

Årlig insidens av AT per 100.000 innbyggere 50 år eller eldre varierer fra 5,1-33,6. I Norge er den beregnet til 20,7-29/100.000 i aldersgruppen 50 år og eldre og 8-9/100.000 i hele befolkningen ([Gran JT, 1997](#); [Skaug HK, 2023](#)). Forekomst av ekstrakranial manifestasjon ved arteritis temporalis var tidligere estimert til 3-15% ([Klein RG 1975](#)), men en autopsistudie påviste hele 92% ([Östberg G, 1973](#)). Med nyere bildediagnostiske metoder som omfatter [PET/CT](#) er det funnet at opp til 83% med AT har ekstrakranial storkarsvaskulitt ([Blockmans D, 2006](#)). Sykdommen er mye vanligere blant etnisk skandinaviere enn personer av Sør-Europeisk, Asiatisk eller Afrikansk opphav ([Watts RA, 2022](#)).

Ekstrakranial storkarsvaskulitt. Det er ikke gjort epidemiologiske studier på uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt, men forekomsten kan være høyere enn for arteritis temporalis ([Lensen KDE, 2016](#)).

(iskemisk smerte under tygging), øm hodebunn (skalpømhets), kjevesperre, hørselstap, vertigo.

- Forhøyet CRP og/eller SR (maksimale og aktuelle verdier)
- Ultralyd av arterier (a. temporalis, a. axillaris) som viser "halo"
- PET/CT suspekt på vaskulitt i store kar
- Arteriebiopsi med transmural inflammasjon eller kjempeceller, andre histologiske funn
- TIA eller slag i sykdomsforløpet
- Aortaaneurisme i forløpet

Tidspunkt for sykdomsdebut og debutsymptom

Behandling med kortikosteroider (doser), ev. DMARDs og biologiske legemidler.

Årsak til konsultasjonen

Etiologi

Sykdomsårsaken ved arteritis temporalis er ikke avklart. Genetiske forhold spiller en rolle. Single nukleotid polymorfisme (SNPs) i HLA klasse II gen-regioner og særlig i området mellom HLA-DRA og HLADRB1 er assosiert med arteritis temporalis ([Carmona FD, 2015](#)). Risiko for arteritis temporalis blant første grad slekt er noe økt (SIR 2,14). Der et også funnet noe økt forekomst av andre [autoimmune sykdommer](#) blant 1. grads slekt ([PMR](#), primær biliær kolangitt, [psoriasis](#), [RA](#), [Sjøgrens](#)) ([Thomsen H, 2020](#)). Til forskjell fra mange livsstilssykdommer er det funnet at temporalis arteritt er assosiert med lav glukose, lave triglyserider, lav kolesterol og lav [BMI](#) ([Jacobsson K, 2015](#)). Juvenil arteritis temporalis har en annen etiologi og patogenese ([Pipinos II, 2006](#)).

Patogenese

[Temporalis arteritt](#) er en autoimmun sykdom i medium- og store arterier. Den kjennetegnes ved granulomatøs inflammasjon i alle tre lag av arterieveggene, noe som resulterer i stenoser, okklusjoner, disseksjoner og [aneurismer](#).

Immunforsvarets rolle:

Utviklingen av AT er en gradvis prosess som starter med asymptomatiske forandringer i immunforsvaret. Over tid kan dette føre til ukontrollert aktivitet i [det inate immunsystemet \(autoinflammasjon\)](#) med akutt faserespons og ekstravaskulære manifestasjoner. Senere kan toleransen mot eget vev brytes ned, og det adaptive immunsystemet forårsaker progressiv betennelse i arteriene. ([Weyand CM, 2023](#)).

Inflammasjonens lokalisering:

Den transmural inflammasjonen forekommer hyppigst i grener av arteria carotis externa, spesielt i a. temporalis superficialis. Arteria vertebralis angripes også, hovedsakelig ekstrakranielt, og inflammasjonen strekker seg aldri mer enn 5 mm. forbi penetrasjonen av dura. Arteria carotis interna affiseres også bare utenfor dura, men sjeldnere enn a. vertebralis. Disse funnene tyder på at lamina elastica, en del av arterieveggen, spiller en sentral rolle. Når arteria vertebralis for eksempel passerer gjennom dura, reduseres den totale mengden elastiske fibre betydelig. Lamina elastica externa, som ligger mellom adventitia og media, kan ikke lenger gjenfinnes.

Mulige årsaker:

Soleksposisjon og aldersforandringer er mulige årsaksfaktorer til AT. Under [inflammasjonen](#) øker produksjonen av IL-12, IL-23, IL-6 og INF- γ , som tiltrekker makrofager fra benmargen. TNF, PDGF og VEGF produseres også. T-celler aktiverer dendrittiske celler som skiller ut kemokiner (CCL 18, 19, 20, 21), IL-6 og IL-18. IL-32 uttrykkes også sterkt i arteriene ved TA ([Gran JT, 2002](#)). Akutt faserespons skjer i lever og fører til høy CRP og SR.

Kjempeceller:

Kjempeceller er flerkjernede makrofager av typen klassisk aktiverte [makrofager](#) og Langerhans kjempeceller. Selv om betegnelsen “kjempecelleartritt” brukes om arteritis temporalis, er disse kjempecellene ikke unike for tilstanden. De kan påvises ved blant annet [Takayasu arteritt](#), [granulomatose med polyangiitt \(GPA/Wegeners\)](#), fremmedlegemer, [sarkoidose](#), [infeksjoner](#) og i lungevev ved COVID-19 infeksjon ([Tian S, 2020](#); [Bajocchi, 2018](#)).

Ekstrakranial storkarsvaskulitt:

Patogenese og histopatologi ved uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt er ikke godt undersøkt, men antas å være lik den ved arteritis temporalis ([Lensen KDF, 2016](#)). Årsaken til at kraniale arterier ikke angripes er ukjent.

Symptomer

Klassisk arteritis temporalis

Ved klassisk arteritis temporalis er en gradvis eller akutt utvikling av smerter i hodet kombinert med allmennsymptomer typisk. Symptomene ved klassisk arteritis temporalis forårsakes av vaskulær iskemi, ofte kombinert med tegn på cytokin-mediert [inflammasjon](#). Symptomene kan omfatte hodepine, kjeve-klaudikasjon, transistent synstap, skalpømheter og klaukasjon i ekstremitetene. Ubehandlet er det økt risiko for permanent synstap og slag. Andre mulige komplikasjoner er aortaaneurisme, disseksjon og ruptur ([Prior JA, 2017](#)).

Allmennsymptomer omfatter ny [utmattelse](#), nattesvette, lavgradig feber, nedsatt appetitt og vekttap. Feber observeres i opp til 40% av tilfellene. Symptomet utgjør 15% av tilstander som utredes for med [feber av ukjent årsak](#) blant personer >65 år ([Smetana GW, 2002](#); [Myklebust G, 1996](#)).

Aortaaneurisme: Forekomsten av aortaaneurisme ved diagnose av biopsiverifisert arteritis temporalis er beregnet til ca. 8% totalt og 10% etter 5 års sykdomsforløp ([Koster MJ, 2021](#)). Omtrent 80% av aneurismene er thorakale og 20% abdominale. Aneurismeutvikling synes ikke å være korrelert til klinisk sykdomsaktivitet, da manifestasjonene kan oppstå ved medikamentelt godt kontrollert sykdom, selv etter inntrådt remisjon og



[The Holy Virgin with Canon](#) van der Paele av [Jan van Eyck](#). Legg merke til fortykkelsen i venstre arteria temporalis.

seponering av kortikosteroider. Årsaken til aneurismene antas å være følger av inflammatoriske skader på media, intima og lamina elastica interna i blodåreveggene under det høye trykket som arterievegger utsettes for. Imidlertid kan også kronisk subklinisk inflammasjon kan være av betydning. I den sammenheng viste en biopsistudie av a. temporalis at 50% hadde inflammatoriske forandringer i a. temporalis etter ett år, til tross for full-dose kortikosteroid-behandling ([Malszewski JJ, 2017](#)).

Audiovestibulære manifestasjoner (sjelden): Hørselstap, tinnitus, vertigo, spontan nystagmus, øresmerter ses ved arteritis temporalis, men forventes ikke ved utelukkende ekstrakranial sykdom ([Amor-Dorado JC, 2003](#)).

Hals og svelg. Opp til 10% merker irritert, tørt svelg med heshet, tørrhøste eller noe ekspektorat. Up to 10% of patients with GCA experience dry or a productive cough (w or without sputum), sore throat, or hoarseness of voice. Årsaken antas å være iskemi i pharynx ([Ameer RA, 2023](#)).

Hjerteinfarkt kan ses hyppigere etter diagnostisert arteritis temporalis eller **polymyalgia revmatika**, særlig blant menn med hypertensjon ([Uddhammar A, 2002](#); [Pujades-Rodrigues M, 2020](#)). Omtrent halvparten skjer innen tre måneder før eller etter debut eller residiv av arteritis temporalis. Årsakene er til dels ruptur av plakk relatert til eksaserbasjon av aterosklerose vaskulopati (type 1). Imidlertid ses også arteritt i koronarkar (type2) uten plakk.

Hodesmertene er nye og lokaliseres temporalt, sjeldnere frontalt, oksipitalt eller er generalisert. Noen opplever nummenhet og smerte i hele skalpen ved arteritis temporalis. Symptomene forventes å gå tilbake innen ca. tre dager på behandling med en høy dose kortikosteroider (prednisolon 60mg/dag eller metylprednisolon/SoluMedrol) ([Mollan SP, 2020](#)).

Kjeve-klaukasjon er smerte som oppstår under tygging og må skilles fra kjeveleddsmerter. Smerter relatert til kjeveområdet skyldes affeksjon av arteriegrener utgående fra a. carotis externa. Foruten klassisk kjeveklaukasjon gir dette redusert gapeevne, smerter i a. maxillaris gebetet, sår hals, dysfagi og ubehag ved tale. Symptomene forventes ikke ved utelukkende ekstrakranial sykdom ([Lim J, 2024](#)).

Klaukasjon i ekstremiteter er uvanlig. Affeksjon av store arterier fører sjelden til alvorlige stenoser og okklusjoner, men påvises radiografisk (CT, MR, ultralyd) eller scintigrafisk (**PET/CT**). Differensialdiagnostisk bør en tenke på **Takayusus arteritt**, aterosklerose, tromboembolier eller disseksjon. Klinisk iskemi eller **nekroser** i ekstremiteter er uvanlig, men utelukker ikke diagnosen ([Almeida-Morais L, 2016](#); [Watts RA, 1989](#)).

Orale manifestasjoner: Trismus (Kjevesperre), svelgsmerte, dysfagi, hoste og sår hals, heshet, dysartri, nummenhet i kinn, glossitt, makroglossi, leppe og tungenekrose, smerte i tennene, hevelser i hode, nakke og ansikt kan forekomme ved arteritis temporalis. Ved de orale manifestasjoner må vanligere årsaker til sår vurderes differensialdiagnostisk. Disse omfatter karsinom, emboli, rusmidler, resultat av strålebehandling, kjemoterapi, syfilis og tuberkulose ([Chehem FCD, 2024](#)).



Mann, 85 år med en sjelden manifestasjon: Tungenekrose ved biopsi og ultralyd-verifisert temporalis arteritt. Andre debutsymptomer var hodepine, kjevesmerter og forbigående synstap. SR 120, CRP 172. Illustrasjon (tungenekrose) [de Siqueira Sobrinho RAB, Case rep, 2017. CC BY 4.0](#).

Perifer artritt forekommer nesten ikke ved arteritis temporalis og omtrent aldri ved diagnose-tidspunkt. Artritt er uvanlig også ved annen storkarsvaskulitt. Imidlertid kan revmatoid artritt, polymyalgia revmatika og arteritis temporalis ha delvis overlappende symptomer ved debut eller oppstå omtrent samtidig/koeksistere ([Korkmaz C, 2017](#)).

Polymyalgia revmatika (PMR) forekommer hos ca. 40% og kan debutere før, etter eller samtidig med arteritis temporalis eller uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt ([Korkmaz C, 2017](#)).

Sentralnervesystemet ved arteritis temporalis: Hyppigheten av apopleksi ved arteritis temporalis er sannsynligvis noe økt (3%) de første 4 uker av sykdomsforløpet. Slag i tidlig sykdomsstadium, men ofte etter påbegynt behandling (første 4 uker), utgår oftest fra arteria vertebralis gebetet, mens senere er arteria carotis-området av større betydning ([Gonzalez-Gay, 2009](#)) Det foreligger kasuistiske meddelelser om ataksi, lateralt medulla syndrom, hemianopsi, demens og hørselstap. Ved angrep av a. facialis/lingualis kan døvhets, tinnitus, smakstap, kjeve-klaudikasjon og tungegangren utvikles ([Bonnan C, 2023](#)). Insidensen av slag ved temporalis arteritt etter 50 års alder er estimert til 0,76/100.000 ([Samson M, 2015](#)).

Skalpnekrose kan utvikles lokalt over den affiserte arterien. Slike pasienter har ofte alvorlig arteritis temporalis, selv om hudlesjonen per se vanligvis heles fullstendig ([Gran JT, Irgens K. 2007](#)).

Slag. Vennligst se "Sentralnervesystemet" ovenfor.

Synsforstyrrelser eller blindhet utvikles hos 6-20 % av pasientene med arteritis temporalis. De fleste rammes før behandlingsstart, men synstap kan oppstå også ut i sykdomsforløpet. Den hyppigste årsaken til synstap er anterior iskemisk optikusnevritt på grunn av vaskulitt i de bakre ciliar-arteriene (a. ciliares posteriores). Mer sjeldent er iskemisk retrobulbær nevritt og okklusjon av a. centralis. Synsforstyrrelsene kan opptre som visuelle hallusinasjoner hos ellers psykisk normale personer (Charles-Bonnets syndrom). Ved diplopi foreligger ofte samtidige okulære iskemiske forandringer. Ved synstap på ett øye er det overhengende fare (25-50%) for blindhet på det andre øyet dersom behandling ikke iverksettes. Tidlig diagnose og behandling er viktig for å redusere risiko for blindhet. Samarbeid med øyelege/øyeavdeling kan derfor være essensielt. Sjeldne **orbitale manifestasjoner:** Øyesmerter, chemose («Rødt øye»), episkleritt, ptose, ødem av øyelokk, exophthalmus (proptose), oftalmoplegi, abducens parese (6. hjernenerve), oculomotorius parese

(3. hjernenerve). Okulære manifestasjoner forventes ikke ved uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt, men amaurosis fugax og andre synsforstyrrelser som følge av iskemi i arteria vertebralis gebetet forekommer ved begge tilstander (vennligst se sentralnervesystemet ovenfor) ([Gonzalez-Gay MA, 2000](#)).

Vaskulitt i ekstremitetene: Ekstrakraniale store arterier angripes hos opp til 100% av pasientene som også har biopsiverifisert vaskulitt i a. temporalis. Ved angiografi påvises 20-67% av disse, ved ¹⁸FDG [PET/CT](#) 83% og ved biopsi kan vaskulitt ses hos alle ([Östberg G, 1973](#); [Gribbons KB, 2020](#)). Særlig affiseres aorta og de nærmeste grenene, inklusive a. carotis, a. subclavia og a. brachialis.

Øyet. Venntligst se synsforstyrrelser ovenfor.

Differensialdiagnoser ved akutt hodepine

[Subaraknoidal blødning](#) (nakkestivhet), [apopleksi \(blødning/infarkt\)](#), [sinusvene-trombose](#) (utredning: CT med venefase), pseudotumor cerebri (stasepapille), meningitt / encefalitt / sinusitt, tumor cerebri, cerebral abscess arterie-disseksjon.

Ekstrakranial/non-kranial storkarsvaskulitt

Med sensitiv bildediagnostikk har en som i autopsistudier, sett at vaskulitt i aorta og tilgrensende store kar er en manifestasjon ved arteritis temporalis, men også uten at temporalarteriene er affiserte ([Bossert M, 2011](#); [Lensen KDF, 2016](#)). Det er imidlertid ikke klarlagt om slik ekstrakranial/non-kranial vaskulitt i store arterier er en egen sykdom eller en undergruppe av arteritis temporalis.

Allmenntilstanden er ved ekstrakranial/non-kranial vaskulitt påvirket i form av [utmattelse](#), redusert appetitt, vekttap, nattesvette, slik som som ved klassisk arteritis temporalis. [Polymyalgia revmatika](#) kan ses også ved denne tilstanden og noen utvikler [aorta-aneurisme](#) (oftest thorakalt). Symptomene er lite karakteristiske og forsinker ofte diagnosen, selv om blodprøver indikerer inflammasjon. Risikoen for synstap er liten.

Synstap er uvanlig. Pasientene har ikke tinning-smerter eller kjeve-klaudikasjon og øye-symptomer er uvanlig. Få har symptomer direkte relatert til organ-affeksjonen i arteriene ("silent vasculitis"). Alderen er gjennomsnittlig noe lavere ved debut sammenlignet med ved temporalis-biopsi positive (AT) tilfeller. Diagnostisk forsinkelse er større enn ved klassisk arteritis temporalis ([Skaug HK, 2023](#); [Lensen KDF, 2016](#)).

Undersøkelser

Diagnostiseringen omfatter anamnese, klinisk undersøkelse, laboratorieprøver, bildediagnostikk, biopsi og i noen tilfeller også øyelegeundersøkelse.

Anamnesen kartlegger aktuelle symptomer (se ovenfor) hos personer i aktuell aldersgruppe (over 50 år). Spesielt etterspørres generell sykdomsfølelse som nattesvette og vekttap, ny polymyalgi, ny hodepine, lokal ømhet i tinning, nye synsforstyrrelser, klaudikasjon under tygging (kjeve-klaukasjon), skalpømhet, sår hals og ny heshet, og blodprøver som viser høy CRP og/ eller blodsenkning (SR),

Klinisk undersøkelse. I tillegg til en generell status, er det aktuelt å palpere arteria temporalis som kan fremstå som distinkt øm og fortykket i forløpet ved kranial manifestasjon. Ved symptomer palperes også occipital-arterier og skalpen. Ekstrakranial manifestasjon er klinisk sjelden påvisbar, men en bør palpere perifer puls ved håndledd (a. radialis), på føttene (a. dorsalis pedis eller a. tibialis posterior) og på halsen (a. carotis), fordi stenoser og tegn på redusert blodsirkulasjon forekommer i enkelte tilfeller og tilstanden bør avgrenses fra [Takayasu arteritt](#) som typisk forårsaker stenoser og okklusjoner. Ved auskultasjon undersøkes systematisk for stenoseulyder fra arteriastenoser over precordiet, hals, lysker og abdomen. Blodtrykk måles på begge overarmer (asymmetrisk affeksjon i subclavia/ brachialis-arterier).

Laboratorieprøver. Rutineundersøkelse omfatter **CRP** som viktigste serologiske indikator på inflammasjon. **Senkningsreaksjon (SR)** er også en god parameter. Supplerende prøver kan omfatte Hb, leukocytter med differensialtelling, elektrolytter, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, kreatin kinase (CK), glukose, HbA1c og urin-stiks. Differensialdiagnostisk kan antistoff som anti-CCP, ANA og ANCA være aktuelt. -En forventer høye inflammasjonsparametere, hvorav CRP er mer spesifikk enn SR. Ved ubehandlet arteritis temporalis er både SR og CRP forhøyet hos over 95%. Tresifrede verdier er ikke uvanlig, særlig hvis sykdommen har vært udiagnostisert og ubehandlet over tid. I alt er det funnet at 90% av pasientene har SR >50mm/t, 10% har SR < 50mm/t og 3,6% har SR under 30 mm/t ([Kermani TA, 2012](#)). Initialt kan ca. 10% ha normal CRP eller SR, men de fleste utvikler deretter forhøyede verdier. Normale verdier for både SR og CRP sees hos kun 4% av pasientene ([Kermani TA, 2012](#)). Hvis normal CRP, men høy SR bør en differensialdiagnostisk vurdere paraproteinemi med høy IgG eller IgM eller annen blodsykdom. Det finnes ingen spesifikke tester for arteritis temporalis eller andre typer storkarsvaskulitt. [Leukocytose](#) sees hos omkring 1/3 (og etter påbegynt steroid-behandling). [Trombocytose](#) hos 1/3. Tilsvarende forventes ved utelukkende ekstrakranial manifestasjon. Laboratorieprøver for differensialdiagnostikk kan omfatte: Leukocytter med differensialtelling, trombocytter, blodutstryk ([leukemi](#)), CK ([polymyositt/dermatomyositt](#)), TSH, thyroidea-antistoffer ([hypotyreose](#)/thyroiditt) og serumelektroforese.

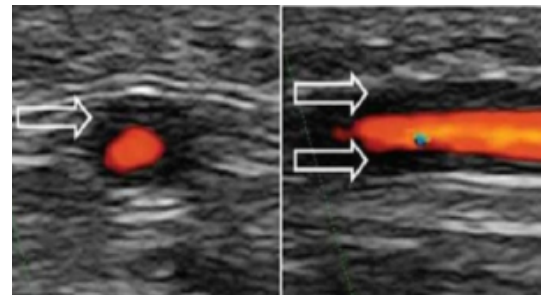
-Immunologiske undersøkelser. Det forventes ikke utslag i [immunologiske tester](#). [ANCA](#) kan være aktuell for å utelukke [ANCA-vaskulitt](#) som differensialdiagnose.

Øyelege. Ved synsforstyrrelser suppleres med snarlig øyelege-undersøkelse. Fundoskopi kan initialt avdekke

avblekning og ødem på synsnervepapillen, eventuelt også atrofi. Supplerende bildediagnostikk kan bidra til å sikre diagnosen (se nedenfor) ([Heron E, 2022](#)).

Bilediagnostikk

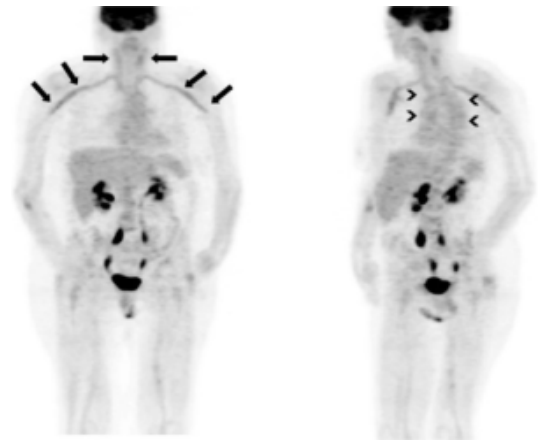
–[Ultralyddiagnostikk \(UL\)](#) anbefales som førstelinje bildediagnostikk. Temporalis arteriene undersøkes initialt, helst suppleres med ultralyd av axillaris-arterier ([Bosch P, 2023](#); [Dejaco C, 2023](#)), også fordi 40% av pasientene ikke har a. temporalis-manifestasjoner (ekstra-kranial /non-kranial vaskulitt). Undersøkelsen tar 15-20 minutter. Moderne utstyr gir en oppløsning på 0,1 mm. i områder innen 1 cm fra hudens overflate. A. temporalis communis undersøkes sammen med arteriens frontale og parietale grener. Disse vurderes i både longitudinal og transvers plan på begge sider av hodet. Arteria axillaris lar seg undersøke fra aksillene. Sensitivitet og spesifisitet er estimert til hhv 77% og 96% for ultralyd av a. temporalis sammenlignet med klinisk diagnose ([Schmidt WA, 2018](#)). Ultralyd gjør at en kan undersøke hele temporalis-arterienes lengde uten invasiv diagnostikk ved arteritis temporalis. Også axillaris-arteriene er aktuell å undersøke. Ultralydapparater er tilgjengelige på alle revmatologiske og radiologiske avdelinger og brukes regelmessig i diagnostikken. Dersom en bilateralt finner typiske arteritt-tegn er spesifisiteten nær 100%, men undersøkelsen har lav sensitivitet (43% i en metaanalyse ([Arida A, 2010](#)), slik at en del tilfeller kan overses. Særlig kan små forandringer i vasa vasorum i tidlig sykdomsfase overses ([Restuccia G, 2012](#)). Bruk av UL av arteria temporalis kan uansett bedre treffsikkerheten ved biopsi. Særlig vil funn av ødem rundt arterien («halo») lokalisere områder med aktiv inflammasjon. Forutgående kortikosteroidbehandling reduserer imidlertid undersøkelsens sensitivitet ([Pinnell J, 2023](#)), og haloen forsvinner som regel etter 2-3 ukers steroidbehandling ([Gran JT, 2005](#)) og . Ved ekstrakranial manifestasjon kan vaskulitt-tegn vises i store arterier som a. axillaris, carotis og vertebralis. Sist nevnte er av størst betydning når det gjelder risiko for slag relatert til sykdommen. Det er utviklet et OMERACT skåringssystem for vurdering av temporalis arteritt ([Dejaco C, 2022](#)). Vennligst se også [eget kapittel om ultralyd-undersøkelser ved vaskulitt](#).



Ultralyd: Temporalis arteritt. Typisk “halotegn” både i transversale og longitudinale snitt som uttrykk for ødem i karveggen ved aktiv vaskulitt. Illustrasjon ovenfor: [Cristaudo, AT, 2016, CC BY-ND 4.0](#).

–[Computertomografi \(CT\) av aorta](#) kan gjøres som del av utredningen for å utelukke tidlige tegn til aneurisme eller disseksjon. En vil da også ha et utgangspunkt for senere kontroll-undersøkelser. Ikke sjelden er fortykket karvegg i aorta og tilgrensende kar på CT inngangsporten til storkarsvaskulitt diagnosen. Veggfortykkelse over 2,2mm kan indikere vaskulitt ([Berthod PE, 2018](#)). For å utelukke [aneurismeutvikling](#) i forløpet og etter seponering av behandling er det aktuelt å gjøre CT aorta eller ekkokardiografi og CT abdomen. Undersøkelsene kan gjentas hvert annet år i 6 år eller lenger. Dette gjelder både ved klassisk arteritis temporalis og ekstrakranial storkarsvaskulitt. Arteriestenoser og okklusjon i store kar forekommer, men er sjelden og ikke så vanlig som ved [Takayasu arteritt](#).

[PET/CT](#) brukes i økende grad for å kartlegge sykdomsutbredelsen ([Dejaco C, 2023](#)). Undersøkelsen kan påvise utbredelse av aktiv vaskulitt i store- og mellomstore arterier, fortrinnsvis før behandling med [kortikosteroider](#) er påbegynt eller at prednisolon dosen er under 10-15mg/dag. Tidligere autopsistudier ([Östberg G, 1973](#)) og nyere bruk av PET/CT har vist høy forekomst utbredt arteritt i store arterier ved temporalis arteritt. Særlig affiseres aorta og de nærmeste grenene, inklusive arterier i ekstremitetene. En tidlig PET/CT studie viste at 74% hadde arteritt i subclavia arterier og 51% i thorakal aorta. Med nyere og mer sensitiv teknologi er en enda større andel (83%) med vaskulitt i store, ekstrakraniale kar påvist. Kontroll av PET/CT funn senere i behandlingsforløpet er mindre nyttig og anbefales sjelden ([Blockmans D, 2006](#)). PET/CT egner seg således godt til diagnostikk av ekstrakraniale vaskulitt-manifestasjoner. Med god teknikk fremstilles også arteria temporalis ([Nienhuis PH, 2020](#)). Opptak i a. femoralis er ikke uvanlig, men skyldes ofte samtidig forekomst av aterosklerose og ikke nødvendigvis vaskulitt. Bruk av PET/CT begrenses av tilgjengelighet og kostnader ([Dejaco C, 2023](#)).



Non-kranial temporalis arteritt. [PET/CT](#) hos en 58 år gammel kaukasisk kvinne med nattesvette, subfebril-feber, CRP >200, SR > 100. PET/CT viser vaskulitt også i store arterier (carotis, subclavia og aorta-buen). Illustrasjon: [Brückner M, Bettenworth D, Hengst K, Weckesser M, Willeke P, Heidemann J – Journal of medical case reports \(2014\). CC BY 4.0](#)

[Fluorescein angiografi](#), [indocyanin angiografi](#), [OCTA](#). De mest aktuelle metodene for å diagnostisere iskemi i øyet utenfor papillo-macula-områdene er intravenøs fluorescein angiografi, indocyanin angiografi eller optical coherence tomography angiography (OCTA) ([Casella AMB, 2022](#)).

Biopsi

Biopsi av arteria temporalis sikrer diagnosen og bør tilstrebes. Unntak er der diagnosen er sikker på bakgrunn av typisk anamnese, klinisk undersøkelse og bildediagnostikk ultralyd, gjort av en erfaren undersøker eller PET/CT eller MR utført med optimal teknikk ([Dejaco C, 2023](#)). Til tross for behandling med kortikosteroider over et par uke, forventes aktuelle histologiske funn. Generelt har bare 5-10% har negativ histologi. Selv om ultralyd av temporalis-arteriene kan gi sterk mistanke om temporalis arteritt, gjøres vanligvis også biopsi for å sikre diagnosen. Dette fordi sensitiviteten (sikre diagnosen) er lav ved ultralyd alene ([Arida A, 2010](#)). Ved negativt funn og klar mistanke kan man be om ytterligere snitt av det allerede biopserte karet. Viser de nye snittene også normale funn og mistanken om arteritis temporalis fremdeles er til stede, har det vært vanlig å anbefale ny biopsi fra motsatt side. Imidlertid er sjansen for å påvise patologiske forandringer ved ny biopsi etter en forutgående negativ biopsi liten (<10%). Ideelt bør biopsien ha en lengde på tre centimeter. Dette fordi sykdommen har en segmental og ikke kontinuerlig utbredelse. I praksis er korte biopsier vanlig. En bør da være klar over at biopsi med lengde < 1cm, ikke med tilstrekkelig sikkerhet kan utelukke diagnosen. Ved fravær av symptomer, men påvist ekstra-kranial manifestasjon er biopsi positiv hoc ca. 50% ([Amer MA, 2021](#)). Ekstrakranial manifestasjon egner seg ikke for utredning

med biopsi, utenom ved operative prosedyrer på annen indikasjon ([aneurisme, disseksjon](#)). -[Kortikosteroider](#). Allerede igangsatt behandling med kortikosteroider reduserer ikke nevneverdig sjansen for å påvise patologiske forandringer ved behandling over kort tid. Etter under to uker fra behandlingsstart gjenfinnes vaskulitt hos 78%, etter 2-4 uker hos 65% og etter mer enn 4 uker hos 40% ([Narvaez J, 2007](#)). -[Histologi](#). Typiske biopsi-funn ved temporalis-biopsi er en blandet infiltrasjon i karveggen av mange typer inflammatoriske celler slik som epiteloider celler, lymfocytter, neutrofile, eosinofile og fibroblaster. Ofte er også lamina elastica interna skadet. Kjempeceller ses hos ca. 50% ([Stacy RC, 2011](#)). Med sikkert patologisk funn ved arteritis temporalis kreves transmural infiltrasjon av betennelsesceller og kjempeceller. Med sannsynlig patologisk funn kreves minimum transmural inflammasjon. Inflammasjon i a. temporalis er ikke helt spesifikk for arteritis temporalis og er også beskrevet ved [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), [granulomatose med polyangiitt \(GPA, Wegeners granulomatose\)](#) ([Haugeberg G, 1998](#)) og Kimuras sykdom ([Bajocchi, 2018](#)).

[Ekstrakranial arteritis temporalis](#) diagnostiseres på bakgrunn av systemisk inflammasjon og bildediagnostikk (ultralyd, PET/CT, MR, CT). Biopsi er sjelden aktuelt. Uspesifikke symptomer medfører ofte lang latenstid før diagnosen er sikker, noe som særlig gjelder ved uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt. En studie fant at latenstid fra symptomdebut til diagnose var 9 uker for arteritis temporalis mens den var nesten det dobbelte for uspesifisert ekstrakranial sykdomsmanifestasjon ([Prior JA, 2007](#)).

[Juvenil arteritis temporalis](#) medfører fortykket temporalis arterie, men har vanligvis et annet histologisk bilde med panarteritt, eosinofile infiltrater og fravær av granulomer og kjempeceller ([Lie JT, 1975](#)).

[Screening for kreft](#). Generelt anbefales ingen cancer screening, da det ikke foreligger noen sikker økt hyppighet av maligne lidelser verken ved arteritis temporalis eller [PMR](#) ([Myklebust G, 2002](#)). Imidlertid rammer begge tilstander [eldre personer](#) der forekomsten av kreft er relativt høy. Det kreves derfor nøye klinisk undersøkelse av disse pasientene. [Maligne sykdommer](#) kan dessuten debutere med [muskelsymptomer](#). Risiko ved uspesifisert ekstrakranial storkarsvaskulitt er ikke godt undersøkt.

Kriterier for diagnose

Kriterier for arteritis temporalis er først og fremst konstruert for vitenskapelig bruk (klassifikasjonskriterier). I klinisk praksis er de veiledende. Klassifikasjonskriteriene egner seg ikke for en tidlig diagnose, da de ikke tar hensyn til at sykdomsbildet utvikles gradvis. Det er verdt å merke seg at ACR-kriteriene ikke krever positiv biopsi eller bildediagnostikk. Allikevel anbefales biopsi i diagnostisk øyemed, alternativt bildediagnostikk, oftest ultralyd-undersøkelse av en erfaren spesialist på området. En modifisert utgave av ACR 1990 kriteriene som kan brukes i klinisk praksis er beskrevet nedenfor:

Diagnostiske kriterier for AT (modifisert av JTG etter [Hunder GG, ACR 1990](#)): tre eller flere av følgende:

- Alder 50år eller eldre
- Nyoppstått hodepine
- Arteriebiopsi som viser transmural inflammasjon
- Lokal ømhet eller pulsreduksjon av en av hodets overfladiske arterier
- Forhøyet SR (og/eller CRP)
- Eksklusjon av andre sykdommer

ACR/EULAR klassifikasjonskriterier (2022): Disse baseres på vektning og av poeng-score og vil kreve alder ≥ 50 år og påvist vaskulitt ved bildediagnostikk i tillegg til kliniske kjenneteg ([Ponté C, 2023](#)).

<u>Kliniske symptomer</u>	<u>pkt</u>	<u>Undersøkelser</u>	<u>pkt</u>
Morgenstivhet i skuldre/nakke	+2	Senkningsreaksjon (SR) ≥ 50 mm./t, CRP ≥ 10 mg/L	3+
Plutselig synstap	+3	a. Temporalis-biopsi positiv eller ultralyd med halo	+5
kjeve eller tunge-klaudikasjon	+2	a. Axillaris: Bilateral affeksjon	+2
Smertefull hodebunn	+2	FDG-PET med tegn til inflammatorisk aktivitet i hele aorta	+2
Palpasjon av a. temporalis med patologisk funn	+2		

Klassifikasjon når ≥ 6 punkter foreligger. Sens. 87%, spes. 95%

Spesielle sykdomsgrupper

AT med normal SR / CRP: Dette er en sjelden problemstilling, men er rapportert hos opp til 4% av tilfellene ([Kermani TA, 2012](#)). Diagnosen AT skal her stilles histologisk, og bør komme etter meget nøye vurdering. Enkelte har hevdet at behandlingsrespons kan sees ved at SR/CRP avtar innen normalområdet.

AT hos personer under 50 års alder: Både klassisk temporalis arteritt og ekstrakranial storkarsvaskulitt er ytterst sjeldne i denne aldersgruppen. Andre årsaker til symptomer er mer sannsynlig, slik at spesielt nøye differensialdiagnostisk utredning kreves. Annen systemisk vaskulitt, særlig [Takayasu arteritt](#) eller [ANCA-vaskulitt](#), [Kimura sykdom](#) er blant differensialdiagnosene ([Akalin T, 2014](#)). De fleste vil, uansett diagnose, initialt føle noe lindring av høye doser kortikosteroider, men får symptomresidiv tidligere enn forventet under dosenedtrapping.

AT hos personer med asiatisk eller afrikansk genetisk bakgrunn: Tilstandene er mye sjeldnere enn blant kaukasiere. Differensialdiagnostiske overveielser er desto viktigere ([Watts R.A, 2022](#)).

Juvenil arteritis temporalis

Definisjon. Juvenil arteritis temporalis er ikke samme sykdom som AT. Tilstanden ble første gang beskrevet i 1975 ([Lie JT, 1975](#)). Alle aldersgrupper kan angripes, inklusiv barn. De fleste er unge, under 40 år

Symptomer og kliniske funn. Typisk symptom er palpabel, knutete, fortykket temporalis arterie i en tinning, sjelden bilateralt. Vanligvis er lesjonen smertefri og allmenntilstanden er ikke påvirket.

Laboratorieprøver viser normale eller nær normale CRP og SR, men noen tilfeller med eosinofili er beskrevet.

Biopsi med histopatologisk uttalt inflammasjon med lymfocytter, eosinofile, plasmaceller og endotel-proliferasjon er karakteristisk. Også intima-proliferasjon og skadet media forventes.

Differensialdiagnoser omfatter [Kimuras sykdom](#) som kan ha et lignende histologisk bilde. Imidlertid angriper Kimuras sykdom oftest etniske asiater og medfører typiske subkutane, store lesjoner (>2 cm) med andre lokalisasjoner, samt hovne spyttkjertler.

Behandling med prednisolon (initialt 0,5mg/kg) med rask nedtrapping og seponering over et par måneder er gitt ([Pipinos II, 2006](#)). Det er mulig behandlingen medvirker at sykdommen går raskt tilbake. Residiv, synstap, aneurismer eller alvorlige komplikasjoner er uansett ikke å forvente

Litteratur: [Lie JT, 1975](#); [Kolman OK, 2009](#); [Bollinger A, 1986](#)

Differensialdiagnoser

Hodepine av annen årsak (vanligvis ikke høy senkningsreaksjon (SR) og CRP, lavere aldersgrupper)

- [Aneurisme](#) i a. temporalis (idiopatisk)
- [Borrelia infeksjon](#)
 - Tempo-mandibulær smerte
- [Cluster-hodepine \(Hortons hodepine\)](#)

- Episoder (cluster) med ekstrem hodepine
- [Fibromyalgi](#)
 - Kronisk, oftest kvinner, normale blodprøver
- Glaukom
 - Uklart syn, farger i synsfeltet
- [Hjerneblødning](#)
 - Svært akutt
- Hjernesvulst
 - Andre symptomer: [kramper](#), [pareser](#), [redusert sensibilitet](#), kvalme
- [Hypertoni](#)
 - Hypertensiv krise
- Juvenil arteritis temporalis er ikke samme sykdom som AT (se under spesielle sykdomsgrupper ovenfor)
- [Migrene](#)
 - Anfallsvis, lysskyhet, kvalme
- [ANCA-vaskulitt](#) (GPA, MPA, EGPA) og [PAN](#)
- [Infeksjoner](#)
 - [Tuberkulose](#), abscesser
- [Malignitet](#)
- [Polymyalgia Revmatika \(PMR\)](#)
- [PRES \(Posterior reversibel encefalopati syndrom\)](#)
 - Hjerneødem og synstap, blant annet ved [SLE](#)
- [Spenningshodepine](#)
 - Smertefulle nakkemusklér
- [Trigeminusneuralgi](#)
 - “Strømstøt”, hake eller kinn

Ekstrakraniale manifestasjoner

- [ANCA-vaskulitt](#)
- [Aterosklerose](#)
- [Autoimmun sykdom](#) av annen årsak
- [Behcets sykdom](#)
- [Cogans syndrom](#)
- [IgG4 relatert aortitt](#)
- [Infeksjoner](#)
 - [HIV](#), Syfilis, [tuberkulose](#), [hepatitt](#)
- [Polyarteritis nodosa](#)
- [Relapsing polykondritt](#)
- [Revmatoid artritt](#)

- [Sarkoidose](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [VEXAS syndrom](#).

Skåring av sykdomsaktivitet

Det foreligger ikke gode systemer for å skåre sykdomsaktivitet ved arteritis temporalis eller ekstrakranial storkarsvaskulitt. Blodprøver som indikerer inflammasjon, spesielt CRP, forventes å være innen referanseområdene når behandlingen er tilstrekkelig. Blodsenkningsreaksjon (SR) er mindre spesifikk og kan være forhøyet av andre årsaker, inklusiv hyper-gammaglobulinemi (høy IgG).

[EULAR](#) definerer sykdomsaktivitet basert på pågående typiske symptomer (se ovenfor) og minst ett av følgende: sykdomsaktivitet ved bildediagnostikk eller biopsi, iskemiske komplikasjoner eller vedvarende forhøyede inflammasjonsmarkører ([Hellmich B, 2020](#)).

Verken BVAS-kriterier utviklet for [ANCA-vaskulitt](#) eller NHI/Kerr kriterier ([Kerr GS, 1994](#)) som ble utviklet for [Takayasu arteritt](#) er dessverre lite anvendelige ved arteritis temporalis ([Karmani TA, 2016](#); [Magani L, 2011](#)).

Naturlig sykdomsforløp

Ubehandlet vil symptomer vedvare og risiko for komplikasjoner øker fortløpende. Ved arteritis temporalis er en spesielt bekymret for blindhet. Både arteritis temporalis og uspesifikk ekstrakranial storkarsvaskulitt kan utvikle [aortaaneurismer](#). Behandlingsrefraktære tilfeller blant menn vurderes med tanke på [VEXAS syndrom](#).

Behandling

Målet med behandlingen er å fjerne symptomer og å hindre sykdoms-komplikasjoner, inklusive synstap. Ved sterk mistanke om arteritis temporalis kan en kan starte behandling før svar på biopsi eller bildediagnostikk foreligger. Dette for å redusere risiko for irreversibelt synstap. Ellers er behandlingsopplegget likt mellom arteritis temporalis og ekstrakranial sykdom. Behandlingsresponsen på kortikosteroider er god, men det er betydelige individuelle variasjoner. Det finnes derfor en rekke ulike doserings-regimer ([Dejaco C, 2023](#)).

Det er avgjørende at pasienten har tilstrekkelig informasjon og forstår behandlingsmålet for

å gi sitt samtykke. Dette innebærer å forklare hensikten med behandlingen, hva den innebærer, og potensielle bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les generelt om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Nåværende medikamentell behandling baseres hovedsakelig på [glukokortikoider](#), men også tocilizumab og metotreksat i noen tilfeller.

Det er vist at [glukokortikoider](#) virker hemmende på [proinflammatoriske interleukiner](#) IL-6 og IL-17 som er sentrale mediatorer ved vaskulitt ([Hill CL, 2017](#)). Nesten alle har hatt høy CRP før behandlingsstart, og denne er en god parameter for sykdomsaktivitet i tillegg til klinisk vurdering. CRP bør i behandlingsforløpet bli nær normal og holdes der. Det anbefales å anvende prednisolon fremfor prednison fordi prednison må hydroksyleres i lever til prednisolon som er den aktive substansen. Det er ikke foretatt studier som har evaluert dosering i forhold til pasientens kroppsvekt. Seponeringsforsøk etter 2 år er aktuelt, tidligere i enkelte tilfeller.

[Ved ukomplisert arteritis temporalis](#) (fravær av synsforstyrrelser, trismus, nevrologiske manifestasjoner eller skalpnekrose) er startdosen oftest 40 mg/dag (for eksempel 30mg morgen + 10 mg ettermiddag). Dose-reduksjon er individuell og [persontilpasset](#) og det finnes flere forslag til regimer. En kan i utgangspunktet redusere dagsdosen med 5 mg hver- til hver tredje uke til dagsdosen er 15-20 mg innen 1-3 måneder. Deretter reduseres langsommere med et mål om at dosen er 5-10 mg/dag eller lavere innen ett år fra behandlingsstart ([Hellmich B, 2020](#)). Man kan for eksempel redusere dagsdosen med 1,25 mg ukentlig i 4 uker eller med 2,5 mg hver 3. uke til dosen er 10mg/dag. Hvis tilfredsstillende forløp, kan en deretter å forsøke videre reduksjon med 1,25 mg hver tredje uke til dosen er 5mg/dag.

[Behandling av komplisert arteritis temporalis](#): Startdose med [kortikosteroider](#) ved [synsforstyrrelser](#): Kontrollerte studier foreligger ikke, men 60 mg prednisolon daglig anses som en effektiv startdose ([Dasgupta B, 2010](#)). Først starter en ofte med 250-1000mg metylprednisolon (SoluMedrol) i.v. daglig i 3 dager. Deretter prednisolon. Dosen reduseres gradvis over flere uker, tilsvarende som ved ukomplisert sykdom (se ovenfor). Dosereduksjonen må skje under nøye [overvåkning av sykdomsutviklingen](#) hos den enkelte. Vedlikeholdsdose prednisolon 2,5 -10 mg opprettholdes i ofte i minst ett år. Med vedlikeholdsdose forstås den daglige dosen av peroralt kortikosteroid som i rimelig grad kontrollerer sykdomsmanifestasjonene (og CRP) og som ansees å kunne beskytte mot sykdomskomplikasjoner. Biopsi og PET/CT undersøkelser tyder på at en viss grad av vaskulitt består, selv om CRP og andre tilgjengelige biomarkører for inflammasjon er normalisert. Det gjenstår å se om dette bør ha behandlingmessige konsekvenser.

[Acetylsalisylsyre \(ASA\)](#). Her foreligger usikkerhet for nytte/risiko ratio. EULAR anbefaler ikke rutinemessig bruk av platehemmere eller antikoagulasjon ved storkars-vaskulitt ([Hellmich B, 2020](#)), mens andre

eksperter gjør det ([Gonzales-Gay MA, 2019](#)). Dersom individuell vurdering tilsier risiko for [iskemisk cerebrovaskulær](#) eller [kardial hendelse](#), kan tillegg av acetylsalicylsyre 75 mg/d gis forutsatt fravær av kontraindikasjon.

[Syrepumpe-hemmer](#) (for eksempel pantoprazol 20-40 mg) bør vurderes som forebyggende mot ulcus ventriculi. Pasienter med symptomgivende ulcus ventriculi siste 6 måneder skal profylaktisk behandles med protonpumpe-hemmer eller misoprostol. Vær oppmerksom på at syrepumpe-hemmere kan redusere opp-tak av kalsium og øke risiko for [osteoporose](#).

[Kalsium og D-vitamin substitusjon](#). Kvinner skal under [kortikosteroid-behandling](#) få tilbud om profylaktisk kalsium og D-vitamin (Calcigran Forte og andre), eventuelt også osteoporose-behandling med østrogener eller bisfosfonater for å motvirke [osteoporose](#).

[csDMARDs](#). Sykdommens etiologi og patogenese er ikke helt forstått. Det kan foreligge individuelle ulikheter innen samme diagnose. Slike forskjeller kan forklare ulik respons på standard behandling, og at noen har effekt av enkelte supplerende medikamenter, mens de er uvirksomme hos andre. Pasienter med behov av høye vedlikeholdsdose som prednisolon > 10 mg daglig bør vurderes for tilleggsbehandling. Metotreksat er førstevalg blant [DMARDs](#), selv om studier viser liten eller usikker effekt på gruppenivå ([Yates M, 2014](#)).

[Biologisk behandling med tocilizumab](#) (RoActemra) (IL-6R antagonist) har i placebokontrollerte studier vist å kunne redusere behovet for kortikosteroider og gi færre sykdomsresidiv ([Stone, JH NEJM, 2017](#)). EULAR anbefaler tocilizumab i selekterte, behandlingsrefraktære tilfeller som et alternativ til metotreksat (se ovenfor) ([Hellmich B, 2020](#)). I Norge er tocilizumab godkjent til behandling av temporalis arteritt hos voksne som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av prednisolon og tillegg av metotreksat ([nyemeter.no](#)). Anbefalt dose er 162 mg/uke s.c. En bekymring er at en tredel av pasientene under tocilizumab fortsatt har tegn på vaskulær inflammasjon ved MR angiografi, til tross for klinisk remisjon ([Reichenbach S, 2018](#)). I tillegg kan sykdomsprogresjon ses til tross for normal CRP, delvis også lav SR under tocilizumab. Ulemper er også økt infeksjonsrisiko og at medikamentet er kostbart. En Cochrane gjennomgang av tilgjengelige data anbefaler uansett mer forskning for bedre å avklare effekt og mulige bivirkninger over tid ([Antonio AA, 2022](#)).

[Utprøvende behandling](#)

[IL-12 og IL-23](#) er inflammasjons-mediatorer ved arteritis temporalis. En åpen studie med 25 pasienter har vist lovende resultater ([Conway R, 2018](#)), men utprøving i større, kontrollerte studier er nødvendig før en kan konkludere om medikamentet er nyttig ved AT.

[T-celle hemmeren abatacept](#) er testet i en placebokontrollert, randomisert studie der behandlingen resulterte i færre tilbakefall enn placebo (52% vs. 69%) og varigheten av remisjonene var lengre i behandlingsgruppen (10 mnd. versus 4 mnd.) ([Langford CA, 2017](#)). Også for abatacept gjenstår å se om behandlingen er nyttig når nærmere utprøving er gjennomført.

TNF-alfa-blokkere har i studier av arteritis temporalis til forskjell fra [Takayusus arteritt](#) ikke bekreftet behandlingsgevinst ([Samson M, 2018](#)).

Andre: JAK/STAT hemmere, PD-1 agonister og MMP-9 blokkerende substanser er under utprøving i studier ([Schäfer VS, 2023](#)).

Komplikasjoner under behandling

Aortaaneurisme. Årsaken til aortaaneurisme er sannsynligvis en kombinasjon av svekket aortavegg på grunn av inflammasjon og det høye trykket som befinner seg i arterier. Vennligst se også avsnittet “Symptomer” ovenfor i dette kapitlet.

For ikke å overse [aneurismer](#), kan CT-undersøkelse av aorta gjøres tidlig i sykdomsforløpet og senere med 2-3 års mellomrom over 5 – 7 år. Det er rutinemessig ikke behov for kontrastmiddel/angiografi. Aortaaneurisme ved temporalis arteritt medfører 3,4 ganger økt mortalitet ([Kermani JA, 2013](#)).

Apopleksi/CNS behandles i samarbeid med nevrologisk avdeling. Cerebrovaskulære katastrofer sees sannsynligvis ikke hos flere enn 3-5 %. Vennligst se under avsnittet “Symptomer” ovenfor.

Artritt: **Perifer arteritt** kan behandles med [intra-artikulære injeksjoner](#) av triamcinolon (Lederspan). Ved polyartritt bør utvikling av [revmatoid artritt](#) som differensialdiagnose vurderes. Ved behandlingstrengende oligoartritt kan [DMARDs](#) i form av metotreksat forsøkes. Se også i avsnittet “Symptomer” ovenfor.

Diabetes mellitus: Alle som får kortikosteroider bør sjekkes for utvikling av diabetes innen 1-2 uker (Faste blodsukker, urin stiks, HbA1c).

Divertikulose. Pasienter med symptomgivende divertikulose skal spesielt informeres om faren for gastrointestinale komplikasjoner (perforasjon). Høye doser kortikosteroider kan disponere for perforasjon. Tocilizumab kan være kontraindisert.

Kortikosteroider uten effekt: Dette er svært sjelden, og diagnosen bør i første omgang revurderes. Hos noen pasienter kan man oppleve manglende respons på prednisolon, mens metylprednisolon derimot av uforklarlige grunner gir ønsket effekt. Årsaken kan da være genetisk betinget resistens mot glukokortikoider ([Smutny T, 2019](#)). En annen sjelden årsak er redusert gastrointestinale absorpsjon, slik at parenteral administrasjon av tilsvarende doser gir bedre effekt.

Osteoporose: [Kortikosteroid-behandling](#) øker risiko for osteoporose, særlig blant kvinner; profylaktisk kalsium og D-vitamin (Calcigran Forte), eventuelt også østrogener eller bisfosfonater. Måling av bentetthet/benmasse ([DXA-scanning](#)) tidlig i behandlingsforløpet anbefales.

Persisterende høy SR/CRP til tross for klinisk behandlingseffekt: Det foreligger ingen dokumentasjon på hva en manglende biokjemisk respons på behandlingen skyldes. Tidligere ble det antatt at slike pasienter ofte hadde koeksisterende malign lidelse. Aktiv inflammasjon i store kar er også en mulighet. Indikasjon for videre utredning med [PET/CT](#) vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Tuberkulose Pasienter med tidligere aktiv tbc. sjekkes med IGRA-test og henvises lungelege dersom positivt funn. ⁶

Stenoser eller okklusjon i store arterier forekommer, men er ikke så vanlig som ved [Takayasu arteritt](#). Samtidig aterosklerose bør vurderes.

Synstap kan utvikle seg i sykdomsforløpet: Vennligst se i avsnittet “Symptomer” ovenfor.

Retningslinjer / anbefalinger

- [ACR/EULAR 2022 klassifikasjonskriterier, Ponte C, 2023](#)
- [Dejaco C, 2023. Behandling “treat to target”](#)
- [EULAR bildediagnostikk 2023 \(Dejaco C, 2023\)](#)
- [OMERACT sonografi-score \(Dejaco C, 2022\)](#)
- [EULAR 2018 update. Hellmich B, 2019](#)
- [EULAR 2018: Monti S, 2019](#)
- [British Guidelines 2020 Mackie SLE, 2020](#)
- [Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#)

Oppfølging

Diagnosen temporalis arteritt og annen vaskulitt i store kar bør vurderes initialt av revmatologisk poliklinikk, avdeling eller hos praktiserende spesialist. Oppfølging etter start av behandling gjøres initialt vanligvis hos spesialist, men erfarne allmennleger kan også utføre oppfølgingen.

Monitorering gjøres på bakgrunn av symptomer, kliniske funn og CRP (eller SR). Hyppigheten av kontroller baseres på det individuelle forløpet og kan på sikt være hver tredje-sjette måned over 1-2 år. Månedlige kontroller av CRP til sykdommen er i remisjon med fravær av aktuelle symptomer og normalisering av CRP, er aktuelt ([Dejaco C, 2023](#)). En kan i tillegg vurdere toleranse for behandlingen, deriblant utelukke steroid-utløst diabetes. Kontrollene kan delvis gjøres hos allmennlege/fastlege. Kontrollintervallene hos revmatolog kan forlenges dersom kommunikasjonen med pasientene og forløpet tillater det. På lengre sikt er oppfølging for å utelukke aorta-aneurisme (se nedenfor):

[Blodsukker](#) bør måles initialt og i begynnelsen av behandlingsforløpet (steroid-utløst [diabetes](#)).

[Bentetthetsmåling](#) ([osteoporose](#)) innen ca. tre måneder er aktuelt.

[Månedlige kontroller av CRP](#) til sykdommen er i remisjon med fravær av aktuelle symptomer og normalisering av CRP, samt under reduksjon av prednisolon er aktuelt.

[Aorta-aneurisme](#)-utvikling kan utelukkes med CT aorta (ikke nødvendigvis med kontrast-middel) eller ekkokardiografi og CT abdomen som utføres for eksempel hvert annet år i 6-7 år.

Residiv. De vanligste symptomer på tilbakefall er lokalisert hodepine og [muskelsmerter](#) ([polymyalgia revmatika](#)). I blodprøver vil CRP og senkningsreaksjonen (SR) øke hos ca. 80% ved tilbakefall. Ved et lite alvorlig tilbakefall økes dosen til den som sist fungere bra. Vanligvis kan Prednisolon etter noen uker igjen reduseres gradvis og avsluttes etter 1-3 års behandling. Dersom et tilbakefall omfatter alvorlige komplikasjoner som synstap, velges ofte re-behandling som ved sykdomsdebut.

Prognose

Tilbakefall/residiv. Forløpet er individuelt. Gjennomsnittlig får omtrent en av tre (34%) tilbakefall av sykdommen i løpet av Prednisolon-reduksjonen, de fleste (25%) det første året ([Keramni TA, 2015](#)). Dersom [PMR](#) og arteritis temporalis eller ekstrakranial storkarsvaskulitt opptrer samtidig, kan sykdommen ha et mer langtrukket og alvorlig sykdoms forløp enn pasienter med AT alene. Behovet for langvarig behandling øker ([Lensen KDF, 2016](#)).

Behandlingsvarighet og seponering: En prospektiv studie viste at de fleste pasientene fikk minst en varig skade av sykdommen, men oftere av behandlingen. Komplikasjoner fra store arterier (29%) og øyne (22%) var vanligst. [Bivirkninger av kortikosteroider](#) omfatter katarakt, [osteoporose](#) og [vektøkning](#) ([Karmani TA, 2018](#)). Ved arteritis temporalis også ved ekstrakranial manifestasjon prøves seponering etter langsom medikament-reduksjon, generelt etter ca. 2 år.

Eksaserbasjon etter seponering: Binyrebarken kan bruke opptil 2 år på å opparbeide full funksjon etter langvarig suppresjon gjennom kortikosteroid-behandling. Dette kan være en av grunnene til at pasienter etter seponering klager over symptomer som ikke kan relateres til sykdomsresidiv, men isteden representerer en form for biokjemisk abstinens (sekundært Addisons syndrom). Utredning hos voksne omfatter gradvis reduksjon av dosen til prednisolon 5mg/dag eller lavere. Etter to måneder på lav dose måles serum-kortisol

minst 24 timer etter siste prednisolon-inntak. Morgen-kortisol-verdier under referanseområdet tyder på kortisolmangel. Stigende CRP etter seponering tyder imidlertid på eksaserbasjon.

Mortalitet: Det er per i dag usikkert om pasienter med AT har økt mortalitet sammenlignet med normalpopulasjonen. I en studie fra Danmark var mortaliteten lett økt sammenlignet med befolkningen ellers i samme alder ([Baslund B, 2014](#)), mens det er ikke funnet noen forskjell i et norsk materiale ([Brekke KL, 2019](#)). Selv om det ikke er statistisk målbart, er det imidlertid klart at enkelte dør av aneurismeblødning ([Garen T, 2019](#)).

Litteratur

[Gonzales-Gay MA, 2019](#)

[Ponte C, 2023](#) (klassifikasjonskriterier)

[Cid MC, 2020](#) (Behandling)

[Lensen KDF, 2016](#) (ekstrakranial storkarsvaskulitt)

[Skaug HK, 2023](#) (norske data)

82.

BEHCETS SYKDOM (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Behçets sykdom

Anamnese må suppleres med klinisk undersøkelse der en ser bl.a. etter; orale og genitale sår, akne eller erytema nodosum hud funn og uveitt eller andre øye-manifestasjoner.

Det foreligger ingen spesifikke immunologiske tester eller entydige histologiske forandringer med mulighet for over-diagnostisering.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for Behçets sykdom.

Diagnosekoder ICD-10: [M35.2 Behçets.](#); [K12.0 Aftøs stomatitt \(ikke Behçets\)](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Sykdomskomplekset Behçets sykdom («*Behçet's disease*» (BD)) er nå av fleste nevnt Behçets syndrom (BS) og begrepene sykdom og syndrom går om hver andre i medisinsk litteratur når man omhandler sykdomskomplekset. Det er ikke påviste [autoantistoffer](#) ved BS, som ved de fleste autoimmune bindevevssykdommer. BS er klassifisert som [vaskulitt](#), men sykdomstilstanden har mer slektskap til

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen Behçets sykdom er basert på:

- **Aftøse sår i munn** og **genitale sår** vanligvis på pung/penisskaft eller vulva. Sår må være dokumenterte og residivere minst tre ganger på år
- **Hudlesjoner** oftest aknelignende og/eller erythema nodosum
- **Positiv Patergi-test.**
- **Øye-manifestasjoner:** uveitt, retinitt, samt andre.
- **Artritt:** oftest intermitterende mono- eller oligoartikulær ikke-erosiv artritt.
- **Vene eller arterie blodkar affeksjon**
- **Sentralnervesystemet affeksjon**
- **Diagnosen Behçets sykdom stilles ikke av biopsi.**

[autoinflammatoriske sykdommer](#) og til [pyoderma gangrenosum](#) og andre nøytrofile dermatoser en andre vaskulittsykdommer.

BS gjenkjennes av tilbakevendende aftøse [sår av slimhinner i munn](#) og sår på ytre genitale, av [hudaffeksjon](#), samt av [øye](#) og eventuelt [sentralnervesystemet](#). Sykdommen kan gi [leddaffeksjon](#) og kan affisere kar og pasientene kan utvikle vaskulær Behçets syndrom. [Vaskulitt](#) hos pasienter med Behçets sykdom kan påvirke arterier, arterioler, kapillærer, venoler og/eller vener. I den internasjonale konsensuskonferansen i Chapel Hill, i 2012, der nomenklatur og klassifikasjon for vaskulittsykdommer var bestemt var BS klassifisert som variabel kar vaskulitt (1).

Historikk

Pasienter med sannsynlig Behçets sykdom har vært beskrevet av selveste «medisinens far», den greske [Hippokrates fra Kos](#) (460 – 377 f.Kr.). Første beskrivelsen av tilstanden er tilegnet professor [Hulusi Behçet](#) (1889–1948) som var professor i dermato-venerologi ved Universitet i Istanbul i Tyrkia som ble publisert 1937 i *Dermatologische Wochenschrift*. Der han definerte symptomer i form av aftøse slimhinner i munn, genitale sår og hypopyon uveitt.

Kriterier for diagnose

Det finnes to internasjonale kriteria som brukes ved forskning på BS. De første er fra 1990, *Criteria for diagnosis of Behcet's Disease* av *International Study Group* for BS og refereres til som ISG kriteriene (se Tabell 1) (2). Det andre mest brukte kriteria for BS er fra 2013, *The New International Criteria for Behcet's Disease* og er oftest forkortet til ICBD kriteriet (se tabell 2A og 2B) (3).

ICBS kriteria for BS har estimert sensitivitet på 94,8%, som er betydelig høyere enn for de opprinnelige ISG-kriteriene som er 85,0%. Spesifisiteten til ICBS kriteriene er akseptabelt høyt på 90,5%, men lavere sammenlignet med ISG-kriteriene som angis å være 96,0%.



Behcets sykdom hos en 25 år gammel mann med residiverende [munnsår](#), [øyeaffeksjon](#) med unilateral blindhet. Han utviklet også alvorlige venetromboser [intraabdominalt](#). Illustrasjon: [Bittencourt Mde J, Dias CM, Lage TL, Barros RS, Paz OA, Vieira Wde B – Anais brasileiros de dermatologia \(2013 May-Jun\). CC BY-NC 3.0.](#)

Tabell 1 ISG kriterier for diagnose av Behçets sykdom fra 1990 (2).

Minst tre episoder av orale after i løpet av ett år (og observert av helsepersonell)

Og minst to av følgende kriterier:

1. Tilbakevendende sår i underliv observert av helsepersonell.
2. [Øye affeksjon](#) (uveitt, retinal vaskulitt etc.) påvist av øyelege.
3. Typiske [hudforandringer](#) observert av helsepersonell, og/eller [erythema nodosum](#) observert av pasient og/eller helsepersonell
4. Positiv patergi-test avlest av helsepersonell etter 24-48 timer. En papel ≥ 2 mm i diameter etter stikk med 20-gauge nålespiss 5mm inn i huden lest av etter 48 timer.

Tabell 2A

ICBS kriteria. The New International Criteria for Behcet's Disease fra 2013 (3).

Når poengsum ≥ 4 indikerer Behçets syndrom/sykdom.

Sign/symptoms	Poeng
Øye affeksjon	2
Genitale sår	2
Aftøse sår i munn	2
Hudlesjoner	1
Neurologiske manifestasjoner	1
Vaskulære manifestasjoner	1
Positiv patergi test*	1*

* Patergi test er valgfritt i kriteriene og den primære poengsummen inkluderer ikke patergi testing. Når patergi testing utføres, kan et ekstra poeng tildeles for et positivt resultat.

Tabell 2B

ICBS kriteria. The New International Criteria for Behcet's Disease fra.

Konklusjon fra poengsum.

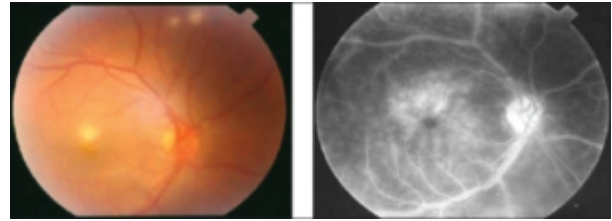
Poengsum	Plausibilitet av BS	Forenklet klassifikasjon
≤ 1	Ikke BS	Ikke BS
2	Usannsynlig BS	Ikke BS
3	Mulig, men usannsynlig BS	Ikke BS
4	Sannsynlig BS	BS
5	BS meget sannsynlig	BS
≥ 6	Nærmest sikker BS	BS

Vurdering av sykdomsaktivitet og livskvalitet ved Behçets syndrom

Behçets sykdoms-livskvalitet (BD-QoL) ble opprettet for å måle effekten av BS på pasientens daglige liv og fullføres av pasienten selv (4). Behçets aktivitetsskjema «*The Behçet's disease current activity form*» representerer et verktøy for overvåking av sykdommen BS. Nåværende aktivitetsskjema fylles ut av lege sammen med pasienten (5).

Epidemiologi

Det er meget sterk genetisk fordeling av sykdommen der den er hyppig rundt Middelhavet og Japan, men BS er sjelden andre steder, inklusiv i Nord-Europa, Nord-Asia, i største deler av Afrika, Australia og Nord- og Sør-Amerika. Det er økt hyppighet av BS i befolkninger som har sitt opphav fra områder som ligger rundt den såkalte silkeveien, den oldtidens handelsrute mellom Europa og Kina. Det er anført at det er rundt 120 per 100.000 i Tyrkia (6). En studie fra Tyrkias største by, Istanbul har rapportert den høyeste prevalens tall som er kjent på 420 per 100.000 (7). Det er også høy prevalens på 31,8 i Midtøsten, mens i Sør-Europa på 5,3 og Nord-Europa på 2,1 og Asia rundt 4,8 per 100.000 som har BS (6). Det er anført relativ lik kjønnsdistribusjon av BS, men det ser ut til å være etniske forskjeller. Det er anført overvekt av menn i Midtøsten og overvekt av kvinner i Japan og Korea. Det ser også til å være forskjell i organmanifestasjon der gastrointestinal affeksjon er rapportert som svært hyppig over halvparten i Japan og Korea, mens dette er sjelden i Midtøsten og Tyrkia (8). Undersøkelse fra *Mayo Clinic* i Rochester, så insidens og prevalens av BS i Olmsted fylke i delstaten Minnesota over 45 år og fylte International Study Group (ISG) kriteriene. Olmsted fylke har hovedsak kaukasisk befolkning med stort innslag av skandinavisk befolkning. Insidens der var på 0,38 per 100 000 per år, det var over 2 ganger flere kvinner og prevalensen på 5,2 per 100 000 innbyggere, som er sammenlignbart med andre Europeiske populasjoner (9). Det var merket at på de årene som studien tok til økte antall innbyggere i Olmsted fylke fra Asia fra 0,2% til over 5%, men av de som fikk BS hadde nesten 1/3 opprinnelse fra Øst-Asia. Dette bekreftes også fra undersøkelse fra Skåne i Sør-Sverige publisert i 2012 der var prevalens på 4,9 per 100 000 voksne (10). BS var omtrent syv ganger hyppigere blant innvandrere og deres etterkommere på 13,6 mot 2,0 av 100 000 hos etniske svenske. BS var litt mer en dobbelt hyppigere hos menn og retrospektiv insidens var estimert til 0,2 per 100 000 voksne per år (10).



Reninale infiltrater (a) og fluorescein angiogram (b) forenelig med retinal vaskulitt hos en 23 år gammel mann med Behçets syndrom. Illustrasjon: [Abu El-Asrar AM, Herbert CP, Tabbara KF – Middle East African journal of ophthalmology \(2009\). CC BY 2.0](#)

Patogenese og patologi

Histologi skiller ikke mellom benigne aftøse sår ved oral stomatitt («*Recurrent aphthous stomatitis (RAS)*») og histologi ved BS. I begge tilfeller er overtall av nøytrofile og mononukleære celler samt av CD4+ T-lymfocytter, samt noen få B-lymfocytter, NK celler og makrofager i lesjonen. Verken ved akneformet hudaffeksjon eller [erythema nodosum](#) ved BS skiller histologien seg fra vanlig akne eller fra erythema nodosum assosiert til andre tilstander. Vevsprøver av BS med vaskulitt viser [nekrotiserende leukocytoklastisk obliterativ perivaskulitt](#) og venøs trombose med lymfocytisk infiltrasjon av kapillærer, vener og arterier i alle størrelser. Cellulær infiltrasjon har ofte i en perivaskulær fordeling, med nøytrofile og CD4 + T-lymfocytter rundt i vasa vasorum. Rapport fra Rigshospitalet i København viste lav positiv patergi test på 7,7% (11)

i Skandinavisk befolkning, som bekreftes ut fra erfaring her i Norge. Patergi reaksjon er en form av overreaksjon på små trauma. Histologisk ses blandet infiltrering av inflammatoriske celler oftest nøytrofile og/eller lymfocytter ofte med hevelse i endotel. Det kan sees forandringer forenelig med lobulær pannikulitt, i andre tilfeller perivaskulær celleinfiltrering, lymfocytisk vaskulær reaksjon, eller forandringer med vaskulitt. Behçets artritt viser histologisk i hovedsak nøytrofil synovial betennelsesreaksjon. Ikke granulomatøs pannuveitt er karakteristisk for okulær BS. Leukocytinfiltrasjon kan ses rundt blodkar og ved aktiv sykdom kan nøytrofile celler være til stede i øyets fremre kammer «hypopyon», samt i andre deler av øyet. Det er sterk genetisk assosiasjon ved BS og er knyttet til humane leukocytantigener (HLA) spesielt HLA B51 og HLA-B5. Den samlede oddsforhold (OR) av bærere av allelet HLA B51/B5 for å utvikle BS sammenlignet med ikke-bærere var 5,8 og ser ut til å være uavhengig av etnisitet (12). Det ser også ut til at pasienter med HLA-B51 allelet har alvorligere sykdomstilstand.

Ved BS er endotel dysfunksjon og aktivering av endotel formidler betennelse samt trombose i kar. Dette ser ut til å være delvis formidlet via nitrogenoksid (NO). Patogenesen av trombose i BS skyldes sannsynligvis vaskulær skade forårsaket av endotel dysfunksjon eller betennelse. Det er utvilsomt at ved BS spiller både [medfødt \(«innate»\)](#) og [adaptiv immunitet](#) avgjørende betydning. Endret immunrespons for bakterier kan trigge immunrespons. Delvis kan det være patologisk respons på mykobakterielle «heat shock» proteiner. Det virker som antistoff immune respons spiller rolle, men det finnes ikke ett bestemt autoantigen ved BS. Anti-Saccharomyces cerevisiae antistoffer har blitt observert hos noen pasienter med BS, men dette er i grunn uspesifikk funn og sees ved andre sykdommer som inflammatorisk tarmsykdom og ankyloserende spondylitt.

Ved BS er polymorfonukleære leukocytter (PMN), nøytrofile, basofiler og eosinofiler, aktiverte og har økt motilitet. Det er økte nivå av cytokinene; TNF-alfa og interleukin-8 i sirkulasjonen. PMN celler har økt tendens til å feste seg på endotel som skyldes delvis økt ekspresjon av celleoverflatereseptorer og adhesjonsmolekyler. [Nøytrofile ekstracellulære feller «traps» \(NETs\)](#) er nettverk av ekstracellulære fibre laget av nøytrofile celler og binder patogen. Sirkulerende nøytrofile fra pasienter med BS ser ut til å lage mer NETs.

Lave serumnivå av [mannose bindende lektin \(MBL\)](#), som en del av det [medfødte immunforsvaret](#) er assosiert til BS som ved [autoimmune bindevevssykdommer](#). Nedsatt immunrespons mot mikroorganisme øker risikoen for infeksjon og påfølgende immunaktivering. Immunologisk aktivitet i BS er formidlet med blanding av T-hjelper 1 (Th1) og T-hjelper 2 (Th2) lymfocytter responser, med dominerende Th1-lymfocytte respons. Det har vært antydning at Th1 og Th17 responser er involvert aktive faser av sykdommen, mens Th2 respons kan ha innvirkning på sykdomsforløp og alvorlighetsgrad av sykdommen (13).

Ved BS er økt antall av Th1-lymfocytter, som produserer flere [cytokiner](#) som; IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-alfa og interferon gamma. Studier har vist at perifere mononukleære blodceller fra pasienter med BS viser økt forholdet mellom CD8+ og CD4+ lymfocytter, med reduksjon i av hemmende «suppressor»-T lymfocytter mest markant hos pasienter med aktiv BS som del av Th2 respons. Med økt produksjon av cytokinene; IL-4, IL-10 og IL-13. I tillegg sees forhøyede IL-26 nivåer via økt T-hjelper 17 (Th17) respons hos pasienter med BS.

Kliniske manifestasjoner av Behçets syndrom

Munnsår:

Tilbakevendende smertefulle orale sår rammer så å si nærmest alle med BS og er «*sine que non*» for diagnosen BS etter ISG kriteriene. Orale aftøse sår er oftest debuterende symptom for BS og kommer ofte flere år før andre manifestasjoner for sykdommen. Sårene kommer i munnslimhinne på innsiden av leppene, på tannkjøtt, rundt og på tungen og i ganen og kan også komme i orofarynks. I tillegg kan de også ramme neslimhinnen. De er oftest runde eller ellipsoformete med klar avgrensning og gråaktig sårbunn. Aftøse sår ved BS kan fra utseende ikke skyllles fra benign aftøs stomatitt («*recurrent aphthous stomatitis*» (RAS) og histologi fra sår skiller ikke imellom (-> Differensialdiagnoser). Vanlig utvikling av orale sår ved BS er at sårene gror på 1-3 uker vanligvis uten arr. Sårene ved BS pleier å være små, fra få millimeter og er sjelden større 20 mm i diameter. Det er rapportert at på gruppenivå avtar sårutvikling etter mer enn 20 år med sykdommen. Det er negativ assosiasjon til orale sår og røyking der røyking virker beskyttende.

Sår på kjønnsorganer:

Sår på genitale er den nest hyppigst observerte opprinnelige manifestasjonen i BS som forekommer hos 60-90% av pasientene. De er betydelig mer spesifikke for BS enn orale sår. De ligner orale aftøse sår, men er oftest større og dypere og har mer oftest uregelmessige grenser og gror ofte med arrdannelse. De vises vanligvis på pungen, på penisskaft og sjelden på glans penis hos menn. Hos kvinner er de oftest på vulva. Den viktigste differensialdiagnosen for kjønnsår inkluderer seksuelt overførbare sykdommer (-> Differensialdiagnoser). Pasienter kan også få epididymitt og salpingitt som følge av tilstanden

Hud affeksjon:

Kvise-lignende, papulopustulære lesjoner er de vanligste kutan manifestasjon av BS de ser ut til å være noe hyppigere hos kvinner. De papulopustulære lesjoner ligner morfologisk på akne (akne vulgaris) og har nærmest samme bakterieflora som ved akne og histologi skiller ikke imellom. Vanlig akne har oftest mest utbredt på øvre del av kroppen. Pasienter med BS og utbredte papulopustulære lesjoner har oftere synovitt.

Knuterosen, erythema nodosum, er ømme rød-blå hevelser på opp mot noen cm i diameter og forekommer oftest på ekstremiteter, da på legger og de kan komme og gå og flytte på seg. Det ses ofte inflammatoriske tegn med erythem og ødem rundt. Lesjonene er ofte mer uttalte ved BS enn man vanlig ser ved «klassisk» erythema nodosum. Histopatologisk funn kan avvike fra den typiske lymfohistiocytiske septum og/eller lobulær pannikulitt forandringene ses ved «klassisk» erythema nodosum og har ofte mer vaskulitt forandringer med subkutan nøytrofil infiltrasjon.

Overfladisk tromboflebitt i hud rammer pasienter med BS og kan ligne på erythema nodosum i utseende, men kan differensieres med ultralydundersøkelse. Overfladisk tromboflebitt er hypo-ekkoiske, mens erythema nodosum lesjoner er hyper-ekkoiske.

Overreaksjon på småskader som små stikk med intensivert hevelse og rubor med utvikling av pustler som kalles *patergi reaksjon*. Dette brukes ved utredningen med stikk-test (patergi-test) der positiv patergi-test er utvikling av pustel lesjon 48 timer etter stikk med 20 gauge nål. Det er klar genetisk forskjell på patergi reaksjon som er hyppig positiv hos tyrkiske pasienter, der det er anført mellom 50-75% med positiv patergi test. **Patergi hudtest** har her i Skandinavia både lav sensitivitet og lav spesifisitet. Rapport fra Rigshospitalet i København viste kun positiv patergi test hos 7,7% (11) i skandinavisk befolkning med BS, som bekreftes av egen erfaring her i Norge. Det er også vært å ha med seg at man kan få patergireaksjon hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som viste at rundt hos 10,8% (10/93) pasienter med **Crohns sykdom** og 6,2% (8/130) pasienter med **ulcerøs kolitt** i en studie fra Tyrkia (18). Patergi reaksjon er ikke være påvirkelig av immunsuppresjon.

Øye affeksjon:

Øyeaffeksjon er hyppigere hos menn som også har dårligere prognose av BS hvis de får øyeaffeksjon. Forekomst av øyeaffeksjon er avhengig av etnisitet og forekommer hos 25-75% BS pasienter. Ubehandlet går utviklingen i fleste tilfelle til blindhet. BS i høyendemiske områder som i Tyrkia hyppigste årsaken for blindhet hos menn. Anfallsvis og bilateral uveitt er ofte det dominerende øyeaffeksjonen. Som oftest er dette pan uveitt ofte med vedvarende lavgradig inflammasjon mellom anfall. Det er viktig med oppfølging av øyelege med spaltlampe undersøkelse og mer avanserte metoder. Ubehandlet posterior uveitt, retinal vaskulitt og optisk neuritt vil svekke synet irreversibelt og kan medføre til blindhet.



Uveitt og hypopyon ved Behçets hos en 27 år gammel kvinne. Illustrasjon: [Tugal-Tutkun I – Middle East African journal of ophthalmology \(2009\). CC BY 2.0](#)

Hypopyon er en alvorlig fremre uveitt med oppsamling av purulent materiale i det fremre kammeret er karakteristisk ved BS og rammet de første tre pasientene som ble beskrevet av professor Hulusi Behçet i sin tid.

Leddaffeksjon:

Affiserer cirka 50% av pasienter med BS. Forårsaker vanligvis intermitterende mono- eller asymmetrisk oligoartikulær, ikke-erosiv artritt, som oftest rammer mellomstore og store ledd, og inkluderer ofte; kne, ankler og håndledd. Polyartikulær leddaffeksjon er sjelden og leddaffeksjonen er oftest assosiert til økning av andre BS-manifestasjoner som orale og/eller genitale sår. Intraartikulær steroid behandling har god dokumentert effekt.

Blodkarsaffeksjon – vaskulær Behçets syndrom:

Vaskulær affeksjon opptrer hyppigere hos menn og er hyppigste dødsårsaken ved BS. Venøs affeksjon av BS

er mer vanlig hos pasienter med en positiv patergi test og øyeffeksjon. Vaskulær affeksjon ses hos omtrent 25-30% av pasientene. Det er cirka 14 ganger økt risiko for venøs trombose hos pasienter med BS basert på case-control studie. BS vaskulitt affiserer kar av forskjellige størrelser. Overfladisk subkutan tromboflebitt og dyp venetrombose (DVT) er de vanligste trombotiske manifestasjoner ved vaskulær BS. Imidlertid til tross for økt forekomst av venøs tromboser, sees lungeembolier relativt sjelden. Det gjenkjenner vaskulær affeksjon av BS at tromboser kommer på uvanlige steder som intrakardialt.

[Lungearterie-aneurismer](#) er den karakteristisk for BS. Det vanligste symptomet på dette er hemoptyse. Det er kritisk å skille dette fra lungeemboli som krever annen behandling.

[Budd-Chiari syndrom \(BCS\)](#) innebærer trombose i levervene og/eller i den intra- eller suprahepatisk vena cava inferior. Dette er en sjelden, men alvorlig komplikasjon av vaskulær BS.

[Arteriell affeksjon](#) utgjør opp mot 15% av de som har vaskulær BS og er mye sjeldnere enn tromboser. Patologien er i hovedsak dannelse av arterielle aneurismer og okklusjon. Aneurismer rammer oftest lungearterietreet. Store arterier er rammet i ca. 1/3 tilfelle. De affiserte karene er halskar, abdominal aorta, mens i mindre grad thorakal aorta. I tillegg er Iliaca-, femoral- og popliteal-arterier, oftest involverte. Kransårer og nyrearterier er sjelden affiserte.

[Ultralymåling av karveggykkelse](#) av femoralvener (CFV) og vena saphena magna (SV) hos pasienter med BS har i en Tyrkisk studie vist signifikant ($p < 0,001$) høyere tykkelse sammenlignet med friske kontroller og pasienter med [ankyloserende spondylitt](#). Grenseverdiene for høyre og venstre CFV-tykkelse for BD var på 0,49 og 0,48mm og dette funnet var uavhengig om det forelå vaskulær involvering. Tyrkiske gruppen har anført sensitivitet avhengig om man måler på høyre eller venstre side på 81,0-82,8% og spesifisitet på 78,4-82,8% for diagnosen BS basert kun på venefortykkelse, som er imponerende (14). Foreløpig er dette ikke bekreftet ved andre studier og hos pasienter av annen etnisitet, men en mindre studie fra England har tidligere påvist lignende funn med MRI undersøkelse (15). Man har utført pilotforsøk her på OUS i Norge på både MRI og ultralyd basert estimat på venefortykkelsene på BS uten å finne en merkbar forskjell.

Hjertepåvirkning:

Påvirkning på hjerte rammer for det meste mannlige pasienter med BS. Hjertemedvirkning forekommer hos mindre enn 10% av pasienter med BS. Dette inkluderer forskjellige tilstander som; perikarditt, endokarditt, aortainsuffisiens, intrakardial trombose, hjerteinfarkt, endomyokardial fibrose og hjerteaneurisme.

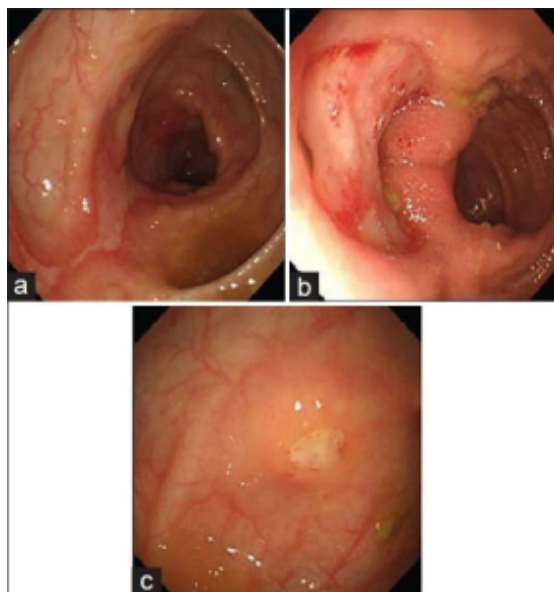
Gastrointestinal affeksjon – GI-Behcets sykdom:

Det er stor forskjell i prevalens av gastrointestinal affeksjon av BS og det er sterkt assosiert til etnisitet. Prevalens er anført å ligge imellom 0–60%. GI-affeksjon er sjelden i Tyrkia på under 5% men hyppig i Japan på 60% mens i Israel er på rundt 10% og rundt 40% i UK. Hvis det foreligger, opptrer GI- symptomer vanligvis 4-6 år etter debut av BS. Symptomer på gastrointestinal affeksjon på BS kan være umulig å skille fra symptomer om [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#). Symptomer som; magesmerter, diaré,

vekttap og blødninger. For å komplisere dette videre kan munnsår også forekommer hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Slimhinnesår i rektum er svært sjelden ved BS og forekommer hos mindre enn 1%, som gjør at hoved differensialdiagnosen [Crohns sykdom](#) er da mer sannsynlig.

Gastrointestinale sår og også tarmperforasjon kan forekomme forekommer hos pasienter med BS. Hvis det foreligger affeksjon av tarm ved BS er funnene oftest diskret slimhinnesår som er da ofte lokalisert i terminale ileum, cøkum og høyre del av tykktarmen. Det kan forekomme dypere, såkalte vulkanformede sår, som oftest ileocøkal ved BS der patologi viser kronisk aktiv ikke-spesifikk betennelse. En retrospektiv studie på koloskopiske funn hos pasienter med Behçets syndrom og sammenlignet med funn hos Crohns pasienter (16). (i) Brosteins-utseende sår var sterkt assosiert til Crohns sykdom. Når det ikke forelå brosteins-utseende sår, kunne sårformen skille mellom Crohns og BS. (ii) Sår med rundaktig form var hyppigst BS. (iii) Langsgående sår var typiske for Crohns sykdom. (iv) I de tilfellene der sårformen ikke er klart definert med "uregelmessige eller geografisk" utseende, var fokal lokalisering av slimhinnesår assosiert til BS, mens segmental eller diffus fordeling av sårene gjennom tykktarmen antydte Crohns sykdom (16). Prognose for GI-BS har en kronisk, uforutsigbar kurs med forverring og remisjon og vanligvis redusert anfallshypighet og anfalls alvorlighetsgrad over tid. Den medisinske behandlingene som brukes mot GI-BS er ofte de samme som de som brukes for for IBD, med sulfasalazin, eller mesalamin (5-aminosalisylsyre [5-ASA]) og glukokortikoid som er i grunn hovedbehandlingen ved GI-BS. Azathioprin og anti-TNF- α inhibitor er behandling som har god dokumentasjon både ved IBD og BS.

Sentralnervesystemet – Nevro-Behçet sykdom:



Endoskopi: a) [Crohns](#) med longitudinal ulcera. b) Behcets sykdom med mer begrenset, sirkumskript ulcer. c) Aftøst sår ved Crohns. Illustrasjon: [Li J, Li P, Bai J, Lyu H, Li Y, Yang H, Shen B, Qian JM – Chinese medical journal \(2015\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Forekommer hos mindre enn 10% og observeres oftere hos menn. Hodepine er det vanligste symptomet på og rammer rundt 70% av pasientene og er ofte er det ikke forbundet med organiske eller strukturelle endringer. Nevrologisk affeksjon er ofte klassifisert som parenkymal og ikke-parenkymal affeksjon.

Parenkymal sentralnervøs sykdom ved BS rammer ofte hjernestammen. Kan opptre med diffus multifokal affeksjon som kan ramme flere områder, inkludert hjernestamme, hjerne- og/eller ryggmarg. Pasienter kan få myelitt, optisk nevropati, eller mer diffus hjerne affeksjon som kan inkludere encefalopati, hemiparese eller hemisensoriske funn, epilepsi, kognitiv dysfunksjon, mentale endringer og organbasert psykose.

Ikke-parenkymal sentralnervøs BS inkluderer cerebral venøs trombose, intrakranielt hypertensjonssyndrom (*«posterior reversible encephalopathy syndrome» (PRES)*). Samt og subakutt aseptisk meningoencefalitt eller meningitt er relativ hyppig manifestasjon. Hjerneslag forårsaket arteriell trombose, arterie disseksjon eller aneurisme kan også forekomme.

Sykdomsklynger assosiert til Behçets syndrom

Ved vaskulær BS ses også vene trombose og/eller sinus venøs trombose. Ved BS preget av mye akne ses oftere artritt og/eller entesitt. BS med øyeaffeksjon har oftere og sentralnervøst system affeksjon.

Hughes-Stovin syndrom: der foreligger både lungearterie-aneurismer og perifer DVT, men ikke orale eller genitale ulcera som ved BS.

MAGIC syndrom: der «MAGIC» er akronym for «*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*», ble først lansert av Firestein og kolleger i 1985 og representer overlapping mellom tilbakevendende polykondritt («relapsing polychondritis») og Behçet sykdom/syndrom (17).

Differensialdiagnoser ved Behçets sykdom

Benign tilbakevendende aftøs stomatitt i BS «*recurrent aphthous stomatitis*» (RAS) er en relativ vanlig tilstand, som ikke er assosiert med noen systemisk sykdom og forekommer hos 20-25% av frisk befolkningen generelt. Det er oftest til stede fra barndommen og blir oftest generelt bedre med årene. I sammenligning med BS, er de orale sårene ved RAS mindre (dvs. < 1 cm) og vanligvis mindre smertefulle og har en tendens til å gro spontant på kortere tid en orale sår ved BS. Orale sår ved RAS affiserer svært sjelden myke ganen og orofarynks.

Autoinflammatorisk sykdom:

TNFAIP3 mutasjon er autosomal dominant tilstand som også kalles A20 haploinsufficiency (HA20). TNFAIP3 genet koder for A20-proteinet som hemmer den proinflammatoriske nukleær faktor κ B (NF- κ B). Heterozygot tap med funksjonsmutasjoner i TNFAIP3 genet fører til haploinsuffisiens A20, som karakterisert ved tidlig debuterende systemisk betennelse med tilbakevendende orale, genitale og gastroin-

testinale sår som ligner Behçets syndrom.

PFAPA sykdom («*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*») debuterer fra barnsalder med gjentatte episoder med; feber, aftøse munnsår, faryngitt og hovne lymfeknuter.

Primære hudsykdommer kan ramme slimhinner, tilstander som; *lichen planus*, bulløse hudsykdommer som *bullous pemphigus* og *pemphigoid*, samt og kroniske form av *erythema multiforme*.

Erythema nodosum er assosiert til rekke tilstander bl.a. **sarkoidose** og **Crohns sykdom** som også kan forårsake **uveitt** og artritt som BS, mens **Crohns sykdom** kan i tillegg også gi sår i slimhinner, men da som oftest dypere sår med arr-tilhelning.

Av **autoimmune sykdommer** er det spesielt **systemisk lupus erythematosus (SLE)** som kan gi slimhinnesår men de er oftest smertefri og oftest oppe i ganen.

Vanlig **akne vulgaris** og sekundære former av akne som **steroid** utløst akne, som lett kan forveksles med akneformet utslett ved BS. Akneformet utslett er også assosiert til **SAPHO syndrom** i tillegg til synovitt, pustulose, hyperostose og osteitt, men osteitt og hyperostose er ikke del av BS og SAPHO gir ikke utslett i slimhinner.

Infeksiøse årsaker er viktig å utelukke inkluderte; Herpes simpleks virusaffeksjon med slimhinneaffeksjon og herpetisk gingivostomatitt, herpangina (Coxsackie-virus A), hånd-munn-sykdom (Coxsackie-virus A16 eller Enterovirus 71) som i hovedsak rammer barn under 10 år.

Den viktigste differensialdiagnosen for **genitale sår** inkluderer seksuelt overførbare sykdommer som; herpes simpleks virusinfeksjon, syfilis (*Treponema pallidum*), bløt sjanker eller kankroid som er forårsaket av *Haemophilus ducreyi*, donovanosis eller granuloma inguinale forårsaket av *Klebsiella granulomatis* og lymfogranuloma venereum forårsaket av *Chlamydia trachomatis*.

Sekundære årsaker for slimhinnesår som *cyklisk nøytropeni* og dette kan ses ved visse former av **lymfom**.

Diagnose

Som anført her tidligere er diagnosen av Behçets sykdom en klinisk diagnose som baserer seg på mønstergjenkjenning. BS er sjelden hos pasienter av skandinavisk herkomst, men betydelig hyppigere av pasienter med særlig av tyrkisk etnisitet. Det er i viktig å dokumentere om pasienten fyller kriteria for diagnostikk enten ISG kriteria fra 1990 og/eller ICBD kriteriene basert på scoring system ved diagnose. Viktig at funn er verifisert og dokumentert.

Vevstype HLA B51 er assosiert til BS og rundt 40-60% med BS har denne vevstypen, med odds ratio på under 6 hos de som har skandinavisk etnisitet. HLA B51 er uegnet i diagnostikk pga. høy andel falsk positive og falsk negative tester til tross for sterk og signifikant assosiasjon på gruppenivå. Dessverre er ingen

særlig hjelp av laboratorietester som egner seg i differensialdiagnostikk og kartlegging av sykdomsmanifestasjon og oppfølging av medisinsk behandling.

Det er svært viktig med lav terskel for øyelege undersøkelse, særlig hos unge menn med BD i likeledes kartlegge symptomer på BD hos pasienter med øyeaffeksjon.

Svangerskap

Vennligst de info fra [NKSR](#)

Behandling av Behçets syndrom

Behandlingen må [tilpasses pasientens](#) sykdomstilstand, organmanifestasjoner og alvorlighetsgrad. I 2018 kom oppdatering på *European League Against Rheumatism* (EULAR) anbefalingene fra 2008 om behandling av Behçets syndrom (19). EULAR 2018 anbefalingene kom før apremilast (Otezla®) ble introdusert i behandling av BS. Apremilast (-> se herunder) har per dags dato best dokumentasjon på orale ulcera ved BS (20, 21) men det foreligger per dags dato lite dokumentasjon på andre manifestasjoner av BS. Apremilast er det eneste medikamentet som har særskilt indikasjon på BS i Norge per i dag. Medikamentet er kostbart og generelt vil man forsøke lokal behandling og mindre kostbare behandlingsformer før man igangsetter det og per dags dato må man søke til fagdirektør om individuell refusjon.

Lokal behandling av slimhinner i munn

- Hos pasienter med hovedsak slimhinneaffeksjon kan man anvende lokal behandling men ofte må man kombinere med systemisk behandling.
- Noen har nytte av Oralmedic® som kjøpes reseptfritt på apotek. Kan svi kraftig og kan ikke brukes av alle
- Antepsin® (sukralfat) mikstur 200mg/ml og brukes vanligvis 4 ganger daglig ved svake symptomer og kan forsøkes og har lite bivirkninger.
- Lokal steroid behandling er reseptpliktig, men det må søke registreringsfritak, men de er hyllevarer i fleste apotek i Norge. Dette er langt i fra tømmende liste men disse alternativene brukes oftest i Norge
- Triamcinolon acetonide
- KENACORT A Orabase limpasta 0,1% 5 g
- Volon A 0,1% munnsalve 10 g
- Clobetasol propionate

Klobetasol munngel 0,025% 250 g

Clobetasol dentagel

Ved uttalte plager fra svelg og munn har man forsøkt med:

- “Düsseldorfblanding” er en spesiell laget mikstur som kan lages av apotek og består av klorheksidin (Corsodyl), nystatin (Mycostatin) og natrium bikarbonat løst i sterilt vann.
- ”Fløteblanding” (10ml Paracetamol, 10ml Xylocain viskøs og litt fløte). En skje av blanding 20-30 minutter før hvert måltid. Den gir nummenhet i svelget.

Begge brukes hovedsakelig hos pasienter under kreftbehandling og store svelgeproblemer og kan unntaksvis forsøkes ved korttidsbehandling hos pasienter med store svelgeproblemer og vekttap.

Affeksjon av ytre genitale kan bruke lokal steroid behandling under kontroll av hudlege eller gynekolog.

Systemisk behandling

Glukokortikoidbehandling som oftest kurer med Prednisolon. Vanlig oppstart ved aktiv sykdom med oftest 20-30mg /dag som trappes ned over 2-3 uker og seponeres og hvis manglende respons kan man intensivere behandlingen. Lavere vedlikeholdsdosering (ca. 5mg/d) kan brukes ved residiverende tilstand.

Ved alvorlige former som øye, sentralnervøse og vaskulær BS gis høyre dosering og evt. intravenøs høydose behandling med SoluMedrol® behandling.

Kolkisin (colchicine) [Colchicine Tiofarma®, Colrefuz®, Kolkisin Aurora Medical®] er i 500µg tabletter. Kolkisin har en god dokumentasjon på orale og genitale ulcera og har også effekt på hudaffeksjon både erythema nodosum og pseudo-folikulitt samt på leddaffeksjon. Kolkisin har påvist forebyggende effekt. Medikamentet er gammelt, men gir gastrointestinal bivirkninger i høye doseringer. Vanlig dosering er 500 µg x3 ved anfall og reduksjon ned til 0,5mg x1 som vedlikehold.

Azatioprin [Imurel®, Azatioprin®] og finnes i 50 og 25 mg tabletter er relative bra dokumentert som steroid sparende medikament og brukes både ved orale og genitale sår i doseringen 2 – 2,5mg/kg. Man anbefaler å ta tiopurin methyltransferase (TPMT) genotype forut behandling. De fleste (rundt 90%) har TPMT*1/*1 (wild-type) genotype med normal TPMT enzym aktivitet og kan få vanlig dosering, 2,0-2,5 mg/kg per dag en gang på dagen. Pasienter som er heterozygote med TPMT*1 og noen av de over 20 TPMT polymorfismer, som oftest er *2, *3A, *3B, *3C, og *4, har redusert TPMT enzym aktivitet og må få redusert, oftest halvert dosering og følges grundig hvis oppstart. De som ikke har TPMT*1genotypen og enten homozygot og/eller heterozygot for en av de allelene bør ikke få azathioprin pga. økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Dette utgjør få pasienter (>1%). Vises til Avdeling for farmakologi. Oslo universitetssykehus. <https://anx.no/tpmt/>. Verdi av 6-tioguaninnukleotide (6-TGN) og metyl-merkaptopurin (me-MP) måles i Heparinisert fullblod, tilsier om effekt av AZA behandlingen. Terapeutisk område er:

6-TGN 3,5–5,0 $\mu\text{mol/L}$ og me-MP $<50 \mu\text{mol/L}$ når brukes i transplantasjonsmedisin. Dette kan anvendes i kontroll med blodprøve. Se <https://anx.no/6tgn/>

Mykofenolat mofetil: [CellCept, Myfenax, Mykofenolat, Mykofenolat mofetil] er relativ sparsom dokumentasjon ved BS, men kan vurderes hvis intoleranse eller at azathioprin (AZA) er frarådet der virkningsmekanismen på lymfocytter er relativ lik sammenlignet med AZA. Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall. Det er tabletter på 500mg og kapsler på 250mg i tillegg finnes det som mikstur.

Mykofenolatsyre (MMF) [Myfortic, Mykofenosyre Accod] er i grunn samme medikamentet som MMF, men skal ha noe mindre gastrointestinal bivirkninger. Generelt anbefales ikke høyere doseringer en 1440 mg/d fordelt på to doseringer med 12 timers interval. Tabletter på 180 og 360mg.

TNF-alfa-hemmere: for slimhinne sykdom er godt dokumentert på flest alle manifestasjoner inklusiv oral og genitale ulcera, øyeffeksjon, sentralnervøse manifestasjoner og leddaffeksjon(22-35). En japansk studie sammenlignet 40 mannlige pasienter med BS, alle med positiv patergi testing og slimhinne sykdom og/eller synovitt, ble randomisert (20 pasienter til hver studiearm) for å få enten s.c. *etanercept* 25 mg to ganger i uken eller placebo i 4 uker. Og effekt på slimhinne- og artikulære manifestasjoner ble sammenlignet mellom de to gruppene. Det var ingen reduksjoner i patergi respons, men gjennomsnittlig antall orale sår, nodulære lesjoner og papulopustulære lesjoner var mindre i *etanercept*-gruppen sammenlignet med placebogrupperen (34). En større fransk multisenterstudie konkluderte at anti-TNF alfa-terapi var effektiv ved alle alvorlige og resistente BS manifestasjoner og effekten ser ut til å være lik uansett om *infliksimab* eller *adalimumab* ble brukt. De så på utfall av hos 124 menn med BS og anti-TNF alfa-behandling som bestod hovedsakelig av antistoffbehandling med *infliksimab* (62%) og *adalimumab* (30%). Samlet respons (dvs. fullstendig og delvis) var 90,4%. Klinisk respons ble observert hos pasienter med alvorlige og/eller resistente øye (96%), slimhinne (88%), ledd (70%), gastrointestinale (78%), sentralnervesystem (92%) og kardiovaskulære manifestasjoner (67%). Ingen signifikant forskjell ble funnet på effekt av anti-TNF brukt som monoterapi eller i kombinasjonsbehandling med et immunsuppressivt middel. Prednison dosen ble signifikant redusert etter 6 og 12 måneder behandling ($p < 0,0001$). Forekomsten av tilbakefall per pasient per år var signifikant lavere under anti-TNF-behandling ($0,2 \pm 0,5$ mot $1,7 \pm 2,4$ før bruk av anti-TNF, $p < 0,0001$). Effekten og tilbakefallfri overlevelse var lik uavhengig av hvilken type anti-TNF-middel som ble brukt (35).

Konklusjonen er at anti-TNF-alfa hemmere er god og effektiv behandling både ved slimhinneaffeksjon og mer alvorlig organaffeksjon. Det er påvist effekt av; *infliksimab*, *adalimumab* og *etanercept* og sannsynligvis er dette klasse effekt til tross andre anti-TNF-alfa behandlinger (*certulizumab* og *golimumab*) har ikke særlig dokumentasjon.

Både etter EULAR behandlings retningslinjene fra 2018 og *American Academy of Ophthalmology* allerede fra 2014 er enstemmige og anbefaler anti-TNF α som første linje behandling for alvorlig uveitt hos BS-pasienter (19, 36).

Apremilast (Otezla®): er i tablettform og det finnes i styrken 10, 20 og 30 mg. Vanlig dosering for voksen

pasient er 30mg x2. Apremilast er fosfodiesterase-4-inhibitor som medfører til økt intracellulært cAMP-nivå, som igjen nedregulerer inflammatorisk respons ved å modulere uttrykk av bl.a. cytokinene; TNF- α , IL-23, IL-17. I tillegg modulerer cAMP også nivået av antiinflammatoriske cytokiner som IL-10. Apremilast er registrert for bruk for psoriasis, psoriasis artritt og Behçets sykdom. Vanlige bivirkninger er gastrointestinale med diaré, kvalme, dyspepsi og løs mave samt utmattelse og hodepine samt nedstemthet. I tillegg er hoste og tett nese anført som vanlig bivirkninger. Medikamentet har foreløpig kun dokumentasjon på orale sår ved BS og i studiene var tendens til minskete genitale sår, men det var ikke statistisk signifikant i henhold til placebo (20, 21, 37). Foreløpig er medikamentet kostbart i Norge i forhold til anti-TNF-alfa behandling, som er for øvrig bedre dokumentert ved alvorlige former av BS og bør sannsynlig forsøkes før man anvender apremilast. Foreløpig må man på individual søke til fagdirektør før bruk.

Kalsineurin-hemmere (CNI): *ciclosporin* og *takrolimus* inngår i de fleste behandlingsprotokoller etter organtransplantasjon til å dempe avstøtningsreaksjon. CNI har dokumentert effekt på BS og er best dokumentert på øyeffeksjon(38-40). Immunsuppressiv effekt av CNI er formidlet ved å redusere interleukin-2 (IL-2) produksjon og IL-2 reseptoruttrykk, noe som fører til en reduksjon i T-celleaktivering. **Det er anført at CNI ikke skal brukes ved sentralnervøs affeksjon** og det fremkommer også i behandlingsretningslinjene fra 2018 fra EULAR.

Metotreksat (MTX): p.o eller s.c. [Methotrexat®, Metex®, Ebetrex®, Methofill®]. MTX s.c. er å foretrekke, for bedre og mer stabil blodverdi 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg), trappes opp over maks. 4 uker. Det har vært tradisjon å gi samtidig p.o. Folsyre for eksempel 1 mg daglig. Er ikke førstehandsmedikament for BS og det foreligger ikke særlig dokumentasjon på bruk (41-43). Egen begrenset erfaring er at det er lite effektiv på slimhinne BS.

Andre behandlingsalternativer

Cyklofosamid: [Sendoxan®] intravenøs, 50 mg tablett. Ved vaskulær form av BS kan man gi cyklofosamid. Behandlingen er ikke særlig godt vitenskapelig bekreftet og er på stadium III når det gjelder bevisnivå («*level of evidence*»). Man kan enten gi per oral eller intravenøs cyklofosamid men fleste velger her intravenøs i det det gir lavere kumulativ cyklofosamid dosering. Hvis man velger p.o. cyclofosamid behandling bruker man rundt 2 mg/kg per dag som morgendosering. Ved intravenøs cyklofosamid foreligger lavere total kumulativ dosering. Cyclofosamid med intravenøse pulser med cyclofosamid 15 mg/kg (max 1.200 mg) eller 500-1000 mg/m² hudoverflate Cyclofosamid doseringen må både tilpasses alder samt nyrefunksjon se *Tabell 4*. Fleste gir Uromitexan (Mesna) i forbindelse med intravenøs cyklofosamid. Det kan gis både som intravenøst (100 mg/ml) og som tablett (400 og 600 mg). Det forebygger urinveistoksisitet forårsaket av oxazafosforiner som kommer fra metabolisme av cyklofosamid med å bindes akrolein som er toksisk oxafosforin-metabolitt og bidra til langsommere nedbryting som også reduserer akrolein utskillelsen. Vanlig dosering er månedlige pulser hver måned til sammen 6 behandlings-runder og videre kan man forlenge intervall til hver andre til hver tredje måned. Dette gis sammen med høydose prednisolon behandling som er gradvis redusert. Etter avsluttet CYC behandling er konvensjonelt å fortsette med po. azathioprin (Imurel) behandling som vedlikehold (44).

Tabell 4 Doseendring av cyklofosamid relatert til alder / nyrefunksjon

Alder (år)	CYC i.v. puls (mg/kg)	
	(Max 1200 mg)	
	Kreat. ≤ 300(μmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m ²)	Kreat. > 300 eGFR: ≤ 30
< 60	15	12,5
60 – 70	12,5	10,0
> 70	10,0	7,5

Interferon α -2b: [IntronA®] 6 mill. IE/ml (3 ml) og 10 mill. IE/ml (2,5 ml). «Off-label» bruk av Interferon α -2b (IF α -2b) har en dokumentasjon på Behçets syndrom både på slimhinneaffeksjon og på øyeffeksjon. Vanligste dosering er s.c. 5 millioner IE 3 ganger/uken i 6 uker, etterfulgt av 5 mill. IE en gang i uken i 10 uker. Den optimale doseringen av IF α -2b behandling, frekvens og varigheten av behandlingen av Behçets syndrom er foreløpig uklar. IF behandling vært brukt varierte doseringer i små studier er variable fra 2 til 5 millioner enheter/dose (45-50). Det er en rekke bivirkninger knyttet opp til behandling med IF inklusiv nøyтроpeni og anemi og sjeldnere trombocytopeni. Kvalme og oppkast samt diaré samt dyspné samt depresjon, angst og agitasjon samt feber og influensalignende symptomer samt rekke andre bivirkninger. Behandling med IF α -2b står relativt høyt på EULAR anbefalingene inklusiv IIA evidens ved øyeffeksjon og IB evidens ved slimhinneaffeksjon og leddaffeksjon (19).

Thalidomid: [Thalidomide Celgene] 50 mg kapsler. Brukes her svært sjelden pga. betydelig risiko for nevropati og teratogenisitet. Effekten av thalidomid monoterapi for slimhinne manifestasjoner av BS ble demonstrert i en studie med 96 mannlige pasienter som ble tilfeldig fordelt på en av tre behandlingsgrupper: (a) thalidomid 100 mg/dag, (b) 300 mg/dag eller (c) placebo over 24 uker (51). En fullstendig respons var hos 6% (2/32) av de som fikk thalidomid 100 mg/d, hos 16% (5/31) av de som fikk thalidomid 300 mg/d; og hos ingen (0/32) av de som fikk placebo ($P = 0,031$). Effekten av thalidomid ved begge doser (100 og 300 mg/dag) var tydelig ved 4 uker for orale sår ($P < 0,001$) etter 8 uker for genitale sår ($P < 0,001$) og follikulære hudlesjoner ($P = 0,008$). Effekt av behandlingen avtok etter avsluttet behandling. *Ulemper:* Det var signifikant økning av *erythema nodosum* ved begge doser av thalidomid i løpet av de første 8 ukene av behandlingen ($P = 0,03$), mens 6% (4/63) utviklet irreversibel polynevropati derav 3/4 ved høyeste doseringen (300 mg/dag) (51). Behandling med thalidomid står relativt høyt på EULAR anbefalingene med IB evidens (19) til tross moderat behandlingseffekt med betydelige og dels irreversible bivirkninger i form av nevropati.

ANDRE Behandlingsformer

Anti-interleukin 1 (IL-1) behandling, med enten interleukin-1 inhibitor med **anakinra** eller anti-interleukin 1 antistoff med **canakinumab** (52, 53) **Rituximab** (anti-CD20 antistoff) behandling har vært

forsøkt. Det har vært utført i hvert fall to [ikke-myeloablativ høydosebehandling med autolog stamcellestøtte \(HMAS\)](#) på to pasienter med terapieresistent neurovaskulær BS, der den ene hadde effekt, men den andre ikke (54). Det er også forsøkt med [ustekinumab](#) et humanisert monoklonal antistoff mot interleukin 12 (IL-12) og interleukin 23 (IL-23) som syntes å være effektiv i ikke randomisert observasjonsstudie på 30 pasienter (55).

Trygderettigheter i Norge:

Behcets sykdom står på listen over sjeldne tilstander som kan få refundert utgifter til tannlegebehandling (A listen) i Norge <https://www.helsenorge.no/sjeldne-diagnoser/stotte-til-tannbehandling/>

Prognose

Det er stor forskjell i prognose av menn og kvinner med BS både i mortalitet og morbiditet. Å få sykdommen i ung alder er også en risikofaktor. Det er observert at sykdommen blir mindre aktiv etter 40 års alder. En Fransk kohort studie viste at av 817 pasienter med BS, døde 41 (5%). Hele 95,1% av de som døde var menn og de døde gjennomsnittlig i alder av 34,8 år (56). Det ser også til å være en klar assosiasjon for de som får sykdommen i alder av 15-24 år versus de som får sykdommen senere. Mortalitet er assosiert til vaskulær affeksjon og særlig lungearterie aneurisme og sentral nervøs affeksjon (56, 57).

Anbefalt litteratur

Oversiktsartikler:

[Saadoun, D., et al. \(2024\). "Behcet's Syndrome." N Engl J Med 390\(7\): 640-651.](#)

[Hatemi, G., et al. \(2023\). "Behçet Syndrome." Rheum Dis Clin North Am 49\(3\): 585-602.](#)

Behandlingsretninglinjer:

[Hatemi, G. \(2022\). "A treat-to-target approach is needed for Behcet's syndrome." Curr Opin Rheumatol 34\(1\): 39-45.](#)

[Hatemi, G., et al. \(2018\). "2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome." Ann Rheum Dis 77\(6\): 808-818.](#)

REFERANSER

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. PubMed PMID: 23045170.
2. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80. PubMed PMID: 1970380.
3. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):338-47. PubMed PMID: 23441863.
4. Gilworth G, Chamberlain MA, Bhakta B, Haskard D, Silman A, Tennant A. Development of the BD-QoL: a quality of life measure specific to Behçet's disease. *J Rheumatol.* 2004 May;31(5):931-7. PubMed PMID: 15124253.
5. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43(1):73-8. PubMed PMID: 12890862.
6. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):185-95. PubMed PMID: 28339670.
7. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003 Oct;42(10):803-6. PubMed PMID: 14521694.
8. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 2014 Mar 27;9:42. PubMed PMID: 24674137. PMCID: PMC3986678.
9. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):600-4. PubMed PMID: 19405011. PMCID: PMC3024036.
10. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):304-10. PubMed PMID: 23012468.
11. Gyldenløve M, Tvede N, Larsen JL, Jacobsen S, Thyssen JP. Low prevalence of positive skin pathergy testing in Danish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Feb;28(2):259-60. PubMed PMID: 23676001.
12. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1287-96. PubMed PMID: 19790126. PMCID: PMC3867978.
13. Vaccarino L, Triolo G, Accardo-Palombo A, Scola L, Palmeri M, Bova M, et al. Pathological implications of Th1/Th2 cytokine genetic variants in Behçet's disease: Data from a pilot study in a Sicilian population. *Biochem Genet.* 2013 Dec;51(11-12):967-75. PubMed PMID: 23857551.

14. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, et al. Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behcet's disease. *Clinical rheumatology*. 2019;38(5):1447-51. PubMed PMID: 30758790.
15. Ambrose N, Pierce IT, Gatehouse PD, Haskard DO, Firmin DN. Magnetic resonance imaging of vein wall thickness in patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S99-102. PubMed PMID: 25268665.
16. Lee SK, Kim BK, Kim TI, Kim WH. Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy*. 2009 Jan;41(1):9-16. PubMed PMID: 19160153.
17. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, Zvaifler NJ, Barber J, O'Duffy JD. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med*. 1985 Jul;79(1):65-72. PubMed PMID: 4014306.
18. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhal N, Mat C, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4 Suppl 50):S91-5. PubMed PMID: 19026122.
19. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-18. PubMed PMID: 29625968.
20. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2020 Mar;30(2):219-24. PubMed PMID: 31747804.
21. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1918-28. PubMed PMID: 31722152.
22. Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int*. 2011 Jan;31(1):33-7. PubMed PMID: 19859715.
23. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, Al-Dohayan N, Al-Zaidi S, Tariq M. Safety and efficacy of infliximab therapy in active behcet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatol Int*. 2008 Nov;29(1):53-7. PubMed PMID: 18496694.
24. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2478-84. PubMed PMID: 16052571.
25. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008 Sep 15;272(1-2):99-105. PubMed PMID: 18550081.
26. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, et al. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):1012-3. PubMed PMID: 19465589.
27. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative

- 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):593-7. PubMed PMID: 21097877.
28. Mohammed RH. Etanercept therapy in Behçet's disease. The tight control strategy in refractory disease. *Z Rheumatol*. 2014 Sep;73(7):650-6. PubMed PMID: 24549921.
 29. Zou J, Ji DN, Shen Y, Guan JL, Zheng SB. Mucosal Healing at 14 Weeks Predicts better Outcome in Low-dose Infliximab Treatment for Chinese Patients with Active Intestinal Behçet's Disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2017 Mar;47(2):171-7. PubMed PMID: 28442519.
 30. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3863. PubMed PMID: 27310969. PMCID: PMC4998455.
 31. Ohno S, Umebayashi I, Matsukawa M, Goto T, Yano T. Safety and efficacy of infliximab in the treatment of refractory uveoretinitis in Behçet's disease: a large-scale, long-term postmarketing surveillance in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 5;21(1):2. PubMed PMID: 30611312. PMCID: PMC6321670.
 32. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):940-8.e3. PubMed PMID: 25245624.
 33. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology*. 2018 Sep;125(9):1444-51. PubMed PMID: 29602570.
 34. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):98-105. PubMed PMID: 15630733.
 35. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015 Aug;62:67-74. PubMed PMID: 26162757.
 36. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. PubMed PMID: 24359625.
 37. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1510-8. PubMed PMID: 25875256.
 38. Pacor ML, Biasi D, Lunardi C, Cortina P, Caramaschi P, Girelli D, et al. Cyclosporin in Behçet's disease: results in 16 patients after 24 months of therapy. *Clin Rheumatol*. 1994 Jun;13(2):224-7. PubMed PMID: 8088063.
 39. Ermakova NA. Efficacy of corticosteroids and cyclosporin in the treatment of retinal vasculitis in patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:563-5. PubMed PMID: 12918765.
 40. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):723-8. PubMed PMID: 10201592.
 41. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric

- manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 1998 Aug 14;159(2):181-5. PubMed PMID: 9741405.
42. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:575-8. PubMed PMID: 12918768.
 43. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Jamshidi AR, Nadji A, Chams C, et al. High dose methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:579-84. PubMed PMID: 12918769.
 44. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behcet's disease: longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis.* 2014 May;17(4):444-52. PubMed PMID: 24314325.
 45. Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology.* 1996;192(3):239-41. PubMed PMID: 8726638.
 46. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Apr;33(5):311-9. PubMed PMID: 15079762.
 47. Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Nov;48(11):1388-91. PubMed PMID: 19717547.
 48. Onal S, Kazokoglu H, Koç A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. Low dose and dose escalating therapy of interferon alfa-2a in the treatment of refractory and sight-threatening Behçet's uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S113-4. PubMed PMID: 19796551.
 49. Keskin Y, Seyahi E, Poyraz C, Ugurlu S, Ozyazgan Y, Yazici H. Interferon alfa-associated depression in patients with Behçet's syndrome: a prospective controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S175. PubMed PMID: 25268670.
 50. Lightman S, Taylor SR, Bunce C, Longhurst H, Lynn W, Moots R, et al. Pegylated interferon- α -2b reduces corticosteroid requirement in patients with Behçet's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1138-44. PubMed PMID: 25269831.
 51. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 Mar 15;128(6):443-50. PubMed PMID: 9499327.
 52. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Research & Therapy.* 2017 March 24;19(1):69.
 53. Orlando I, Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Fabiani C, Cantarini L. Long-term efficacy and safety of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in refractory Behcet disease uveitis and concomitant bladder papillary carcinoma. *Intern Med J.* 2017 Sep;47(9):1086-8. PubMed PMID: 28891187.

54. Statkute L, Oyama Y, Barr WG, Sufit R, Ho S, Verda L, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):991-7. PubMed PMID: 17947303.
55. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sene D, Domont F, et al. Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behcet's Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019 Oct;71(10):1727-32. PubMed PMID: 31008548.
56. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2806-12. PubMed PMID: 20496419.
57. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):18-24. PubMed PMID: 22198498.

83.

CEREBRAL ANGIITT, PRIMÆR (PACNS) (REV 036, REV 197)

Cerebral Vaskulitt

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på cerebral angitt

Sykdommen rammer oftest unge-middelaldrende kvinner og menn.

Hodepine, fokale nevrologiske utfall.

MR cerebri er vanligvis patologisk.

Spinalvæsken er oftest patologisk.

Medikamentell årsak, infeksjoner, inflammatorisk og ikke-inflammatorisk sykdommer må utelukkes.

Læringsmål: REV 036. Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

Læringsmål REV 197 Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet.

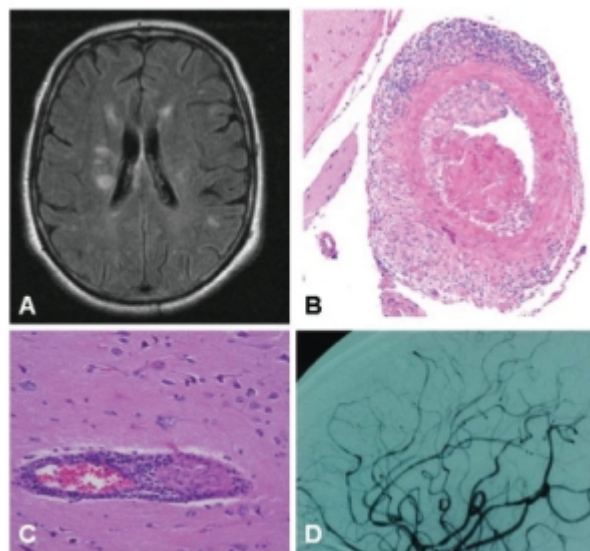
Diagnosekoder ICD-10: I67.7

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Primær angiitt i det cerebral nervesysteme (PACNS), («*primary angiitis of the central nervous system*») er det foretrukne navnet på vaskulitt som er begrenset til sentralnervesystemet. «*Angiitt*» er et synonym for vaskulitt og refererer generelt til blodkar på både den arterielle og den venøse siden av sirkulasjonen. Betegnelsen primær, indikerer at tilstanden er kun i sentralnervesystemet. PACNS refererer til svært sjeldne sykdommer som forårsaker betennelse og skade av blodkar i hjerne, hjernehinne og ryggmarg, men har ikke affeksjon av organer utenfor sentralnervesystemet.

Vaskulitt i sentralnervesystemet som er sekundær til systemisk vaskulitt, for eksempel [ANCA assosiert vaskulitt \(AAV\)](#), [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) eller [Behçets sykdom](#), eller vaskulitt assosiert til systemisk bindevevssykdom, som systemisk [lupus erythematosus \(SLE\)](#), infeksjon eller [malignitet](#) vil ikke falle under definisjonen PACNS.



PACNS. Inflammatoriske cell infiltrater i adventitia migrer gjennom arterieveggen og forårsaker fragmentering av lamina elastica interna. Intima proliferasjon og fibrose kan medføre vaskulær okklusjon. Illustrasjon: [Alba MA, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC – Current neuropharmacology \(2011\). CC BY 2,5](#)

Historikk

Første beskrivelsen av PACNS er fra 1922 der Harbitz beskrev to pasienter med en tidligere ukjent vaskulitt av sentralnervesystemet (1). Over tretti år senere, i 1959, definerte Cravioto og Fegin de klinisk-patologiske funnene ved PACNS og kom med begrepet granulomatøs angiitt i sentralnervesystemet (2). I 1988 lanserte Calabrese og Mallek begrepet «*primary angiitis of the central nervous system (PACNS)*» som er fortsatt anvendes (3). Når tilstanden rammer barn og ungdom 18 år og yngre blir dette forkortet til cPACNS der «c» står for «children». I 2001 beskrev Lanthier og kollegaer to barn med CNS-vaskulitt (4). Toronto Hospital for Sick Children beskrev i 2006 ble en kohort på 62 barn med angiografi-positiv cPACNS og ytterligere fire barn med negative hjerneangiografier hadde biopsiverifisert cPACNS (5, 6).

PACNS har hatt forskjellige navn igjennom tiden og forskjellige mer eller mindre kryptiske forkortelser som; «*isolated angiitis of the central nervous system*» (IACNS), «*granulomatous angiitis of the brain*»

(GAB), «*granulomatous angiitis of the central nervous system*» (GACNS) og til slutt «*granulomatous angiitis of the nervous system*» (GANS) alle disse har vært lite brukt siste tiden, men de som fordyper seg i litteraturen vil treffe på disse.

Patogenese og patologi

Patogenesen er ukjent. Histologisk er det granulomatøs vaskulitt i leptomeninger og hjernevev bestående av lymfocytter og multinukleære kjempeceller og epiteloidcelle-infiltrasjon med nekrose og med utbredelse ned i hjernevev. Tilstanden involverer hovedsakelig små arterioler og kapillærer men kan involvere venoler og arterier.

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

Det finnes ikke validerte diagnostiske eller klassifikasjonskriteria for PACNS.

I 1988 foreslå Calabrese og Mallek følgende tre diagnostiske kriteria for PACNS som alle pasienter skulle oppfylle (3):

1. Nevrologiske utfall og/eller nevropsykiatrisk tilstand uten annen påvisbar årsak.
2. Angiografisk eller histologisk tegn til vaskulitt.
3. Eksklusjon av andre sykdommer som kan gi lignende angiografisk eller patologiske funn.

I 2007 kom Calabrese, Dodick, Schwedt og Singhal, som representerte Cleveland Clinic, Mayo Clinic og Massachusetts General Hospital, dvs. de tre mest anerkjente akademiske sykehusene i USA innen neurologi og vaskulitt forskning, frem med begrepet «*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*» (RCVS)(7). RCVS er som er som navnet indikerer vasospasme som kan se angiografisk ut som vaskulitt. Denne gruppen har et overtall av kvinner i alderen mellom 20 til 50 år, som ofte presenterer med akutt svært intensiv akutt innsettende hodepine, som engelspråklige kaller «*thunderclap headache*» som overføres til «tordenhodepine» på norsk. Stort antal av pasienter som tidligere har vært klassifisert som PACNS har retrospektiv hatt RCVS. Dette er viktig at når man går tilbake i eldre studier på PACNS, å ha dette i minne. I tillegg hadde det da vist seg at mange av de som har det som man har antatt å være «typiske vaskulitt-forandringer» er som oftest vasospasmer som ved RCVS eller andre tilstander som aterosklerose, som er enda hyppigere.

I 2009 publiserte Birnbaum og Hellmann forandring på de ovenstående foreslåtte diagnostiske kriteriene fra 1988 (8). De foreslå at diagnostisk usikkerhet ved PACNS diagnosen. Særlig med RCVS som en viktig differensial diagnose. Der foreslås diagnosen PACNS som sikker («definite») PACNS når den er biopsiverifisert, men sannsynlig («probable») PACNS hvis det foreligger triade av;

- (i) angiografiske forandringer
- (ii) MRI forandringer og
- (iii) spinalvæskefunn forenlig med PACNS.

Den nåværende nomenklatur for vaskulitter som ble bestemt i 2012 i Chapel Hill, klassifiserer PACNS med en-organ vaskulitter («*single-organ vasculitis*» (SOV)), men utdyper ikke definisjonen av PACNS spesielt (9).

Epidemiologi

Det finnes ingen sikre epidemiologiske tall på PACNS. Nylig oversikt over publiserte kasuistikker over 15 år fra 2002 tom 2017. De fant frem total 585 pasienter med diagnosen PACNS derav var 41% biopsiverifiserte (10). Ut fra kasuistikker og kohorter ser man at sykdommen debuterer i alle aldre, men det ser ut til at det er økt risiko rundt 50 års alder og flere studier har vist at den er noe hyppigere hos men.

Det er ofte viset til en retrospektiv undersøkelse utført i tidsrommet 1983 til 2003 på Mayo Clinic i Rochester, i delstaten Minnesota i USA har estimert årlig insidens på 2,4 per million per år. Der var 101 pasienter, 58 kvinner og 43 menn, antatt å ha diagnosen PACNS (11). Det er vert å nevne at diagnosen var basert på angiografi hos 69% (70/101) og på biopsi hos kun 31% (31/101). Man kan legge til at av de som fikk diagnosen basert på angiografi hadde 18 (18/70 – 26%) negativ biopsi. Av de som hadde fått biopsiverifisert PACNS, som er «gullstandard», hadde 6 angiografi som var anført som positiv for vaskulitt, mens 8 hadde komplett negativ angiografi. Det kan også tilføyes at denne retrospektive analysen fra Mayo Clinic viste klar forskjell i spinalvæskeanalyse mellom de som fikk diagnosen basert på histologi (27/31) og de som fikk den basert på cerebral angiografi (48/70). Det var økt proteinkonsentrasjon hos 96% vs. 59% og det var også høyere andel med økt leukocyt-tal i spinalvæsken, 70% vs. 37%, hos de som hadde biopsiverifisert PACNS diagnose. I tillegg var det forskjell i klinisk manifestasjon. Det var flere pasienter på angiografi diagnostiserte gruppen som hadde hodepine 69% vs. 52% og det var flere som fikk hemiparese 54% vs. 19%, mens det var høyere andel biopsiverifiserte pasienter som fikk forandret bevissthet 71% vs. 40% (11). Ved denne og fleste andre eldre studier på PACNS settes det spørsmålsteget om alle de pasienter hadde virkelig PACNS.

Klinikk

Symptomene er isolerte til sentralnervesystemet og gir ikke høye inflammasjons-parametere eller annen organaffeksjon. I så fall bør man vurdere diagnosen. Her er problemet å fange opp en svært sjelden tilstand blant legio av andre nevrologiske tilstander som ser betydelig hyppigere.

[Hodepine](#), vanligvis ikke «tordenhodepine» da må man mistenke RCVS (reversibel cerebral vasokonstriksjon syndrom)

Gradvis økende symptomer med redusert bevissthet, mental svikt, gjentatte [TIA og slag](#).

Sjelden isolerte hjernenerve-affeksjon.

Differensialdiagnoser ved PACNS og cPACNS

Reversibel cerebral vasokonstriksjon syndrom (RCVS) er en svært viktig differensial diagnose og tidligere rapporter har angivelig betydelig del av pasienter med denne diagnosen. Diagnosen forutsetter at man har utelukket [aneurisme subarachnoidal blødning](#). Ved RCVS er vasospasme i intracerebrale kar og sykdommen presenterer seg oftest som uttalt akutt innsettende hodepine «thunderclap headache» og det kan være assosiert med eller uten nevrologiske symptomer eller funn. Det er vanligvis normal spinalpunksjon ved RCVS. For å stille diagnosen må man gjenta angiografi enten med CTA, MRA eller DSA innen 12 uker fra debut.

For andre differensial diagnoser (se tabell 1) og [egget kapittel om cerebral iskemi med differensialdiagnoser](#).

Tabell 1 differensialdiagnoser ved PACNS og cPACNS

Systemisykdommer

Systemiske vaskulittsykdommer: Polyarteritis nodosa (PAN), mikroskopisk polyangiit (MPA), granulomatøs polyangiit (GPA), eosinofil granulomatøs polyangiit (EGPA). Behçets sykdom, Cogans syndrom.

Systemiske bindevssykdommer: SLE, primært Sjögrens syndrom (pSS), sarkoidose

Arterial vasospasme

Primært: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)

Sekundær: Feokromocytom, subarachnoid blødning, [Posterior reversible encephalopathy syndrome \(PRES\)](#)

Cerebral artropatier

[Moyamoya sykdom](#), [aterosklerose](#), arterie disseksjon, [fibromuskulær dysplasi](#)

Følgetilstand etter stråling med stråleindusert vaskulopati

Genetiske sykdommer og andre

Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL), [Susac syndrom](#), Neurofibromatose, [Mitokondrie myopati](#), encefalopati, lactic acidosis & stroke-like episodes (MELIAS), Cerebral autosomal (dominant/recessiv) arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL/CARASIL), Vaskulær [Ehlers-Danlos syndrom \(EDS type IV\)](#), cerebral amyloid angiopati (CAA), inklusiv amyloid- β relatert angiitt (ABRA), [adenosine deaminase 2 deficiency \(DADA2\)](#).

Demyeliniserende sykdommer

[Multiple sklerose](#), Nevromyelitis obliterans

Infeksjoner

Virus, bakterier, fungi, Rickettsia

Malignitet

Angio-immunoproliferative sykdommer, karsinomatøs meningitt, infiltrerende glioma, malign angio-endotheliomatose, A primary central nervous system lymphoma (PCNSL) primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system.

[Lymfomatoid granulomatose \(LYG\)](#) en Epstein-Barr virus assosiert systemisk angiodestruktiv lymfoproliferativ lidelse.

Hyperkoagulasjon

[Antifosfolipid antistoffsyndrom \(APS\)](#) med eller uten Libman-Sacks [endokarditt](#) (LSE), [Trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#), kroniske [embolier](#)/paradoks embolier, myxom i hjerte, bakteriell endokarditt.

Undersøkelser

Aller fleste pasienter med cerebral vaskulitt kommer primært til nevrolog. De kan også komme til psykiater evt. psykolog, geriater, øyelege, ØNH lege eller barnelege. Symptombilde kan variere fra klare nevrologiske symptomer hos aller fleste. Dette kan bla. gi utslag med synsforstyrrelser eller forandring i lukt/smak som kan da involvere øyeleger og ØNH leger. Noen ganger er det ingen åpenbare nevrologiske utfall men nevropsykiatriske symptomer alt fra klar forandring i stemningsleie til stor forandring i pasientens personlighet til redusert hukommelse eller kombinasjon av flere nevnt.

De tre viktigste tre undersøkelsene i tillegg til klinikken, for å stille diagnosen PACNS er; (1) MRI med kontrast, (2) spinalpunksjon og (3) hjernebiopsi som er klart “gullstandarden”.

1. **MRI undersøkelse med T1 og T2 vektet og FLAIR og med kontrast.** Er sensitiv og mer enn 90% PACNS har funn på MRI. Typisk funn ved PACNS er multifokal bilateralt forandringer som oftest ses best ved T2 eller FLAIR protokoll med kortikal eller subkortikal affeksjon og noen ganger i grå substans. Som oftest ses både ferske og eldre iskemiske eller infarkt suspekterte områder. Man kan se ved kontrastundersøkelse (gadolinium) opptak i leptomeningene. I enkelte få tilfeller kan sees blødning oftest i relasjon til infarkt-områder.
2. **Spinalpunksjon bør utføres hos alle der det er mistanke om PACNS.** Økt proteininnhold og lymfocytisk pleiocytose er det som er vanlig ved PACNS. Andre undersøkelser av spinalvæske 18sRNA/16sRNA og spesifikke virus analyser (PCR) inklusiv JC virus, dyrkning for bakterier inklusiv mykobakterier og sopp samt protein elektroforese og cytologi og evt. flowcytometri i henhold til differensial diagnoser som lymfom.
3. **Biopsi av ikke-dominant hemisfer – leptomeningeal biopsi.** Undersøkelser har vist at biopsi kan forandrer diagnosen i ca. 40% tilfelle og der har man funnet annen årsak som har grunnleggende terapeutiske konsekvenser både infeksjoner og malignitet (se tabell 1). Viktig med å få utført dyrkninger og farginger og PCR av biopsimaterial i henholdt til virologiske-, bakteriologiske inkl. mykobakterier og soppinfeksjoner.
4. **Digital subtraksjons angiografi (DSA)** er mer sensitiv metode på karstruktur enn både **CT angiografi** og **MR angiografi**. Ved høy resolusjon kontrast-MRI kan man se veggforandringer som kan være til hjelp for å skylle mellom karytykkelse og aterosklerose. Problemstillingen med angiografi er at ved PACNS er forandringene i mikroskopiske kar langt mindre enn det som kan fanges opp og dynamiske tilstander som karspasmer har effekt på utseende. Man må ha det meget klart for seg at angiografi er dessverre ikke god undersøkelse for diagnose av PACNS og har igjennom årene vært betydelig overvurdert. Resultat gir både stort antall av både falsk positive og falsk negative undersøkelser i PACNS diagnostikk. Det har vært anført at bruk av kalsiumhemmeren nimotop, som er registrert for terapeutisk behandling av karspasme etter subaraknoidale blødninger, kan forhindre falsk positive vaskulære forandringer som ved RCVS. Siste årene er kommet flere rapporter på at MRI angiografi der man ser spesielt på intrakraniell karvegg i arterioler med spesielle protokoller og MRI utstyr både før og etter kontrast. I intrakranielle karsegmenter påvises vaskulitt forandringer som konsentrisk karveggfortykkelse med homogen kontrastopptak og dette kan skille intrakraniell vaskulitt fra vasokonstriksjon (RCVS), disseksjon, [aterosklerose](#) og [MoyaMoya](#) karforandringer (19).
5. **Cerebral PET/CT skann.** PET skann kan vise områder med opptak i stor kar, men kan også indirekte viser områder med dårlig sirkulasjon. Undersøkelsen har mest hensikt i utredning av differensial diagnoser til PACNS. Mest assosiert til differensial diagnostikk som infeksjon og malignitet evt. [sarkoidose](#).

6. **Annen utredning** en nevrologisk undersøkelse med evt. supplerende undersøkelser. Får å utelukke [systemisk vaskulitt](#), [systemisk bindevevssykdom](#), sarkoidose og [antifosfolipid antistoffsyndrom](#). Krever revmatologisk vurdering og et bredt spekter av prøver i henhold til diff diagnose inkl. [Senkning, C-reaktiv protein, ANA IIF, ENA, komplementfaktor C3 og C4, [ANCA](#), [kryoglobulin](#), protein elektroforese, urinprøve får å utelukke [nefritt](#), ACE titer, oppløselig IL-2 reseptor, Lupus antikoagulans (LAK), kardiolipin antistoffer (ACA og B2GP1 både IgG og IgM), anti-HSP70, og evt. gentest hvis mistanke om [«adenosine deaminase 2 deficiency» \(DADA2\)](#). Hematologisk status og koagulasjonstester evt. med benmargundersøkelse og evt. [lymfom](#)-utredning. [Infeksjonsmedisinsk](#) utredning med henhold til virusinfeksjoner, bakteriell og soppinfeksjoner. EKKO-kardiografi evt. transøsofageal ekkokardiografi.

Diagnose

Diagnosen PACNS er krevende og baseres på mønstergjenkjenning. Som anført kan det være vanskelig å skylle denne fra RCVS og andre differensial diagnoser. Annen viktig differensial diagnose er amyloid- β relatert angiitt (ABRA).

PACNS er svært sjelden og krever en komplisert utredning av team som har omfattende og brei erfaring innen; nevrologi, nevreradiologi og nevrokirurgi og samtidig har revmatologisk, infeksjonsmedisinsk og og patologisk kompetanse. Internasjonalt er det stor enighet at diagnostikk av PACNS bør sentraliseres for å sikre diagnostikk og behandling primært på en Nevrologisk avdeling på et universitetssykehus. Man har fra juni 2006 hatt retningslinjer på diagnose, behandling og oppfølging på Rikshospitalet som senere ble slått sammen til Oslo universitetssykehus av Nevrologisk avdeling og av Seksjon for revmatologi.

Diagnosen bygger på klinikk, med symptomer som hodepine (60%), redusert bevissthet (50%) og fokale nevrologisk utfall (for eks. dysartri, afasi, hemiparese, ataksi og synsforstyrrelser), og evt. symptomer med epilepsi og encefalopati. I tillegg bygger diagnosen på bildediagnostikk MRI/MRA og evt. cerebral angiografi, spinalvæskeanalyse og biopsi.

Man bør forsøke å få ta en biopsi som oftest fra leptomeningeal fra ikke-dominerende hjernehalvdel og vurdere risiko-nytte og definere tilstanden som en sikker PACNS, sannsynlig PACNS eller mulig PACNS etter ovenstående kriteria av Birnbaum og Hellmann fra 2009, samt kriteria av Calabrese og Mallek fra 1988 (3, 8). Valg av hjernebiopsi bør tas tverrfaglig med nevrolog, nevreradiolog og nevrokirurg med evt. involvering av andre spesialiteter med samvalg av pasienten hvis det er mulig.

Indikasjoner for hjernebiopsi er følgende:

1. Diagnostisk utredning kan ikke med sikkerhet utelukke infeksiøs eller malign lidelse.

2. Pasient under 65 år som har minst to episoder med manifestasjoner eller alvorlig episode forenlig med PACNS vaskulitt der man kan forvente langvarig immunsuppressiv behandling. Og hvor tidligere malign sykdom kan øke risikoen for malignitet ved immunsuppressiv behandling.
3. Pasienter med immunsvikt som er i økt risiko for alvorlig infeksjonssykdom under immunsuppressiv behandling.
4. Pasienter under 65 år med progredierende nevrologiske utfall til tross for behandling.

Behandling

Det foreligger ingen randomiserte studier på behandling ved PACNS. Fleste pasienter er behandlet med induksjonsbehandling der man bruker kombinasjonsbehandling med høydose steroid behandling sammen med cyklofosamid behandling.

Kortikosteroider. Vanligvis er behandlingen innledet med høydose intravenøs glukokortikoid behandling som ofte med intravenøs metylprednisolon 1000 mg x1 daglig over 3 dager, men lavere doseringer kan i enkelttilfeller vurderes. Deretter per oral Prednisolon 1 mg/kg med maks 60 mg/døgnet med gradvis reduksjon.

Cyclofosamid (Sendoxan®) har vært gitt som per oral dosering ofte rundt 2 mg/kg/dag i 3-6 måneder evt. månedlige intravenøs pulsbehandling med enten 750 mg/m² overflate eller 15 mg/kg vekt vanligvis i 6 måneder, med maksimal dosering per kur på 1.250 mg. Dosereduksjon ved høy alder evt. alvorlig nyresvikt og ved benmargstoksisitet som uttalt neutropeni. Ved intravenøs behandling gis vanligvis profylaktisk behandling med intravenøs forut og senere per oral mesna (Uromitexan®) som reduserer dannelsen av akrolein i urinen og minsker risiko for bivirkning fra urinveier. Man har her på OUS brukt intravenøs cyklofosamid der det er generell trend til å bruke intravenøs cyklofosamid der dette gir lavere kumulativ dosering. En retrospektiv analyse publisert i 2015 fra Mayo Clinic vurderte 163 pasienter viste større risiko for tilbakefall hos de som fikk monoterapi med steroider (39%) (odds ratio 2,90) enn de som kombinasjon av steroid behandling og cyklofosamid (18%) ($p=0,006$) (12). De fant økt risiko for tilbakefall hos pasienter med affeksjon av større intracerebrale kar (odds ratio 6,14) og de med cerebral infarkter bedømt fra MRI ved diagnose (odds ratio 3,32)(12, 13).

DMARDs. Det er enkelt rapporter om induksjonsbehandling med kombinasjon av glukokortikoid behandling og azatioprin (AZA, Imurel®) og mykofenolat mofetil (MMF, CellCept®) (12, 14-16). Det er en viss skepsis om bruk av metotreksat behandling ved PACNS pga. dårlig diffusjon over blod-hjernebarrieren (17).

Biologiske legemidler. Andre alternativer er det som kalles biologisk behandling med tumor nekrose faktor (TNF) α antagonister der det er rapporter på etanercept og infliximab og anti-CD20 antistoff i form av rituximab som har også begrenset overgang over blod-hjernebarrieren hos friske pasienter og deg gjelder også på interleukin-6 inhibitor tocilizumab/RoActemra (18). Ved PACNS er deffekt av blod-hjernebarrier.

Behandlingsvarighet. Generelt har det vært tradisjon å gi cyklofosfamid behandling i 3-6 måneder og steroid sparende behandling i 12 – 18 måneder med AZA og MMF. Respons evaluering etter 3 og 6 måneder og hvis manglende effekt eller forverring bør man evaluere diagnosen og differensial diagnose og hvis konklusjonen er at pasienten enten progredierer eller har hatt tilbakefall eller utilstrekkelig respons bør man evaluere behandlingen evt. intensivere steroid behandling, forlenge cyklofosfamid behandling evt. vurdere annen behandling som AZA, MMF, rituksimab og eventuelt anti-TNF alfa behandling.

Prognose

Prognosen etter behandling ser ut til å være brukbar på behandling. Det er vanskelig å evaluere der sykdommen er svært sjelden og baserer seg på små kohorter fra tertiær sentra. En nylig studie fra Cleveland Clinic rapporterte at av 27 pasienter med PACNS med gjennomsnittlig sykdomstilstand på 5,5 år og oppfølging på gjennomsnittlig 60 måneder. Der 74% (20/27) hadde sikker PACNS basert på histologi, rapporterte over 70% enten ingen eller lette sekvele mens 19% hadde store funksjonsnedsettelse. Studien var basert på spørreskjema og kun 36% (27/78) svarte, men det var ikke noen signifikant forskjell i klinikk mellom de som svarte og ikke svarte. Fransk studie av De Boysson og kolleger fra Frankrike hadde oppfølging av 52 pasienter på gjennomsnittlig 35 måneder, men der hadde kun 36,5% (19/52) sikker PACNS med biopsi og kun 61% (20/33) av de som diagnosen var stilt på bakgrunn angiografi hadde patologisk spinalvæskefunn som gjør at 25% (13/52) har merkelappen mulig PACNS, hvis man tar med forslaget til Birnbaum og Hellmann som flest alle nå støtter seg til.

Referanser

1. Harbitz F. Unknown forms of arteritis with special reference to their relation to syphilitic arteritis and periarteritis nodosa. *Am J Med Sci* 1922;163:250-72.
2. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 1959 Sep;9:599-609. PubMed PMID: 13812692.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988 Jan;67(1):20-39. PubMed PMID: 3275856.
4. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):837-42. PubMed PMID: 11314698.
5. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2159-67. PubMed PMID: 15986347.
6. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1291-7. PubMed PMID: 16575852.

7. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):34-44. PubMed PMID: 17200220.
8. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Archives of neurology.* 2009 Jun;66(6):704-9. PubMed PMID: 19506130.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. PubMed PMID: 23045170.
10. Cristina S, Antonella P, Roberta T, Marco P, Ylenia F, Giovanni P, et al. "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci.* 2020 Aug 10. PubMed PMID: 32776287.
11. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of neurology.* 2007 Nov;62(5):442-51. PubMed PMID: 17924545.
12. Salvarani C, Brown RD, Jr., Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, 3rd, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(21):e738. PubMed PMID: 26020379. PMCID: PMC4616419.
13. Salvarani C, Brown RD, Jr., Hunder GG. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Jul;19(7):448-53. PubMed PMID: 28786262.
14. Salvarani C, Pipitone N, Hunder GG. Management of primary and secondary central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jan;28(1):21-8. PubMed PMID: 26599380.
15. Sen ES, Leone V, Abinun M, Forsyth R, Ramesh V, Friswell M, et al. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4):806-11. PubMed PMID: 20100791.
16. Rosati A, Cosi A, Basile M, Brambilla A, Guerrini R, Cimaz R, et al. Mycophenolate mofetil as induction and long-term maintaining treatment in childhood: Primary angiitis of the central nervous system. *Joint Bone Spine.* 2017 May;84(3):353-6. PubMed PMID: 28034820.
17. Westerhout J, van den Berg D-J, Hartman R, Danhof M, de Lange ECM. Prediction of methotrexate CNS distribution in different species – Influence of disease conditions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014 2014/06/16/;57:11-24.
18. Nellan A, McCully CML, Cruz Garcia R, Jayaprakash N, Widemann BC, Lee DW, et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood.* 2018;132(6):662-6. PubMed PMID: 29954750.
19. Karaman AK, Korkmazer B, Arslan S, Uygunoglu U, Karaarslan E, Kızılkılıç O, et al. The diagnostic contribution of intracranial vessel wall imaging in the differentiation of primary angiitis of the central nervous system from other intracranial vasculopathies. *Neuroradiology.* 2021 Oct;63(10):1635-44. PubMed PMID: 33683406

84.

CEREBRAL ISKEMI, TIA, SLAG (REV 038)

Øyvind Palm

Diagnosekoder ICD-10:: [I63.9 Uspesifisert cerebral iskemi](#). [G45.9 Uspesifisert forbigående cerebral iskemi](#)

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Revmatologen bør ha kunnskap om hjerneslag og TIA (transitorisk iskemisk anfall) fordi flere revmatiske sykdommer kan øke risikoen for disse tilstandene. For eksempel kan vaskulitt, [antifosfolipidsyndrom](#) og [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) forårsake skade på blodårene og øke risikoen for blodproppdannelse, som kan føre til hjerneslag eller TIA. Tidlig gjenkjenning av symptomer og risikofaktorer er avgjørende for å kunne iverksette forebyggende tiltak og rask behandling, noe som kan redusere risikoen for alvorlige nevrologiske følger.

Definisjon

Cerebral / cerebrovaskulær iskemi kan være direkte relatert til revmatisk sykdom i blodkar. Iskemien kan være forbigående over minutter eller timer, enten det er en bakenforliggende revmatisk sykdom eller ikke.

TIA og hjerneslag

TIA. Transitorisk iskemisk anfall (TIA) defineres som en forbigående episode med [nevrologisk dysfunksjon](#), som omfatter iskemi fokalt i cerebrum, ryggmarg eller retina uten akutt infarkt/nekrose. Symptomene går helt tilbake innen 24 timer.

Hjerneslag; derimot, forårsaker vevsskade og nekrose. Årsaken er vanligst iskemi, men kan også være blødning. Tilstanden kan deles inn i lokalisert og global cerebral iskemi.

Iskemi i cerebrale kar forårsaket av slag kan forårsake sensibilitetstap, pareser, talevansker, synstap, vertigo/reduisert balanse, fall, vaskulær parkinsonisme, depresjon, apati, kognitiv svikt og personlighetsforandringer ([Markus HS, 2023](#)).

Sykdomsårsaker

[Aterosklerose](#) er vanligste årsak til cerebral iskemi blant eldre personer.

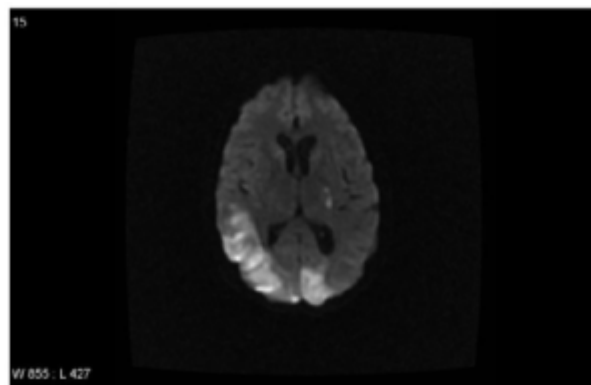
[Vaskulitt pre-cerebral](#). Blant revmatiske sykdommer er [vaskulitt](#) en mulig årsak til cerebral iskemi. Ekstracerebrale årsaker er vaskulitt med stor stenose eller okklusjon i de store precerebrale kar (arteria carotis interna og vertebralis). Blant yngre kan stenoser, okklusjoner og disseksjoner i store arterier være forårsaket av [Takayasu arteritt](#), sjeldnere ved [Cogans syndrom](#). Disseksjon i carotis- eller vertebralis-arterier er blant de vanligere årsaker til slag hos yngre. Disseksjon kan være relatert til vaskulitt eller [genetisk](#) bindevevssykdom ([Ehlers-Danlos](#), [Marfans syndrom](#)).

[Intracerebral vaskulitt](#) har andre årsaker. Tilstanden kan være primær cerebral vaskulitt ([PCNSV](#), [vennligst se omtale av CNS-vaskulitt i eget kapittel](#)) eller relatert til en systemisk [autoimmun sykdom](#) (ofte systemisk bindevevssykdom som [systemisk lupus](#), [SLE](#)). Også [infeksjoner](#) (encefalitt særlig immunsupprimerte), [malignitet](#), medikamenter og stråleskader kan utløse vaskulitt.

[Sjeldne blodåresykdommer](#) er lipohyalinose (etter endotel-dysfunksjon), amyloide avleiringer ([amyloidose](#)) og medfødte malformasjoner og aneurismer (angiopatier). (Vennligst se også sykdomslisten nedenfor).

[Embolier/tromber](#). Ved tromboemboli blant personer under 45 års alder mistenker man protrombotiske forhold som omfatter:

- Bruk av østrogenholdige p-piller
- [Svangerskap](#), post-partum periode
- Faktor V Leiden mutasjon
- Protein C- og S- mangel (koagulopati)
- [Antifosfolipid syndrom \(og katastrofalt antifosfolipid antistoff syndrom; CAPS\)](#),
- [ANCA-vaskulitter](#)
- [Andre vaskulitt-sykdommer](#)
- Høy alder. Generelt er tromboemboli vanligere blant [eldre personer](#).
- Hjerte-kar sykdom. De fleste embolier stammer fra [hjertet](#)
 - Atrieflimmer
 - Myxom hos yngre
 - Plakk i aorta eller carotider og andre ekstrakraniale arterier som fører til hjernen. Risikofaktorer som [diabetes](#), [hyperlipidemi](#) [hypertensjon](#) og røking.
 - Åpen foramen ovale med høyre-venstre shunt kan være årsak ellers uforklarte cerebrale tromber ([Saeed N, 2024](#)).



Slag hos en tidligere frisk 36 år gammel kvinne med [CAPS](#). Behandlet med eculizumab. ANA negativ, men tydelig forhøyet lupus antikoagulant. Illustrasjon: [Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, Bakirhan K, Alexis K, Elrafei T – Case reports in hematology \(2014\). CC BY 3.0](#)

- **Fettemboli** etter traume, septisk emboli ved endokarditt, abscesser eller mykotiske [aneurismer](#) (bakterier) er spesielle former for emboli.

[Venøse tromboser / sinusvenetrombose](#) kan være årsak til hjerneslag hos yngre, disponerte personer (ofte under 45 års alder). Økt risiko ses ved i revmatologi tenker en spesielt på [Behcets sykdom](#), [antifosfolipidsyndrom](#) og andre [koagulopatier](#). Økt risiko foreligger også ved [nefrotisk syndrom](#), [svangerskap](#) og post-partum periode. Forhøyet D-dimernivå støtter mistanke om tilstanden og CT- eller MR-angiografi (med venefase) bekrefter diagnosen ([Saxhaug Kristoffersen E, 2018](#)). Vennligst se også sykdomslisten nedenfor.

- **Systemisk sirkulasjonssvikt.** Redusert CNS-perfusjon kan ses ved for lavt blodtrykk. Dette kan være forårsaket av [perikarditt](#) med perikardtamponade, [myokarditt](#), annen årsak til [kardial svikt](#), men også dramatisk ved hjertestans eller [lungeemboli](#). Dersom blodsirkulasjonen stanser, inntreffer [bevisstløshet](#) etter ca. 10 sekunder og varig skade etter få minutter.
- **Økt blodviskositet:** Polycytemi, hypergammaglobulinemi, høye immunglobuliner, IgG konsentrasjon > 100g/L, IgM konsentrasjon > 30g/L eller IgA >70 g/L, ([MUGS](#), [myelomatose](#) eller [Waldenstrøms makroglobulinemi](#)) kan medføre hyperviskositetssyndrom med hodepine, somnolens, synsforstyrrelser og svimmelhet og i verste fall dødelige komplikasjoner. I utredningen anbefales øyebunnsundersøkelse fordi oftalmologiske funn er hyppige ([Sandnes M, 2022](#)).
- **Reversibel cerebral vasospasme** er en utelukkelsesdiagnose som kan være idiopatisk, utløst av vasoaktive medikamenter, rusmidler, trauma postpartum, migrene, cervikal arterie disseksjon og neoplasmer.

Hemoragi / hjerneblødning. Vanligste årsaker er [hypertensjon](#), traume, økt generell blødningstendens, amyloid angiopati, rusmidler som amfetamin, heroin og kokain og vaskulære malformation. Initialt vevsfarkt kan også blø i senere stadier. Overdosering av antikoagulantia.

Ekstern kompresjon av precerebrale arterier ved traumer eller fra tumorer.

Symptomer

Symptomene ved cerebral iskemi kan variere avhengig av hvilke områder av hjernen som rammes og alvorlighetsgraden av iskemien. De kan inkludere varierende [nevrologiske tegn](#) som synsforstyrrelser, sterk hodepine, lett svekkelse i en hånd eller arm, talevansker eller svimmelhet. Mer typiske tegn er lammelse i én side av ansiktet, i en ekstremitet eller hemiparese (halvsidig lammelse). Vaskulitt er klinisk ofte kjennetegnet ved subakutt hodepine og nevrologiske utfall i varierende grad.

[Feber](#) bør gi mistanke om trombotisk endokarditt.

[Ekstrakranial](#) vaskulær årsak er oftest patologi i a. carotis som forsørger fremre og midtre del av hjernen, mens svikt i a. vertebralis/basilaris skader de bakre deler.

[Vaskulær cerebral iskemi](#) kan initialt være vanskelige å oppdage. En kan observere varierende synsforstyrrelser, sterk hodepine, lett svekkelse i en hånd, arm, talevansker eller svimmelhet. Mer typiske tegn er lammelse i ene siden av ansiktet, i en ekstremitet eller hemiparese. Vaskulitt er klinisk ofte kjennetegnet ved subakutt hodepine og nevrogene utfall i varierende grad.

[Sinusvenetrombose](#) kan manifestere seg ved subakutt, økende hodepine over noen dager og smerter bak begge øyne. og varierende grad av nevrogene utfall på grunn av økende intrakranielt trykk.

[Emboli](#) kan medføre plutselige og dramatiske cerebrale utfall fra start. Imidlertid er det også muligheter for rask bedring etter emboli. [Tromboser](#) kan vise seg ved varierende symptomer over noe tid.

[Cerebrale blødninger](#) (Subaraknoidal eller intracerebral blødning) medfører plutselig og dramatisk sterk hodepine og påfølgende nevrogene utfall. Oppkast og kramper er ikke uvanlig.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) skal avdekke tegn til bakenforliggende sykdom (disposisjoner) og om lignende symptomer har vært til stede tidligere.

[Kliniskundersøkelse:](#) Generell undersøkelse og vurdering av nevrogene utfall. PSL (Prate “si en enkel sammenhengende setning”), Smile (“prøv å smile, le eller vise tennene”), Løfte (“prøv å løfte begge armer”) kan være en enkel måte å vurdere nevrologisk funksjon på. Undersøkelse av øyne (blødninger, pupiller, motilitet/diplopi, synsfelt, ev. retinopati), blodtrykk (hyper/hypotoni) og puls (palpabel distalt, over carotider og temporalt, arytmi) er også viktig. Auskultasjon kan avdekke precerebrale stenoseulyder eller kardiiale bilyder.

[Bildedagnostikk.](#) CT caput utføres for å utelukke intracerebral blødning som utgjør 20-30% av akutte slag. MR utføres senere for å vurdere CNS-infarkt og differensialdiagnoser. Mer spesifikke undersøkelser omfatter CT- og MR-angiografi som mer spesifikt kan avdekke forandringer i henholdsvis mindre kar og i karveg-



Livedo reticularis forekommer blant friske, ved antifosfolipid syndrom, Sneddon syndrom, [juvenil PAN / DADA2](#) og [polyarteritis nodosa](#). Illustrasjon: [Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM – Indian dermatology online journal \(2015 Sep-Oct\). CC BY -NC-SA 3.0](#)

ger. Konvensjonell angiografi gjøres bare dersom CT- eller MR-angiografi er kontraindisert eller umulig å gjennomføre. Ved tromboemboli ses ofte multiple kortikale eller subkortikale infarkter i ulike vaskulære områder. Vennligst se også [eget kapittel om bildediagnostikk ved vaskulitt](#).

[EKG](#) kan avdekke rytmeforstyrrelser. Etter cerebral iskemi av uklar årsak er 24-timers EKG aktuelt.

[Ekkokardiografi](#) av precerebrale kar og CT- eller MR-angiografi for kartlegging av store kar.

[Blodprøver](#) omfatter inflammasjonsparametere (CRP, SR), glukose, celletellinger, hematokrit, protrombintid (PT), INR, aktivert partiell tromboplastintid (APTT), lipider (total- HDL og LDL kolesterol, triglyserider). Protein C, protein S, antitrombin III, plasminogen, lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta2glykoprotein antistoff. Aktivert protein C resistans/Faktor V Leiden mutasjon, komplement C3 og C4, [ANCA](#), [ANA](#), anti-CCP. NT-ProBNP ved mistanke om [hjertesykdom](#). Ved blødning: trombocytter, INR, protrombin, aktivert partial tromboplastin-tid, og thrombin-tid (TT) og blødningstid ved inntak av direkte trombin inhibitor (dabigatran, bivalirudin, argatroban) eller en direkte faktor Xa hemmer (DOAK: apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) ved hemoragi.

[Urinprøve](#) for å utelukke tegn til sykdom med [nyre-manifestasjon](#).

[Spinalpunksjon](#) utføres for å undersøke cerebrospinalvæsken (ved mulig infeksjon).

[Hjernebiopsi](#) kan bekrefte diagnosen cerebral vaskulitt, men prosedyren er komplisert og ikke ufarlig.

Diagnose-liste / Differensialdiagnoser ved cerebral iskemi

Aneurisme: Akutt hemoragi

Antifosfolipid syndrom: Tromboembolier (se ovenfor)

Alzheimers demens: Amyloide avleiringer, hjerneatrofi, blødningsrisiko

ANCA-vaskulitt: Pakymeningitt, Iskemi

Behcets sykdom: CNS-manifestasjon senere i forløpet. Parenkymal sentralnervøs sykdom ved BS er svært varierende. Rammer ofte hjernestammen, men kan også medføre diffus multifokal sykdomsaffeksjon. MR-funn som ved iskemi

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). Skyldes en genfeil i NOTCH3 genot. Pasientene debuterer med migrene-symptomer typisk i 30-årene. Tilbakevendende TIA og slag fra 40-50 årene. Iskemi

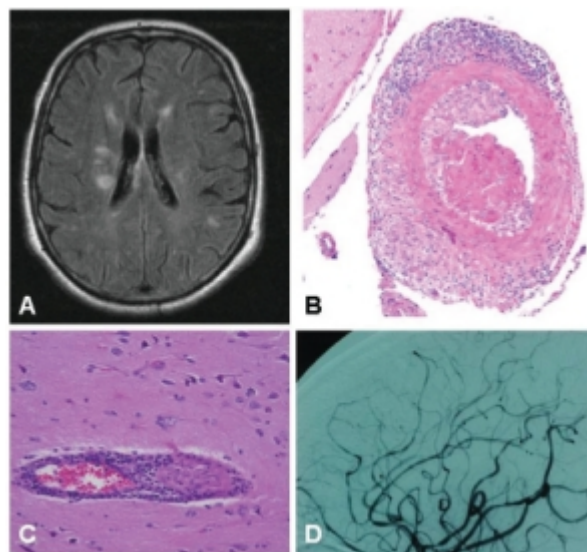
Cluster hodepine: Residiverende, alvorlig, unilateral hodepine. Varighet 15 min -3 timer. Smerter oftest omkring ett øye. Ptose, miose, konjunktivitt, rennende nese og ansikts-erythem kan forekomme

Creutzfeldt-Jakob sykdom: Prion-sykdom, oftest ukjent opphav. Spontan, familiær eller påført (blodoverføring eller transplantater). Progressiv demens i 55-65 års alder. Iskemi-lignende.

DADA2 (Deficiency of adenosine deaminase 2) er en systemisk vaskulitt sykdom som starter i barneårene (juvenil polyarteritis nodosa). Arvelig (autosomal recessiv) gen-defekt eller mutasjon i CECR1 genot på kromosom 22q11. Gen-defekten kan medføre slag allerede i barnealder. Iskemi.

Encefalitt

- ADEM (Akutt disseminert encefalo-myelitt)
- Anti-NMDA-reseptor encefalitt ([Engen K 2016, Tidsskr nor legefors](#))
- Autoimmun encefalitt opptrer hyppigere blant personer som behandles med immundempende medikamenter, som for eksempel ved revmatisk vaskulitt- sykdom (referanse: [Armanque T, 2014](#)).



Primær cerebral vaskulitt (PCNSV). MR (A), Histologi (B og C) og angiogram (D). Inflammatoriske celleinfiltrater i adventitia migrer gjennom arterieveggen og forårsaker fragmentering av lamina elastica interna. Intima-proliferasjon og fibrose kan medføre vaskulær okklusjon. Illustrasjon ovenfor: [Alba MA, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC – Current neuropharmacology \(2011\). CC BY 2,5](#)

Symptomer initialt er hukommelsestap, konsentrasjonsvansker og andre kognitive symptomer. Senere ses epileptiske kramper, utagerende adferd og demenslignende personlighetsforandringer.

- [Herpes simpleks](#) og annen infeksjøs (virus-) encefalitt
- Komplikasjon til meningitt, otitt eller luftveisinfeksjoner
- PML encefalopati (JC-virus infeksjon etter [rituksimab](#) og annen immunsuppresjon)
- TBE (“Tick Born Encephalitis”)
- [Tuberkuløs](#) (Tbc) encefalitt
- Iskemi-lignende

[Epilepsi](#): Todds parese

[Fronto-temporal demens \(Picks sykdom\)](#): Emosjonelle og språklige symptomer før 65 års alder (>75%).iskemi-lignende

[Hemoragisk hjerneslag](#): Plutselig symptomdebut. Sterke hodesmerter

[Hypoglykemi](#): [Diabetes](#) og overdosert Insulin. Angst, uro, svette. Cerebrale symptomer med forvirring

[Koagulopati](#): Hemoragisk (blødning). Iskemisk ([tromboemboli](#)).

[MELAS](#) (mitokondrie encefalopati laktat acidose og stroke-lignende episoder). Begynner i barnealder eller før 40 år. Episoder med hodepine, kramper, muskelsvakhet. Gentest

[Meningitt og pakymeningitt](#):

-[Pakymeningene](#) omfatter dura mater, mens leptomeningene er de tynne hjernehinnene, pia mater og arachnoidea mater. Alle de tre hjernehinnene angripes ved infeksjøs meningitt, mens dura mater primært affiseres ved inflammatoriske meningitter som [sarkoidose](#), [Sjøgrens syndrom](#), [GPA/Wegeners granulomatose](#), [temporalis arteritt](#), [systemisk lupus erythematosus](#) og [revmatoid artritt](#). En idiopatisk form forekommer også. Pakymeningitt antas patogenetisk å skyldes immuninduserte forandringer i dura mater. Alle tre hjernehinnene bindes sammen av fibrøse sammenvoksinger i den videre betennelsesprosessen ([Everland HH, 2012](#)).

-[Meningitt](#): Meningokokker og pneumokokker forløper oftest akutt. [Borreli](#) og listeria kan vise et mer langtrukket, atypisk forløp med ulike CNS-manifestasjoner. iskemi-lignende

[Migrene](#): Gjentatte anfall (kjent sykehistorie). Unilateral, pulserende smerte. Kvalme og oppkast. Fotofobi.

[Moyamoya](#): Kan opptre som en idiopatisk sykdom eller som et syndrom. Sykdomsårsaker omfatter sigdcelleanemi, neurofibromatose type 1, Downs syndrome og sekvele etter strålebehandling. Iskemi med kollateraler.

[PRES \(posterior reversibel encefalopati syndrom\)](#): Akutt CNS symptomer og synsforstyrrelser/synstap.

Hypertoni. MR-forandringer. Kan være komplikasjon til [SLE](#), [IGA vaskulitt/ Henoch-Schönlein](#) og hemolytisk uremisk syndrom (HUS).

[Primær cerebral vaskulitt \(PACNS\)](#). Iskemi. Vennligst se [omtale i eget kapittel](#).

[Reversibel cerebral karspasme](#): Kan være vanskelig å skille fra intrakranial vaskulitt og cerebral aterosklerose ([Lund C, 2009](#)). Iskemi.

[Sigdcelleanemi](#): Sentralafrikansk etnisitet. Anemi, økt [trombositendens](#). Iskemi.

[Sinusvenetrombose](#): Gradvis økende smerter bak øyne og i hodet. MR med venefase.

[SLE med cerebral affeksjon](#): Aseptisk meningitt, cerebrovaskulær sykdom, [demyeliniserende syndrom](#), [hodepine](#) (inkludert migrene og benign intrakranial hypertensjon), bevegelses sykdom (chorea), myelopati, krampe-tilstander, akutt forvirring, angstlidelser, kognitiv dysfunksjon, [depresjonstilstander](#), [psykose](#). iskemi-lignende.

[Sneddons syndrom](#): Samme genetiske defekt som DADA2 (ovenfor) eller CADACIL (ovenfor). Ofte kvinner som i 30-årene har [livedo retikularis](#), hypertensjon og multiple hjerneslag. Tilstanden ble beskrevet av Sneddon i 1965. Iskemi.

[Subduralt hematom](#): Etter skade. Koagulopati.

[Tumor](#): Intracerebral

Vanlige differensialdiagnoser til cerebral iskemi og deres forekomst (Peter M Fernandes, 2013)

<u>Differensialdiagnoser</u>	<u>Forekomst</u>
Kramper/epilepsi	20%
Synkope	15%
Sepsis	12%
Funksjonell / psykisk	9%
Migrene og andre former for hodepine	9%
Hjernetumor	7%
<u>Metabolsk</u>	6%
<u>Nevropati</u>	4%
Perifer vestibulær sykdom	4%
Demens	3%
Ekstra eller subdural hemoragi	2%
Rusmidler (narkotika og alkohol)	2%
Transistent global amnesi	2%
Andre diagnoser	6%

Behandling

Generelt anbefales det å følge [Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer for hjerneslag](#). Bakenforliggende [vaskulitt](#) og systemiske [bindevevssykdommer](#) behandles på vanlig måte, men cerebrale manifestasjoner kan tilsi intensivert behandling.

Primært skal man sørge for kardiovaskulær stabil tilstand og andre vitale funksjoner. Ved iskemisk slag vurderes om reperfusjon er aktuelt. Dersom sykehistorien er mindre enn 3-4,5 timers, kan intravenøs trombolyse aktuelt. Intraarteriell mekanisk trombektomi vurderes dersom det foreligger okklusjon i en større arterie og sykehistorien er kortere enn 24 timer. Ved blødning vurderes det om årsaken raskt kan stanses og om kirurgisk behandling er indisert.

Litteratur

[Zhao Y, 2022](#)

[Lin MP, 2016 \(Radiologi ved iskemisk slag\)](#)

[Peter M Fernandes, 2013 \(Differensialdiagnoser til slag\)](#)

[Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer for hjerneslag.](#)

85.

COGANS SYNDROM (REV 036)

Cogans Syndrom

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Cogans syndrom

Svært sjelden autoimmun kronisk betennelsesykdom.

Inflammatorisk øyesykdom, som oftest interstitial keratitt sammen med hørsel og/eller vestibulære manifestasjoner.

Vaskulittforandringer påvises i opp til 20% tilfelle og da oftest i aorta.

Oftest økt inflammasjonsparametre i blodprøver (C-reaktiv protein og senkning).

Assosiert til anti-Hsp70 («Heat shock protein 70») antistoff.

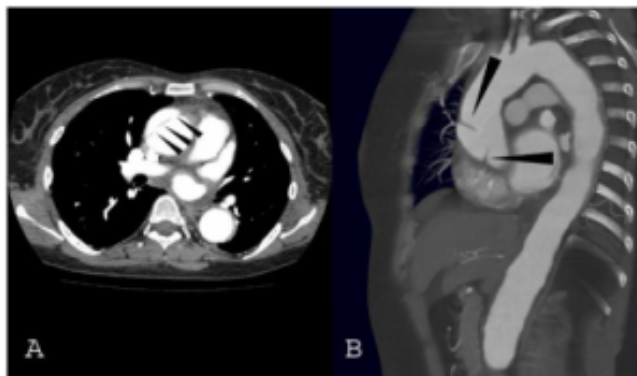
[Læringsmål REV 036](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

Diagnosekoder ICD-10: [M31.8](#), vaskulitt, annen. [H91.8](#) Annet uspesifisert hørselstap; [H20.0](#) Uveitt, iridocyklitt

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Cogans syndrom (CS) er en svært sjelden [autoimmun](#) kronisk betennelsessykdom som affiserer [øye](#), med som oftest interstitial keratitt, [mellomøre](#) og bevegelsesapparat med vestibulo-auditiv dysfunksjon og kar med [vaskulitt](#).



Historikk

Morgan og Baumgartner beskrevet i 1934 pasient med Ménière's sykdom og interstitial keratitt (1). Elleve år senere beskrev øyelegen [David G. Cogan](#) fra Boston USA, fire pasienter med kombinasjonen av interstitial keratitt og vestibuloauditiv dysfunksjon som liknet på Ménière's sykdom (2).

En 46 år gammel kvinne md kjent Cogans syndrom. Akutt innlagt med bryst smerter, fravær av a. radialis puls og målbart BT på begge armer. Inflammatorisk aortadisseksjon. Illustrasjon: [Weissen-Plenz G, Sezer O, Vahlhaus C, Robenek H, Hoffmeier A, Tjan TD, Scheld HH, Sindermann JR – Journal of cardiothoracic surgery \(2010\). CC BY-2.0](#)

Epidemiologi

Det foreligger ingen epidemiologiske data på CS men tilstanden er sjelden. CS ser ut til å ramme helst unge voksne, dvs. de mellom 20-40 år og ut fra publiserte rapporter virker det som lik kjønnsdeling. Det er noe over 300 publiserte tilfeller (3-6). Det foreligger ingen sikre tall om insidens eller prevalens av tilstanden. Det har vært publisert en rekke pasientkohorter de to største er fra Frankrike med 40 pasienter og innhentet informasjon om 22 pasienter i tillegg (6), men største enkelte pasientkohort ble publisert i 2006 fra Mayo Clinic i Rochester USA med 60 pasienter som ble følget opp fra 1940-2002 (5).

Patogenese og patologi

Det foreligger begrenset histologimateriale fra pasienter med CS. Det foreligger per dags dato ingen histologiske bevis for at det foreligger vaskulitt i det indre øre eller øye. Histologi fra øyens hornhinne av pasienter med interstitiell keratitt, har vist infiltrasjon av lymfocytter og plasmaceller i dypere lag av hornhinne.

Patogenese er ukjent, men mye tyder på at sykdommen er autoimmun og det er også tegn som kan tyde på at den kan være infeksjonsutløst. Det har vært funnet sammenheng med spesifikke autoantistoff assosiert til tilstanden. Disse antistoff har likhet med Ro/SSA autoantigenet, og innbefatter antistoffer mot *density enhanced protein tyrosine phosphatase-1* (DEP-1/CD148), *connexin 26* og *reovirus III-hovedkjerneprotein lambda 1* (7). Det styrker hypotesen at man klart å reprodusere sykdommen i dyreforsøk på mus med overføring av autoantistoffet som reagerer på antigen i det indre øre. Det har også vært funnet sammenheng ved

klassisk form av CS og et antistoffer mot et 68 kDa-antigen som er identifisert som «*heat shock protein 70*» (Hsp70). [Anti-Hsp70-antistoffer](#) ble funnet på varierende nivåer hos pasienter som presenterer forskjellige former for autoimmunt sensorineuralt [hørselstap](#) inklusiv klassisk form av CS der 93% (13/14) hadde påvist antistoffet versus 17% (4/24) med det som var definert som atypisk form av CS (8). I Mayo Clinic kohort undersøkelsen hadde kun 10% anti-Hsp70 antistoff og man fant ingen sammenheng med sykdomsutvikling (5).

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

Det finnes ingen validerte diagnostiske eller klassifikasjonskriteria for CS.

Klinikk

Diagnosen CS baserer seg på mønstergjenkjenning der pasienten utvikler symptomer [øye](#) og [audiovestibular sykdom](#). Forut dette utvikler pasienten som oftest allmenn symptomer i 70-80% tilfelle. Symptomer som [feber](#), [vekttap](#) og [utmattelse](#). Det er rapporter om at omtrent 10% har underliggende [autoimmun sykdom](#) som; [reumatoid artritt](#), [spondyloartritt](#), [inflammatorisk tarmsykdom](#), [sarkoidose](#), [autoimmune thyreoida-sykdommer](#), [relapsing polykondritt](#), TINU syndrom (tubulointerstitiell nefritt og uveitt), [ANCA assosierte vaskulitter \(AAV\)](#), [Takayasu arteritt](#) og [polyarteritis nodosa](#) (9). Pasienter med CS kommer i hovedsak fra spesialister i ØNH og oftalmologi.

[Øyesymptomer](#) er vanligvis bilaterale og er oftest [interstitiell keratitt \(IK\)](#) med smertefullt rødt øye, lysømfintlighet og tåkesyn. Sjeldnere kan det oppstå konjunktivitt, iridocyklitt, skleritt eller episkleritt men andre sjeldnere øyemanifestasjon har vært beskrevet deriblant retinal vaskulitt. Øyemanifestasjonene kan komme akutt og ledsaget av smerte og fotofobi. De kan også fluktuere. Det er viktig med øyelegeundersøkelse og oppfølging. Spaltelampeundersøkelse påvises ofte spredte infiltrater i kornea.

[Audiovestibular symptomer](#) oppstår vanligvis plutselig og er som oftest unilateral ved debut. Det kan manifestere seg som akutt innsettende svimmelhet, kvalme og oppkast, ataksi, nystagmus og øresus og hørselstap. Dette kan minne på anfall ved Ménière sykdom.

[Vaskulitt](#) påvises i 15-20% tilfeller av CS, derav aortitt hos totalt ca. 10%. Også koronar arteritt er rapportert. I Mayo Clinic kohorten var referert at 8/60 13% hadde vaskulitt (5).

Differensialdiagnoser ved Cogans sykdom

[Sarkoidose](#), [Behçets syndrom](#), [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), [Takayasu arteritt](#), [granulomatose med](#)

[polyangiitt \(GPA\)](#), [relapserende polykondritt](#), [systemisk lupus erytematosus \(SLE\)](#), [revmatoid artritt \(RA\)](#), [Crohns sykdom](#) og [IgG4 assosiert sykdom](#). [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#), [Méninères sykdom](#), [Syfilis](#), [borreliose/Lyme sykdom](#), [tuberkulose](#), [HIV](#), [bakteriell endokarditt](#) samt lokalisert infeksjoner som forårsaker viral eller [bakteriell keratitt](#). I tillegg vaskulære hendelser eller tumorer i som bl.a. kan affiserer cerebellopontin vinkelen.

Undersøkelser

Diagnosen er svært sjelden og utredning krever omfattende kartlegging og eksklusjon av aktuelle differensialdiagnoser.

Oftalmologi: Kartlegging av øyelege med spaltelampe, prøvetakning i henhold til bakteriell/viral årsak for keratitt. I tillegg kartlegging av syn og synsfelter, samt funduskopi med bilder og evt. fluorescein angiografi.

Øre-nese-hals lege (ØNH): Kartlegging med *audiogram* og *caloric reflex test*.

Blodprøver: I tillegg til utvidet hematologisk status, lever- og nyrefunksjonsparametere samt elektrolytter inklusivt serum kalsium og fritt kalsium. Inflammasjonsparametere som C-reaktiv protein (CRP) og senkning (SR). Autoantistoffer som revmafaktor, anti-CCP og [anti-nukleære antistoffer \(ANA\)](#). [Anti-neutrofilt cytoplasmatisk antistoffer \(ANCA/MPO/PR3\)](#) samt IgG subklasse inkl. [IgG4 analyse](#). [Antifosfolipid antistoffer](#), Lupus antikoagulans og komplement analyse for bl.a. komplementfaktorer C3, C4. Serologiske prøver for syfilis, [Borrelia burgdorferi](#), [virale hepatitter](#) og «Human Immune Deficiency Virus» ([HIV](#)) og [Mycobacterium tuberculosis med for eksempel TB-IGRA QuantiFeron \(IGRA – interferon gamma release assay\)](#). Andre undersøkelser kan vurderes som oppløselig IL-2 reseptor og angiotensinkonverterende enzym (ACE) for [sarkoidose](#) diagnostikk. Man kan vurdere å ta anti-Hsp70 («Heat shock protein 70») som tas ved autoimmun hørselstap. Anti-Hsp70 analyseres foreløpig ikke Norge, men på [Wieslab AB i Sverige som immunblot der resultat angis som enten positivt eller negativt. WIESLAB Diagnostic Services, Wieslab AB, Lundavägen 151 SE-21224 Malmö, Sweden.](#)

Radiologiske undersøkelser: Magnetisk resonans bildediagnostikk (MRI) ofte med angiografi (MRA) av cerebrum og hjernestamme som inkluderer mellomøre og cerebellopontin vinkelen. Dette kan påvise væskesignal med labyrintitt eller forkalkning. MR-Angiografi av aorta kan verifisere aortitt eller arteritt i store kar.

¹⁸FDG PET/CT/MRI undersøkelse. En [positronemisjonstomografi \(PET\)](#) med radioaktivt sporstoff, som oftest er ¹⁸fluor merket sammen med deoksyglukose som er en druesukkerforbindelse. PET er oftest knyttet opp til MRI eller computer tomografi (CT). Det er aktuelt å utføre PET sann hvis det er spørsmål om vaskulitt i store kar samt for å utelukke aktuelle differensiell diagnoser som; sarkoidose, IgG4 assosiert sykdom og tuberkulose bl.a.

[Andre undersøkelser](#) bør vurderes som spinalpunksjon og nevrologisk vurdering og eventuelt elektroencefalograf (EEG) og «somatosensory evoked potentials» (SEP) undersøkelser.

[Ekkokardiografi \(EKKO-cor\)](#) bør vurderes der det er rapporter på hjerteklaffeffeksjon ved CS særlig hos de med affeksjon av aorta ascendens og bakteriell endokarditt kan være en differensial diagnose.

Behandling

Det foreligger ingen randomiserte studier på behandlingseffekt og det foreligger ingen internasjonale anbefalinger om behandling. Generelt er glukokortikoid (GC) brukt og lokal steroid behandling har bra dokumentert effekt på keratitt og anterior uveitt mens bakre uveitt og retinitt krever systemisk GC behandling.

[Kortikosteroider](#). Ved audiovestibular symptomer som akutt innsettende hørselstap vil fleste bruke høydose (1-2mg/daglig) per oral Prednisolon der man vanligvis ikke overstiger det som tilsvarer 60 mg/døgnet. Innledningsvis. Ved alvorlig affeksjon kan evt. intravenøs metylprednisolon (125 – 1.000 mg daglig) da over tre dager og etterfulgt av per oral høy prednisolon behandling som skissert. De pasientene som har refraktær sykdom, må man legge opp til langvarig steroid behandling og vil man prøve å gi steroid sparende behandling. Der har vi dessverre ingen prospektive randomiserte studier og den medisinske litteratur baseres på retrospektive kasuistikker og historiske pasientkohorter med antatt betydelig publikasjonsbias på effekt.

[DMARDs](#). Fleste velger først per oral eller subkutant [metotreksat \(MTX\)](#) 15-25 mg/uke, som steroid sparende medikament. Alternativt kan man vurdere [azathioprin \(AZA\)/Imurel](#) rundt 2 mg/kg per dag. Det foreligger rapporter på per oral cyklofosamid behandling, mykofenolat og på kalsineurin hammerne; ciclosporin og takrolimus.

[Biologiske legemidler](#). Det er flere rapporter om positiv effekt av [anti-TNF \$\alpha\$ behandling](#), der det kun har vist effekt av antistoffer i hovedsak infliksimab (6), men etanercept har ikke vist seg å være virksomt hi en prospektiv studie på immunrelaterte cochlea-vestibular lidelser (IMCVDs) (10). Det foreligger enkeltstående rapporter på effekt og manglende effekt av rituksimab (RTX) (anti-CD20 antistoff) og kasuistikk på effekt av tocilizumab (anti-Interleukin-6 antistoff) (11-13).

Per dags dato vil man igangsette steroid behandling og legge til MTX hvis intoleranse vurdere AZA og hvis utilstrekkelig effekt forsøke først med intravenøst infliksimab (anti-TNF-alfa antistoff) som tertier behandling.

Prognose

Sykdomsforløp ved CS karakterers av tilbakefall. I CS kohorten fra Mayo Clinic (60 pasienter) var rapportert om at 62% av pasientene hadde rekke tilbakefall mens 13% hadde ett isolert tilbakefall, mens 2

pasienter (3%) kom aldri i remisjon (5). Nyere oppfølging fra en fransk kohort undersøkelse (62 pasienter) der bruk av langvarig immunsuppressiv behandling var mer uttalt, viste 13% tilbakefall etter 5 år og 31% tilbakefall etter 10 år.

Øyeaffeksjonen har som regel god prognose mens særlig affeksjon på hørsel har dårlig prognose og fleste pasienter har sekvele i form av permanent hørselssvekkelse og øresus.

Litteratur

[Shamriz O, 2018](#)

[Greco A, 2013](#)

Referanser

1. RF M, CF B. Menier's disease complicated by recurrent interstitial keratitis. Excellent result following cervical ganglionectomy. *West J Surg.* 1934;42:628.
2. DA C. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1945;33:144-9.
3. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1980 Nov;59(6):426-41. PubMed PMID: 6969345.
4. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Aug;43(8):1007-15. PubMed PMID: 15150435.
5. Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc.* 2006 Apr;81(4):483-8. PubMed PMID: 16610568.
6. Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, Papo T, Zénone T, Lioger B, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1219-23. PubMed PMID: 29037902.
7. Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet.* 2002 Sep 21;360(9337):915-21. PubMed PMID: 12354474.
8. Bonaguri C, Orsoni J, Russo A, Rubino P, Bacciu S, Lippi G, et al. Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form. *Isr Med Assoc J.* 2014 May;16(5):285-8. PubMed PMID: 24979832.
9. Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, Keller AP. Cogan's Syndrome: Clinical Presentations and Update on Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jun 16;20(9):46. PubMed PMID:

32548646.

10. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15;53(3):337-42. PubMed PMID: 15934127.
11. Shibuya M, Fujio K, Morita K, Harada H, Kanda H, Yamamoto K. Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis. *Mod Rheumatol.* 2013 May;23(3):577-81. PubMed PMID: 22752533.
12. Bunker DR, Kerr LD. Rituximab Not Effective for Hearing Loss in Cogan's Syndrome. *Case reports in rheumatology.* 2016;2016:8352893. PubMed PMID: 27843668. PMCID: PMC5098068.
13. Orsoni JG, Laganà B, Rubino P, Zavota L, Bacciu S, Mora P. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010;5:18-. PubMed PMID: 20550723.

86.

EOSINOFIL GRANULOMATØS POLYANGIITT (EGPA), CHURG-STRAUSS VASKULITT (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på EGPA

Terapieresistent asthma, nesetetthet, nedsatt allmenntilstand. Lungeinfiltrater og fortykkete luftvier og bihuleforandringer. Eosinofili i blod og vevsprøver. Ca. 70% er ANCA negative og resisterende vanligvis MPO-ANCA positive.

[Læringsmål REV 034](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Diagnosekoder ICD-10: [M30.1](#) *Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA)*. Polyarteritt med lungeaffeksjon, i den tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av Verdens helseorganisasjon (WHO ICD10).

Prosedyrekode: Intravenøs infusjon: WBG00. Infusjon med gammaglobulin: RPGM05. Intravenøs infusjon med cytostatika: WBOC05. EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#). Behandling med rituksimab: L01XC02, cyklofosamid: L01AA01, mepolzumab R03DX09, benralizumab R03DX10.

Definisjon

I 2012 på den internasjonale vaskulitt-konsensuskonferansen i Chapel Hill i delstaten North Carolina («Chapel Hill Consensus Conference» CHCC 2012), ble definisjonen av sykdomsnavnet *Churg Strauss syndrome* formelt erstattet med *eosinofil granulomatose med polyangiitt* (EGPA) (1).

EGPA er definert som småkarsvaskulitt og [klassifisert](#) med [ANCA vaskulitter \(AAV\)](#) som [granulomatøs polyangiitt \(GPA\)](#) og [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). Dette til tross for at kun 30-40% av EGPA pasientene er [ANCA positive](#). EGPA står i særstilling blant AAV og der sykdommens patogenese overlapper med [hypereosinofile syndrom](#). Det er to hovedformer av EGPA som avhengig av ANCA status. Det viser seg at [anti-myeloperoxidase \(MPO\) ANCA positive](#) EGPA pasienter har fenotype som ligner mer på vaskulitt som er både genetisk og klinisk mer forenlig med mikroskopisk polyangiitt (MPA), med sykdomsmanifestasjoner som [perifer nevropati](#), [palpable purpura](#), [nyre-afleksjon](#), men noe sjeldnere [lunge-](#) og [hjerterafleksjon](#) en ANCA negative EGPA fenotypen. Som ser ut til å være mer relatert til [hypereosinofil syndrom \(HES\)](#) med hovedsymptomene; astma, øvre luftveissymptomer (2).

Historikk

Churg Strauss syndrom (CSS) ble i 1951 beskrevet av [Lotte Strauss](#) og [Jacob Churg](#) under navnene «*allergic granulomatosis*», «*allergic angiitis*» og «*microscopic periarteritis*» (3). Fra 2012 har CSS fått navnet eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) som nå anvendes i internasjonale medisinske litteratur.

Genetikk

I en nylig publisert internasjonale genom-assosiasjonsstudie (genome-wide association study – GWAS) med 676 pasienter med EGPA og 6809 kontrollert (2). Den viste sterk assosiasjon til HLA typer -DRB1*08:01, *01:03 og HLA-DQA1*02:01 kun hos MPO-ANCA positive EGPA pasienter likt og hos pasienter med

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen bygger på..

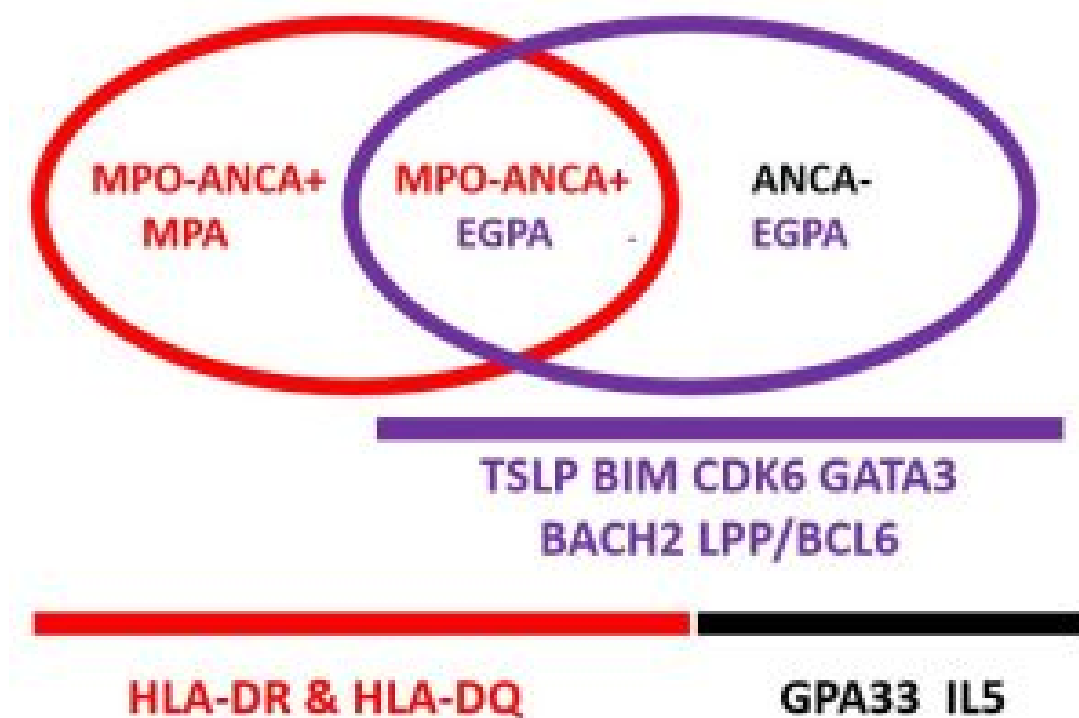
- Astma med dyspne og hoste, økende og ofte ter- apiresistente symptomer
- Symptomer fra øvre luftveier (bihuler, nese, trachea)
- Vevsprøve med eosinofili
- Mono- eller polyneuropati
- Kutane ulcera eller nekroser
- Lungeinfiltrater, migrende ned fortykkete luftveier på CT thorax
- Blod med eosinofili (>10% av leukocytene)
- 70% er ANCA negative, og av de ANCA positive er fleste MPO-ANCA positive

Tidspunkt for sykdomsdebut

Debutsymptom

MPA (2). Avvik i GPA33 genet, rs9290877, og rs11745587:A som er assosiert til C5orf56-IRF1-IL5 var kun forbundet til MPO-ANCA negative EGPA pasienter. Det var flere gener som var funnet uavhengig av ANCA status, bl.a. ved gen som koder for BIM, et Bcl2-relatert protein, som nødvendig for å styre rekke funksjoner inklusiv; programmert celledød (apoptose), homeostase i immunreguleringen, overlevelse av mastceller og avvik er forbundet til økt risiko for autoimmune sykdommer (2). Avvik i BCL211 og MIR4435-2HG (MORRBID) genene er assosierte til EGPA med høyere eosinofilcelletall og astma (2). Avvik i BIM er bl.a. forbundet til hypereosinofil syndrom (HES) (4). Gen som koder for TSLP som utløses ved betennelsestilstander fra stroma- og epitelceller og stimulerer til TH2 respons og økt andel eosinofili. Allelet assosiert til rs1837253:C hos europeiske EGPA pasienter er knyttet til astma, nesepolypper og allergisk rhinitt og økt eosinofil tall. I tillegg er rs6544802 som er assosiert til BACH2, CDK6, og GATA3 assosiert til EGPA (2).

Figur 1. ANCA status og genetikk ved eosinofil granulomatose med polyangiitt. (Adoptert fra Paul A Lyons og kolleger (2)).



MPO : myeloperoksidase, ANCA : antinøytrifilt cytoplasma antistoff, EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt, MPA : mikroskopisk polyangiitt

Patogenese

Det er store vansker å avklare patogenesen for EPGA og årsakene ligger dels i at det foreligger ingen gode dyremodeller og i at tilstanden svært sjelden. I motsetning til de andre AAV som GPA og MPA, virker ikke som ANCA antistoffer har direkte rolle i patogenesen av EGPA. Som ved astma, aktiveres

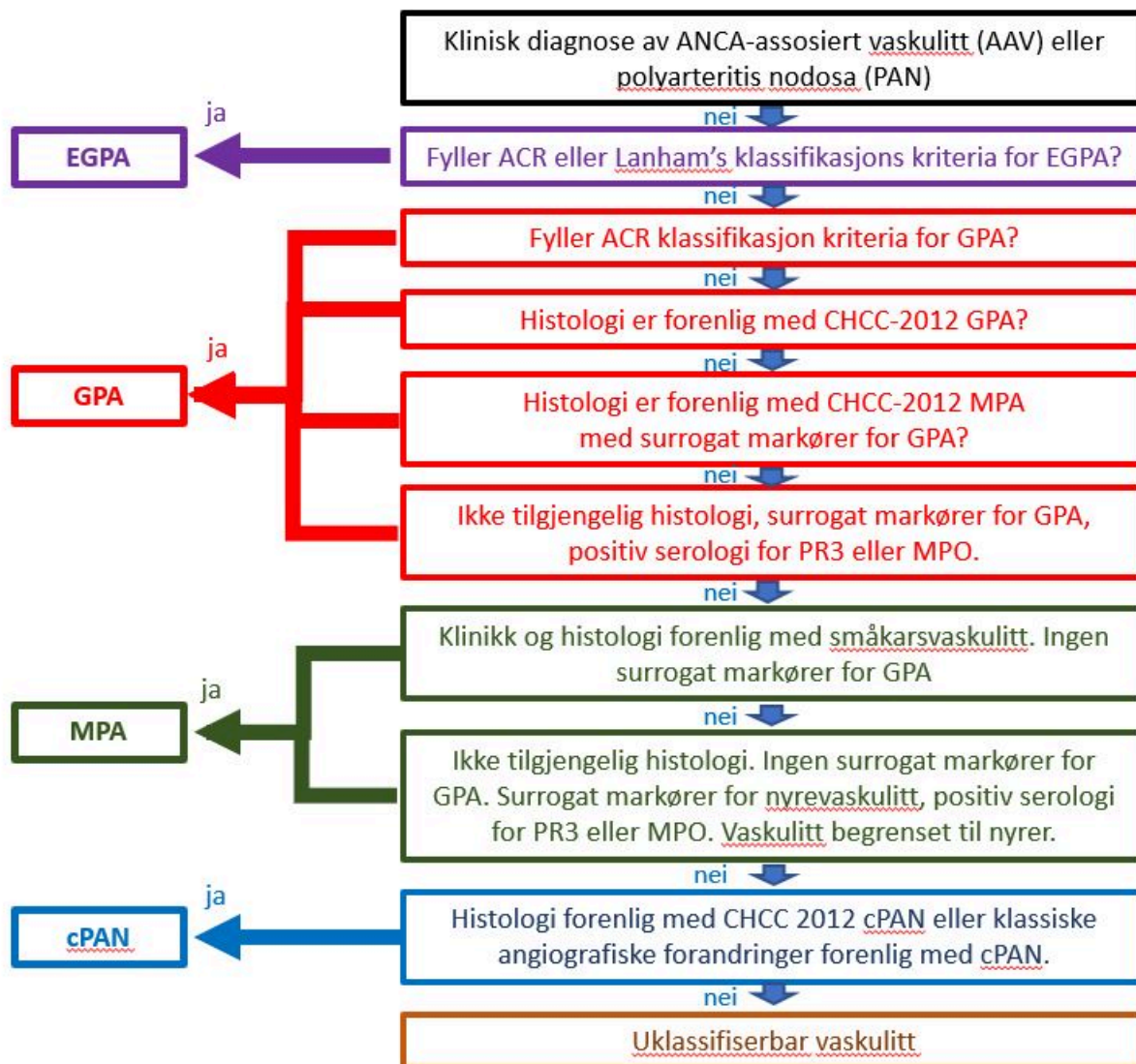
CD4+ [T-lymfocytter](#) hovedsakelig via Th2-type respons og med klonal ekspansjon og med frigjøring av [cytokinene](#); IL-4, IL-5 og IL-13. Disse påvises både i EGPA-pasientenes sera og [bronko-alveolær skyllevæske \(BAL\)](#). IL-5 har viktig rolle i eosinofilenes modning og overlevelse, og det er en sterk assosiasjon mellom IL-5-ekspresjon og EGPA-aktivitet (BVAS og [eosinofili](#)). EGPA-patogenesisen ser også ut til å implisere også Th1- og Th17-responser (5).

Klassifikasjon og sykdomsaktivitet

ANCA assosierte vaskulitter (AAV) har siste årene vært segregert til EGPA, GPA, MPA og polyarteritis nodosa (PAN) og uklassifisert vaskulitt ved hjelp av flytskjema algoritme anbefalt bl.a. av *European Medicines Agency* (EMA) (6). De nye og oppdaterte klassifikasjonskriterie har kommet og har avskaffet denne metoden i kliniske studier.

Figur 2. Foreslått algoritme ved klassifikasjon av [ANCA-assosiert vaskulitt og polyarteritis nodosa](#) (6).

(6). ACR: American College of Rheumatology; CHCC-2012 : Chapel Hill Consensus Conference 2012; cPAN : classic polyarteritis nodosa; EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt; GPA : granulomatose med polyangiitt; MPA : mikroskopisk polyangiitt. MPO : myeloperoksidase; PR3 : proteinase 3.



Klassifikasjon. Det er to klassifikasjonskriterier som tidligere ble anvendt for EPGA.

(1) *Lanham's kriteria* fra 1984 som inkluderer at tre kriteria er oppfylt: (i) astma, (ii) perifer [eosinofili](#) ($>1500/\text{mm}^3$ eller $>10\%$ av leukocyt tal) og (iii) påvist vaskulitt i to eller flere organer (7).

(2) *American College of Rheumatology* (ACR) klassifikasjonskriterier fra 1990 (8). Der må minst fire av seks av følgende kriterier være oppfylt; (i) astma, (ii) [eosinofili](#) ($>10\%$), (iii) mono-/polynevropati, (iv) lungeinfiltrater, (v) paranasal sinus affeksjon, eller (vi) ekstravaskulære eosinofile leukocytter.

Det foreligger oppdatert 2022 ACR/EULAR klassifikasjonskriteria for EGPA. Den baserer seg på «*Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study*» (DCVAS) som er en internasjonal, multisenter, observasjonsstudie som har samlet data på over 1000 AAV-pasienter samt data fra pasienter med andre former for vaskulitt og pasienter med sykdommer som etterligner vaskulitt.

Figur 3. [2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\) \(28\).](#)

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med EGPA, må diagnosen EGPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Obstruktiv lungesykdom	+3
Nesepolypper	+3
Multipel mononevropati	+1

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Eosinofili i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
Ekstravaskulær, eosinofil-dominert inflammasjon ved biopsi	+2
Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer	-3
Hematuri	-1

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som EGPA er å ha poengsum ≥ 6 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 84,9 % og spesifisiteten 99,1 %.

BVAS. Sykdomsaktivitet ved EGPA som ved MPA og GPA vurderes etter *Birmingham Vasculitis Activity Score* versjon 3. Der er maksimal score på 63 poeng. Ved vedvarende sykdom er det maks. score på 33 poeng. *Komplett remisjon* angis som BVAS = 0 med per oral Prednisolon 7,5 mg eller lavere mens *vedvarende «sustained» remisjon* som BVAS = 0 i 6 måneder eller mer. [Kalkulator for BVAS v3](#) for Iphone og Android telefoner og på [PDF-fil](#). (9, 10).

VDI. Skade ved vaskulitt vurderes etter *Vasculitis Damage Index (VDI)* (11). Skåring i VDI er permanent og poeng beholdes, men skaden må ha stått i minimum 3 måneder. [Kalkulator VDI](#).

Five Factor Score. For å vurdere behandlingsstrategi må man ta stilling til alvorlighetsgrad. Den franske *Five Factor Score (FSS)* har vært vurdert ved ANCA assosierte vaskulitter og polyarteritis nodosa (PAN). (Tabell 1) (12, 13). Alvorlig systemisk form av EGPA har som oftest «*Five Factor Score*» (FFS) > 0, mens *alder* ≥ 65 år, ikke er alene tilstrekkelig som den eneste av de fem delene i FFS for å klassifisere EPGA som alvorlig. Annen alvorlig organaffeksjon kan også forekomme til tross for FFS=0, som lungeaffeksjon med

og uten lungeblødninger og/eller nerveaffeksjon inklusiv mononevritis multiplex. Fleste bruker 1996 versjonen ved EGPA.

Tabell 1. Five-factor score for eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA). (12, 13)

Revidert 2011 «five-factor score» (12)	1996 «five-factor score» (13)
Alder > 65 år	Sentralnervesystem affeksjon
Manglende øre-nese hals affeksjon	Proteinuri (>1 g/dag)
Hjerteaffeksjon med hjertesvikt	Hjerteaffeksjon
Nyreaffeksjon med nyresvikt (serum kreatinin > 150 µmol/L (1,7mg/dL))	Nyreaffeksjon med nyresvikt (serum kreatinin > 140 µmmol/L (1,6mg/dL))
Affeksjon av fordøyelsessystemet	Affeksjon av fordøyelsessystemet

Kliniske symptomer ved EGPA

A: Allmennsymptomer

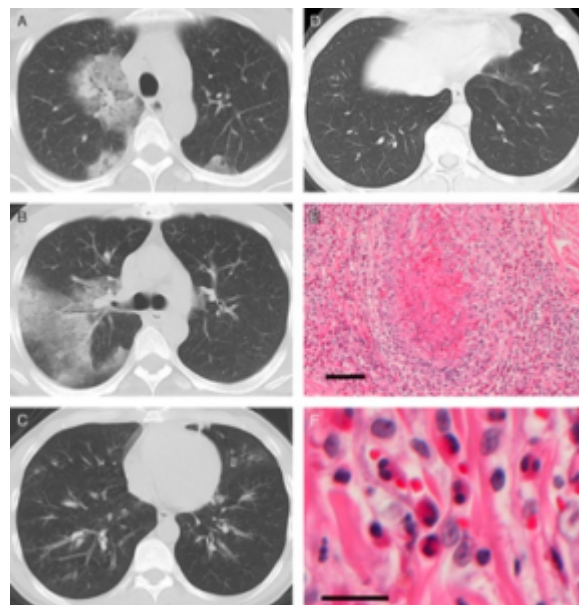
Feber, asteni og vekttap forekommer ofte ved diagnose: hadde rundt 40% feber og myalgi, rundt 30% hadde artralgi, og nesten 50% hadde signifikant vekttap (14).

B: Lunge og øre-nese-hals (ØNH) manifestasjoner

Astma er et av kardinal symptomene og rammer flest alle pasientene (95-100%), som oftest før de utvikler tegn på systemisk vaskulitt. Det kan være sen debuterende astma, men kan også starte i barns-/ungdomsårene. Astma ved EGPA er generelt alvorlig med oftest økte symptomer ved utvikling av vaskulitt som krever økt glukokortikosteroid behandling.

Lungeinfiltrater er vanlige ved EGPA (40%), og de kan være uni- eller bilaterale, og ved oppstart av kortikosteroider vil de vanligvis forsvinne i løpet av noen dager.

Alveolær blødning, forårsaket av lungevaskulitt, er sjelden ved EGPA (<5%), og kan da medføre massiv hemoptyse med uttalt dyspne, anemi og lungesvikt.



EGPA ved CT og biopsi fra lunger. Initial diagnose var eosinofil pneumoni. Illustrasjon: [Umeda A, Yamane T, Takeuchi J, Imai Y, Suzuki K, Yumura W – Respiriology case reports \(2014\)](#)

C: Nevrologiske manifestasjoner

Perifere nevropati opptrer hyppig (45-75%), der hovedpresentasjonen er mononeuritt-multipleks som skyldes vaskulitt i vasa nervorum av nerver. Pasienter kan utvikle parestesi eller smertefull hyperestesi. Krania nerve affeksjon ser ut til å forekomme relativt sjelden (3%).

E: Hudmanifestasjoner

Affeksjon av hud er vanlig ved småkarsvaskulitt (40-70%). Patogenesen er enten vaskulitt i små-kar eller utvikling av ekstravaskulære granulomer med vaskulær purpura. Subkutane knuter er ofte bilaterale, symmetriske, røde. Dessverre er som regel biopsier av hudlesjoner ved EGPA ikke diagnostiske verken for EGPA eller for andre former av AAV. Andre hudmanifestasjoner kan forekomme med EGPA, deriblant urticaria, livedo reticularis og nekrotiske sår.

F: Affeksjon av gastrointestinal kanalen

Gastrointestinal (GI) involvering av EGPA er alvorlig og kommer med i five-factor score (FFS). Kliniske manifestasjoner av GI er ofte uspesifikke, fleste får abdominalsmerter, kvalme, oppkast, diaré og/eller tarmblødning. Tarmperforering, den alvorligste komplikasjonen og er forbundet med høy dødelighet.

G: Hjertereffeksjon

Affeksjon av hjerte er den alvorligste EGPA-manifestasjonen og er den hyppigste årsaken til død. Hjertereffeksjon kommer også med i five-factor score (FFS). Forekomsten av hjerte manifestasjoner ved EGPA kan lett undervurderes. I en stort fransk kohort serie som inkluderte 383 pasienter fikk 16%% og 15% av pasientene kardiomyopati og perikarditt. Det var 2,3 x større andel av de EGPA pasientene som var ANCA negative (19,2%) i forhold til de som var ANCA positive (8,3%) (14).

Pasienter med EGPA bør vurderes med ekkokardiografi og EKG og risikopasienter på scope MRI av hjerte. Og i selekterte tilfeller koronarangiografi.

H: Affeksjon av nyrer

Glomerulonefritt ved EGPA er assosiert med anti-MPO ANCA positivitet og alvorlig nyreaffeksjon er relativt uvanlig sammenlignet med andre AAV (GPA og MPA). Ved nyreaffeksjon viser nyrebiopsier pauciimmun halvmåne glomerulonefritt som ved de andre AAV.

Differensial diagnoser ved EGPA

Det er flere differensial diagnoser ved EGPA og det er multiple årsaker for eosinofili. Det kan være allergisk reaksjon av medikamenter eller tilsetningsstoffer som ved [DRESS syndrom «drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms»](#). En hyppig årsak er [infeksjoner](#) som kan være fungal, orme, parasitt, eller viral infeksjoner. [Eosinofili](#) kan sees ved autoimmun sykdommer som; [sarkoidose](#), [IgG4-relatert sykdom](#) og ved [inflammatorisk tarmsykdom](#). Underliggende [malignitet](#) både solid tumorer, akutt og kronisk eosinofil

[leukemi](#) og andre myeloid neoplasmer som kronisk myelogen leukemi og systemisk [mastocytose](#). Man kan også ha primært [hypereosinofil syndrom](#).

I våres vestlige verden er *eosinofil astma*, andre er parasitt infeksjoner og *allergisk bronkopulmonar aspergillose*. Andre tilstander må utelukkes og serologisk undersøkelse for [toksokariase](#) og utføre *HIV «human immunodeficiency virus»* test. Det er indisert for å teste for Aspergillus i sputum og/eller ved bronko-alveolær lavage (BAL) i tillegg bør det tas prøver for tryptase (m.h.t. mastocytose) og vitamin B12 og ta blodutstryk for å vurdere dysplasi, [eosinofili](#) eller blaster (15). [Hypereosinofilt syndrom \(HES\)](#), som også kan være assosiert med kardiopati, lungemanifestasjoner og nevropati. De viktigste forskjellene mellom HES og EGPA to er symptomer på vaskulitt og/eller biopsibekreftelse av EGPA. Ved HES kan man se forhøye tryptase verdier og /eller vitamin B12 nivå. Genetisk testing for FIP1L1-PDGFRΑ-fusjon, c-kit og JAK2-mutasjoner (16-18). *Gleich syndrom* som også kalles *episodisk angiødem med eosinofili* og systemisk [mastocytose](#) med eosinofili er også sjeldne differensial diagnoser.

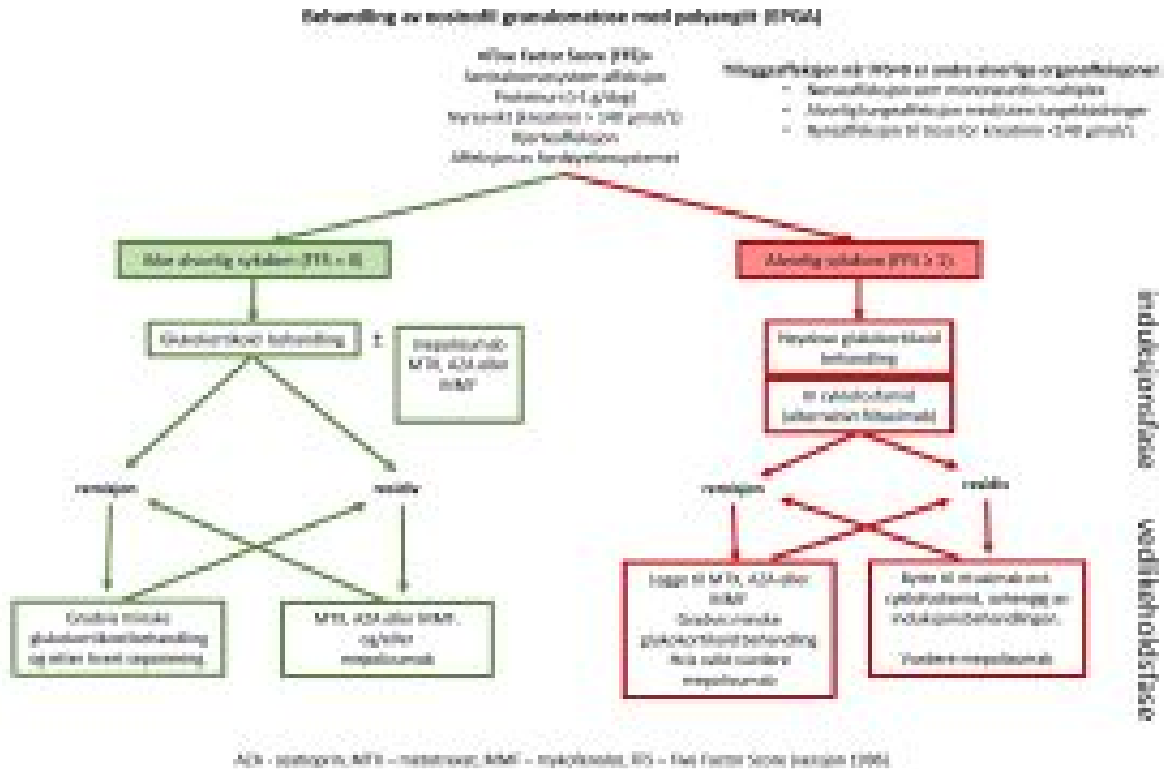
Behandling

Behandlingsretningslinjer som tar for seg behandling av EGPA:

- [EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update \(15\)](#).
- [2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis \(19\)](#).
- [Behandlingsanbefalinger for ANCA assosierte vaskulitter fra Norsk revmatologisk forening \(NRF\) fra 2024](#).

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EPGA) er sjelden sykdomstilstand og det foreligger foreløpig svært begrenset med randomiserte medikamentstudier. Pasienter med ANCA positivitet (ca. 30-40%) har som oftest pANCA/MPO-ANCA. ANCA positive pasienter har oftere vaskulittiske trekk som heller ofte mer imot mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Figur 3 – Induksjon og vedlikeholdsbehandling av eosinofil granulomatose med polyangiitt i følge Norsk revmatologisk forening (NRF).



INDUKSJONSBEHANDLING

A: Glukokortikoid behandling

Det anbefales å innlede behandling med høydose steroid behandling ved alvorlig sykdomsbilde som oftest med IV metylprednisolon (SoluMedrol) 250-1000 mg IV x1 daglig i 3 dager. Alternativt kan man bruke per oral Prednisolon behandling 1 mg/kg (maks 60 mg/d) over 3 dager ved mindre alvorlig tilstand. Det er stor fare for residiv ved nedtrapping av per oral Prednisolon behandling, under 15 mg/d, men målet er å komme ned til 5mg/d og evt. lavere hvis mulig. Viktig å huske at lavdose Prednisolon protokollen som ble bevist i [PEXIVAS studien](#) er ikke undersøkt ved EGPA, men kun på MPA og GPA.

Tabell 2. Forslag til per oral Prednisolon nedtrapping ved induksjonsbehandling.

2a – ved alvorlig EPGA

2b – ved mindre alvorlig EPGA

Uke	Antal uker	<50kg	50-75kg	>75kg
IV SoluMedrol 500-1000mg i 3 dager				
1-2	2	50	60	60
3-4	2	40	50	60
5-6	2	30	40	50
7-8	2	25	30	40
9-10	2	20	25	30
11-12	2	15	20	25
13-14	2	12.5	15	20
15-16	2	10	10	15
17-18	2	10	10	15
19-20	2	7.5	7.5	10
21-22	2	7.5	7.5	7.5
23-52	30	5	5	5
>52		Vurdere individuelt		
Kumulativt år (mg)		635	740	865

Uke	Antal uker	<50kg	50-75kg	>75kg
IV SoluMedrol 125-500 mg i 3 dager*				
1-2	2	25	30	40
3-4	2	20	25	30
5-6	2	15	20	25
7-8	2	12.5	15	20
9-10	2	10	12.5	15
11-12	2	7.5	10	12.5
13-14	2	6.25	7.5	10
15-16	2	5	5	7.5
17-18	2	5	5	7.5
19-20	2	5	5	5
21-22	2	5	5	5
23-52	30	5	5	5
>52		vurdere individuelt		
Kumulativt år (mg)		397.5	450	530

Alvorlig EGPA

Intravenøs puls behandling med cyklofosamid, som fleste ville ha valgt, eller per oral cyklofosamid etter EUVAS/CYCLOPS protokoll (20). Særlig ved ANCA positiv EGPA er induksjonsbehandling med IV rituksimab et alternativ. Foreløpig har man ingen randomiserte studier til å støtte dette men en rekke små ikke randomiserte studier indikerer effekt av rituksimab, der en nylig metaanalyse rapporterte 171 pasienter som fikk rituksimab enten med 375 mg/m² per overflate ukentlig til sammen 4 ganger eller fast dose på 1000 mg med 2 ukers intervall (21). Det er gjennomført en randomisert fase III studie i Frankrike under akronymet REOVAS («*Rituximab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis*») på bruk av rituksimab ved EGPA som induksjonsbehandling som inkluderte 108 pasienter med 1:1 randomisering, men [foreløpig foreligger kun resultatene på abstrakt men er ikke blitt publiserte](#) (NCT02807103). Det er også igangsatt en annen fase III-IV studie i Frankrike på vedlikeholdsbehandling med rituksimab på EGPA som har svært lik protokoll som tidligere studier på GPA og MPA med 500 mg rituksimab hver 6. måned. Det er 1:1 randomisering med 98 pasienter inkluderte og forventet avslutning rundt sommeren 2022. Studien går under akronymet MAINRITSEG («*Maintenance of Remission With Rituximab Versus Azathioprine for Newly-diagnosed or Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis*») ([NCT03164473](#)).

IV cyklofosamid behandling bør vurderes hos følgende pasienter med EGPA: Hjertereffeksjon. Ved alvorlige nevrologiske og/eller gastrointestinale manifestasjoner Og ved residiv når tidligere har vært brukt induksjonsbehandling med rituksimab.

Rituksimab behandling kan vurderes hos følgende pasienter med EGPA: ANCA positive pasienter. Ved residiv når tidligere har vært brukt induksjonsbehandling med cyklofosamid særlig hos de få med nyreaffeksjon og glomerulonefritt.

Mindre alvorlig EGPA

Ved fredelig sykdomsbilde kan man vurdere monoterapi med steroider og vurdere tilleggsbehandling ved tilbakefall. Man kan også velge immunsupprimerende i tillegg til steroid behandling i starten til tross for at det foreligger dårlig dokumentasjon på dette. Ut fra nåværende kunnskap kan man på lik linje vil

man vurderer metotreksat (MTX), azathioprin (AZA) eller mykofenolat (MMF) der resultatene av dette ser ut til å være dårlig med dessverre svært begrenset steroidsparende effekt. Hvis det er utilfredsstillende steroidsparende effekt av en av disse, der det er lite sannsynlighet at man får nevneverdig klinisk effekt at skifte mellom dem men gå rett over til anti-IL5 antistoffer.

Hos pasienter spesielt med astma med og uten sinus og nasale symptomer kan sc. mepolizumab (anti-IL-5 antistoff) vurderes også hvis pasienten får tilbakefall under redusert steroidbehandling. Det foreligger randomisert kontrollert studie som viser klar effekt av sc. mepolizumab som induksjonsbehandling på ikke alvorlig EGPA (22). Definisjonsmessig kan pasienter med EGPA og uttalt asthma også bli kategorisert som eosinofil asthma (ICD10 J82).

B: INDUKSJON, alternativ 1: CYCLOFOSFAMID (CYC) -Sendoxan®

Behandlingsprotokoll er som ved GPA og MPA. Man anbefaler IV puls behandling foran daglig per oral cyclofosfamid behandling (2mg/kg), der da foreligger lavere total kumulativ dosering av cyclofosfamid. Cyclofosfamid gis etter EUVAS/CYCLOPS protokoll med intravenøse pulser med cyclofosfamid 15 mg/kg (max 1.200 mg) med de første tre kurene med to ukers intervall (uke 0, 2, 4) og deretter med tre ukers intervall (uke 7, 10 evt. 13, 15...). Når pasienten har kommet i remisjon vil man gå over til vedlikeholdsbehandling (se *Figure 1*). Cyclofosfamid doseringen både må tilpasses alder samt nyresvikt (se *Tabell 3*).

Tabell 2 Doseendring av cyclofosfamid relatert til alder / nyrefunksjon

Alder (år)	CYC i.v. puls (mg/kg)	
	(Max 1200mg) Kreat ≤ 300(μmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m ²)	Kreat > 300 eGFR: ≤ 30
< 60	15	12,5
60 – 70	12,5	10,0
> 70	10,0	7,5

B: INDUKSJON, alternativ 2: RITUXIMAB (RTX)

Rituximab 1.000 mg i.v. gitt med 2 ukers intervall, eller

Rituximab 375 mg/m² overflate i.v. ukentlig i 4 uker. 30-60 min. før infusjon av rituximab gis følgende premedikasjon:

- 1g paracetamol
- 10 mg cetirizin p.o. eller 5 mg deksklorfeniramin i.v.
- 125 mg metylprednisolon (Solu-Medrol®) i 100 ml NaCl 9 mg/ml i.v.

C: INDUKSJON alternativ 3a: METOTREKSAT (MTX).

Metotreksat p.o eller s.c. MTX kan vurderes ved begrenset EGPA, uten truende organaffeksjon. MTX s.c. er å foretrekke, for bedre og mer stabil blodverdi. 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg), trappes opp over max. 4 uker. Det har vært tradisjon å gi samtidig po. folsyre for eksempel 1 mg daglig.

C: INDUKSJON alternativ 3b: MYKOFENOLAT (MMF) – CellCept®

Mykofenoalt mofetil kan vurderes ved begrenset EGPA uten truende organaffeksjon. Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall. Det er tabletter på 500 mg og kapsler på 250 mg i tillegg finnes det i mixtur.

C: INDUKSJON alternativ 3c: AZATIOPRIN (AZA) – IMUREL®

Azathioprin (AZA) – Imurel® kan vurderes ved begrenset EPGA uten truende organaffeksjon

Man anbefaler å ta. tiopurin methyltransferase (TPMT) genotype forut behandling. De fleste (rundt 90%) har TPMT*1/*1 (wild-type) genotype med normal TPMT enzym aktivitet og kan få vanlig dosering, 2,0-2,5 mg/kg per dag en gang på dagen. Pasienter som er heterozygote med TPMT*1 og noen av de over 20 TPMT polymorfismene, som oftest er *2, *3A, *3B, *3C, og *4, har redusert TPMT enzym aktivitet og må få redusert, oftest halvert dosering og følges grundig hvis oppstart. De som ikke har TPMT*1genotypen og enten homozyt og/eller heterozygot for en av de allelene bør ikke få azathioprin pga. økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Dette utgjør få pasienter (>1%). Vises til Avdeling for farmakologi. Oslo universitetssykehus. <https://anx.no/tpmt/>

Verdi av 6-tioguaninnukleotide (6-TGN) og metyl-merkaptopurin (me-MP) måles i heparinisert fullblod, tilsier om effekt av AZA behandlingen. Terapeutisk område er: 6-TGN 3,5–5,0 µmol/L og me-MP <50 µmol/L når brukes i transplantasjonsmedisin. Dette kan anvendes i kontroll med blodprøve. Se <https://anx.no/6tgn/>

Imurel finnes i 50 og 25 mg tabletter.

C: INDUKSJON alternativ 3d: Anti-Interleukin 5 antistoffer**MEPOLIZUMAB – NUCALA®**

Mepolizumab, anti-interleukin-5 monoklonal antistoff behandling er registret i Norge for behandling av; EGPA og HES samt for terapieresistent eosinofil astma (ICD10 J82) og kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRWwNP).

Mepolizumab er her i Norge til i 100 mg ferdigfylt penn eller sprøyte og som 40 mg i ferdigfylt sprøyte.

Det er publisert en fase III, randomisert dobbeltblindet kontroll studie ([MIRRA trial](#)) som viste at behandling med mepolizumab 300 mg sc. hver 4. uke, gitt i tillegg til steroid behandling hos pasienter med ikke alvorlig EGPA, var bedre enn placebo. I tillegg var dokumentert steroidsparende effekt ([22](#)). Mepolizumab har bra bivirkningsprofil, men foreløpig høy pris. Dokumentasjonen på EGPA er basert på induksjonsbehandling, men mepolizumab kan også brukes i vedlikeholdsfasen, men der har man ikke randomiserte kon-

trollerte studer. Mulighet er å bruke dette «off label» hos pasienter som er som ikke klarer å trappe ned steroidbehandling, og dessverre er det svært dårlig effekt av annen immunsuppresjonsbehandling (MTX, AZA, MMF, RTX & CYC). Man kan vurdere å bruke samme behandlingsstrategi og ved eosinofil astma med oppstart av 100mg sc. hver 4. uke og evt. vurder økt dosering til 200 evt. 300mg hvis manglende respons med målet å komme ned i per oral prednison dosering under 7.5mg/d og hvis mulig under 5 mg/d og evt. seponering. Problemstillingen ved denne behandlingen er pris og her må man i flestalle tilfeller legge seg på langvarig behandling.

Nylig er publisert studie ([MANDARA trial](#)) som sammenligner to typer av anti-IL-5 antistoffer, mepolizumab (300mg sc hver 4 uke) og benralizumab (30mg sc. hver 4. uke), i en randomisert dobbelt-blindet kontroll studie i 52 uker, med total 140 pasienter med ralapserende eller refraktær EGPA med 70 pasienter i hver gruppe. Resultatet viste at benralizumab var ikke dårligere (non-inferiority) men ikke statistisk bedre (non-superiority) til tross at flere i benralizumab behandlingsgruppen, 41% vs 26% klarte å fase helt ut Prednison og at benralizumab medførte til gjennomsnittlig lavere eosinofiltall sammenlignet med de som fikk mepolizumab ([29](#)).

[BENRALIZUMAB – FANSENRA®](#)

Benralizumab er anti-interleukin-5 monoklonal antistoff. Foreløpig er benralizumab kun registrert i Norge på alvorlig asthma. Det finnes i ferdigfylt pen eller sprøyte på 30 mg og gis hver 4. uke.

Problemstillingen ved denne behandlingen er pris og her må man i flest alle tilfeller legge seg på langvarig behandling og ut fra dagens prissetning er 30mg Fansenra® fra AstraZenica litt dyrere en 3 x100mg Nucala® fra GlaxoSmithKline og ligger på rundt 410.000Nkr året mens 100mg Nucala koster rundt 144.000 Nkr året. Man har som oftest startet opp med Nucala 100mg sc. uken og økt doseringen hvis nødvendig og de som ikke klarer å redusere Prednison doseringen under 7.5mg/d-5mg/d. Når prisen på disse medikamenter faller vil man forvente tidligere og mer utstrakt bruk.

Prognose ved EGPA

Prognosen for pasienter med EGPA har forbedret seg betydelig siden bruk av systemiske glukokortikoid behandling ble utbredt og senere innføring av steroidsparende behandling i hovedsakelig cyklofosamid ved alvorlig sykdom. Det har vært funnet sammenheng med «five-factor score» og overlevelse og der er ikke overaskende alder > 65 år assosiert til økt mortalitet i tillegg til hjerte- og gastrointestinal affeksjon. I en tysk studie på EGPA med 104 inkluderte pasienter var 10-år overlevelse på 89% som ikke var særlig lavere enn i generell befolkning, der standardisert mortalitet rate (SMR) lå på 1,29 (23). En nylig japansk studie som inkluderte 188 pasienter viste en 5-år overlevelse på 89,6% år og en 5 år relapse-fri overlevelse på 64% (24).

Vedvarende og langvarig steroid behandling som dessverre stor del av pasientene er avhengig av relateres til morbiditet, permanent skade i form av økt risiko for hjertekarsykdom, økt risiko for diabetes mellitus og overvekt samt for osteoporose og katarakt og leder til økt mortalitet over tid. Forhåpentlig kan økt bruk av

effektive steroid sparende behandlingsalternativer med bla. hemming av interleukin 5, der man nå har flere behandlingsalternativer. Per dags dato har man i tillegg til mepolizumab som foreløpig er best utredet for EGPA, har man benralizumab (25-27) som viser i hvert fall ikke dårligere effekt en mepolizumab men problemstillingen her er relativ høy pris av anti-IL5 antistoff behandlingen.

Anbefalte oversiktsartikler om EGPA

Referanser

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
3. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277-301.
4. Kotzin JJ, Spencer SP, McCright SJ, Kumar DBU, Collet MA, Mowel WK, et al. The long non-coding RNA Morrbid regulates Bim and short-lived myeloid cell lifespan. *Nature.* 2016;537(7619):239-43.
5. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA, Churg–Strauss). In: Sinico RA, Guillevin L, editors. *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Rare Diseases of the Immune System.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 77-95.
6. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-7.
7. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(2):65-81.
8. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094-100.
9. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-8.
10. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.*

2009;68(12):1827-32.

11. Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371 – 80.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19-27.
13. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(1):17-28.
14. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81.
15. [Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83\(1\):30-47.](#)
16. Maric I, Sun X. Advances in diagnosis of mastocytosis and hypereosinophilic syndrome(★). *Seminars in hematology.* 2019;56(1):22-9.
17. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1149-67.
18. Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Hypereosinophilic syndromes in the precision medicine era: clinical, molecular aspects and therapeutic approaches (targeted therapies). *Expert review of hematology.* 2019;12(12):1077-88.
19. [Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73\(8\):1366-83](#)
20. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310 – 7.
21. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2020:102737.
22. [Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376\(20\):1921-32.](#)
23. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-7.
24. Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, et al. Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1159-66.

25. Coppola A, Flores KR, De Filippis F. Rapid onset of effect of benralizumab on respiratory symptoms in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101050.
26. Miyata Y, Inoue H, Homma T, Tanaka A, Sagara H. Efficacy of Benralizumab and Clinical Course of IgG4 on Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.* 2020:0.
27. Nanzer AM, Dhariwal J, Kavanagh J, Hearn A, Fernandes M, Thomson L, et al. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ open research.* 2020;6(4).
28. [Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81\(3\):309-14.](#)
29. [Wechsler, M. E., et al. \(2024\). "Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis." *N Engl J Med* 390\(10\): 911-921.](#)

87.

FIBROMUSKULÆR DYSPLASI, FMD (REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på fibromuskulær dysplasi

Iskemi, aneurismer eller disseksjon hos yngre personer, særlig kvinner i 40-50 års alder.

Ofte angripes og nyre- og halsarterier.

Fravær av aterosklerose.

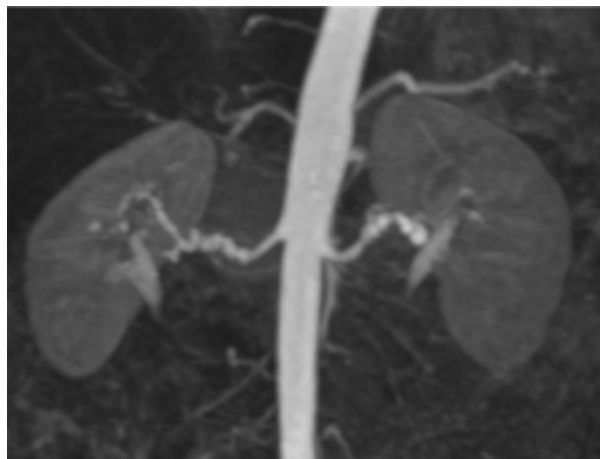
Perlekjede-lignende forandringer ved CT-angiografi.

Diagnosekoder ICD-10: I77.3

[Læringsmål REV 038](#). Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Definisjon

Fibromuskulær dysplasi (FMD) er i likhet med [segmental arteriell mediolyse \(SAM\)](#) en non-inflammatorisk (ikke [vaskulitt](#)), non-[aterosklerose](#) arteriell sykdom. Den medfører perlekjede-formede vaskulære stenoser, disseksjon eller [aneurismer](#) i medium-store arterier. Nyrearterier, arteria carotis og precerebralt angripes oftest, og sykdommen er vanligst blant kvinner. Opprinnelig ble FMD diagnostisert på bakgrunn av histologiske funn. Fremskritt i bildediagnostikk som CT og MR gjør at en hyppigere påvise sykdommen basert på bildediagnostikk og klinisk informasjon ([Plouin P-F, 2007](#)).



MR-angiografi: Fibromuskulær dysplasi begge nyrearterier. Illustrasjon; [Gottsäter A, Lindblad B – Therapeutics and clinical risk management \(2014\). CC BY-NC 3.0 DEED](#)

Revmatologens oppgave er å skille fibromuskulær dysplasi fra [vaskulitt](#) og annen inflammatorisk revmatisk sykdom, bidra til diagnosen og overlate videre diagnostikk, behandling og oppfølging til karkirurg eller annen adekvat spesialist.

Historie

Leadbetter og Burkland beskrev FMD i nyrearterier i 1938. Palubinskas og Ripley rapporterte craniocervical manifestasjon i 1946 ([Baradhi KM, 2023](#)). Den første detaljerte beskrivelse og patologiske klassifiseringen av FMD ble gjort i 1971 av Harrison og McCormack ([Harrison EG Jr, 1971](#)).

Epidemiologi

FMD er sjelden. Data fra et amerikansk register viste en prevalens på 0.02%. Tilstanden ses oftest blant kvinner (ca. 90%), særlig kaukasiere. Gjennomsnittsalder ved diagnose er ca. 55 år ([Olin JW, 2012](#)), men kan oppstå i alle aldergrupper. Røking øker forekomsten. FMD kan også påvises hos barn, der den er omtrent like hyppig blant kvinner som menn ([Green R, 2016](#)).

Tabell. Oppsummering av epidemiologiske registerdata for fibromuskulær dysplasi (FMD) fra ARCADIA, det amerikanske Fibromuscular Dysplasia (US FMD) Registry og European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI) ([Kesav P, 2023](#))

Variabler	ARCADIA	US FMD Registry	European/International FMD Registry
Studie populasjon (n)	469	1885	1022
Kvinner (%)	84	95	82
Alder ved diagnose av FMD (median i år)	53	53	46
Multifokal FMD (%)	92	95	72
Multivaskulær FMD (%)	48	55.1	57.4
Vaskulære områder involvert			
-Renalt (%)	79	66	91
-Cerebrovaskulær (%)	50	80	63
-Disseksjoner (%)	16	28	6
-Aneurismer (%)	26	23	22

Patogenese

Etiologien er ukjent, men disponerende [genetiske faktorer](#) er trolig av betydning ([Gornik HL, 2019](#)). I patogenesen er hormonale faktorer er også sannsynlig siden hovedsakelig kvinner i fertil alder angripes oftest. FMD er resultat av unormal utvikling av arterieveggen på celle-nivå. Media-laget (85%) angripes oftere enn intima (5%). En tredje type angriper perimedia vevet (10%), men overlappende tilstander er heller ikke uvanlig (25%) ([Plouin P-F, 2007](#)).

Symptomer

Fibromuskulær dysplasi kan eksistere lenge uten å bli påvist. Årsaken er få eller ingen symptomer før komplikasjoner oppstår. De vanligste debutsymptomene er relatert til renovaskulær hypertensjon. Ytterligere komplikasjoner er renal arterie disseksjon og nyreinfarkt som kjennetegnes ved akutt flankesmerte, hematuri og raskt progredierende hypertensjon ([Paris B, 2006](#)). Manifestasjoner i hals- og cerebrale kar gir vanligvis heller ikke symptomer før eventuelle komplikasjoner oppstår (vennligst se nedenfor).

Fordeling av kliniske symptomer ved *cerebral* fibromuskulær dysplasi ([Kesav P, 2023](#)):

Kliniske symptomer	Prevalens
Hodepine (migrenelignende og non-migrenelignende)	8.4–70%
Pulserende tinnitus	16.9–37.2%
Cervical stenose lyd ved auskultasjon	Up to 40%
Transient iskemisk attack (TIA)	8–53%
Iskemisk slag	8–35%
Carotid og vertebral arteriedisseksjon	6–27%
Subarachnoidal hjerneblødning	3–49%
Intracerebral blødning	6–13%

Iskemiske symptomer på grunn av arterie-stenoser er vanligst. De varierer betydelig, avhengig av hvilke kargebet som er angrepet. I de fleste tilfellene er flere arterie-regioner involvert (multifokal FMD versus fokal type).

Ruptur av [aneurismer](#) kan medføre et dramatisk sykdomsbilde.

Mistenk fibromuskulær dysplasi ved alvorlig, behandlingsresistent hypertoni og/eller ved stenose lyder hos relativt unge pasienter. Aneurismer og/eller disseksjon før 60 års alder er også suspekt. Tilstanden er vanligst blant kvinner.

Cerebralt affiseres ca. 75% og symptomene omfatter migrene-lignende hodepine, pulserende tinnitus eller [slag](#). Oftest skyldes symptomene stenoser eller okklusjoner i ekstracerebrale carotis- eller vertebralis-arterier. Bilaterale og kombinerte forandringer er ikke uvanlig. Disse symptomene ses oftest blant kvinner.

Nyrer og abdominalt. Nyrearterie-manifestasjon ses hos 75-80% og medfører risiko for renovaskulær hypertensjon og/eller nyreinfarkt. Sjeldnere utvikles [tarmiskemi](#) med postprandial smerte, vekttap, stenose lyd. Akutte abdominale smerter ofte lokalisert i flankene, kan være uttrykk for [aneurismeblødning](#). Renale / abdominale symptomer er vanligere blant menn enn kvinner med FMD.

Koronararterie-affeksjon medfører angina pectoris med risiko for myokardinfarkt.

Ekstremiteter er sjeldnere affisert, men [klaudikasjon](#) og smertefulle mindre [aneurismer](#) kan observeres.

Undersøkelser

Anamnesen kartlegger typiske symptomer, spesielt symptomer på hypertoni, smerte fra nyre-områdene (se ovenfor), hals og hodepine og cerebrale utfall. .

Klinisk undersøkelse kan ved auskultasjon avdekke stenoseulyder cervikalt og over nyrearterier. Hypertoni ses ved nyrearterie-manifestasjon, der stenoseulyder også kan forekomme. Andre abdominale kar er sjeldnere affisert (a. coeliaca, mesenterica superior og inferior, hepatica og splenica). I ekstremitetene kan FMD forekomme i a. iliaca externa, sjeldnere i femoral, popliteal og tibioperoneal-arterier.

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, HbA1c, total-kolesterol, HLD- og LDL-kolesterol og kreatin kinase CK. Differensialdiagnostisk kan [ANCA](#), [ANA](#) og [antifosfolipid anti-stoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolin- og beta-2 glykoprotein) være aktuelt. Urin-stiks.

Bildedagnostikk. Angiografi er essensiell for diagnosen. CT-angiografi har best oppløsning, MR-angiografi (bildet ovenfor) brukes hvis CT ikke er aktuelt. Ulik lokalisering gjør at fremstilling av arterier fra og med hode til og med bekken er aktuelt ([Kadian-Dodov D, 2016](#)). Ultralyd Doppler kan også benyttes (halskar, nyrearterier).

Biopsi / histologi. I klinisk praksis er arteriebiopsi sjelden aktuelt, men undersøkes i forbindelse med kirurgiske inngrep og ved autopsier. Arteriell muskulatur erstattes av fibroplasi. Slike fibromuskulære forandringer ses oftest i media (ca. 70%), men er ikke uvanlig i intima laget eller kombinert i begge disse. Adventitia angripes sjeldnere. En forventer ikke å finne tegn til inflammasjon (vaskulitt) eller lipid-depoter.

Multifokal type av fibromuskulær dysplasi angriper flere regioner. Denne formen er vanligst og kan ved angiografi fremvise karakteristiske perlekjede-formede forandringer. Årsaken er alternerende regioner med stenoser og dilatasjon.

Fokal type. En enkelt stenose eller torsjoner, aneurismer og disseksjoner kan også forekomme. I et stort amerikansk register forelå [aneurismer](#) hos 21.6%, arterie-disseksjon hos 25.7% og 41.7% hadde enten aneurisme eller disseksjon. Den vanligste lokaliseringen for aneurismer var ekstrakranial carotis-arterier, nyre- og intrakraniale arterier. Disseksjoner var vanligst i ekstrakraniale carotis, vertebral-, nyre- og koronararterier ([Kadian-Dodov D, 2016](#)).

Differensialdiagnoser

Aterosklerose; Carotider og nyrearterier angripes (som ved FMD). Høy alder, [diabetes](#), [hyperlipidemi](#), røking. Oftest arterienes forgreninger, mens FMD angriper midtre eller distale områder.

[Ehlers-Danlos syndrom](#): Familie-anamnese ([genetisk](#) disposisjon). [Aneurismer](#) og disseksjoner. [Hypermobilitet](#)

[Neurofibromatose type 1](#); Stenoser i nyrearterier og viscerale arterier kan forekomme. Klinisk bilde og genetisk test skiller fra FMD

[SCAD \(Spontaneous coronary artery dissection\)](#): Medfører typisk troponin-positivt akutt koronarsyndrom. FMD kan være predisponerende for SCAD ([Prasad M, 2015](#)).

[SAM \(Segmental arteriell mediolyse\)](#): Rupturer eller disseksjoner med hemoragier, eller stenoser og okklusjoner med iskemi. Abdomen angripes oftest (a. mesenterica superior). Angiografi-bildet er uten perlekjede-mønster

[Vaskulitt](#)

- [Iskemiske symptomer](#) og det angiografiske bildet kan initialt være vanskelig å skille fra FMD. Systemisk inflammasjon (høy CRP og SR til forskjell fra FMD)
- [ANCA-vaskulitt](#)
- [Kawasaki sykdom](#) (koronararterier)
- [Polyarteritis nodosa](#): Arterie-stenoser og [aneurismer](#) (små-mellomstore kar). Systemisk [inflammasjon](#) skiller fra FMD.
- [Takayasu arteritt](#)
- [Andre vaskulitter](#) i store- og mellomstore kar.

Behandling

Indikasjon for behandling bør vurderes tverrfaglig der kardiolog, nefrolog, neurolog, nevrokirurg, karkirurg og radiolog kan inngå.

Ved kardiaale symptomer brukes ofte acetylsalisylsyre (ASA) i lav dose forebyggende mot tromboemboli.

Hypertoni som ofte ses ved nyrearterie-stenose er viktig å behandle, fortrinnsvis med ACE hemmer eller angiotensin reseptor blokker på grunn av aktivering av renin-angiotensin-aldosteron systemet ([Olin JW, 2014](#); [Baradhi KM, 2023](#)).

Vaskulær angioplastikk, endovaskulær intervensjon/perkutan transluminal angioplastikk (PTA) er første-linje behandling for revaskulering med 60-80% suksess rate ([Baradhi KM, 2023](#)). Aneurismer vurderes for kirurgisk behandling.

Indikasjonene baseres delvis på tegn til progresjon eller symptomer.

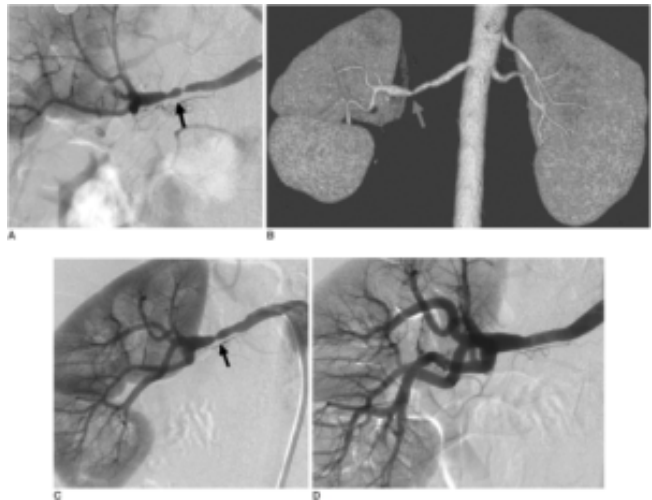
-Nyrearterie-angioplastikk for hypertensjon er vanligste prosedyre.

-Ved TIA eller slag kan trombolyse eller perkutan trombektomi være aktuelt. Vanligvis gjøres ikke vaskulære intervensjoner for cerebrovaskulær FMD i fravær av TIA eller slag.

-Forebyggende kan asymptomatiske pasienter med cerebrale eller viscerale aneurismer også trenge endovaskulær eller kirurgisk behandling.

Prognose

Data fra oppfølging over lengre tid mangler. Manifestasjoner som kan påvirke prognosen ugunstig er hypertensjon, disseksjon, aneurismer og slag ([Baradhi KM, 2023](#)). Generelt er prognosen bedre enn ved aterosklerose-sykdom. Nyrearterie FMD av hovedsakelig fokal type kan progrediere med mer alvorlig stenose eller okklusjon (sjelden). Multifokal type kan progrediere raskt, noe som delvis ses blant barn med familiedisposisjon.



Fibromuskulær dysplasi i nyrearterien hos en 29 år gammel kvinne. Behandling med angioplastikk var vellykket, men CT etter ett år viser ny stenose (B+C). Vellykket re-plastikk, slik selektiv angiografi (D) viser. Illustrasjon: [Kim HJ, Do YS, Shin SW, Park KB, Cho SK, Choe YH, Choo SW, Choo IW, Kim DK – Korean journal of radiology \(2008 Jan-Feb\). CC BY-NC 3.0 DEED](#)

Litteratur

[Kesav P, 2023](#)

[Baradhi KM, 2023](#)

[Brinza EK, 2016](#)

[Kadian-Dodov D, 2016](#)

88.

GOODPASTURE SYNDROM (GPS) ELLER ANTI-GLOMERULÆR BASALMEMBRAN (ANTI-GBM) SYKDOM (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Goodpasture sykdom

Anti-GBM sykdom er en sjelden alvorlig autoimmun sykdom, som karakteriseres med antistoff mot $\alpha 3$ -kjeden i type kollagen type IV som finnes i basale membraner i nyrenes glomeruli (GBM) og i lungenes alveoler (ABM).

Kliniske manifestasjonen er raskt progressiv glomerulonefritt hos nesten alle med lungeaffeksjon oftest i form av alveolare blødninger i 20-30% tilfelle.

Diagnosen er basert på påvisning av anti-GBM antistoff i serum og/eller lineært nedslag i nyrebiopsi.

Behandlingen baseres på plasmaferese, høydose steroid behandling og cyklofosamid.

Læringsmål: [REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommene inklusiv annen immunkompleks vaskulitt (Goodpasture).

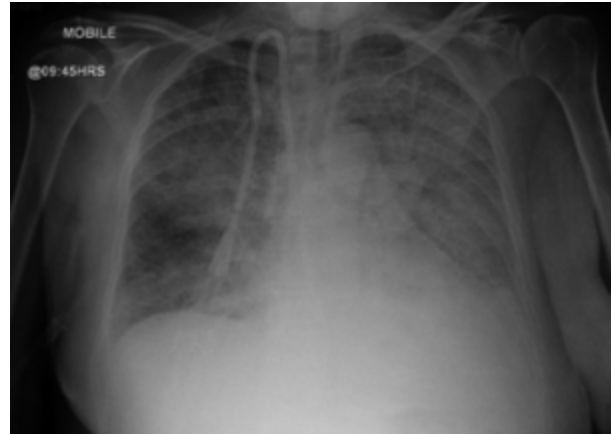
I den tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av Verdens helseorganisasjon (WHO ICD10) er *Goodpasture syndrom* (GPS) eller *anti-glomerulær basalmembran syndrom* (*anti-GBM syndrom*) registrert som **ICD-10 M31.0† Hypersensitivitetsangiitt med nyreaffeksjon M08.5***.

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#).

Definisjon

Goodpasture syndrom/sykdom (GPS) er [småkarsvaskulitt](#) med auto-antistoffer rettet mot basalmembraner (BM) som dekker nyrenes glomeruli (GBM) og lungenes alveoler (ABM). Sykdommen har fått navnet anti-glomerulær basalmembran (anti-GBM) syndrom/sykdom som brukes stort sett nå i medisinsk faglitteratur.



Historikk

[Ernest Goodpasture](#) beskrev i 1919 en ung mann med en dødelig sykdom preget av hemoptyse, alveolær blødninger med proliferativ glomerulonefritt (1). I

1958 brukte Stanton og Tange for første gang Goodpastures syndrom i beskrivelse av pasientkasuistikk med [lungeblødning](#) og nekrotiserende [glomerulonefritt](#) (2). Ni år senere, i 1967 publiserte Lerner og kolleger bevis på anti-GBM-antistoffer fra mennesker kunne forårsake glomerulonefritt når de ble injisert i andre primater (3).

[Lungeblødning](#) bilateralt ved Goodpastures sykdom. Illustrasjon [Cranfield A, Mathavakkannan S – Clinical case reports \(2014\), CC-BY NC 4.0](#)

Patogenese og patologi

Anti-GBM antistoffer er oftest polyklonal av IgG1 eller IgG3 type og er rettet mot NC1 domenet av alfa-3 kjeden av kollagen type IV, som er mest uttalt i basalmembraner i glomerulær og alveolær vev. Immunfluorescensmikroskopi fra nyrebiopsi viser lineær avsetning av anti-GBM IgG, mens i sjeldne tilfeller IgA eller IgM, langs glomerulære kapillærer eller distale tubuli. Lysmikroskopi viser oftest halvmåne [glomerulonefritt](#).

[Genetiske faktorer](#) har utvilsom innvirkning på utvikling av anti-GBM sykdom. Det er sterk positiv assosiasjon mellom anti-GBM sykdom og vevstyper HLA-DRB1*1501 og DRB1*0401, men negativ assosiasjon til HLA-DRB1*07 (4).

Omgivelsesfaktorer som er assosierte til anti-GBM syndrom. Det er assosiasjon med skade i lunge eller nyrevev parallelt med annen pågående sykdomstilstand, kjemisk affeksjon med evt. røyking, inhalering av røyk eller gass. Anti-GBM sykdom kan komme når det er annen underliggende [nyresykdom](#). Ofte ser det ut til å være [anti-nøytrofilit cytoplasma antistoff \(ANCA\) assosiert vaskulitt \(AAV\)](#), men mye sjeldnere

assosiert membranøs nefropati. Det er påfallende stor andel, ca. 1/3 av anti-GBM pasienter som også er ANCA positive og del av disse tilfredsstillende både [AAV](#) og anti-GBM diagnosene. Andre faktorer assosiert til anti-GBM sykdom er medikamentet *alemtuzumab/Lemtrada*®, som er nå kun registrert for behandling av *multiple sklerose (MS)*, men var tidligere brukt for behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Det er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot CD52 som er på overflaten av modne lymfocytter og kan samtydig redusere immunologisk toleranse og indusere flere [autoimmune sykdommer](#) deriblant anti-GBM sykdom.

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

Det finnes ikke klassifikasjonskriterier for anti-GBM sykdom, og det finnes ikke mål for sykdomsaktivitet.

Epidemiologi

Sykdommen er svært sjelden (5) og nylig publisert studie fra Irland så fant at [insidens](#) av anti-GBM sykdom over 11 år (2003-2014) var 1,6 per million per år.

En studie fra professor Jennette fra delstaten Nord-Carolina viste at rundt 15% av pasienter at av totalt 632 pasienter med biopsidokumentert halvmåne glomerulonefritt og det var konstant i tre aldersgrupper hos pasienter 1-20 år, 21-60 år og hos de som var over 61 år. Mens det var økt andel av pauciimmune halvmåne glomerulonefritt med økt alder på hhv. 42%, 48% og 79%, mens fallende andel av immune-kompleks glomerulonefritt med økt alder på hhv. 45%, 35% og 6% (6).

Klinikk

De aller fleste pasienter med anti-GBM sykdom har alvorlig [nyreaffeksjon](#) med raskt progressiv glomerulonefritt. I en nylig publisert nasjonal irsk studie hadde 77% hadde isolert nyreaffeksjon.

I alt 22% hadde både nyre og [lungeaffeksjon](#) med [alveoler blødninger](#). Det svært få kun 1% hadde isolert lungeaffeksjon (5), som er i tråd med andre kohortundersøkelser. De aller fleste som får lungeblødning har en underliggende lungesykdom, er røykere eller har blitt utsatt for andre omgivelsesfaktorer.

Undersøkelser

Antistoff. Ved mistanke om anti-GBM sykdom er det svært viktig å få analysert anti-GBM antistoffer som er en ø.hj. hjelp us. som man kan få med kort varsel som hurtigst på Oslo universitetssykehus (OUS) sammen med hurtigtesting for [ANCA \(både PR3 og MPO\)](#). Det er viktig med nyrebiopsi med immunhistokjemi for å bekrefte diagnosen og estimere skade som indikerer prognose.

Blod og urinprøver inklusiv nyrefunksjon (kreatinin, eGFR og karbamid) samt hematologiske parametere.

Diagnosen

Diagnosen baseres på mønstergjenkjenning med vanligvis rask innsettende nyre- og/eller lungeaffeksjon og påvisning av anti-GBM antistoffer i serum og/eller lineær anti-GBM antistoff nedslag i nyrebiopsi.

Differensialdiagnoser

Andre årsaker for glomerulonefritt med [lungeblødninger](#) med det som anføres som «*pulmonary renal syndrom*». Der i fremste rekke er ANCA vaskulitter, men andre årsaker er kan være akutt [antifosfolipid syndrom](#). Dette sykdomsbilde kan ses ytterst sjelden ved aktiv [IgA vaskulitt \(Henoch-Schönlein purpura\)](#) eller blandet [kryoglobulinemi](#).

Behandling

Plasmaferese. Det er unison anbefaling at komme i gang med [plasmaferese \(PLEX\)](#) ved diagnose av anti-GBM sykdom. Vitenskapelig dokumentasjon av PLEX ved anti-GBM sykdom er tynn. I den store randomiserte PEXIVAS studien på AAV med 704 pasienter, var pasienter med anti-GBM ekskluderte (7). PLEX behandling ved anti-GBM sykdom gis daglig i 2-3 uker og i visse tilfeller lenger og i tilfelle lungeblødning da gis fersk frosset plasma.

Kortikosteroider. Oppstart av høydose steroid behandling er innledet med intravenøs metylprednisolon (SoluMedrol®) 15-30 mg/kg opp mot 1000 mg x1 som man gir da som oftest i 3 dager etterfulgt av steroider. Deretter gis per oral steroider vanligvis Prednisolon i nedtrappende dosering, men like potente doseringer av andre per oral steroider som har mindre mineralkortikoid effekt kan brukes ved høye doseringer som metylprednisolon og deksametason.

Cyclofosfamid. Det er mest vanlig å bruke per oral cyclofosfamid 2 mg/kg med nedtappede dosering etter nyrefunksjon (kreatinin clearance) og alder, med maksimal dosering 200 mg/d. En nylig fransk studie viste

merkbar men ikke statistisk signifikant bedre prognose hos de som fikk per oral versus intravenøs cyklofosfamid (8).

Rituksimab. Dessverre har man ingen randomiserte studier på bruk av anti-CD20 antistoff behandling som rituksimab. Det finnes kun enkeltkasustikker ved bruk på anti-GBM sykdom (9, 10). Det er vanskelig å konkludere ut fra publiserte kasuistikker, og generelt innebærer dette vanligvis positiv publikasjonsbias i tillegg er det gitt i flere faser i sykdomsprosessen. Samtidig behandling med PLEX medfører at RTX blir filtrert bort sammen med andre antistoffer, derfor anbefales å vente med PLEX i 48 timer etter RTX behandling basert på farmakokinetikk. Nylig oversikt av Jain i New York, USA og Uematsu-Uchida og kollegaer fra Japan anfører at det er totalt publisert 23 pasienter med anti-GBM sykdom som har fått RTX der aller fleste fikk det som tillegg ved cyklofosfamid og PLEX. Rituksimab har vært gitt i svært varierte doseringer. Kun 17% (4/23) fikk **reumatoid artritt (RA)** dosering som er 1.000 mg IV med 2 ukers intervall, der halvdel (2/4) fikk kun den første doseringen. Fleste fikk rituksimab den såkalte lymfom doseringen som doseres etter overflate, dvs. 375 mg/m² ukentlig i 4 ganger. Aller fleste fikk denne 57% (13/23), mens 13% fikk 375 mg/m² x2 (3/23) og 13% (3/23) fikk andre doseringer (9, 10).

Konsentrasjon av anti-GBM er ofte målt ukentlig første 4-6 ukene og deretter hver 2. uke neste 6-8 uker. Hvis vedvarende eller stigende anti-GBM titer bør man vurdere andre tiltak som rituksimab behandling evt. mykofenolat eller azathioprin behandling.

IdeS. IgG-nedbrytende enzym fra streptokokker (IdeS) er utviklet i Lund i Sverige av professor Märten Segelmark og kolleger (11, 12) og kan muligvis bli et alternativ hos pasienter med anti-GBM sykdom og teoretisk andre immunglobulin medierte sykdommer. I en observasjonsstudie så man at behandling med IdeS hos tre pasienter med anti-GBM sykdom, førte til en rask reduksjon i sirkulerende anti-GBM antistoffer og dette var bekreftet med tilbakegang av anti-GBM i nyrebiopsi. Pasientene ble behandlet sent i forløpet som sannsynligvis har ført til irreversibel nyreskade. Det foregår en randomisert studie på effekt av IdeS som har fått akronymet GOOD-IDES (EudraCT number: 2016-004082-39) som vi må vente på.

Prognose

De tidligere det er kommet i gang med behandling de bedre prognose. Fra å være i fleste tilfeller dødelig i løpet av noen få måneder for mer enn 60 år siden, har overlevelse økt betraktelig. Det har vært avhengig av tidlig diagnose, innføring av immunsuppresjon, plasmautveksling og dialyse behandling. De siste pasientserier rapporterer om ett år pasientoverlevelse på mellom 80–90% (13).

Nyreprognose er avhengig av grad av nyreaffeksjon når diagnose og behandling igangsettes. Hvis pasienten er dialyseavhengig ved diagnose er nyreprognosen dårlig. Pasienter med kreatinin > 500 µmol/L og/eller

halvmåneutvikling i > 50% av glomeruli ved nyrebiopsi ved behandlingsstart, har dårlig nyreprognose. I tillegg er det også negativ prospektiv faktor å ha ANCA (MPO eller PR3) samtidig (14).

Fordypningslitteratur

[Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. Nephrol Dial Transplant. 2019;34\(11\):1826-32.1.](#)

[Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44\(4\):651-73. 1.](#)

[McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12\(7\):1162-72.](#)

Referanser

1. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. American Journal of the Medical Sciences. 1919;158:863-70.
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). Australas Ann Med. 1958;7(2):132-44.
3. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. The Journal of experimental medicine. 1967;126(6):989-1004.
4. McAdoo SP, Pusey CD. Antiglomerular Basement Membrane Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(4):494-503.
5. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, Medani S, Connaughton DM, Abdalla AA, et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(8):1392-9.
6. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003;63(3):1164-77.
7. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7):622-31.
8. Huart A, Josse AG, Chauveau D, Korach JM, Heshmati F, Bauvin E, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. J Autoimmun. 2016;73:24-9.
9. Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2019;98(44):e17801.
10. Jain R, Dgheim H, Bomback AS. Rituximab for Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Kidney Int Rep. 2019;4(4):614-8.

11. Segelmark M, Björck L. Streptococcal Enzymes as Precision Tools Against Pathogenic IgG Autoantibodies in Small Vessel Vasculitis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2165.
12. Soveri I, Mölne J, Uhlin F, Nilsson T, Kjellman C, Sonesson E, et al. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*. 2019;96(5):1234-8.
13. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1826-32.
14. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):63-72.

89.

GRANULOMATOSE MED POLYANGIIT (GPA) TIDLIGERE WEGENERS GRANULOMATOSE (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på GPA

Symptomer fra **øvre luftveier** (bihuler, nese, trachea) med blodige skorper fra nese og/eller redusert hørsel/otitt ved affeksjon av mellomøre/mastoid celler.

Affeksjon av **lunger** forekommer often uten særlige symptomer (Husk: CT thorax).

Nyreaffeksjon med pauci immune glomerulonefritt som ubehandlet medfører redusert nyrefunksjon og nyresvikt (Husk: urin-undersøkelse med mikroskopisk hematuri og/eller nefritisk urin sediment).

Øyesymptomer som oftest med episkleritt, **hud**vaskulitt og **nerve**affeksjon oftest med mononeuritis multiplex er de øvrige de mest vanlige symptomene.

Almenn symptomer som feber, vekttap og utmattelse. Leddsmerter og leddbetennelse.

Høye inflammasjonsparametere (SR og CRP) samt påvist anti-PR3-ANCA IgG i blodprøve hos de aller fleste med aktiv sykdom

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommen granulomatose med polyangiit (GPA).

Diagnosekoder ICD-10: (Tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av WHO (ICD10) [M31.3 Granulomatose med polyangiit \(GPA\)](#))

Prosedyrekode: 6-minutter gangtest: FYFX05. Intravenøs infusjon: WBG00. Infusjon med gammaglobulin: RPGM05. Intravenøs infusjon med cytostatika: WBOC05. EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#). Behandling med rituksimab: L01XC02. Behandling med cyklofosamid: L01AA01.

Definisjon

Granulomatose med polyangiitt (GPA) karakterisert av nekrotiserende granulomatøs vaskulitt av [små og mellomstore kar](#). Sykdommen rammer i hovedsak øvre og/eller [nedre luftveier](#), men kan ellers ramme kar i de fleste andre organsystemer i tillegg som oftest i [nyrer](#) og [hud](#).

GPA er sterkt assosiert til antistoff mot granuler i cytoplasma til neutrofile granulocytter. Et autoantistoff, [anti-neutrofil cytoplasma antistoff \(ANCA\)](#), bindes spesifikk på proteinase 3 (PR3-ANCA) og er sterkt assosiert til GPA. Histologisk kan granulomer sees.

Genetikk og patogenese

Granulomatose med polyangiitt (GPA), [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) samt og [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#) er klassifiserte som [ANCA assosierte vaskulitter \(AAV\)](#). Årsaken til at den enkelte pasienten utvikler GPA er ukjent. Det er data som knytter dette til bærerstatus av bakterien *Staphylococcus aureus*. Det har vært funnet assosiasjon til medikamenter som; propylthiouracil og sulfasalazin ved AAV like tilstander. I tillegg ved bruk av kokain gi affeksjon av nese og bihuler som kalles «*cocain indusert midline destrucitve lesions*» forkortet til *CIMDL*. Pasienter med *CIMDL* kan ha positiv PR3 [ANCA](#), men ulikt GPA har flertall i tillegg også ANCA rettet mot human elastase (HNE-ANCA) og anti-MPO ANCA.

Ved utvikling av granulomatose fester nøytrofile leukocytter seg til endotel utskiller de oksygenrike radikaler og proteolytiske enzymer (inkludert proteinase 3/PR3) som er tok-

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen baseres på..

- Kronisk tetthet / inflammasjon i nese eller bihuler
- Blodig sekresjon og/ eller skorper i nesen
- Redusert hørsel (sensorisk)
- Øye-symptomer, rødt øye
- Kutane ulcera/nekroser, purpura
- Mono- eller polynevritt
- Artralgi, artritt, myalgi
- Dyspne eller hoste, hemoptyse
- PR3-ANCA i blodprøve
- Lungeforandringer med CT som viser knuter, infiltrater og/eller kavitering
- Mikroskopisk hematuri/nyrebiopsi
- Granulomatøs betennelse og/eller kjempeceller i vevsbiopsi

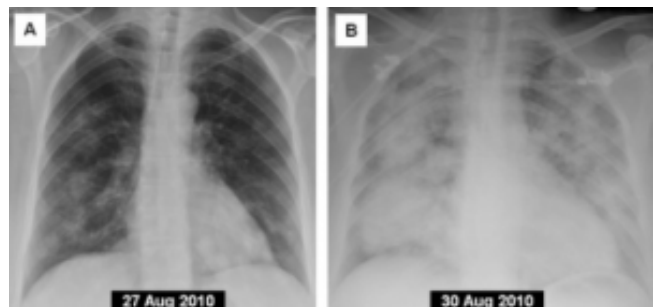
Husk å utelukke diff diagnoser som kokain/levamisol utløst tilstand.

siske for endotelcellene. I tillegg utløser nøytrofile leukocytter [ekstracellulære nett \(NETs\)](#) med PR3. Frigjøring og binding av [antistoffer mot PR3 \(PR3-ANCA\)](#), fører til aktivering av den alternative komplement aktiveringsveien. Det leder til forsterkning av lokal inflammatorisk respons og øker vevsskade.

[Granulom dannelse](#) er et av de histologiske trekkene ved GPA, men sees ikke ved MPA. Granulomer antas å være

relatert til cytokinsekresjonsmønster av type 1 T-hjelp celler (Th1). Den dominerende reaksjonen ved GPA er via Th2-type reaksjon som via IL-4 og IL-10 fører til «vaskulittiske» systemiske manifestasjoner som for eksempel [alveolare blødninger](#) og [glomerulonefritt](#). Andre typer lymfocytter og [cytokiner](#) er også involvert i denne inflammasjonskaskaden som Th17-lymfocytter.

MPA og GPA har forskjellig genetisk assosiasjoner som tyder på at dette er separate sykdommer som deler felles kliniske og patologiske trekk. GWA-studier («[Genome-Wide Association Studies](#)») bekreftet forskjell mellom GPA og MPA som ikke er assosiert til den kliniske fenotypen, men assosiert til antistoff tilknytningen, dvs. om de er anti-PR3-ANCA eller -MPO-ANCA positive. HLA-DPB1*0401, PRTN3 (Proteinase 3 Neutrophil Serine Protease), SERPINA1 (Alfa1 antitrypsin: serine protease inhibitor) er assosiert til PR3-ANCA (1-4).



GPA med lungeblødning. [Cardenas-Garcia J, Farmakiotis D, Baldovino BP, Kim P . CC BY- 2.0](#)

Et betydelig problem ved forskning på patogenese av PR3-ANCA vaskulitt er at man foreløpig ikke har bra dyremodell, som man har ved anti-myeloperoksidase ANCA (MPO-ANCA) vaskulitt. Der anti-MPO-ANCA kan indusere vaskulitt i relativt enkle dyremodeller.

Epidemiologi

[Forekomst \(insidens\)](#) av GPA er estimert 2–12 tilfeller per år per million innbyggere og utbredelse (prevalens) 23–160 tilfeller per million innbyggere. GPA påvirker begge kjønn relativt likt. Median alder for pasienter ved diagnose er i det femte tiåret. Barn kan i svært sjeldne tilfeller også bli rammet. I Europa ser forekomsten av GPA ut til å vise en nord-sør-gradient. Rapporterte forekomsten av GPA dobbelt så høy i Norge som i Spania (10,6 mot 4,9 nye tilfeller per år per million innbyggere). En interimanalyse av «[Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study](#)» DCVAS AAV-pasientdata indikerer at PR3-ANCA AAV er den dominerende typen av vaskulitt hos nordeuropeere, samt innbyggere i Midtøsten og i det

indiske subkontinent, mens MPO-ANCA AAV er den dominerende hos øst asiatiske, dvs. kinesisk, koreansk og japanske (5).

Kliniske forhold

De tre viktigste målorganene ved GPA er øvre (ØNH) og nedre (lunger) luftveier og nyrer. Det er to epidemiologiske studier på GPA, en fra Frankrike og den andre fra Tyskland med 396 og 445 pasienter, publisert i 2010 og 2013. Fordelingen av de kliniske manifestasjonene ved systemisk sykdom angitt nedenfor kommer fra disse to studiene (6, 7).

Sykdomsforløpet ved GPA kan variere. Noen pasienter kan i flere år ulmende plager med residiverende nesetetthet, sinusitt og otitt. Det er anført at 5% av pasientene har et slikt vedvarende tidligere kaldt begrenset sykdomsbilde (8).



HRCT: Alvorlig lungeblødning i begge lunger ved GPA. Illustrasjon CT: [Baird EM, Lehman TJ, Worgall S - Pediatric rheumatology online journal \(2011\). CC BY 2.0](#)

Allmennsymptomer. Fleste pasienter har allmennsymptomer og beskriver nedsatt almenntilstand og det kan følge [vekttap](#) og [utmattelse](#) og noen har lavgradig [feber](#). [Leddsmerter](#) er hyppige, og det er rapporter om nondestruktiv [artritt](#) i debut fase av sykdommen, men de symptomene responderer som oftest raskt på behandling.

ØNH symptomer (85-95%): Epistaxis (neseblødning), nasale ulcerasjoner og skader i form av neseseptumperforasjon og sadelnesedeformitet. Sinusitt med beinnydannelse. Affeksjon av munnslimhinne med gingival hyperplasi kan forekomme i sjeldne tilfeller. Otologiske symptomer: Otitis media, hørselstap, kondritt, otitis eksterna og granulomer i membrana tympanica samt betennelse i ørebensknuten og mastoidcellene (mastoiditt).

Lungeaffeksjon (50-77%): Nekrotiserende granulomatøs betennelse i lunger har karakteristiske patognomonisk histopatologi som inkluderer; neutrofil mikroabscesser, fibrinoid nekrose, palisade-dannende histiocytter med kjempeceller, som danner et granulomatøst betennelsesmønster som ofte kalles "*geografisk nekrose*". Radiologisk korrelerer den nekrotiserende granulomatøse betennelsen med en eller flere lungeknuter med eller uten kavitasjon og lungeinfiltrater. Hoveddifferensial diagnosene ved lungeforandringer ved GPA er bla. primær lungecancer eller metastaser, lymfoproliferative sykdommer inkl. *lymfomatoid granulomatose*, som er et sjeldent angiosentrisk og angiodestruktiv Epstein Barr-virusrelatert lymfom. Andre differensialdiagnoser er bla. lunge [sarkoidose](#) og lungeaffeksjon av autoimmune sykdommer. [Infeksjoner](#) inklusivt soppinfeksjoner er en viktig differensial diagnose (histoplasmose, coccidioidomycosis ofl.).

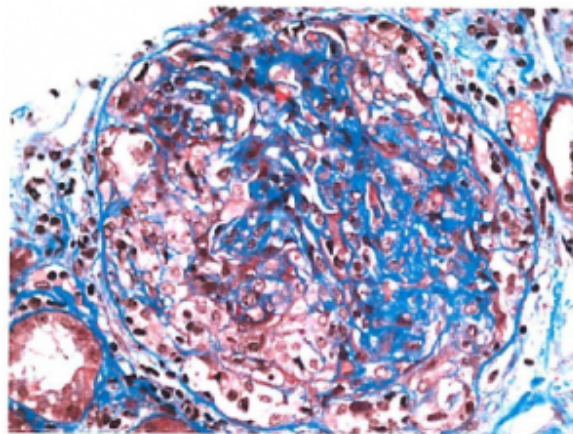
Granulomer i lunger trenger ikke å gi særlige kliniske symptomer. Ved mistanke om AAV bør man ha en lav terskel å utføre computer tomografi (CT thoraks) av lunger. Affeksjon av luftveier med affeksjon av trachea og bronkier gir etter hvert kliniske manifestasjoner i form av dyspne, stridor, hoste og hemoptyse. Alveoler blødninger er en hoveddødsårsak av sykdommen.

Diffus alveolar hemoragi (DAH) som kan oppstå i opp mot 25% av pasienter med GPA og **MPA**. Tilstanden kan bekreftes med å påvise blod ved **bronkoskopi** med **skylning (bronchoalveolar lavage, BAL)** også for å utelukke **anti-GBM antistoff/Goodpasture syndrome**, samt og **infeksjon** som for eksempel *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PJP).

Interstitial lungesykdom (ILD). MPO-ANCA positive AAV pasienter er i på den andre siden i økt risiko for å utvikle interstitial **lungesykdom** med lungefibrose, det som kalles «usual interstitial pneumonia» (UIP). UIP utvikling ved er assosiert til økt alder (>65 år), tidligere **alveolar blødning**, men ikke valg av immun-suppresjon og er en selvstendig negativ risikofaktor for prognose og vises til en nylig case-control studie fra Frankrike (9).

Tracheobronkial betennelse er assosiert til GPA. Tilstanden er utfordrende. **Bronkoskopi** den mest viktige undersøkelsesmetoden for å kartlegge tilstanden og ta dyrkninger og histologi. Tracheobronkial betennelse er ofte terapieresistent ved systemisk immun-suppresjon og tilstanden gjenkjennes ofte lavgradig vedvarende betennelse med arrdannelse og stenosering i luftveier. Det kan forekomme skade på brusk i luftveier og luftveiskollaps med trakeal- og/eller bronkomalasi og i tillegg kan dette være komplisert med sekundær infeksjoner. Differensialdiagnosen ved tracheobronkial betennelse er bl.a. **relapsing polykondritt**.

Nyreaffeksjon (50-77%): mikroskopisk hematuri med nefrittisk urinsediment oftest granulære og erythrocyturi med fallende nyrefunksjon og utvikling av nyresvikt. Nyrebiopsi viser rask progressiv glomerulonefritt (RPGN) av type III. (Type I RPGN sees ved **anti-GBM sykdom (Goodpasture)** og type II RPGN sees ved immunkompleks medierte tilstander.) Det sees nekrotiserende ekstracapillær fibrocellulære halvmåner med pauciimmun glomerulonefritt. Avhengig av utvikling og tidspunkt for biopsi vil det påvises permanent skadetegn med sklerotiske glomeruli og interstitial fibrose i nyrevev. Nyrebiopsi kan både bekrefte diagnosen og har en avgjørende betydning i å forutse prognose og behandlingsvalg. Ved AAV kan patologien deles ned i fire klasser (10), i fokal affeksjon ($\geq 50\%$ av glomeruli uten patologi), halvmåneformet («*crenscendic*») affeksjon ($\geq 50\%$ av glomeruli med cellulære halvmåner), blandet (mixed) glomerulær affeksjon ($< 50\%$ normal, $< 50\%$ halvmåner, $< 50\%$ sklerotiske) og sklerotisk glomerulær affeksjon ($\geq 50\%$ global skleroserte). Prognosen er best hos de som klassifiseres med fokal



Glomerulum med «halvmåne-nefritt» ved ANCA vaskulitt. Illustrasjon: Syed R, Rehman A, Valecha G, El-Sayegh S – BioMed research international (2015). CC BY-3.0

glomerulære forandringer og verst hos de som klassifiseres med sklerotiske glomerulære forandringer som er i grunn permanent skade.

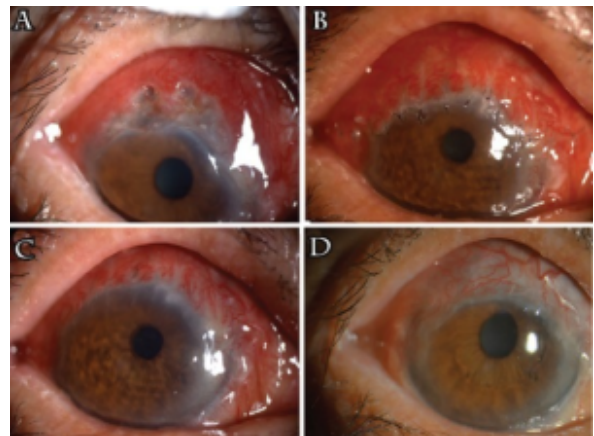
Hudaffeksjon (20-30%): ved AAV sees i form av vaskulær purpura, livedo reticularis, pustler, blemmeformete lesjoner med vesikler eller noduli, ulcerøse og/eller nekrotiske sår og subkutane knuter. Histologi viser som regel [leukocytoklastisk vaskulitt](#) og ofte sees fibrinoid nekrose i karvegg. Hudbiopsier ved GPA er svært sjelden diagnostiske for GPA (eller MPA) og viser svært sjelden karakteristisk granulomatøs granulomatøs inflammasjon.

Perifer nevropati (23-28%): forårsakes av iskemisk aksonal vaskulitt av vasa nervorum. Vanligst er mononevritis multiplex mens sensomotorisk [polyneuropati](#) er mindre vanlig.

Central nervøse manifestasjoner av GPA er svært sjeldne og som oftest følge av invasjon fra bihuler eller mastoid celler. Det svært sjelden med vaskulitt av intracerebrale kar. Det er hyppigere med affeksjon av dura mater med pachymeningitt med som oftest affeksjon av hjernen-erver.

Øyeaffeksjon (35-40%): i form av konjunktivitt, episkleritt, uveitt, retrobulbært granulom og optikusnevritt.

Annet: Sjeldne manifestasjoner er; koronar angiitt, [pankarditt](#) og [iskemi av tynn- og/eller tykktarm](#). Det er betydelig økt fare for [venøse tromboembolier \(VTE\)](#) med både [dypvenetrombose](#) og [lungeemboli](#) ved aktiv AAV (11).



Perifer ulcerøs keratitt og nekrotiserende skleritt ved Granulomatose med polyangiitt (GPA). Illustrasjon: [Lu CW, Zhou DD, Wang J, Hao JL – Saudi medical journal \(2016\). CC BY NC-SA 3.0](#)

Laboratoriefunn

Høy senkningsreaksjon (SR) og forhøyet C-reaktiv protein (CPR) med normocytær normokrom [anemi](#) og [trombocytose](#) som gjenspeiler forhøyet inflammasjonsaktivitet sees hos aller fleste som tegn på generalisert [inflammasjonsaktivitet](#). Det er viktig å ta utføre differensial telling av leukocytter med tanke på [eosinofili](#) og andre differensialdiagnose. Procalcitonin er vanligvis normal ved AAV men kan være moderat forhøyet.

Det er svært viktig å ta nyrefunksjonsparametere og forsikre seg urinprøve for urinstiks og mikroskopi.

ANCA screening med testing for PR3- og MPO- ANCA og på OUS går det an å få ANCA test i løpet av få timer hvis kliniske situasjonen krever det og da evt. også anti-GBM hvis kliniske bildet er forenlig med [Goodpastures syndrom](#) som er en immunologisk betinget sykdom som skyldes auto-antistoff mot basalmembranen i lunge og nyrevev.

Diagnose

Diagnosen av GPA stilles på mønstergjenkjenning. Der det kliniske sykdomsbilde støttes opp av kliniske funn og samt blodprøver inklusiv [ANCA](#) og eventuelt urin og aktuelle [radiologisk funn](#) (CT/MRI bihuler, tinningben og CT lunger/luftveier). Det foretrekkes at diagnosen blir histologisk verifisert med biopsi fra som oftest neselimhinne, lunge/luftveier og eller nyre. Histologisk påvises vaskulitt, granulomer, granulomatøs inflammasjon og/eller pauciimmun glomerulonefritt. Det er viktig at neselimhinnebiopsi tas dypt ned til brus, der det er relativt stort antall av neselimhinnebiopsier er ikke representative.



Ulcera med nekroser i huden ved GPA hos en ung jente. Illustrasjon: [Lima AM, Torraca Pde F, Rocha SP, Santiago CM, Ferraz FH – Anais brasileiros de dermatologia \(2015 May-Jun\). CC BY-NC 4.0](#)

Differensial diagnoser ved GPA

- [Annen ANCA vaskulitt](#) som [EGPA](#) eller [MPA](#). I tillegg [Goodpasture/anti-GBM syndrom](#).
- Medikament utløste tilstander, for eksempel. propyltiouracil (12) utløst tilstand. Ulovlige midler inkludert kokain og levamisol som er ofte brukt som tilsetningsstoff til kokain kan gi AAV liknende tilstand. Det er svært viktig at man for pålitelig medikament evt. rusmiddel anamnese og evt. urin/ blodprøve, hvis nødvendig.
- [Infeksjoner](#) (bakterier og sopp). Inklusiv bakteriell endokarditt.
- Lymfom.
- [Sarkoidose](#).
- [IgG4 assosiert sykdom \(IgG4-RD\)](#).
- [Graves sykdom](#).
- Orbital pseudotumor.
- [Relapsing polykondritt](#) kan utløse destruksjon med utvikling av sadelnese og/eller stenoseutvikling i luftveier men GPA gir ikke bihule ytre øreaffeksjon.
- [Kolesterolembolier](#), [antifosfolipid antistoff syndrom](#), atrialt myksom kan gi vaskulitt liknende tilstand.
- [Letalt midtlinjegrnulom / nasalt NK-celle lymfom](#).

Klassifikasjon, estimering av sykdomsaktivitet og skade

Betegnelsen “begrenset” (limited) GPA ble introdusert i 1966 og ble opprinnelig definert som GPA som ikke involverte nyrene. Denne definisjonen bør unngås fordi begrepet ofte blir tolket feil. “Begrenset” GPA betyr ikke det samme som “ikke-alvorlig” GPA. De som oppfyller definisjonen av “begrenset” GPA kan ha alvorlig livstruende sykdom, og de som ikke oppfyller definisjonen kan ha ganske mild sykdomstilstand.

Tidligere klassifikasjonskriterie for GPA (tidligere Wegeners granulomatose) er fra 1990 har vært brukt i flere over 30 år. Det er viktig å være klar over at ANCA status var der ikke inkludert (13). Det forelå på det tidspunkt ikke klassifikasjonskriterie for mikroskopisk polyangiitt (MPA) men det var tidligere vært klassifisert som polyarteritis nodosa (PAN). ANCA assosierte vaskulitter (AAV) var fra 2007 segregert til EGPA, GPA, MPA og polyarteritis nodosa (PAN) og uklassifisert vaskulitt ved hjelp av flytskjema algoritme anbefalt bl.a. av *European Medicines Agency* (EMA) (Figur 1) (14). Dette er nå erstattet med særskilte klassifikasjonskriterier for GPA, MPA og EGPA med de nye oppdaterte 2022 ACR/EULAR klassifikasjonskriterier for ANCA assosierte vaskulitter (15-17).

Tabel 1: “American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener’s granulomatosis. “

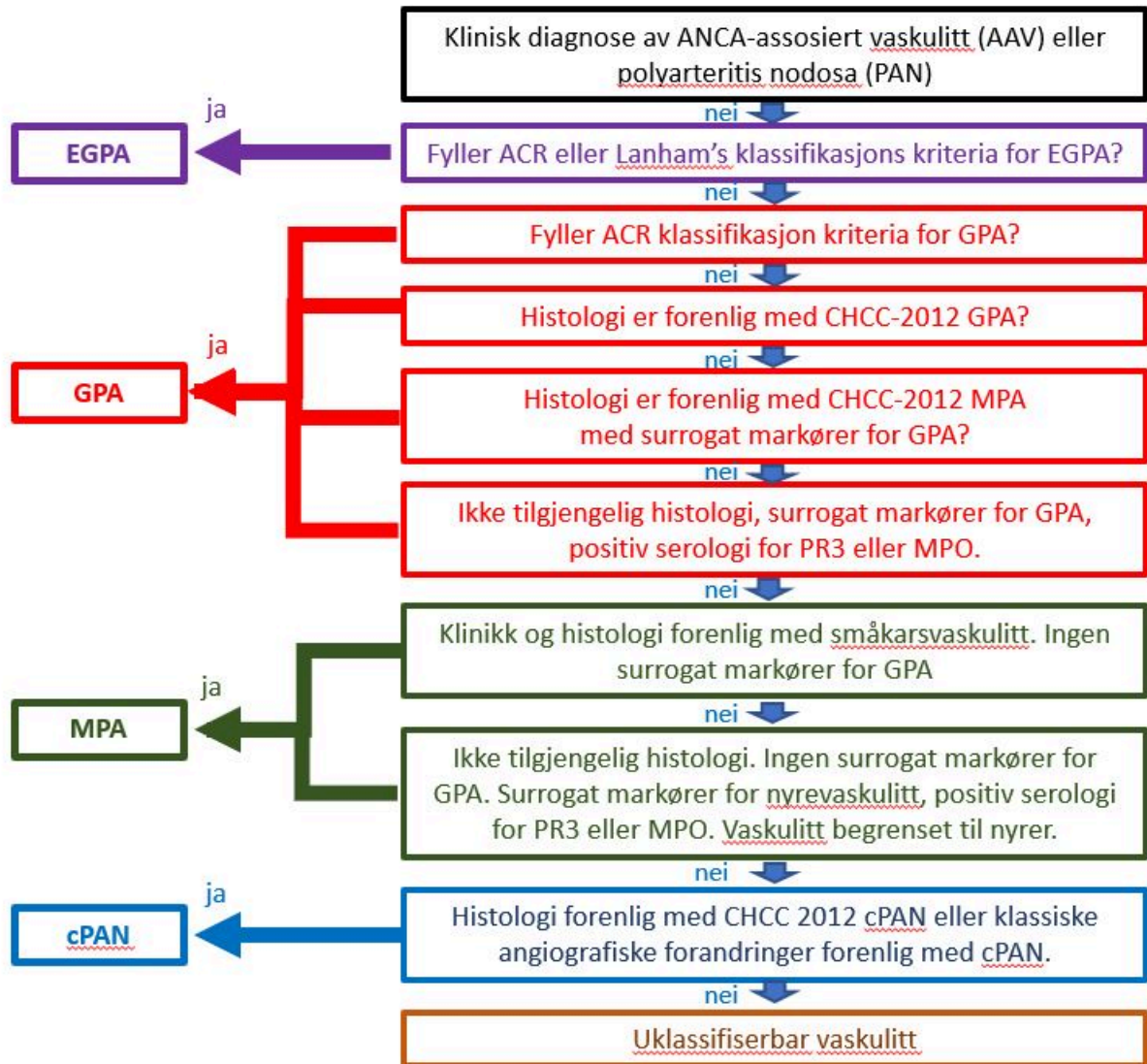
1. Betennelse i nese og/eller munn. Utvikling av smertefulle eller smertefrie sår i munn eller purulent eller skorper i nese.
2. Lungeforandringer. Radiologiske bilder som viser knuter, infiltrater og/eller kavitering.
3. Mikroskopisk hematuri. Mikrohematuri (> 5 røde blodlegemer per synsfelt) eller røde blodlegemesylindrer.
4. Granulomatøs betennelse i vevsbiopsi. Histologiske endringer som viser granulomatøs betennelse i arterievegg eller i det perivaskulært og/eller ekstravaskulært.

Tilstanden ble klassifisert som Wegeners granulomatose (=GPA) hvis minst 2 av disse 4 kriteriene er til stede. Tilstedeværelsen av et hvilket som helst to eller flere kriterier gir sensitivitet på 88,2% og spesifisitet på 92,0%. I følge ACR-kriteriene skiller det ikke mellom GPA (Wegeners granulomatose) og MPA, mens derimot Chappel Hill konsensuskriteriene definerer de to som separate sykdommer.

Figur 1. EMA algoritme ved klassifikasjon av ANCA-assosiert vaskulitt og polyarteritis nodosa som tidligere ble brukt (14).

ACR: *American College of Rheumatology*; CHCC-2012 : *Chapel Hill Consensus Conference 2012*; cPAN

: classic polyarteritis nodosa; EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt; GPA : granulomatose med polyangiitt; MPA : mikroskopisk polyangiitt. MPO : myeloperoksidase; PR3 : proteinase 3.



Figur 2. ACR/EULAR klassifikasjonskriteria for granulomatose med polyangiitt (GPA) (15).

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for granulomatose med polyangiitt (GPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med GPA, må diagnosen GPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Fra nese: blodig sekresjon, sår, kruster, tetthet eller septumdefekt/perforasjon	+3
Fra bruk: kondritt (øre/nese), heshet, stridor, endobronkial affeksjon, eller sadelnese deformitet	+2
Mekanisk eller neurogent hørselstap	+1

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer	+5
Lunge noduli, lungemasse eller kaviteter i lungene ved radiologisk diagnostikk	+2
Granulomer, ekstravaskulær granulomatøs betennelse eller kjempeceller ved biopsi	+1
Fauci-immun glomerulonefritt ved nyrebiopsi	+1
Positiv p-ANCA (ved IIF) eller anti-MPO-ANCA antistoffer	-1
Eosinofili i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$	-4

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som GPA er å ha poengsum ≥ 5 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 92,5 % og spesifisiteten 93,8 %.

Sykdomsaktivitet ved GPA som ved MPA og EGPA vurderes etter *Birmingham Vasculitis Activity Score* versjon 3. Der er maksimal score på 63 poeng. Ved vedvarende sykdom er det maks. score på 33 poeng. *Komplett remisjon* angis som BVAS = 0 med per oral Prednisolon 7,5 mg eller lavere mens *vedvarende «sustained» remisjon* som BVAS = 0 i 6 måneder eller mer. [Kalkulator for BVAS v3](#) og på [PDF-fil](#). (18, 19).

Skadeomfang vurderes etter Vasculitis Damage Index (VDI) (20). Skåring i VDI er permanent og poeng beholdes, men skaden må ha stått i minimum 3 måneder. [Kalkulator VDI](#).

Behandling

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Utvidet informasjon og oppfølging kreves ved [utprøvende behandling](#). Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Det vises til de franske anbefalingene som ble publisert i 2020 fra den franske vaskulitt foreningen GFEV, *Groupe Français D'étude des Vascularites* ([21](#)), samt nyeste oppdaterte retningslinjer fra American College of Rheumatology (ACR) og Vasculitis Foundation (VF) som ble publisert i august 2021, **2021 ACR/VF Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis** ([22](#)) De nyeste Europeiske retningslinjene fra *European League Against Rheumatism* (EULAR). **EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update**, som ble publisert tidlig i 2024 ([23](#)) og er etter mitt syn de aller beste retningslinjene som er tilgjengelig i dag. Det var også tidlig i 2024 publiserte fra nefrologisk ståsted, **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis** ([48](#)).

Viser nærmere til de norske [behandlingsretningslinjer fra Norsk Revmatologisk forening \(NRF\)](#) fra 2024.

I. INDUKSJONSBEHANDLING

A: Ved alvorlig systemisk ny-diagnostisert eller alvorlig residiv av GPA

Første valg ved induksjonsbehandling ved GPA:

Generelt innledes behandlingen med høydose [steroid behandling](#). Som oftest intravenøs metylprednisolon/Solu-Medrol® 500-1000 mg daglig i 3 dager. Etterfulgt av per oral Prednisolon behandling etter PEXIVAS protokollen ([24](#)) (tabell 2). Dette har også vært tatt opp i de norske retningslinjene i behandling av [ANCA assosierte vaskulitter](#) og støttes også i siste ACR og EULAR retningslinjene ([22](#), [23](#)). Vært er å få med seg av den såkalte «lavdose» PEXIVAS steroid behandling har kun vært testet hos pasienter som har fått enten cyklofosamid eller rituksimab (RTX) som induksjonsbehandling, men ikke ved annen induksjonsbehandling som; mykofenolat (MMF) eller metotreksat (MTX). Det bør også nevnes at det var det betydelig overvekt av pasientene i PEXIVAS studien som fikk cyklofosamid enten intravenøst eller per oralt og kun litt over 15% fikk RTX som induksjonsbehandling ([24](#)) og resultatet er foreløpig ikke bekreftet i andre studier.

Tabell 2. Prednisolon nedtrapping etter lavdose PEXIVAS protokoll ([24](#)).

Uke	<50kg	50-75kg	>75kg
	IV SoluMedrol 500-1000mg i 3 dager		
1-2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6,25	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	Individuell behandling		

Avakopan (Tavenos®): er molekyl som gis i tablettform og binder seg opp til komplement C5a reseptor 1 (C5aR1) og hindrer komplementfaktor C5a å sette seg på og stimulere reseptoren. **ADVOCATE** studien inkluderte 331 pasienter med MPA og GPA, og den er inntil nå verdens nest største behandlingsstudie på AAV der den kommer etter PEXIVAS studien med 704 pasienter inkluderte (34). Hemming av deler av komplementsystemet ser ut til å være paradigmeskifte i behandling av GPA og MPA og kan erstatte glukokortikoid behandlingen, som i stor grad forårsaker økt antall infeksjoner og komplikasjoner hos pasienter med AAV. Pasientene i ADVOCATE studien ble etter induksjonsbehandling randomiserte til å få enten konvensjonell per oral prednisolon behandling som ble faset ut i etter uke 21 og ble sammenlignet med per oral avacopan 30 mg x2 i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med rituksimab eller syklofosamid. De primære endepunkter, remisjon i uke 26, viste ingen statistisk forskjell mellom avakopan (72,3%) og prednison (70,1%), men i uke 52 var signifikant bedre effekt av avakopan (65,7%) sammenlignet med prednison (54,9%). Risikoen for tilbakefall var signifikant større i gruppen som fikk per oral prednison. I tillegg viste studien det oppsiktsvekkende funn, at pasienter med AAV og nyreaffeksjon ved baseline som ble randomisert til avacopan hadde en signifikant større økning av eGFR sammenlignet med de som fikk prednison, der forskjellen var størst hos pasienter med en baseline eGFR < 20 ml/min /1,73 m² (35) i tillegg har det vært påvist effekt på AVV pasienter som var i dialyse (36), men disse var ekskludert ADVOATE studien (34).

Avacopan var registrert av FDA for bruk i USA fra oktober 2021 og fra 2022 i Norge under navnet **Tavenos®**. Avakopan behandling er inkludert i de nyeste Europeiske behandlingsretningslinjene ved behandling av GPA og MPA der de kan erstatte per oral glukokortikoid behandlingen (23). Foreløpig er avakopan ikke uten videre tilgjengelig til norske pasienter hverken på H-resept eller §2. Beslutningsforum

for nye metoder konkluderte den 28.8.2023 at det ikke var dokumentert at klinisk nytte stod i rimelig forhold til pris sammenlignet med per oral prednisolon behandling som er som kjent svært billig. Avakopan må søkes på individuell basis til medisinsk fagdirektører særskilte grupper som vil profitere på avakopan/Tavenos og glukokortikoidfri behandling. Dette inkluderer bl.a. pasienter med; nyresvikt, diabetes mellitus, overvekt, osteoporose og pasienter med særlig økt infeksjonsrisiko som svært gamle og skrøpelige pasienter. Der avakopan vil sannsynligvis kunne redusere alvorlige komplikasjoner og forhindre langvarige innleggelser.

Plasmaferese ved GPA. Tidligere har det vært vanlig å gi pasienter med alvorlig nyreaffeksjon og/eller lungeblødninger som følge av AAV [plasmaferese](#) som er fortsatt standard behandling ved [Goodpasture/anti-GBM syndrom](#). PEXIVAS us, er den største ANCA vaskulitt studien som har vært utført med inkluderte 704 pasienter, viste ingen fordel av plasmaferese ved [lungeblødninger](#) hos pasienter med GPA og MPA (24), eller signifikant effekt av plasmaferese ved nyreaffeksjon. Det er antydning til at plasmaferese kan minske risikoen for nyresvikt hos de som har kreatinin over 300 i metaanalyse som innebærer PEXIVAS samt flere mindre og eldre studier som anvender cyklofosfamid, men på den andre siden øker plasmaferese risikoen for alvorlig infeksjon (23, 24, 25).

Rituksimab (RTX): Anti-CD20 antistoff behandling med intravenøst rituksimab behandling er per dags dato første valg ved anti-PR3 antistoff positiv GPA. Rituksimab er kimært mus/humant monoklonalt antistoff, som består av et glykosylert immunglobulin human IgG1 konstant region og variable regioner fra mus. I to randomiserte studier; [RAVE](#) og [RITUXIVAS](#) ble den såkalte «lymfomprotokoll» brukt. Da gis rituksimab intravenøs ukentlig til sammen i fire uker i doseringen 375mg/m² overflate (26, 27). Fleste bruker den såkalte reumatoid artritt protokoll som består av intravenøs rituksimab 1.000 mg gitt 2 ganger med 2 ukers intervall. Det har ikke vært utført sammenligningsstudie på disse to protokollene (28) når det gjelder induksjonsbehandling.

Vanlig prosedyre ved behandling med anti-CD20 antistoff behandling som rituksimab er å gi premedikasjon 30-60 min før rituksimab behandling. Den gjenstår i per oral paracetamol 1.000 mg x1, i tillegg histamin H1-reseptorantagonist, enten per oral cetirizin (10mg x1), eller intravenøs deksklorfeniramin 5 mg/ml 1ml IV. I tillegg gis oftest intravenøst metylprednisolon/Solu-Medrol® 125 mg.

Det er dokumentasjon for bedre effekt av rituksimab (RTX) en cyklofosfamid/azathioprin (CYC/AXZA) hos PR3-ANCA positive pasienter i RAVE studien (26). komplett remisjon etter 6 måneder sammenlignet hos de som fikk RTX versus CYC/AZA var på 65% vs. 48% (p=0,04) med odds ratio på 2,11 (95% CI 1,04 – 4.30) (29). Hos pasienter som har ikke kommet i remisjon eller får residiv etter induksjonsbehandling med cyklofosfamid er rituksimab klart første valg. Generelt er det et første valg hos pasienter i reproduktiv alder i tillegg hos de som tidligere har hatt malign sykdom.

B: Annet valg ved induksjonsbehandling ved GPA

Cyklofosfamid (Sendoxan®): er et alkylende cytostatikum. Medikamentet er en sennepsgassanalog om griper inn i G1- og S-fasen i cellyklusen med å alkylere DNA-kjedene og hemme immunologisk respons. Intravenøs eller per oral cyklofosfamid evt. er et godt kjent behandlingsalternativ for AAV.

-Intravenøs cyklofosfamid behandling:

Fleste bruker intravenøs cyklofosfamid etter CYCLOPS/EUVAS protokollen (30). Det er generell trend til å bruke intravenøs cyklofosfamid der dette gir lavere kumulativ dosering enn ved per oral behandling. Standarddoseringen ved intravenøs behandling er 15 mg/kg med maksimal dosering på 1.200 mg cyklofosfamid per behandlingsrunde og med redusert dosering i henhold til alder (<60 år: 15 mg/kg, 60-70 år: 12,5 mg/kg og >70 år: 10 mg/kg). Det er også redusert dosering mht. alvorlig nyresvikt (definert som kreatinin > 300 µmol/L eller eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m²) der man reduserer doseringen med 2,5 mg/kg som kommer i tillegg til reduksjon i henhold til alder (<60 år: 12,5 mg/kg, 60-70 år: 10 mg/kg og >70 år: 7,5 mg/kg) (Tabell 3)

Tabell 3. Doseendring av intravenøs cyklofosfamid relatert til alder og nyrefunksjon

Alder (år)	Intravenøs cyklofosfamid puls (mg/kg)	
	(Max 1200 mg/puls) Kreat. ≤ 300(µmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m ²)	Kreat. > 300 eGFR: ≤ 30
< 60	15 mg/kg	12,5 mg/kg
60 – 70	12,5 mg/kg	10,0 mg/kg
> 70	10,0 mg/kg	7,5 mg/kg

De første tre doseringene gis med to ukers intervall og neste tre kurer, eller flere, med tre ukers intervall. Uke 0, 2, 4, 7, 10 og 13 og hvis ikke remisjon uke 16, 19 etc. Ved økt benmargshemming må man vurdere å utsette behandling og evt. redusere doseringen. Nadir hematologiske verdier er dag 8-12. Det er viktig med god hydrering og spesial oppmerksomhet ved urinretensjon og å gi behandlingen tidlig om dagen med intravenøs væske behandling. Antiemetisk behandling anvendes og da oftest intravenøs selektiv 5-HT₃-reseptorantagonist, for eksempel intravenøs ondansetron 8 mg som kan gjentas ved forsinket kvalme. Ved intravenøs cyklofosfamid behandling gis vanligvis profylaktisk behandling med intravenøs forut og senere to ganger per oral mesna (Uromitexan®) som reduserer dannelsen av akrolein i urinen og minsker risiko for bivirkning fra urinveier som gis forut og to ganger etterpå. Generelt gir man 20% (0,2 x cyclofosfamid doseringen i mg) intravenøst forut og 40% (0,4 x cyclofosfamid doseringen i mg) gjentatt to ganger. For eksempel pasienten som får 900 mg cyklofosfamid får 0,2 x 900 = 180 mg IV Uromitexan® og 0,4 x 900 = 360 mg ≈ 400 mg per oral. Det finnes 400 mg og 600 mg Uromitexan® tabletter som har delstrik.

Per oral cyklofosfamid behandling:

Valg av per oral cyklofosfamid behandling kan vurderes og vanlig doseringen er 2mg/kg gitt tidlig om dagen i en dosering. Sendoxan tabletter er på 50 mg og uten delestrek. Det er liknende dosereduksjon i henhold til alder og nyresvikt som ved intravenøs behandling (Tabell 4)

Tabell 4. Doseendring av per oral cyclofosfamid relatert til alder / nyrefunksjon

Daglig per oral cyclofosfamid (mg/kg)		
	(Max 200 mg/dag)	
Alder (år)	Kreat. \leq 300(μ mol/L) eller eGFR $>$ 30 (ml/min/1,73m ²)	Kreat. $>$ 300 eGFR: \leq 30
$<$ 60	2,0 mg/kg	1,5 mg/kg
60 – 70	1,5 mg/kg	1,25 mg/kg
$>$ 70	1,25 mg/kg	1,0 mg/kg

Kombinasjonsbehandling med rituximab (RTX) og cyclofosfamid (CYC):

Det er svært begrenset med data på kombinasjonsbehandling med RTX og CYC. ACR retningslinjene for behandling av AAV fra 2021 fraråde den kombinasjonen, basert på at det foreligger ingen studier som påviser bedre effekt av kombinasjon og det er dokumentert økt fare for alvorlige infeksjoner (22). EULAR anbefalingene (23), påpeker manglende dokumentasjon av fordelene ved RTX/CYC kombinasjonsbehandling og påpeker komplikasjoner men uttrykker seg noe svakere. Det er kolleger som er overbeviste på fordeler av RTX/CYC kombinasjonsbehandling i induksjonsfasen og hevder at det gir (a) raskere effekt en RTX alene og (b) reduserer steroidbehov over tid. Både a og b er foreløpig udokumentert. RTX/CYC kombinasjonsbehandling bidrar til økt infeksjonsrisiko og på sikt sannsynligvis til økt risiko for immunsvikt med hypogammaglobulinemi. I tillegg gir cyclofosfamid økt kreftrisiko. Det pågår en nederlandsk studie ut fra universitetssykehuset i Leyden, [ENDURANCE-1](#), som sammenligner RTX/CYC kombinasjonsbehandling med konvensjonell RTX behandling og forventes avsluttet medio 2025.

[I de norske behandlingsretningslinjene](#) er unntaksvis åpnet for RTX/CYC kombinasjonsbehandling hos livstruende syke pasienter.

C: Tredje valg ved induksjonsbehandling ved GPA:

Kan vurderes unntaksvis ved mindre syke pasienter.

Mykofenolat mofetil (MMF):

Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall. Det er tabletter på 500 mg og kapsler på 250 mg i tillegg finnes MMF i mikstur. Alternativt til MMF er mykofenolsyre/Myfortic (MPA) der doseringen er 360 mg x2 eller 750mg x2. MMA kan ha noe mindre gastrointestinal bivirkninger en MMF men virkningsmekanismen er lik. Generelt vil man ikke anvende MMF som induksjonsbehandling hos de sykeste pasientene. Som induksjonsbehandling hos GPA og MPA pasienter med mindre alvorlig sykdom kommer MMF brukbart ut i hvert fall sammenlignet med cyclofosfamid i en nylig publisert randomisert studie (31). MMF var initialt ikke statistisk dårligere en cyclofosfamid, men induksjonsbehandling med MMF resulterte høyere andel tilbakefall spesielt hos PR3-ANCA antistoff positive AAV pasienter. Som vedlikeholdsbehandling kommer MMF dårligere ut i en randomisert «head-to-head» studie en azathioprin (32).

Metotreksat (MTX):

MTX p.o eller s.c. i ukentlig dosering er medikament som brukes i et stort omfang innen revmatologien noe alle revmatologer er og bør være kjent med. Generelt er MTX s.c. er å foretrekke, der det gir mer stabil blodverdi. Vanlig dosering er opp mot ca. 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg) og ofte trapper man gradvis opp mot måldosering over noen uker. Det har vært tradisjon i Europa å gi samtidig folsyre tilskudd for å redusere bivirkninger oftes med 1 mg Folsyre daglig.

En Europeisk studie sammenlignede mindre syke pasienter med MPA og GPA uten nyresvikt (kreatinin < 150 µmol/L) sammenlignet behandling med MTX og cyklofosfamid (CYC). Resultater var at det gikk noe lengre tid å komme i remisjon med MTX og til tross antall av de som kom i remisjon var ikke signifikant dårligere en CYC var det stor forskjell på hyppighet av tilbakefall mellom de to induksjonsbehandlingene. Der var nesten 70% som fikk tilbakefall av de som fikk MTX vs. 47% av de som fikk CYC som induksjonsbehandling etter 18 måneder (33).

Per dags dato kan man vurderer man MTX og evt. MMF som induksjonsbehandling sammen med steroid behandling ved mindre alvorlig form av GPA og MPA. Det foreligger lite data på GPA på kombinasjonsbehandling metotrexat med Rituksimab som brukes i relativ utstrakt grad hos pasienter med rheumatoid artritt.

II. VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Det er foreløpig ikke helt klart hvor lenge vedlikeholdsbehandlingen ved GPA skal vare og sannsynligvis og der må gjøres individuell evaluering. Vedlikeholdsbehandlingen bør i hvert fall vare i minst 2 år, men betydelig del av pasientene trenger behandling adskillig lengre opp til 4-5 år og noen sannsynligvis enda lengre. Det er balanse mellom residivfare av GPA og bivirkninger av langvarig immunsuppresjon og individuell risiko for det. [REMAIN studien](#) sammenlignet pasientgruppe med GPA og MPA som hadde vært behandlet med induksjon med cyklofosfamid og prednisolon og i var remisjon på vedlikeholdsbehandling på azathioprin (AZA) samt prednisolon behandling og etter 18-24 måneder fra diagnose og de ble de randomisert til å få videre enten IV rituximab (RTX) 500 mg hver 6. måned eller placebo, der relapsrisiko etter 48 måneder fra diagnose var primært endepunkt. Resultatene var entydig det var nærmere tre ganger flere tilbakefall hos dem som fikk placebo vedlikehold etter 18-24 måned sammenlignet med de som fikk videre rituximab (63% mot 22%, $p < 0,0001$) (37). Den studien viste også at positiv ANCA ved randomisering var assosiert med nærmest dobbelt økt relaps risiko (51%) sammenlignet med de som hadde negativ ANCA status (29%) ved randomisering ($p=0.017$).

GPA og MPA pasienter som får induksjonsbehandling med rituksimab (RTX) med god toleranse, anbefalles å fortsette med RTX hver 6. måned. Det er påvist at vedlikeholdsbehandling med RTX er betydelig bedre får å forhindre tilbakefall en konvensjonell azathioprin (AZA) behandling (38). Dette er bl.a. publiserte studier fra GFEV, den franske vaskulitt foreningen i flere studier inkl. MAINRITSAN I, II og III som anvender RTX 500 mg hver 6. måned (38, 39, 40). Dette har vært påvist at RTX 500 mg hver 6. måned etter den franske MAINRITSAN protokoll, at regelmessig dosering bedre en tilpasset ("tailored") dosering (basert på ANCA status og B-cellesuppresjon med CD19 tall) for å hindre tilbakefall. Alternativt kan man

anvende vedlikeholdsbehandling med RTX etter [RITAZEREM](#) protokollen som anvendte 1000 mg hver 4. måned og viste også betydelig forskjell til fordel av RTX sammenlignet med peroral AZA (2mg/kg/d) på relaps etter totalt 24 måneders behandling med hazzard ratio (HR) 0,41 (95% KI 0,27-0,61, $p < 0,001$). 45% (38/85) av de som fikk RTX hadde relaps mens 71% (60/85) av de som fikk AZA ([43](#)).

En tidligere undersøkelser har vist at AZA er overlegen mykofenolat mofetil (MMF) når det gjelder å hindre tilbakefall ved GPA (29), men MMF kan vurderes hvis intoleranse for AZA. Det er forskjellige tradisjoner mellom land i henhold til vedlikeholdsbehandling med lavdose steroider. I flere land i Europa har man brukt lavdose Prednisolon dvs. dosering rundt 5 mg/d over noe lengre tid. Det foregår studier for å se på dette i henhold til bivirkninger og fare for tilbakefall. En amerikansk studie ser på dette kalles TAPIR studien "*The Assessment of Prednisone in Remission Trial*" og resultater foreligger foreløpig ikke (NCT01933724). I tillegg foregår den franske MAINEPSAN studien "*Evaluate the Remission MAINTenance Using Extended Administration of Prednisone in Systemic Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis*" (NCT03290456) som går ut på det samme der resultatene forventes 2024-2025.

Vedr. vedlikeholdsbehandling velger anbefaler både Norsk revmatologisk forening (NRF) og andre inklusiv den franske GFEV å anvende RTX 500 mg hver 6. måned som vedlikeholdsbehandling. I de nylig oppdaterte ACR retningslinjene tar man ikke stilling til vedlikeholdsdoseringen av rituximab og sidestiller 500 mg og 1000 mg hver 6. måned og 1000 mg hver 4. måned, med det argument at det foreligger ingen prospektive studier som sammenligner disse protokollene ([44](#)). Det er dessverre ingen pågående studier som sammenligner disse.

Hvis det ikke er toleranse for RTX på den ene siden at pasienten får allergiske reaksjon og evt. påvisning av anti-RTX antistoffer som kan måles ved OUS eller det at pasienten ikke får klinisk effekt og manglende suprimering av CD19+ B-celler i perifer blod. Vil man i neste omgang vurdere å bruke per oral Imurel(AZA) og deretter evt metotreksat forut mykofenolat mofetil som er eventuelt tredje valg og per oral leflunomid som evt. fjerde valg. Alternativt kan man bruke "off label" anti-CD20 humaniserte antistoffene; [obinutuzumab/Gazyvaro®](#) eller [okrelizumab/Ocrevus®](#) som er registrerte for bruk av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og follikulært lymfom (FL) og multiple sklerosis (MS).

[Azathioprin \(AZA\) – \(Imurel®\)](#) doseres oftest rundt 2-2,5 mg/kg i en enkel dosering. Imurel finnes i 50 mg og 25 tabletter og det går ikke å dele dem. Man anbefaler å ta *tiopurin methyltransferase (TPMT) genotype* forut behandling. De fleste (rundt 90 %) har TPMT*1/*1 (wild-type) genotype med normal TPMT enzym aktivitet. Pasienter som er heterozygote med TPMT*1 og noen av de over 20 TPMT polymorfis-meme, som oftest er *2, *3A, *3B, *3C, og *4, har redusert TPMT enzym aktivitet og må få redusert, oftest halvert dosering og følges grundig hvis oppstart. De som ikke har TPMT*1genotypen og enten homozyg og eller heterozygot for en av de allelene bør ikke få azathioprin i hele tatt pga. økt risiko for alvorlig myelo-suppresjon. Dette utgjør få pasienter (>1%). Vises til [Avdeling for farmakologi. Oslo universitetssykehus](#). Verdi av *6-tioguaninnukleotide (6-TGN)* og *metyl-merkaptopurin (me-MP)* måles i heparinisert fullblod, tilsier om effekt av AZA behandlingen. [Terapeutisk område er: 6-TGN 3,5–5,0 µmol/L og me-MP <50 µmol/L.](#)

Infeksjoner

Dette er et relativt stort problem ved immunsuppressiv behandling av GPA og bør behandles aggressivt. Ved langvarig immunsuppresjon anbefales profylaktisk behandling for *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PJP). Det finnes forskjellige alternativer for forebyggende behandling. Oftest anvendes per oral Bactrim (SMZ-TMP) (400 mg sulfamethoxazol og 80 mg trimetoprim) daglig. Ved allergi/intolleranse kan man anvende Dapsone 50-100 mg/d, det er en viss fare for kryssulfallergi. Det tredje alternativet er [pentamidin inhalasjon](#) enten en gang i måneden (300 mg) eller hver annen hver uke (150 mg). Det er sjelden alvorlige bivirkninger med inhalasjonsbehandling. Men den kan ofte gi hoste, bronkospasme, samt og smaksforandringer og uvelfølelse.

–[Høy alder og lungesykdom](#). Det er økt risiko for PJP når pasienten tidligere har hatt PJP, økt alder over 65 år, påvist lungesykdom eller omfattende lungeaffeksjon av AAV, ved høy glukokortikoid dosering særlig ved Prednisolon over 20 mg/d og også hos pasienter med redusert CD4+ T-lymfocyt-tall særlig hos de som ligger under 200 x10E6 celler/liter. Flere risikofaktorer styrker behandlingsindikasjonen ytterligere.

–[Hypogammaglobulinemi](#) kan sees ved AAV og det er definert flere risikofaktorer bl.a. lav IgG forut start og cyklofosamid behandling før eller med rituksimab behandling. Det er assosiasjon mellom dose og lengde av RTX behandling og hypogammaglobulinemi. Det anbefales at man kontrollerer gammaglobulinkonsentrasjon ved oppfølging. Moderat hypogammaglobulinemi er ofte definert hos de som har IgG 3,0 – 4,9 g/L og alvorlig de som har IgG < 3,0 g/L. Hvis det foreligger i tillegg økt infeksjonsrisiko er det klar indikasjon for substitusjonsbehandling med sc. eller iv. gammaglobulin substitusjon.

Svangerskap og fødsel

Det er begrenset erfaring på svangerskap og AAV. Det er anført vellykket svangerskap relatert til rituksimab behandling til tross det ikke har vært formelt vurdert med henhold til dette. De to andre behandlingsoptionene ved alvorlig AAV er per oral eller intravenøs cyklofosamid, mykofenolat mofetil og evt. metotrekstat, men alle de er knyttet opp til teratogenitet. Azathioprin kan brukes under svangerskap, men det er mer egnet som vedlikeholdsbehandling. Det er rapporter om vellykket svangerskap der den kommende mor har fått cyklofosamid behandling i tredje trimester, i tillegg der pasienten har fått plasmaferese og intravenøs immunglobulin i tillegg til steroid behandling. Nylig publisert metaanalyse inkluderte åtte studier, med detaljer om 82 graviditeter hos 64 kvinner ([42](#)). De vanligste legemidlene som ble brukt til remisjonsinduksjon før unnfangelse var cyklofosamid, rituximab, prednisolon og azathioprin. Alvorlige morskomplikasjoner i svangerskapet inkluderte progressiv trakeal/subglottisk stenose (n=5), nyresykdom (n=2), preeklampsi (n=10) og spontanaborter (n=5). Fetale anomalier var sjeldne (n=5). Gjennomsnittlig fødselsvekt var 3,37 kg og gjennomsnittlig svangerskapsalder var 38,3 uker. Ingen mødredødsfall eller vaskulitt hos nyfødte ble rapportert. Forfatterne konkluderte at AAV pasienter har som oftest positivt utfall for både mor og fosterutfall til tross for kraftig induksjonsterapi. Det er viktig med overvåking og rask behandling av evt oppbluss av AAV under graviditet. Alvorlige komplikasjoner og oppbluss var ikke assosiert med

dårligere utfall for de nyfødte (42). Viser også fra informasjon fra Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSR) ved St. Olavs universitetssykehuset i Trondheim.

Prognose

Det er økende overlevelse ved GPA som ved de andre AAV mens prognosen er svært dårlig ved systemisk GPA uten behandling. Data her fra Norge fra Norsk systemisk bindevevssykdom og [vaskulitt-register \(NOSVAR\)](#) sammenlignet med normalbefolkning viste at samlet sett var 91% 5 års overlevelse og 80% 10 års overlevelse hos norske AAV pasienter sammenlignet med 95% og 87% hos alders og kjønns matchet friske kontroller. Standardisert dødelighet rate var 1,5 (95% konfidensintervall var 1,0-2,1) (42). Økt risiko for dødelighet er [nyresvikt](#), som og [økt alder](#) men affeksjon av [tarm](#) og [hjerte](#) i tillegg til [lungeblødninger](#) i [akutt fasen](#). Både aktivitet av grunnsykdommen og infeksjonsrelaterte komplikasjoner som kan både være assosiert til sykdom og behandlingen er hoveddødsårsakene. Man forventer at risikoen for [cancerrelaterte](#) komplikasjoner går ned med mindre utstrakt bruk av cyclofosamid i induksjonsbehandling.

Største problemet med GPA er tilbakefall. Generelt er 5 år tilbakefall fri overlevelse på 30-40%, men man forventer at dette blir opp mot 60-70% med langvarig rituksimab vedlikeholdsbehandling (43). Det er svært viktig med langvarig oppfølging får å fange opp tilbakefall.

Anbefalt litteratur

- [Kronbichler, A., et al. \(2024\). "Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis." Lancet 403\(10427\): 683-698.](#)
- [Wallace ZS, Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis. BMJ 2020;368:m421.](#)
- [Trivioli, G., et al. \(2022\). "Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management." Nat Rev Rheumatol 18\(10\): 559-574](#)
- [Kitching AR, et al. ANCA-associated vasculitis. Nature Reviews Disease Primers. 2020;6\(1\):71.](#)
- Bokkaptittel: Pagnoux C. Granulomatosis with Polyangiitis. In: Sinico RA, Guillevin L, editors. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 97-129

Referanser

1. Lyons PA. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2012;367:214-23.
2. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. Nat Commun. 2019;10(1):5120.
3. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of Functional and

- Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016.
4. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2457-68.
 5. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* (Oxford). 2017;56(11):1962-9.
 6. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1003-10.
 7. Holle J, Gross W, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome of 445 Wegener's granulomatosis patients in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2010;63:257 – 66.
 8. Holle J, Gross W, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localized Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1934 – 9.
 9. Maillet T, Goletto T, Beltramo G, Dupuy H, Jouneau S, Borie R, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun*. 2020;106:102338.
 10. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36.
 11. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr., et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):620-6.
 12. Lillejordet E, Rashid HU, Evang JA, Taraldsrud E, Gunnarsson R. A woman in her forties with influenza symptoms and swollen arm. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(1).
 13. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101-7.
 14. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-7.
 15. [Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81\(3\):315-20.](#)
 16. [Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81\(3\):321-6](#)
 17. [Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of](#)

- [Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81\(3\):309-14.](#)
18. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-8.
 19. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32.
 20. Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371 – 80.
 21. [Terrier B, Charles P, Aumaitre O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse medicale \(Paris, France : 1983\).* 2020;49\(3\)](#)
 22. [Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73\(8\):1366-83.](#)
 23. [Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83\(1\):30-47.](#)
 24. [Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382\(7\):622-31.](#)
 25. [Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2022;376:e064604.](#)
 26. [Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221 – 32.](#)
 27. [Jones R, Tervaert J, Hauser T, Luqmani R, Morgan M, Peh C, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211 – 20.](#)
 28. [Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puéchal X, et al. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3\(7\):484-94.](#)
 29. [Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody \(ANCA\)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75\(6\):1166-9.](#)
 30. [de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150\(10\):670-80.](#)
 31. [Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a ran-](#)

- [domised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis. 2019;78\(3\):399-405.](#)
32. [Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304\(21\):2381-8.](#)
 33. [De Groot K, Rasmussen N, Bacon P, Tervaert J, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2005;52:2461 – 9.](#)
 34. [Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. The New England journal of medicine. 2021;384\(7\):599-609.](#)
 35. [Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. Kidney Int Rep. 2023;8\(4\):860-70.](#)
 36. [Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, Roglieri J, Santoriello D. Avacopan in Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Requiring Dialysis. Kidney Int Rep. 2023;8\(8\):1687-91.](#)
 37. [Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2017;76\(10\):1662-8.](#)
 38. [Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014;371\(19\):1771-80.](#)
 39. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1143-9.
 40. Charles P, Perrodeau E, Samson M. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. (MAINRITSAN3) Annals of Internal Medicine. 2020;173(3):179-87.
 41. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1150-6.
 42. Ashok, A., et al. (2023). “Incidence, clinical features, management and outcomes of ANCA-associated vasculitis in pregnancy- a systematic literature review.” Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 40(4): e2023040.
 43. [Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2023;82\(7\):937-44.](#)
 44. [Ashok A, Russell L, Dey M, Kouranloo K. Incidence, clinical features, management and outcomes of ANCA-associated vasculitis in pregnancy- a systematic literature review. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases. 2023;40\(4\):e2023040.](#)
 45. Haris A, Dolgos S, Polner K. Therapy and prognosis of ANCA-associated vasculitis from the clinical nephrologist’s perspective. Int Urol Nephrol. 2017;49(1):91-102.

46. Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Midtvedt O, Brunborg C, et al. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):313-20.
47. Pagnoux C. Granulomatosis with Polyangiitis. In: Sinico RA, Guillevin L, editors. *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 97-129.
48. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes, A. V. W. G. \(2024\). "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody \(ANCA\)-Associated Vasculitis." *Kidney Int* 105\(3S\): S71-S116.](#)

90.

HUD-VASKULITT, KUTAN VASKULITT (REV 038, REV 080)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Læringsmål REV 038. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Læringsmål REV 080. Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erytema nodosum.

Diagnosekoder ICD-10: [L95.9 \(uspesifisert vaskulitt i hud\)](#)

Definisjon

Vaskulitt karakteriseres ved inflammasjon og destruksjon av blodårer. Dette medfører oksygenmangel og iskemisk vevsskade distalt. Andre (non-inflammatoriske) vaskulopati skyldes blodpropp ([tromboemboli](#)) eller mekanisk blokkering av blodårer.

Hudforandringer ved vaskulitt kan overlappe med og ligne non-inflammatorisk vaskulopati. De systemiske symptomene, manifestasjonene, assosiasjon med bakenforliggende sykdom, diagnostikk, behandling og prognose er imidlertid forskjellig ved vaskulitt. Hudleger spiller ofte en viktig rolle i diagnostisering og behandling av vaskulitt ([Caplan A, 2021](#)).

Histologisk definisjon: Vaskulitt kan defineres ved betennelsesreaksjon og lekkasje av røde blodceller i vevet.

Hudforandringer: Hudforandringer ved vaskulitt forsvinner ikke når man trykker på dem med et objektglass, og de varer i mer enn 24 timer. Dette skiller dem fra erythem og noen typer utslett.

Livedo retikularis og racemosa: Disse to hudmønstrene kan være assosiert med vaskulitt.

- Livedo retikularis har ringformede, lukkede strukturer, mens livedo racemosa har åpne strukturer.
- Livedo racemosa er oftere assosiert med underliggende sykdom, som

ved [SLE](#), [antifosfolipid syndrom](#), [Sneddons syndrom](#) og DDA2 / juvenil [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#). Vaskulitt kan [klassifiseres etter størrelsen på blodkarene](#) som angripes. Tilsvarende er også størrelsen på områdene i huden som kan angripes. For initial vurdering av mulig vaskulitt vises til eget kapittel om [problemstillinger og prioritering ved vaskulitt](#).

For beskrivelse av ulike hud-forandringer vises vennligst til eget kapittel om [kutane manifestasjoner ved revmatiske sykdommer](#).

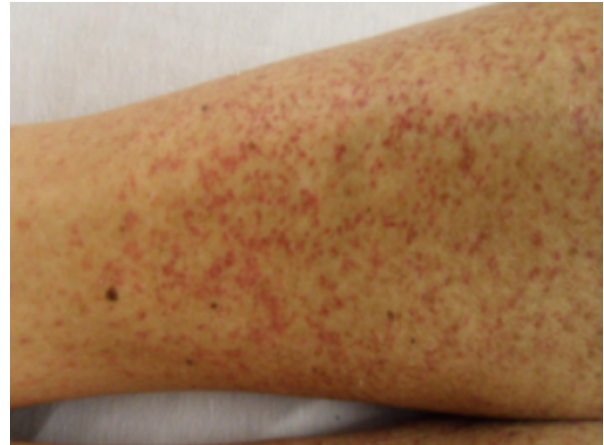
Kliniske manifestasjoner basert på størrelsen av de affiserte blodkar ved vaskulitt (K Chen, 2008).

Store kar	Mellomstore kar	Små kar
Klaudikasjon	Subkutane knuter/noduli	Purpura
Aortadilatasjon	Ulcer	Infiltrerende erythem
Stenose-lyder	Livedo retikularis	Urticaria
Asymmetrisk blodtrykk	Aneurismer	Vesikulo-bulløse lesjoner
Fravær av puls	“Pitting scars”/sår på fingerpulpa	Splinter-blødninger
Allmennsymptomer	Digitale nekroser	Skleritt, episkleritt, uveitt
	Mononevritt	Palisadisk neutrofil granulomatøs dermatitt
	Infarkt	Glomerulonefritt
	Erythema nodosum	Intestinal vaskulitt
	Hypertensjon (nyrearterier)	Pulmonal blødning/kapillaritt
	Allmennsymptomer	Allmennsymptomer

Sykdomsårsaker

Årsaker til kutan vaskulitt er mange og inkluderer allergiske faktorer ([hypersensitivitets-vaskulitt](#)), spesielt medikament-reaksjoner. Hos c. 40 % finner man ingen klar årsak. Vennligst se også listen med diagnoser nedenfor.

Patogenese: Fordi epidermis er avaskulær, vil de fleste forandringene finnes i dermis og subcutis. Små blodkar (<50µm) omfatter kapillærer, postkapillære venuler og non-muskulære arterioler. Disse finnes i den mest overfladiske delen av dermis; den papillære dermis. **Mellomstore kar** (50-150µm) har muskellag i karveggen og lokaliseres til retikulære dermis på overgangen dermis-subcutis. Vaskulitt kan ledsages av kardestruksjon (nekrotiserende vaskulitt).



Palpabel purpura ved IgA vaskulitt/ Henoch-Schönlein purpura. Illustrasjon: [Bashawri LA, Ahmed MA – Journal of family & community medicine \(2007\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Symptomer

Vaskulitt i [mellomstore kar](#) (arterioler) kan gi følgende symptomer:

- [Livedo racemosa](#),
- [Subkutane noduli](#),
- [Digitale infarkter](#)
- Papulo-nekrotiske lesjoner.

Store kar med diameter over 150 mikrometer er ikke lokalisert til huden. Ved de [ANCA-assosierte vaskulittene](#) sees oftest “blandet-kar vaskulitt”, der både små og store blodkar er angrepet.

Eksempler på kutan vaskulitt:

- [IgA-vaskulitt \(Henoch-Schönleins purpura\)](#): En type vaskulitt som ofte rammer barn. Den kan gi symptomer som hudutslett, leddsmerter, magesmerter og blod i urinen.
- [hypersensitivitets vaskulitt](#) kan oppstå som en reaksjon på et medikament eller en infeksjon. Den kan gi symptomer som hudutslett, feber og leddsmerter.
- [Kryoglobulinemisk vaskulitt](#) skyldes unormale proteiner i blodet. Den kan gi symptomer som hudutslett, leddsmerter, nyresvikt og polynevropati.
- Erythema elevatum diutinum gir symptomer som ødematøse og erythematøse papler og plakk på ekstensorsiden av ekstremiteter.

Kutan leukocytoklastisk vaskulitt: Noen bruker også betegnelsen kutan [leukocytoklastisk vaskulitt](#) som oftest er induisert av medikamenter. Klinisk opptrer urticaria og splinter hemoragier. Vennligst se også “Revmatiske sykdommer med affeksjon i huden” nedenfor.

Undersøkelser

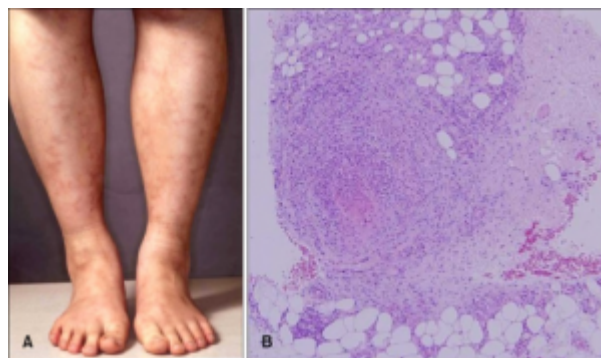
Anamnesen ved mistanke om vaskulitt i huden kan ut over symptomer (se ovenfor) kartlegge om det er tegn til systemiske manifestasjoner. [Feber](#), [uforklart vekttap](#), symptomer fra øvre luftveier (nese, bihuler, [ører](#)), trachea, [lunger](#), [øyne](#), [nevrologiske](#) utfall, klaudikasjon eller andre [iskemitegn](#), hepatitt, [artralgi eller artritt](#).

Klinisk undersøkelse kan omfatte generell status av hjerte, puls, blodtrykk, lunger, abdomen, orienterende nevrologisk og hud. Med tanke på vaskulitt i små og mellomstore arterier kan en i tillegg inspisere øyne (røde betente, lysskyhet) og nese (nasal tale, sadelnese-deformitet) inspiseres. Ved omfattende iskemi-tegn i huden kan iskemi og klaudikasjon ved vaskulitt i store kar vurderes. Palpere distal puls i ekstremiteter kan palperes, en kan auskultere stenose lyder over thorakale, abdominale og hals-arterier og blodtrykk i begge overarmer kan måles (systolisk forskjell >10 mm Hg kan være patologisk).

Vennligst les mer i eget kapittel om [klinisk undersøkelse ved vaskulitt](#) og om [utredning av vaskulitt](#).

Laboratorieprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, elektroforese, IgG, IgM, IgA, komplementfaktorer C3 og C3 og kryoglobuliner. Aktuelle antistoff-prøver er [ANA](#), [anti-DNA](#), [ANCA](#) og [anti-CCP](#). [ANCA-vaskulitt](#) (PR3 ved [GPA](#), MPO ved [MPA](#)), ANA ([SLE?](#)), a-CCP ([RA?](#)).

Vennligst se også eget kapittel om [biomarkører ved vaskulitt](#). Urin stiks bør vurderes.



PAN (Kutan form) med [livedo retikularis](#). Underekstremiteter angripes oftest. Dypt i cutis ses vaskulitt i muskelarterie. Illustrasjon: [Cho KH – Annals of dermatology \(2012\)](#). CC BY- NC 3.0.

-Forhøyede inflammasjonsprøver (CRP, SR) forventes ved aktiv vaskulitt. I tillegg er følgende aktuelle: Hb (Hb-fall?), leukocytter med diff.telling ([eosinofili?](#)), trombocytter (trombocytopeni?), ALAT (lever-sykdom?), kreatinin (reduert nyrefunksjon?). Vurder også elektroforese (monoklonal komponent), kryoglobuliner, komplement C3, C4, C1q (lave ved hypokomplementær urtikariell vaskulitt). Hepatitt B og C, HIV. Ved hemolyse-tegn (fallende hemoglobin, lav haptoglobin, retikulocytose) utføres direkte antiglobulintest test (DAT). Dersom denne er positiv, gjøres monospesifikk («utvidet») DAT. Denne testen undersøker hvilken immunoglobulinklasse eller hvilket komplement-protein som er tilstede på celleoverflaten. Ved kuldeagglutinin syndrom gjøres analyser ved 37-38 grader C. Urin undersøkes for proteiner og erytro-

cytter (assosiert glomerulonefritt). Suppler med protein/kreatinin ratio og kvantitering av proteiner g/L. Mikroskopi for celle-sylindre ved behov.

Bilddiagnostikk kan omfatte CT thoraks for å utelukke lunge-manifestasjoner, CT eller MR av øvre luftveier (bihuler, nese, hørselsorgan) ved aktuelle symptomer. CT- eller MR-angiografier og ultralyd av halskar ved mistanke om mer utbredt sykdom i store- eller mellomstore arterier. **ANCA-vaskulitt**: CT- eller MR av bihuler og CT-thoraks. Abdominale symptomer: CT-angiografi (nyrer, mesenteriale kar).

Vennligst les mer i eget kapittel om [bilddiagnostikk ved vaskulitt](#).

Biopsi kan være avgjørende for vaskulitt-diagnosen, og ved immunfluorescens kan tilstanden klassifiseres nærmere i noen tilfeller. Hudbiopsier tas best i tiden 24-48 timer etter at lesjonen er oppstått. Biopsier tatt senere eller tidligere enn dette kan ofte være "falsk negative". Ved biopsi av **livedo reticularis** bør man få med seg det hvite senteret hvor det okkluderte karet, som forårsaket den perifere cyanosen, ligger. Ved overfladisk ("Shave biopsy") rekker biopsien kun ned til den papillære delen av dermis, og den egner seg kun til å bekrefte diagnosen **IgA vaskulitt (Henoch-Schönleins purpura)**. Ved stansebiopsi får man også med seg den retikulære delen av dermis og grenseovergangen til subcutis. Denne typen biopsi vil være tilstrekkelig for de fleste typer vaskulitt-sykdom. Ved mistanke om **polyarteritis nodosa (PAN)** bør imidlertid kirurgisk biopsi foretrekkes, da forandringene her først påtreffes subkutan og ikke finnes i de mer overfladiske hudavsnittene. Muskelbiopsi utført blindt for å avdekke PAN-vaskulitt gir positivt resultat hos bare 10%.

Aktuelle diagnoser

Vaskulitt i små kar ses ved en rekke tilstander

- [ANCA-vaskulitt](#) ([EGPA](#), [GPA](#), [MPA](#)) og [PAN](#)
- [Behcets](#) (akne, patergi)
- [DRESS syndrom](#) (legemiddelreaksjon)
- [Graft vs host \(GVHD\)](#), [avstøtningsreaksjon](#)
- [Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt](#)
- Hyper-IgE syndrom (Jobs syndrom)
- [Hypersensitivitets-vaskulitt](#)
- [Kawasaki syndrom](#) (barn)
- Kryofibrinogen
- [Kryoglobulinemi](#)
- [Kuldeagglutiner](#)
- [Hemolytisk-uremisk syndrom \(HUS, aHUS\)](#)
- [Leukocytoklastisk vaskulitt](#)
- [MAGIC syndrom](#) (Mouth, genital ulcers with inflamed cartilage syndrome)
- PASH syndrom (Pyoderma, Akne, Hidadenitis suppurativa, leukocytoklastisk vaskulitt)
- [POEM syndrom](#) (Polyneuropati, Organomegali, Endokrinopati/ødem, M-protein og Skin / økt pigment)
- [Polyarteritis nodosa](#)
- [PPP syndrom](#) (Polyartritt, Pankreatitt, Pannikulitt)
- [Schamberg sykdom / Pigmentert purpurøs dermatitt](#)
 - En gruppe benigne tilstander der ekstravasering av erythrocytter medfører hemosiderin og pigmentering. Kan initialt ligne kutan vaskulitt, tidlige stadier av mycosis fungoides og Kaposis sarkom ([Tolaymat L, 2020](#)).
- [Schnitzlers syndrom](#) (kronisk kløende eksantem, feber, monoklonal gammopati).
- [Sneddons syndrom](#) (Marmorering, tromboser. Mutasjon i CECR1 genet (DADA2 hos barn) eller NOTCH3, ([CADACIL](#)))
- [Trombotisk Trombocytopen Purpura \(TTP\)](#), Moschcowicz syndrom
- [Urtikariell vaskulitt / HUVS](#)
- [Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom \(VKHS\)](#) (Depigmentering / vitiligo, nevrologiske symptomer, uveitt)
- [Pannikulitt](#) (fettvev)



[Schnitzler syndrom](#). Urtikarielt, ikke-kløende eksem og M-komponent i serum-elektroforese, oftest debut etter 40-årene. Illustrasjon: [Moreira A, 2017. CC BY-NC 4.0](#)

Hud-vaskulitt ut i fra størrelsen på de affiserte blodårene vaskulitt i huden (Chen Ko-Ron og Carlson Andrew, 2008)

Små-kar sykdom

Neutrofile vaskulitter (biopsi viser høy forekomst av neutrofile leukocytter)

- Immunkompleks mediert (direkte Immunfluorescens positiv): [idiopatisk leukocytoklastisk vaskulitt](#) (IgM/IgG), leukocytoklastisk vaskulitt sekundært til [infeksjoner](#) eller medikamenter ([hypersensitivitets-vaskulitt](#), IgM/IgG). [Henoch-Schönlein/IgA-vaskulitt](#), akutt infantilt hemoragisk ødem (IgA), [urtikariell vaskulitt](#) (IgM/IgG), infeksjons endokarditt (IgM/IgG/IgA), kronisk lokalisert fibroserende vaskulitt: erythema elevatum diutinum (IgA), granuloma faciale (IgM/IgG), inflammatoriske pseudotumorer.
- Andre (direkte immunfluorescens negativ) [Sweet syndrom](#), pustuløs vaskulitt av håndryggen, [pyoderma gangrenosum](#).

Eosinofile vaskulitter

- [EGPA \(Churg-Strauss vaskulitt\)](#)

Lymfocytisk

- [Degos syndrom](#)
- [Viral infeksjon](#)
- Systemiske bindevevssykdommer ([Sjøgrens](#), [systemisk lupus erythematosus](#))
- [Behcets](#)

Muskulær (medium-store arterier) vaskulitt

Neutrofil

- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), klassisk og kutan type
- Erythema induratum (nodulær vaskulitt)

Eosinofil

- [Juvenil temporal arteritt](#)

Granulomatøs

- [Temporalis arteritt](#)
- [Takayasu arteritt](#)
- Post-herpes erosjoner

- Erythema induratum (nodulær vaskulitt)

Lymfocytisk

- [Sneddon syndrom](#)
- [Degos syndrom](#): [Trombo-okklusiv](#) sykdom og ulike [hudmanifestasjoner](#) (rosa til brunlige lesjoner med sentral forsenkning og omgivende fiolett randsone (atrofisk papulose). GI og CNS manifestasjoner. Myositt og artritt sjelden. Litteratur: [Ortiz et al. J Clin Rheum 2010;16: 132-](#)
- [Buerger sykdom \(trombangitis obliterans\)](#)
- Overfladisk tromboflebitt (Mondor sykdom, skleroserende lymfangitt)
- [Kawasaki sykdom](#)

Differensialdiagnoser

Vennligst se liste nedenfor og eget kapittel om [differensialdiagnoser ved vaskulitt](#).

Vaskulitt-lignende tilstander med hud-manifestasjoner (mimics/lookalikes)

- [Amyloidose](#) (blodårevegg patologi)
- Angiotrofisk B-celle lymfom
- [Antifosfolipid syndrom](#) (tromboser)
- Ergotamin (vasospasme)
- [Fibromuskulær dysplasi](#) (vaskulær skade)
- Infeksiøs endokarditt (infeksjon om emboli)
- Kalsifylaksi (blodårevegg patologi ved kronisk [nyresvikt](#) og sekundær [hyperparathyroidisme](#))
- Kardialt myxom (emboli)
- Kokain misbruk
- Kolesterol emboli (emboli)
- [Livedo retikularis/racemosa \(trombose\)](#)
- Marevan/Warfarin nekrose (trombose)
- [Paraneoplastisk fenomen](#)
- Pigmentert purpura dermatitt (hemoragi)

- Purpura fulminans (trombose)
- [Septisk vaskulitt](#) (infeksjon om emboli)
- Skjørbuk (blødninger, C-vitamin mangel)
- Solar purpura (hemoragi)
- [Trombotisk trombocytopenisk purpura](#) (tromboser, blødninger)

([K Chen, 2008](#))

Legemiddelreaksjoner

Legemidler kan utløse kutan vaskulitt i form av [hypersensitivitet/leukocytoklastisk vaskulitt](#), morbilliformt, småprikket, rødt eksantem med pustler, kløende lesjoner og/eller blemmer. Ved [DRESS](#) angripes ansiktet, overkroppen og ekstremiteter oftest.

Maligne sykdommer

Hudmanifestasjoner ved [kreft-sykdom](#) kan overlape eller ligne vaskulitt. Aktuelle tilstander omfatter [Dermatomyositt](#) hos pasienter med debut i voksen alder, [Erythromelalgi](#), [Leukocytoklastisk vaskulitt](#) med debut etter 50 årsalderen. I alt ca. 4% av tilfellene assosieres med kreft, Pannikulitt pankreatitt/ pankreaskreft og polyartritt, [Palmar fasciitt](#) og polyartritt ([Alexandroff AB, 2003](#)), [Raynauds](#) med debut etter 50 årsalderen, [Schnitzlers syndrom](#), [Stiff person syndrome](#), [Sweets syndrom](#) og [Vaskulitt](#) med uvanlige symptomer og forløp.

Psoriasis

[Psoriasis](#) er ikke assosiert med vaskulitt.

Erythema nodosum

[Erythema nodosum](#) ses i enkelte tilfeller av vaskulitt som [Behcets sykdom](#) og [Takayusus arteritt](#). Vanligere er imidlertid [Løfgrens syndrom/sarkoidose](#), [Crohns sykdom](#), [Ulcerøs kolitt](#) (relatert [spondyloartritt](#)) og *Yersinia enterocolitica* (med [reaktiv artritt](#)).

Litteratur

[Caplan A, 2021](#)

[Chen K-R, 2008](#)

[Jatwani S, 2023](#)

91.

HYPERSENSITIVITETS- OG LEUKOCY TOKLASTISK VASKULITT, URTIKARIELL VASKULITT (REV 036, REV 080)

Hypersensitivitetsvaskulitt

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på hypersensitivitetsvaskulitt

Petekkier eller urticaria 7-10 dager etter eksponering med nytt medikament eller infeksjon. Komplikasjon til systemisk lupus (SLE) eller Sjøgrens syndrom ved komplementnedslag. Feber og hovne lymfeknuter. CRP og SR stigning, lave komplement C3 og C4. Histologisk Leukocytoklastisk vaskulitt.

[Læringsmål REV 036](#), Ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

[Læringsmål REV 080](#). Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

Diagnosekoder ICD-10: [L95.9](#) (uspesifisert vaskulitt i hud) [ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Leukocytoklastisk vaskulitt er ikke en spesifikk diagnose, men en hypersensitivitetsreaksjon som angriper små blodårer (småkarsvaskulitt), oftest i huden. Det inflammatoriske infiltratet i karveggen består av neutrofile leukocytter med fibrinoide nekroser og oppløsning av cellekjerner til fragmenter ("leukocytoklase") ([Caproni M, 2019](#)). Biopsi kan også vise immunkomplekser. Tilstanden kan utløses av en rekke faktorer, inkludert infeksjoner, medisiner, autoimmune sykdommer og kreft. Den vanligste manifestasjonen av leukocytoklastisk vaskulitt er **purpura** på underekstremiteter. Ved uklar årsak kan en nærmere utredning være indisert ([Fraticeili P, 2021](#)).

-Hypersensitivitetsvaskulitt brukes ofte synonymt med leukocytoklastisk vaskulitt, men kan også sees på som et overordnet begrep. Tilstanden skiller fra hypersensitivitetssyndrom med systemiske manifestasjoner. Hypersensitivitetssyndrom med **eosinofili** utløst av medikamenter klassifiseres ofte som **DRESS (drug-induced hypersensitivity syndrome)**.

-Urtikariell vaskulitt er en form for hypersensitivitetsvaskulitt som preges av: Urticaria (elveblest) og purpura. Noen utvikler også angioødem. I motsetning til vanlig urticaria (som ikke er vaskulitt) varer hudlesjonene ved urtikariell vaskulitt lenger enn 48 timer, kløen oppleves mer brennende og smertefull, og lesjonene lar seg ikke trykke vekk med en et dekkglass.

Avhengig av komplement-forbruk og dermed komplementnivået i blodet, kan urtikariell vaskulitt deles inn i to typer:

- **Normokomplementemisk urtikariell vaskulitt:** Den vanligste typen (70%), der komplementnivået i blodet er normalt.
- **Hypokomplementemisk kutan vaskulitt:** Denne formen utgjør ca. 30% og **antistoffer** mot C1q kan foreligge. Hypokomplementemisk sees enten som en idiopatisk form (uten kjent årsak) eller assosiert med **SLE**, **Sjøgren**, **cancer** og **monoklonal gammopati**. Kvinner: Menn = 8 : 1. Alder 23-66 år. **Glomerulonefritt** hos 50%. Utbredelsen i huden er ofte på bryst og proksimale ekstremiteter. Blant barn vurderes om en **autoinflammatorisk sykdom** foreligger ([Gu SL, 2021](#)).

Diagnosen urtikariell vaskulitt stilles basert på symptomer, klinisk undersøkelse, histologisk undersøkelse av en hudbiopsi og blodprøver for å bestemme komplementnivået.



Purpura på legg og underarm. Histologisk verifisert leukocytoklastisk vaskulitt utløst to uker etter start med tbc-medikasjon hos en 62 år gammel mann. Tilbakegang etter avsluttet tbc-medikasjonen, gitt anti-histamin og lokalbehandling med **kortikosteroider**. Illustrasjon: [Chanprapaph K, Roongpisuthipong W, Thadanipon K – Journal of medical case reports \(2013\). CC BY 2.0](#).

Forekomst

Hypersensitivitetsvaskulitt/urtikariell vaskulitt er sjelden, med færre enn ett nytt tilfelle per million innbyggere årlig (insidens) og omtrent 10 tilfeller per million som har sykdommen ([Sjöwall C, 2018](#)), noe som i Norge tilsvarer ca. 50 personer. Tilstanden er litt vanligere blant kvinner (60-80%), oftest rundt 40-årsalderen. Til forskjell ses vanlig urtikaria hos 15-20% av befolkningen, oftest blant barn ([Hestholm F, 2002](#)).

Etiologi

De vanligste påvisbare årsaker til leukocytoklastisk vaskulitt er [infeksjoner](#) og medikamenter, men tilstanden kan også oppstå sekundært til systemiske [autoimmune sykdommer](#) og [kreft](#) ([Baigrie D, 2023](#); [Gu SL, 2021](#)).

- **Idiopatisk:** Hypersensitivitetsvaskulitt er idiopatisk (uten kjent årsak) i opp til 50% av tilfellene.
- **Infeksjoner:** Postinfeksiøs leukocytoklastisk vaskulitt ses oftest etter streptokokkinfeksjon i øvre luftveier. Andre utløsende [infeksjoner](#) kan være mykobakterier, staphylococcus aureus, klamydia, neisseria og [HIV](#) eller kronisk ved [hepatitt B](#), [hepatitt C](#) eller syfilis. I forløpet spiller mastceller og eosinofile hvite blodlegemer en rolle der komplement C3a and C5a og cytokiner som Il-1 utløser revmatisk betennelse ([Venzor J, 2002](#)).
- **Medikamentrelatert vaskulitt:** Utløses av en rekke medikamenter, inkludert antibiotika som betalaktamat-antibiotika, erytromycin, clindamycin, vancomycin og sulfonamider, men også furosemid, allopurinol, [NSAIDs](#), amiodarone, tiazider, fenytoin, betablokkere, [TNF-hemmere](#), SSRI, metformin, warfarin og valproinsyre. Medikamentrelatert vaskulitt utvikles vanligvis 1-3 uker etter medikamentinntak. Symptomene kan inkludere makulopapuløst utslett og palpabel purpura ofte på hender, fotsåler og mukøse membraner. Tilstanden ledsages ofte av artralgi, feber og allmenn sykdomsfølelse, men også lever- og nyreskade forekommer.
- **Kreft:** [Lymfom](#), [leukemier](#), intestinale adenokarsinomer og lungekreft kan i sjeldne tilfeller utløse vaskulitt.
- **Autoimmune sykdommer:** [Systemisk lupus \(SLE\)](#), [Sjögrens syndrom](#), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom\)](#), [Behcets sykdom](#), [revmatoid artritt](#), [kryoglobulinemi vaskulitt](#), [Henoch-Schönlein purpura](#), hypokomplementemisk urtikariell vaskulitt og erythema elevatum diutinum.
- **Andre:** [monoklonal gammopati](#).

Symptomer

Det vanligste symptomet på leukocytoklastisk vaskulitt er purpura, vanligvis på underekstremiteter. Andre symptomer kan inkludere:

Purpura. Klassisk klinisk presentasjon av leukocytoklastisk vaskulitt er palpabel purpura (små blødninger under huden) hos 50-80% av pasientene. Papler (små knuter) kan utvikle seg fra få timer til 7-10 dager etter eksponering for utløsende agens. Lesjonene er ofte asymptomatiske, men kløe, brennende- eller stikkende smerter forekommer. Lokalisasjonen er oftest på legger, og der det ellers er relativt høyt trykk i årene, slik som på ryggen eller glutealt ved sengeleie. Purpura eller urtikaria kan konfluere og danne større affiserte områder. Hudforandringen blekner av etter 2-3 uker, men kan etterlate hyperpigmentering ([Fraticelli M, 2021](#)).

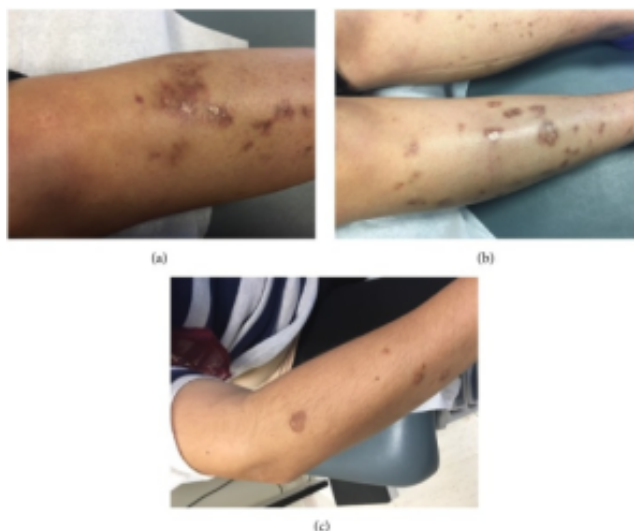
Andre symptomer:

- [Urtikaria](#)
- [Angioødem](#) med typisk hevelse under huden
- [Artralgi](#) og [myalgi](#)
- [Systemiske symptomer](#) (30%)
 - [Feber](#), [utmattelse](#) og nedsatt appetitt med vekttap
 - Smerter i [abdomen](#), [nyrer](#), [hjerte](#), [lunger](#) og [nervesystem](#) (sjeldnere)

Undersøkelser

Diagnosen stilles basert på anamnese, symptomer, klinisk undersøkelse og histologisk undersøkelse av en hudbiopsi. I noen tilfeller kan blodprøver og ytterligere undersøkelser være nødvendig for å avklare årsaken.

Anamnesen kartlegger mulige utløsende årsaker, tidsperspektivet mellom ev. eksponering og symptomdebut og symptomer (se ovenfor). Man etter spør tegn til systemiske manifestasjoner som [feber](#), uforklart [vekttap](#), symptomer fra øvre luftveier (nese, bihuler, [ører](#)), trachea, [lunger](#), [øyne](#), [nevrologiske](#) utfall, klaudikasjon eller andre [iskemitegn](#), hepatitt, [artralgi](#) eller [artritt](#).



Purpura på legger og underarmer i form av leukocytoklastisk vaskulitt hos en 29 år gammel kvinne. Bakkenforliggende årsak var [Sjögrens syndrom](#) med hypergammaglobulinemi. [Prajwal Boddur, Abdul S Mohammed, Sonali Khandelwal, 2016. CC BY-NC 4.0 DEED.](#)

Klinisk undersøkelse kan omfatte generell status av [hjerte](#), puls, blodtrykk, lunger, abdomen, orienterende

nevrologisk og hud. I [huden](#) kan man finne hemoragiske vesikler, bulla, pustler, noduli, ulcera eller livedo reticularis. Lesjonene variere i størrelse fra 1-10 mm. i diameter. De kan påvises spredt eller i grupper. Köbner-fenomen (forverring ved små-skader) er ikke vanlig. Hudforandringene lar seg ikke trykke bort, og de vedvarer minst 72 timer. Urtikariell vaskulitt oppleves oftere som brennende og smertefull, sammenlignet med vanlig urtikaria som er mer kløende ([Wiesnieski JJ, 2000](#)).

Med tanke på vaskulitt i små og mellomstore arterier kan en i tillegg inspisere øyne (røde betente, lysskyhet) og nese (nasal tale, sadelnese-deformitet) inspiseres. Ved omfattende iskemi-tegn i huden kan iskemi og klaudikasjon ved vaskulitt i store kar vurderes. Vennligst les mer i eget kapittel om [klinisk undersøkelse ved vaskulitt](#) og om [utredning av vaskulitt](#).

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, elektroforese, IgG, IgM, IgA, komplementfaktorer C3 og C3 og kryoglobuliner, HIV-test, anti-streptolysin titer (AST). Aktuelle antistoff-prøver er [ANA](#), [anti-DNA](#), [ANCA](#) og [anti-CCP](#). [ANCA-vaskulitt](#) (PR3 ved [GPA](#), MPO ved [MPA](#)), ANA ([SLE?](#)), [a-CCP](#) ([RA?](#)). Forekomst av [antistoffet anti-C1q](#) er karakteristisk for HUVS (se nedenfor) ([Zuberbier T, 2014](#)). Vennligst se også eget kapittel om [biomarkører ved vaskulitt](#). Urin stiks bør vurderes: mikroskopi for celle-sylindre ved behov.

-Forhøyede inflammasjonsprøver (CRP, SR) ses hos ca. 70 % og forventes ved aktiv vaskulitt, særlig ved ekstra-dermale manifestasjoner. I prøveresultatene vurderes eventuelle tegn til [eosinofili](#). Ved hemolyse-tegn (fallende hemoglobin, lav haptoglobin, retikulocytose) utføres direkte antiglobulintest (DAT). Dersom denne er positiv, gjøres monospesifikk («utvidet») DAT. Denne testen undersøker hvilken immunglobulinklasse eller hvilket komplement-protein som er tilstede på celleoverflaten. Ved kuldeagglutinin syndrom gjøres analyser ved 37-38 grader C. Urin undersøkes for proteiner og erytrocytter (assosiert glomerulonefritt). Suppler med protein/kreatinin ratio og kvantitering av proteiner g/L.

[Bilddiagnostikk](#) kan omfatte CT thoraks for å utelukke lunge-manifestasjoner, CT eller MR av øvre luftveier (bihuler, nese, hørselsorgan) ved aktuelle symptomer. CT- eller MR-angiografier og ultralyd av halskar ved mistanke om mer utbredt sykdom i store- eller mellomstore arterier. [ANCA-vaskulitt](#): CT- eller MR av bihuler og CT-thoraks. Abdominale symptomer: CT-angiografi (nyrer, mesenteriale kar). vennligst les mer i eget kapittel om [bilddiagnostikk ved vaskulitt](#).

[Biopsi](#) kan være avgjørende for vaskulitt-diagnosen, og ved immunfluorescens (biopsi på saltvann) kan tilstanden klassifiseres nærmere i noen tilfeller. Hudbiopsier tas best i tiden 24-48 timer etter at lesjonen er oppstått. Biopsier tatt senere eller tidligere enn dette kan ofte være «falsk negative». Ved biopsi av [livedo reticularis](#) bør man få med seg det hvite senteret hvor det okkluderte karet, som forårsaket den perifere cyanosen, ligger. Ved overfladisk («shave biopsy») rekker biopsien kun ned til den papillære delen av dermis, og den egner seg kun til å bekrefte diagnosen [IgA vaskulitt \(Henoch-Schönleins purpura\)](#). Ved stansebiopsi får man også med seg den retikulære delen av dermis og grenseovergangen til subcutis. Denne typen biopsi vil være tilstrekkelig for de fleste typer vaskulitt-sykdom.

Klassifikasjonskriterier

ACR kriterier av 1990 ([Calabrese LH, 1990](#)) definerer hypersensitivitets-vaskulitt hos voksne (minst tre oppfylte punkter har 71,0% sensitivitet og 83,9% spesifisitet), men har fått kritikk i ettertid ([Ortiz-Sanjuan E, 2014](#))

1. Alder > 15 år ved debut
2. Anamnese på relatert medikamentinntak
3. Palpabel purpura
4. Makulopapulært eksem
5. Biopsi med granulocytinfiltrasjon omkring en arteriole eller venole.

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnoser med kjennetegn er også listet opp i tabellen nedenfor som er modifisert etter : [Gu SL, 2021](#).

Differensialdiagnoser	Kjennetegn
Kronisk urtikaria	Hver hudlesjon varer under 24 timer.
Wells syndrom (autoinflammatorisk)	Vanligvis få lesjoner der vevsprøve viser intense eosinofil betennelse.
Erythema migrans	Sirkulært rødt utslett og andre tegn på Borellia-infeksjon
Lupus tumidus	Runde, faste plakk på soleksponert hud. Typiske forandringer i vevsprøve
Bulløs pemfingoid i urtikariell fase	Utvikler typiske blemmer og mikroskopiske forandringer.
Schnitzler syndrom	Kronisk urtikaria og vevsprøve med neutrofil hud-infiltrasjon uten tegn til vaskulitt.
Urtikaria multiforme	Fiolett senter, ofte med blemme

Supplerende differensialdiagnoser:

- [Amyloidose](#) (kutane blødninger)
- [ANCA-vaskulitt](#) ([EGPA](#), [GPA](#), [MPA](#)) og i tillegg: [PAN](#)
- [Behcets](#) (akne, patergi)
- [Disseminert intravaskulær koagulation \(DIC\)](#)
- [DRESS syndrom](#) (legemiddelreaksjon)

- [Embolier](#)
- [Endokarditt](#) (purpura-lignende)
- [GPA/Wegeners](#) (PR-3 ANCA-assosiert)
- [Graft vs host \(GVHD\), avstøtningsreaksjon](#)
- [Hemolytisk-uremisk syndrom \(HUS, aHUS\)](#)
- [Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt](#)
- Hyper-IgE syndrom (Jobs syndrom)
- [Hypersensitivitets-vaskulitt](#)
- [Kawasaki syndrom](#) (barn)
- Kryofibrinogen
- [Kryoglobulinemi](#)
- [Kuldeagglutininer](#)
- [Lymfoproliferativ malign sykdom](#)
- [MAGIC syndrom](#) (Mouth, genital ulcers with inflamed cartilage syndrome)
- [MPA \(MPO ANCA-assosiert\)](#)
- [Pannikulitt](#) (fettvev)
- [Paraneoplastisk fenomen](#)
- PASH syndrom (Pyoderma, Akne, Hidadenitis suppurativa, leukocytoklastisk vaskulitt)
- [POEM syndrom](#) (Polyneuropati, Organomegali, Endokrinopati/ødem, M-protein og Skin / økt pigment)
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)
- [PPP syndrom](#) (Polyartritt, Pankreatitt, Pannikulitt)
- Schamberg sykdom / Pigmentert purpurøs dermatitt
 - En gruppe benigne tilstander der ekstravasering av erytrocytter medfører hemosiderin og pigmentering. Kan initialt ligne kutan vaskulitt, tidlige stadier av mycosis fungoides og Kaposi sarkom ([Tolaymat L, 2020](#)).
- [Schnitzlers syndrom](#) (kronisk kløende eksantem, feber, monoklonal gammopati). Foto: [Moreira A, 2017. CC BY-NC 4.0](#)
- [Sneddons syndrom](#) (Marmorering, tromboser. Mutasjon i CECR1 gen (DADA2 hos barn) eller NOTCH3, ([CADACIL](#)))
- [Sweet syndrom](#). Papillært hudødem i biopsi og diffus infiltrat av neutrofile hvite blodlegemer. Sjelden fibrinoide nekrose (i biopsi)
- [Trombotisk Trombocytopenisk Purpura \(TTP\)](#), Moschcowitz syndrom
- [Urtikariell vaskulitt / HUVS](#)
- [Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom \(VKHS\)](#) (Depigmentering / vitiligo, nevrologiske symptomer, uveitt)

Behandling

Det finnes ingen standard behandling for urtikariell vaskulitt, og behandlingsvalget avhenger av alvorlighetsgrad og årsak.

Mild sykdom: I de fleste tilfeller er det tilstrekkelig å fjerne den utløsende faktoren (for eks. et medikament) og lindre symptomene med analgetika og kløestillende midler. Dersom leukocytoklastisk vaskulitt er begrenset til huden og uten tegn på alvorlige komplikasjoner, kan observasjon uten medikamenter eller symptom-behandling være tilstrekkelig ([Bouiller K, 2016](#)). Dette kan innebære hvile der en unngår å stå og gå og ligge med bena høyt for å senke trykket i de betente blodårene. Kompresjonsstrømper kan også være aktuelt.

Mer alvorlig sykdom: Generelt gjelder å fjerne/behandle utløsende årsak (medikamenter, infeksjon, kreft, SLE). Medikamentell behandling kan inkludere antihistamin, kolkisin, [kortikosteroider](#) og DMARDs ([konvensjonelle](#) og [biologiske](#)) eller [IVIG](#) i enkelte tilfeller ([Gu SL, 2021](#)). Effekt forventes innen dager til få uker.

Prognose

Prognosen varierer avhengig av typen, alvorlighetsgraden og eventuell underliggende sykdom. Normokomplementemisk urtikariell vaskulitt har vanligvis et godt forløp, og symptomene forsvinner ofte spontant innen noen uker. Hypokomplementemisk urtikariell vaskulitt kan være mer langvarig og kreve mer intensiv behandling.

Litteratur

[Gu SL, 2021](#) (urtikariell vaskulitt)

[Fracicelli P, 2021](#) (Leukocytoklastisk vaskulitt)

[Baigrie D, 2023](#) (leukocytoklastisk vaskulitt)

[Bouiller K, 2016](#) (Leukocytoklastisk vaskulitt)

[Loricera J, 2014](#) (Urtikariell vaskulitt)

[Koolae RM, 2010](#) (Hepatitt C og HIV utløst)

92.

IGA VASKULITT, HENOCH-SCHÖNLEINS PURPURA HOS VOKSNE (REV 034)

[Læringsmål REV 034](#). Ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetik, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for vaskulitt sykdommene polymyalgia revmatika, Takayasu sykdom, kjempecellerarteritt, polyarteritis nodosa, Kawasakis syndrom, Granulomatøs Polyangitt (GPA), Eosinofil Granulomatøs Polyangitt EGPA), Mikroskopisk Polyangitt (MPA), IgA vaskulitt (Henoch Schönlein), Kryoglobulin vaskulitt, annen immunkompleks vaskulitt (Goodpasture), Mb. Bechets, uspesifisert nekrotiserende vaskulitter.

Diagnosekoder ICD-10:: D69.0

IgA [vaskulitt](#) (også kjent som Henoch-Schönleins purpura) er en sjelden autoimmun sykdom som forårsaker inflammasjon i små blodkar. Selv om den er mer vanlig hos barn, kan den også forekomme hos voksne.

Typiske symptomer inkluderer:

- **Purpura:** Karakteristisk rødfiolett utslett (purpura) på bena og gluteal.
- **Artralgi:** Betennelse i ledd, spesielt ankler og knær.
- **Abdominale smerter:** Kan være ledsaget av kvalme, oppkast og blod i avføringen.
- **Nyresykdom:** I noen tilfeller kan nyrene bli påvirket, noe som kan føre til blod og protein i urinen.
- [Vennligst les mer om IgA vaskulitt \(Henoch-Schönleins purpura\) i bokens del om barn med revmatisk sykdom](#)

Litteratur: [Hetland LE, 2018](#); [Maxfield L, 2018](#); [Garcia-Porrúa MC. 2002](#)

93.

ISKEMI I ABDOMEN, TARM ISKEMI (REV 045, REV 046)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 045](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

[Læringsmål REV 046](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

Diagnosekoder ICD-10: K 55.1 Kronisk iskemi i tarm. [K55.0 Akutt iskemi i tarm](#)

Definisjon

Abdominal iskemi oppstår når blodtilførselen til organer i bukhulen, som tarm, nyrer, milt og lever, blir utilstrekkelig. Dette fører til mangel på oksygen og næringsstoffer, noe som kan skade organene. Vaskulitt sykdommer som [IgA vaskulitt/Henoch-Schönlein, polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), [ANCA-vaskulitt](#) og [Behcets sykdom](#) kan angripe abdominale kar og forårsake abdominal iskemi. Iskemi kan også oppstå på grunn av stenose, okklusjon eller emboli i blodårene. Symptomene varierer avhengig av hvilket organ som rammes, men tilstanden er alltid alvorlig og potensielt livstruende ([Coros O, 2013](#)).



Biopsi-verifisert [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) hos 57 år gammel mann med akutt abdomen. Iskemi i a mesenteria med sekundær tarm-iskemi og ødem i distale tynntarm. Han hadde også purpura på legger, Høye inflammasjonsparametere, leukocytose og proteiner og erytrocytter i urin. Illustrasjon: [Asti E, Pogliani L, Tritella S, Bonavina L – International journal of surgery case reports \(2015\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

Patogenese

Nedsatt blodsirkulasjon kan skyldes stenoser og okklusjoner i arterieveggene (for eksempel på grunn av [vaskulitt](#), [aterosklerose](#)) eller økt koagulering i blodet med påfølgende [trombose og emboli](#). Andre årsaker inkluderer kolesterolemboli, [endokarditt](#), hyperviskositet ved [blodsykdommer](#) eller alvorlig [kardial svikt](#).

Symptomer

Alle abdominale organer kan påvirkes av abdominal iskemi, som kan være asymptomatisk eller gi ekstreme sterke abdominale smerter, avhengig av innervering av organet og om tilstanden progredierer langsomt (med utvikling av kollateraler) eller [akutt](#). Forløpet kan være forbigående uten å etterlate varig skade med funksjonsnedsettelse eller utvikle seg til en livstruende tilstand.

Tarm-iskemi

Definisjon. Vaskulitt med inflammasjon i tarmens små blodårer kan forårsake intestinal iskemi, ulcerasjoner, nekrose/tarminfarkt eller perforasjon. [Trombose](#) i mesenteriale vener (vena mesenterica superior og inferior) kan også medføre iskemi. Ventrikkelen og duodenum er vanligvis beskyttet mot iskemi på grunn av et omfattende kollateralt kretsløp.

Sykdomsårsakene er flere. Den vanligste årsaken til tarm-iskemi (ca. 50%), etterfulgt av hypoperfusjon (blant annet ved vaskulitt) (20-30%), mesenterial arterietrombose (15-25%) og venøse trombosier (ca. 5%) ([Reinus JF, 1990](#); [Capell MS, 1998](#)). Ved volvulus (tarmtorsjon) kan både arteriell og venøs sirkulasjon

stranguleres. I revmatologisk sammenheng må man spesielt vurdere [vaskulitt](#), [tromboembolier](#) i store og mellom-store arterier og tromboserte [aneurismer](#). Noen tilstander er assosiert med økt tromboserisiko. Iskemi oppstår vanligvis ikke før blodtilførselen er redusert med over 50%, og tidlige symptomer er ofte uspesifikke. Utbredelsen av iskemien avhenger av hvilke blodkar som er berørt.

Blodforsyningen til mage/tarm sikres hovedsakelig av tre arterier:

1. [Arteria coeliacus](#) forsyner ventrikkelen, første og andre del av duodenum, deler av pankreas, leveren og milten.
2. [Arteria mesenterica superior](#) er ansvarlig for blod til nederste del av jejunum, ileum, kolon ascendens og den proksimale tredelen av transversum.
3. [Arteria mesenterica inferior](#) forsyner distale kolon fra distale del av transversum, inkludert descendens, sigmoid og rektum.

Arteria mesenterica superior er oftest rammet, men vaskulitt eller trombose i arteria mesenterica inferior kan også forekomme. Ileum og jejunum er de vanligste stedene for tarm-iskemi (80-85%), mens rektum sjeldnere rammes ([Kim JK, 2001](#)).

Symptomer

- **Akutt intestinal iskemi;** Plutselige abdominale smerter (milde-, moderate- eller sterke), avføringstrang, oppblåsthet, blod i avføringen, kvalme og oppkast. Eldre pasienter kan bli mentalt forvirret.
- **Kronisk intestinal iskemi:** Abdominale kramper og stramhet over abdomen, vanligvis innen 30 minutter postprandialt (abdominal agina). Symptomene kan gradvis øke over uker til måneder. Pasientene kan utvikle angst for å spise på grunn av symptomene, noe som kan føre til [vekttap](#). Diare, oppblåsthet, kvalme og oppkast kan også forekomme ([mayoclinic.org](#)).

Utredning av tarm-iskemi

Anamnese kan avdekke familiær disposisjon, disponerende faktorer og tidligere tilfeller med lignende symptomer. Spør spesielt etter tegn på hjertesykdom (arytmi), perifer arteriell insuffisiens (aterosklerose), aortakirurgi (kolesterolemboli), dialyse, arvelige eller ervervede tromboemboliske sykdommer, bruk av vasokonstriktive medisiner og rusmidler, hypovolemi, inflammasjon og infeksjoner.

Klinisk undersøkelse av abdomen kan gi indikasjon på om kirurgisk intervensjon haster. Undersøkelse av halskar og distale ekstremiteter kan gi indikasjoner på aterosklerose eller annen kar-sykdom.

Koloskopi kan vise iskemisk kolitt.

Laboratorieprøver tas rutinemessig og omfatter CRP, SR, celletellinger (Hb, leukocytter med diff.telling, trombocytter), lever- LD- amylase/lipase (pankreatitt), nyrefunksjonsprøver (nyreinfarkt), kolesterol og urin-stiks. En kan forvente leukocytose med venstreforskyvning, noen har uspesifikt forhøyet amylase/lipase og LDH. Procalcitonin, D-dimer kan være nyttige i evalueringen og α -glutation S-transferase (α -GST) kan gjenspeile koaguleringsaktivitet og intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) mukosa skade ([Derikx JP, 2017](#)). Protein C og S, antithrombin III-mangel, lupus antikoagulant, kardiolipin-, beta2-glykoprotein ([antifosfolipid syndrom](#)) og Faktor V Leiden kan suppleres.

Bilddiagnostikk

-**Røntgen** oversikt abdomen kan avdekke ileus, men er uspesifikk og viser normale forhold hos ca. 25%.

-**Ultralyd Doppler** kan avdekke okklusjoner og markerte stenoser blant annet ved tromboemboli eller vaskulitt i store kar.

-**CT og CT-angiografi** (intravenøs kontrast) er ofte mest nyttig blant bilddiagnostikken ([Menke J, 2010](#)).

-**MR** er sjelden tilgjengelig på kort varsel.

Sykdommer med tarm-iskemi

[Aortaaneurisme](#) (abdominalt) eller disseksjon: [Aterosklerose](#), inflammasjon, mykotisk (bakterielt)

[Antifosfolipid syndrom](#); Lupus antikoagulant, kardiolipin- beta2 glykprotein antistoff

[Behcets syndrom](#); Sår i slimhinner kan omfatte tarmen (vanskelig å skille fra [Crohns sykdom](#)). Både tarmblødning og perforasjon forekommer. Økt risiko for tromboemboli.

Dialyse (reduert intestinal perfusjon)

[EGPA \(eosinofil granulomatose med polyangiitt / Churg-Strauss vaskulitt\)](#)

[Fibromuskulær dysplasi](#) (ikke-inflammatorisk); Vekslende stenoser og aneurismer. Hyppigst i a. renalis, men sees også i karotidene, a. mesenterica og a. iliaca

[Henoch-Schönlein Purpura/IgA vaskulitt](#); IgA-vaskulitt i små kar kan medføre [petekkie defekter](#), smerter og blødninger i tarm. Transmural inflammasjon og perforasjon av tarm er uvanlig.

[Infeksjon](#) (venøse [tromboser](#))

[Inflammasjon](#) (venøse tromboser, [aneurisme](#)-utvikling)

[GPA \(granulomatose med polyangiitt/ Wegeners granulomatose\)](#): Abdominale smerter på grunn av vaskulitt i tarmen / tarmarterier.

[Hemolytisk uremisk syndrom \(HUS\)](#): Små mesenteriale arterier og intramurale vener.

[Hyperkoagulasjon](#) (vennligst se trombose nedenfor)

Idiopatisk mesenterial vaskulitt

Perivaskulitt; Kan være del av [IgG4 relatert sykdom](#) eller [paramalignt](#).

[Polyarteritis Nodosa \(PAN\)](#): Forårsaker ofte mesenterial vaskulitt med risiko for [nekrose i tarmen](#), nyrene og andre abdominale organer. Ofte dramatisk sykdomsbilde som hyppig medfører behov for akutt kirurgisk behandling. Angiografisk (CT) kan både stenoser, okklusjoner og små aneurismer være karakteristiske funn.

Medikamenter (vasokonstriksjon)

[Segmental arteriell mediolyse \(SAM\)](#): Løsning av media i arterier disponerer for disseksjon og blødning. Oftest i abdominalkar, men er også beskrevet i intrakranielle og koronare kar. Immunsuppressive medikamenter har ingen dokumentert effekt.

[Systemisk lupus \(SLE\)](#): Vaskulitt i tarmen forekommer ved aktiv SLE, såkalt lupus-enteritt og er svært uvanlig ved inaktiv sykdom. Kan være umulig å skille fra andre typer vaskulitt. Tilstanden kan medføre akutt abdomen og behov for kirurgisk behandling. Tromboser ved sekundært [antifosfolipid syndrom](#).

[Takayasu arteritt](#): Mesenterial arterier og tilførende større grener. Ofte hindrer en utvikling av kollateral-kretsløp at det blir [akutt iskemi](#).

[Temporalis arteritt og non-kranial storkarsvaskulitt](#); Uvanlig: [Mesenterial arterier](#) og tilførende større grener.

[Trombangitis obliterans \(Buerger disease\)](#)

Volvulus (tarm-torsjon)

Iskemi i lever, milt og nyrer

[Lever-iskemi](#) er svært sjelden fordi leveren har god blodtilførsel. Nedsatt sirkulasjon kan imidlertid forekomme i a. hepatica, a. coeliaca og i vena portae (portvenen).

[Milt-iskemi / miltinfarkt](#) kan mistenkes ved smerter i venstre side av øvre del av abdomen hos pasient med disponerende faktorer. Slike disposisjoner omfatter vaskulitt, blodsykdommer, hyperkoagulopati, genetiske sykdommer (sigdcelleanemi), [malign sykdom](#), traume eller [tromboembolisme](#) (vennligst se trombose nedenfor) ([Chapman J, 2023](#)). Trombose i miltvenen kan også forekomme.

[Nyre-iskemi](#): Kliniske tegn på nyre-iskemi inkluderer hypertensjon og tegn på prerenal [nyresvikt](#). Ultralyd

Doppler kan vise økt sirkulasjonshastighet i stenoserete områder eller okklusjoner. Akutt bilateral affeksjon ses hos ca. 20% ([Eren N, 2018](#)).

Disponerende faktorer for iskemi i nyrer

- Strukturforandringer i arterioler og små arterier: [diabetes](#), [høy alder](#), [aterosklerose](#), kronisk [hypertensjon](#), kronisk [nyresykdom](#), malign hypertensjon/hypertensiv nyrekrise ([systemisk sklerose](#))
- **Medikamenter** (hemmer prostaglandin-medierte prostaglandiner): [NSAIDs](#), [COX-2 hemmere](#)
- **Vasokonstriksjon i afferente arterioler**: [Sepsis](#), [hyperkalsemi](#), hepato-renalt syndrom, medikamenter (ciclosporin, takrolimus) og røntgenkontrastmidler
- **Manglende motstand i efferente arterioler**: ACE-hemmere, AT II blokkere
- **Nyrearteriesteroser**: [vaskulitt i store kar](#), [aterosklerose](#), [fibromuskulær dysplasi](#))
- **Annet**: [Tromboemboli](#) (atrieflimmer, [antifosfolipid syndrom](#), [blodsykdommer](#)). Hypovolemi ([nefrotisk syndrom](#), tarmsykdom, blodtap, diuretika). Kardiovaskulær svikt (infarkt, [myokarditt](#), [perikarditt](#) /-tamponade, lungeemboli). [Sepsis](#).

Trombose (akutt), årsaker:

- Arteria mesenterica superior er mest utsatt for akutt okklusjon på grunn av tromboemboli på grunn av arteriens relativt store diameter og vinkelen ved avgangen fra aorta.
- [Aterosklerose](#) (kolesterolemboli)
- [Atrieflimmer og kardiale arytmier](#) (blant annet ved myokarditt og andre revmatiske hjertesykdommer), atrieflimmer av ulike årsaker inklusiv endokarditt (blant annet ved SLE) ([Karthik Gnanapandithan, 2020](#)).
- [Behcets sykdom](#) (særlig risiko etter skader eller kirurgi)
- Emboli fra hjerteklaffer ([endokarditt](#)) og ventrikulære aneurismer
- Kirurgi i aorta hos eldre personer (kolesterol-emboli)
- [Leiden mutasjon](#)
- [Lupus erythematosus](#)
 - I kombinasjon med [antifosfolipid syndrom](#)
- [Polycytemia vera](#)
- [Protein S- eller protein C mangel](#)
- [Svangerskap](#) og post-partum periode
- Østrogenholdige p-piller

Differensialdiagnoser

Akutt abdomen

Høyre øvre kvadrant: Divertikulitt. Hepatitt. Kolecystitt, gallesten, kolangitt. Kolitt. Leverabscess. Lungeemboli. Nefrolitiasis. Pneumoni. Pyelonefritt

Epigastriet: [Aortadisseksjon](#). Gastritt. Kolecystitt, gallesten, kolangitt. [Myokardinfarkt](#). Magesår. Pankreatitt. Pankreastumor. [Perikarditt](#). Øsofagitt

Venstre øvre kvadrant: Myokardinfarkt. [Perikarditt](#). Øsofagitt. Gastritt. Magesår. Pankreatitt. Pankreastumor. Nefrolithiasis. Pyelonefritt. [Aortadisseksjon](#)

Periumbilikal: [Aortadisseksjon](#). Appendisitt (tidlig fase). Gastritt. Magesår. Tynntarm-tumor eller obstruksjon. Øsofagitt

Høyre nedre kvadrant: Appendisitt. Divertikulitt. Ekstrauterint [svangerskap](#). [IBD \(Crohns, ulcerøs kolitt\)](#). Irritable tarm syndrom (IBS). Nefrolitiasis.. Ovarialtumor eller torsjon. Pyelonefritt

Alle lokaliseringer: Abstinens (narkotika). Forgiftning med tungmetall. [IBD \(Crohns, ulcerøs kolitt\)](#). Peritonitt ([Familiær middelhavsfeber, FMF](#)). [Porfyri](#). [Sigdcelle-anemi krise](#). Tarmobstruksjon/ileus

(Cartwright SL, 2008)

Behandling

Revmatologen bør samarbeide tett med aktuelle spesialister og avdelinger, som kirurgisk/gastrokirurgisk avdeling, medisinsk avdeling/gastroenterologisk avdeling og akuttmedisinsk overvåkning/intensivavdeling, avhengig av pasientens behov.

Initiale tiltak: De første tiltakene kan omfatte oksygentilskudd, hemodynamisk stabilisering og elektrolyttkorreksjon ved behov. Det kan være fordelaktig å reservere blodprodukter (2-4 enheter) i tilfelle behov for transfusjon. Ved tarm-iskemi og risiko for perforasjon, er bredspektret antibiotikabehandling viktig for å forebygge sepsis. Urinblærekateter, nasogastrisk sonde og intravenøse opioider kan også være nødvendig.

Videre behandling: Man vurderer om pasienten skal behandles med endovaskulær intervensjon eller kirurgi ([Amini A, 2023](#)).

Litteratur

[Amini A, 2023](#) (tarmiskemi)

[Debus ES, 2011](#)

[Di Grezia G, 2017](#)

[Passam FH, 2004](#) (trombose)

94.

ISKEMI I EKSTREMITETER, NEKROSE / GANGREN I FINGRE ELLER TÆR (REV 045, REV 046)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 045](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

[Læringsmål REV 046](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner i systemiske vaskulittsykdommer som har betydning for prognose, valg av behandling og samhandling med andre spesialiteter.

Diagnosekoder ICD-10: [I73.9 Uspesifisert perifer iskemi](#), [ICD-10 M31.9 Uspesifiserte vaskulitter](#); [ICD-10 I74.2 emboli og trombose i overekstremiteter](#)

Definisjon

Iskemi refererer til utilstrekkelig blodtilførsel og dermed oksygenmangel til cellene i ulike deler av kroppen, som ekstremiteter, hjerne, mage-tarm-kanal og andre organer. Dette fører til akkumulering av avfallsprodukter, skade på cellemembraner og lekkasje av proteolytiske enzymer (den iskemiske kaskade). I ekstremiteter er distale strukturer som fingre og tær mest utsatt, og iskemi der kan føre til nekroser (vevsdød) og gangren (koldbrann). Det finnes to hovedtyper av nekrose/gangren:

- **Tørr nekrose/gangren:** Den vanligste typen, preget av tørre, mørke og mumifiserte vev.
- **Fuktig nekrose/gangren:** Kjennetegnes av hevelse, væske og illeluktende infeksjon. Rask kirurgisk vurdering er nødvendig.

Iskemi kan oppstå på grunn av svekkede årevegger ved [vaskulitt](#), [bindevevssykdommer](#), [tromboemboli](#) eller [aterosklerose](#). Over tid kan arterietrykket føre til utvikling av [aneurismer eller disseksjon](#) i arterieveggen ([Simon F, 2018](#)). Akutt iskemi defineres ofte som symptomvarighet på under 14 dager ([Fluck F, 2020](#)).

Årsake til redusert blodsirkulasjon

Redusert blodsirkulasjon er den primære årsaken til iskemi. De vanligste mekanismene inkluderer:

- [Aterosklerose](#): Den vanligste årsaken til iskemi, spesielt hos [eldre](#). Aterosklerose er en langsom prosess der plakker bygger seg opp i arterieveggene og gradvis reduserer blodstrømmen. Risikofaktorer inkluderer høy alder, røyking, hypertensjon, [diabetes](#), hyperlipidemi (høyt kolesterol) og homocysteinemi (høyt homocysteinnivå). Blant eldre (>65 år) kan mer enn 50% av lumen stenosere før blodsirkulasjon/oksygenering plutselig blir kritisk ved aterosklerose ([Fowkes FGR, 2013](#)).
- [Bindevevssykdommer](#). Kan føre til digitale sår og nekrotiske fingre, spesielt ved [systemisk sklerose](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [MCTD](#) og [antifosfolipid syndrom](#).
- [Emboli og trombose](#): Akutt iskemi skyldes vanligvis enten aterosklerose eller non-aterosklerotiske prosesser som emboli (blodpropp) fra hjertet, store arterier eller aneurismer ([Fowkes FGR, 2013](#)). Non-aterosklerotiske prosesser er mer sjelden (10-15%), men kan forekomme i alle aldersgrupper. Årsaker er embolier utgående fra hjertet, store arterier eller [aneurismer](#) ([Simon F, 2018](#)).
- [Raynauds fenomen](#): En reversibel arteriell spasme som vanligvis ikke medfører sår eller nekrose, med mindre den er forårsaket av en underliggende sykdom som [systemisk sklerose](#), [MCTD](#) eller [blodsykdom](#).
- [Vaskulitt](#) kan redusere eller stanse blodstrømmen på grunn av inflammasjon i åreveggene.
- [Andre systemiske sykdommer og genetik](#): Stenoser og okklusjoner i blodkar kan skyldes annen systemisk sykdom som medfører økt koagulering i blodet med [tromboser og embolier](#). Disse omfatter; kolesterolemboli, [endokarditt](#) og hyperviskositet ved [blodsykdommer](#), væskemangel, [kardial svikt](#), malignitet og genetiske faktorer som lavt protein C eller protein S, anti-trombin III mangel, faktor V Leiden mutasjon eller protrombin mutasjoner og hyper-homocysteinemi.

Symptomer

Iskemi kan være akutt eller kronisk:

- [Akutt iskemi](#): Symptomer oppstår plutselig og varer vanligvis under 14 dager ([Fluck F, 2019](#)). Ofte forårsaket av emboli eller trombose.
- [Kronisk iskemi](#): Symptomer utvikler seg gradvis over tid, ofte på grunn av aterosklerose (hos eldre). Kan føre til smerter, claudicatio intermittens (smerter i bena ved gange) og sår på ben og føtter.

Smertes. Iskemi er svært smertefullt, uansett årsak. Smertene forverres ved fysisk aktivitet og elevasjon av affiserte ekstremiteten, og lindres i ro eller ved å senke ekstremiteten. Ved utvikling av nekroser blir smertene mer konstante.

Klaudikasjon. Typisk klaudikasjon er iskemiske smerter ved fysisk anstrengelse, på grunn av en ubalanse mellom oksygenbehov og blodtilførselen. Symptomene lindres i ro (claudicatio intermittens) ([Patel SK, 2023](#)). Årsakene ligger oftest i de store arteriene. Ved kronisk iskemi dannes avlastende kollateralårer etter hvert. Iskemisk smerte i hender eller føtter kan likevel utvikle seg til gangren og tap av fingre eller tær.

Ulcerasjoner: Sår over strekksiden av finger- og tå-ledd, samt på ankler (malleoler) er tegn på iskemi, fordi huden med blodårene lett klemmes av over slike områder. På fingerpulpa kan ulcerasjoner etterlate substansstap (pitting scars), slik en kan se ved [systemisk sklerose](#).

Akutt iskemi i ekstremiteter (de “seks P'er”) ([Pratt GH, 1954](#))

Deseks P'er	Symptom	Forklaring
1.	Blekhet (Pale)	Blekhet i huden
2.	Smerte (Pain)	Sterk iskemisk smerte
3.	Parestesi	Parestesi i huden som brer seg proksimalt
4.	Pulstap	Fravær av palpabel puls
5.	Paralyse	Økende paralyse av muskler
6.	Utmattelse (Prostration)	Fatigue, sjokk, agitasjon

Systemisk inflammasjon og iskemiske symptomer

Vaskulitt:

Vaskulitt, betennelse i blodårene, kan gi en rekke symptomer avhengig av hvilke kar som er rammet. Systemisk [inflammasjon](#) med forhøyet CRP er “alltid” til stede ved vaskulitt. Utvikling av iskemiske smerter over noen uker er vanlig. Enkelte av sykdommene ([ANCA-vaskulitt](#)) har typiske biomarkører i blod.

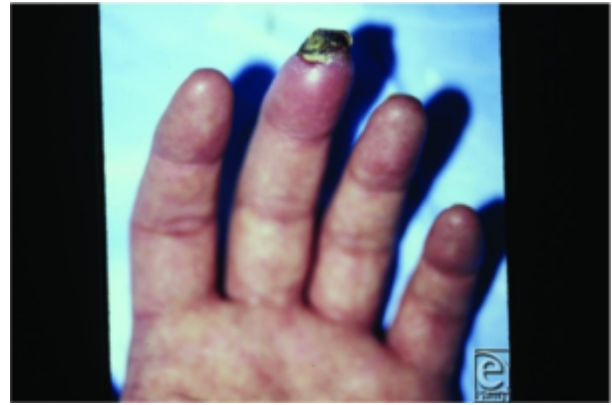
[Bilediagnostikk](#) og/eller biopsi kan sikre diagnosen. Fordi tilstandene ofte utvikler seg langsomt, kan man ved angiografi ofte se omfattende kollateralkretsløp som overtar mye av blodtilførselen.

Vaskulitt i store arterier:

- [Takayasu arteritt:](#) Rammer yngre kvinner og gir systemisk inflammasjon (høy CRP) og symptomer på iskemi i armer, sjeldnere i ben.
- [Temporalis arteritt eller non-kranial storkarsvaskulitt:](#) Rammer store arterier hos personer over 50-60 år. Iskemiske symptomer oppstår vanligvis kun i langtkomne tilfeller.

Små- og mellomstore arterier.

- [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#), [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#), [eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#) og [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#): Rammer distale, mindre arterier. Symptomene utvikler seg gradvis over noen uker, i motsetning til akutt iskemi. Iskemiskader kan bli betydelige, både i fingre og tær..



[Raynauds fenomen](#) med nekrose på fingerpulpa. Ulcera på fingre er spesielt suspekt på bakenforliggende sykdom. Illustrasjon: [Shah J, Billington AR, Elston JB, Payne WG – Eplasty \(2013\). CC BY 2.0](#)

Andre årsaker til iskemiske symptomer

- **Aterosklerose:** Klaukisasjon i legger, ikke-palpabel fotpuls, iskemiske sår og nekroser i tær er typiske tegn.
- **Bindevevssykdommer:** Digitale ulcera og nekrotiske fingre ses oftest ved [systemisk sklerose](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [MCTD](#) og [antifosfolipid syndrom](#).
- **Tromboemboli:** Akutt iskemi med mindre enn to ukers sykehistorie kan indikere tromboemboli. Smertene er ofte sterke og ensidige.
 - Vanligvis unilateral manifestasjon.
 - Avblekning og redusert hudtemperatur distalt i hånd, fingre og i tær, i underarm eller legg.
 - Sykehistorie med lignende episoder tidligere er ikke uvanlig.
 - Akutt iskemi går ikke over i hvile og bør oppfattes som akutt-situasjon, der fingre og tær kan gå tapt, i noen tilfeller utvikles også livstruende komplikasjoner ([Simon F, 2018](#)).
 - Dersom det samtidig ikke foreligger [infeksjon](#) (endokarditt, sepsis), [malignitet](#) eller myksom forventes CRP i utgangspunktet å være normal eller nær normal. Imidlertid vil iskemi og re-perfusjon aktiverer inflammatoriske celler, cytokiner og noe stigende CRP. Tromboemboli kan være assosiert med revmatisk sykdom og har da ofte kjent bakenforliggende sykehistorie, inflammasjonstegn i blodprøver og aktuelle

Undersøkelser

Diagnostikken baseres på:

- **Anamnese** på tidligere symptomer, bakenforliggende risikofaktorer og slekt.
- **Klinisk** undersøkelse: Avblekning, puls i distale ekstremiteter, blodtrykk bilateralt, auskultasjon over store arterier.
- **Blodprøver.** CRP kan ved non-inflammatorisk sykdom være normal eller nær normal i utgangspunktet, men vil stige ved iskemi og re-perfusjon. I noen tilfeller foreligger typiske [biomarkører som ANA](#)

[med ENA og subgrupper, lupus antikoagulant, beta-2 GP, kardiolipin antistoff](#). Andre markører for tromboemboli-risiko kan være genetiske faktorer (slekts-anamnese) som lavt protein C eller protein S, anti-trombin III mangel, faktor V Leiden mutasjon eller protrombin mutasjoner og hyper-homocysteinemi. Fastende blodsukker og/eller HbA1c med take på diabetes.

- [Bildedagnostikk](#) (ultralyd, CT-angiografi, MR-angiografi, [PET/CT](#))
- [Biopsi](#) kan være nyttig, men sjelden tilgjengelig ved iskemi utgående fra store blodårer.

Sykdommer med iskemi i ekstremiteter

[ANCA-vaskulitt](#) ([GPA](#), [MPA](#), [EGPA](#))

[Antifosfolipid syndrom](#): Primært eller [SLE](#)-assosiert

[Aterosklerose](#) (se ovenfor): Høy alder, røkere, diabetes, hyperkolesterolemi

[Atrieflimmer](#): Risiko for tromboemboli (dersom ikke adekvat antikoagulert)

[Behcets syndrom](#): Tromboembolier, kan utløses av skade eller kirurgi

[Buerger's sykdom \(Thrombangiitis obliterans\)](#):

Vennligst se Thrombangiitis obliterans nedenfor på denne listen.

[Cannabis](#): Vasospasme som kan forsterkes av cannabis, men også av snus og tobakk ([Goval H, 2017](#))

[Compartment syndrom](#)

[Cystisk adventitia sykdom](#): Cyster i arterieveggen, oftest a. poplitea

[Diabetes](#): Mønkebergs mediasklerose: Affiserer media

[Ehlers-Danlos syndrom](#): Strukturforandringer i arterier som kan lede til distal iskemi.

[Ergotamin \(migrenemiddel\)](#): Misbruk eller overdosering (migrene)

[Frostskade](#)

[Genetiske risikofaktorer](#) som genetiske faktorer som lavt protein C eller protein S, anti-trombin III mangel, faktor V Leiden mutasjon eller protrombin mutasjoner og hyper-homocysteinemi.

[Infeksiøs endokarditt](#): Ekkokardiografi og blodkulturer



[Thrombangiitis obliterans/Buerger sykdom](#) med nekroser i tær. Illustrasjon: [Afsharfard A, Mozaffar M, Malekpour F, Beigiborojeni A, Rezaee M – Iranian Red Crescent medical journal \(2011\). CC BY2,5](#)

Kalsifylaksi: Deponering av kalsium i karveggen kan gi trombosering og [nekrose](#): Sees ved [nyresvikt](#) og forstyrrelser i kalsium-omsetningen.

Kolesterol embolier (Blue toe syndrome): Forhøyet kolesterol, høy alder, oftest menn. Forutgående kirurgisk inngrep eller skade

Kryoglobulinemi: Kryoglobuliner i blodserum, sjekk [ANA](#), hepatitt C- og B, HIV, elektroforese og immunglobuliner. Redusert blodviskositet og immunkomplekser

Kryofibrinogenemi: Kryofibrinogen i plasma. Redusert blodviskositet og immunkomplekser

Kuldeagglutinin syndromet: Redusert blodviskositet

Kokain: Vasospasme med kognitive symptomer, akutt koronararteriesyndrom eller myokardinfarkt, myokarditt, perforasjon av neseskillevegg og rhinitt, abstinenssymptomer, munntørret.

Lymfom: Angiotrofisk B-celle lymfom

Malignitet: Malignitet-utredning (andenokarsinom, [myelomatose](#), [Waldenstrøms](#) makroglobulinemi). Redusert blodviskositet og immunkomplekser

Marfans syndrom; Strukturforandringer i arterier som kan lede til distal iskemi.

MCTD: [Raynauds](#)

Myelomatose: Redusert blodviskositet og immunkomplekser. Oftest IgG-paraproteinemi, sjeldnere IgA eller IgD

Myksom (atrialt): Kan medføre tromboemboli. Ekkokardiografi, høy SR

Nefrotisk syndrom; Nefritt med betydelig proteintap

Nikotin og snus: Kan medføre vasospasme med redusert gjennomblødning

Ogilvies syndrom: Nekroser relatert til kreft-sykdom ([Wright GD, 2019](#))

Polycytemi (forskjellige årsaker): Redusert blodviskositet

Paroksymlt finger-hematom: Oftest middelaldrende kvinner, skyldes karruptur. Tilsvarende rupur med blødning kan sees [subkonjunktivalt](#)

Post-partum periode

[Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)

P-piller (østrogenholdige)

[Revmatoid artritt](#): Vaskulitt i små kar medfører små subkutane blødninger og kan være uten behandlingssmessig betydning. Vaskulitt i større kar kan medføre større nekroser og være alvorlig.

[Raynauds fenomen](#); Primær form utgjør 80% av Raynauds og skyldes vasospasme uten bakenforliggende sykdom og disse pasientene utvikler (nesten) aldri digitale ulcerasjoner og nekroser. [Neglefold kapillaroskopi](#) forventes å være normal. Sekundær Raynauds (vasospasme og vaskulopati) ved [systemisk sklerose](#), [MCTD](#), [SLE](#) og andre sykdommer kan derimot medføre stor skade. Patologiske funn ved neglefold kapillaroskopi forventes.

[Svangerskap](#)

[Systemisk lupus \(SLE\)](#): Endokarditt (Libman-Sacks). Infeksiøs blant immunsupprimerte. Assosiert med [antifosfolipid syndrom](#). Økt aterosklerose-forekomst i forløpet.

[Systemisk sklerose](#): Sekundært [Raynauds fenomen](#). Iskemiske sår på fingerpulpa (må skilles fra [kalsinose/subkutan kalk](#) med sår). Iskemiske nekroser i fingre.

[Tibialis anterior syndrom](#): Nekrose av fremre og laterale legg på grunn av okklusjon av a. tibialis anterior. Gir rødme, hevelse, smerte og drop-foot.

[Thrombangiittis obliterans \(Burgers sykdom\)](#): Unge storrykere. Distale arterier (bilateral ekstremitet-snekrose, affeksjon av temporal arterien er rapportert, migrerende tromboflebitt.

[Thoracic outlet syndrome](#); kompresjon av brachial plexus.

[Tromboemboli](#) (se ovenfor)

[Waldenströms makroglobulinemi](#); Redusert blodviskositet og immunkomplekser (IgM paraproteinemi).

Differensialdiagnoser

Smerter av andre årsaker kan feiltolkes som [iskemi i ekstremiteter](#). Aktuelle sykdommer omfatter:

[Algodystrofi/CRPS](#), [artritt](#), [fibromyalgi](#), [infeksjon](#) (nekrotiserende fasciitt), [isjas](#), [myositt](#), [nevritt/nevropati](#), [polymyalgia revmatika](#), spinal stenose, [statin-myalgi](#), [Sweets syndrom](#).

Behandling

Behandlingen av iskemi avhenger av den underliggende årsaken og har som mål å gjenopprette normal blodsirkulasjon. Behandlingsresponsen kan ta flere uker.

Medikamentell behandling

Medikamenter spiller en viktig rolle i behandlingen av iskemi, og valg av medikament avhenger av årsaken til den reduserte blodsirkulasjonen. Vanlige medikamentgrupper inkluderer:

- **Blodplatehemmere:** Forhindrer dannelse av blodpropper og brukes ofte ved akutt iskemi forårsaket av trombose eller emboli. Eksempler inkluderer acetylsalisylsyre (Albyl-E), klopidogrel (Plavix) og ticagrelor (Brilique).
- **Kolesterolsenkende midler (statiner):** Reduserer nivået av kolesterol i blodet og kan bremse utviklingen av aterosklerose, som er en vanlig årsak til kronisk iskemi.
- **Karutvidende midler:** Forbedrer blodstrømmen ved å utvide blodårene. Eksempler inkluderer kalsiumblokkere, fosfodiesterase 5-hemmere (sildenafil), topisk nitrat (nitroglyserinsalve), iloprost (Ilomedin) og endotelinreseptorantagonister (bosentan).
- **Antibiotika:** Brukes for å behandle infeksjoner som kan oppstå som følge av iskemi, spesielt ved fuktig gangren.
- **Kortikosteroider og immunsuppressiva:** Brukes for å dempe betennelsen i blodårene ved vaskulitt ([Sanchez-Alamo B, 2023](#)).

Kirurgisk behandling

I noen tilfeller kan kirurgisk behandling være nødvendig for å gjenopprette blodsirkulasjonen. Vanlige kirurgiske inngrep inkluderer:

- **Angioplastikk og stenting:** En prosedyre der en ballongkateter føres inn i den trange eller blokkerte arterien og utvides for å åpne opp blodåren. Et stent (et lite metallrør) kan settes inn for å holde arterien åpen.
- **Bypassoperasjon:** En ny blodåre (enten fra pasienten selv eller en kunstig blodåre) sys inn for å lede blodet utenom den trange eller blokkerte delen av arterien.
- **Amputasjon:** I ekstreme tilfeller, der vevet er dødt eller døende og ikke kan reddes, kan det være nødvendig med amputasjon av den affiserte kroppsdel.
- **Katetertrombektomi:** Ved akutt iskemi forårsaket av trombose kan blodproppen fjernes ved hjelp av et kateter som føres inn i blodåren ([Fluck F, 2019](#)).

Livsstilsendringer

Livsstilsendringer er viktige for å redusere risikoen for iskemi og forbedre prognosen. Anbefalte endringer inkluderer:

- **Røykeslutt:** Røyking er en betydelig risikofaktor for aterosklerose og bør unngås.
- **Sunt kosthold:** Et kosthold rikt på frukt, grønnsaker og fullkorn, og med begrenset inntak av mettet fett og salt, kan bidra til å redusere kolesterolnivået og forbedre hjertehelsen.

- **Regelmessig mosjon:** Fysisk aktivitet kan forbedre blodsirkulasjonen, styrke hjertet og redusere risikoen for overvekt og diabetes.
- **Vektreduksjon:** Ved overvekt kan vektreduksjon bidra til å redusere belastningen på hjertet og blodårene, samt redusere risikoen for diabetes og hypertensjon.

Annen behandling

- **Smertelindring:** Sterke smertestillende medikamenter kan være nødvendig i den akutte fasen for å lindre iskemiske smerter. I sjeldne tilfeller kan nerveblokkade være aktuelt.
- **Fysioterapi:** Kan være nyttig for å forbedre bevegelighet og styrke i den affiserte ekstremiteten etter en iskemisk episode.
- **Psykologisk støtte:** Kronisk smerte og funksjonsnedsettelse kan påvirke den psykiske helsen, og psykologisk støtte kan være viktig for å hjelpe pasienten med å mestre sykdommen.

Litteratur

[Fluck F, 2019](#)

[Santistevan JR, 2017](#)

[Farber A, 2016](#)

95.

KRYOGLOBULIN VASKULITT / SYNDROM (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på kryoglobulin syndrom og vaskulitt

Palpabel purpura og system-sykdom også i nyrer, perifere nerver, lever og blod.

Kan være assosiert med Sjögrens syndrom, lymfom eller infeksjoner som hepatitt C eller -B.

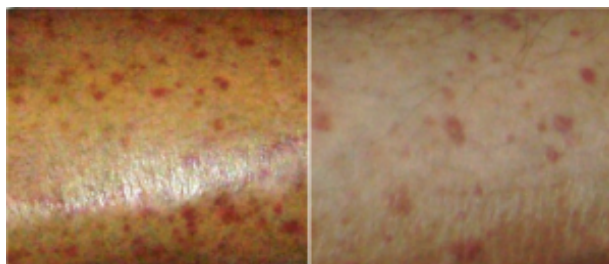
Kryoglobuliner i blod påvises, men prøvetakning krever spesiell prosedyre

[Læringsmål REV 034](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for kryoglobulin vaskulitt.

Diagnosekoder ICD-10: D89.1

Definisjon

Utfelling av blodproteiner ved temperaturer under 37 °C kalles kryo-utfelling og kommer fra greske ordet «kryos» som betyr frost. Det er to typer kryo-utfellinger. *Kryoglobulin* kalles det når proteiner utfelles fra et individs serum og plasma, men *kryofibrinogen* refererer til utfellingen kun fra plasma. Ved kryofibrinogenemi/kryofibrinogen syndromet dannes utfellinger av koagulasjonsfaktorer (fibrinogen, fibronektin, fibrin, fibrin spalteprodukter og immunglobuliner. *Kryoglobuliner* er derimot enten immunglobuliner eller blanding av immunglobuliner og komplement-komponenter.



Kryoglobulinemi er en uvanlig komplikasjon med hud-manifestasjoner hos pasient med samtidig [systemisk sklerose](#). 40 år gammel kvinne med alvorlig, diffus kutan form, komplisert med pulmonal hypertensjon. Sildenafil med effekt også på huden. Illustrasjon: [Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA – SpringerPlus \(2014\). CC BY 4.0](#)

Kryoglobulinemi refererer til tilstedeværelsen av kryoglobulin i pasientens serum og det er oftest asymptomatisk. Begrepene *kryoglobulinemisk vaskulitt* eller *kryoglobulinemi-syndrom*, refererer til symptomatisk kryoglobulinemi når kryoglobuliner faller bl.a. ut i immunkomplekser i små til [mellomstore blodkar](#) og forårsaker vaskulitt.

Diagnosen baserer seg på mønstergjenkjenning. Kryoglobulinemi-syndrom bør mistenkes hos pasienter med *Meltzers triade*, som er den triade av palpabel purpura, leddsmerter og general svakhet. Purpura hudutslett eller sår i hud vanligvis symmetrisk på underekstremiteter og [Raynauds](#) liknende sykdommer, nevropati og nefropati. Ofte foreligger immunkompleks glomerulonefritt og perifer nevropati. Det foreligger økt risiko for eller bekreftet kronisk viral hepatitt, spesielt [hepatitt C-virus \(HCV\)](#). Det er overhyppighet av systemiske bindevevssykdom som for eks. [primært Sjögrens syndrom \(pSS\)](#) eller [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#). Ytterligere risikofaktorer er [monoklonal gammopati](#) enten i som allerede etablert eller klinisk mistanke om; [myelomatoze](#), [Waldenström makroglobulinemi](#) eller [monoklonal gammopati av ubestemt betydning \(MGUS\)](#).

Historikk

[Maxwell Wintrobe](#) og [Mary Buell](#) beskrev i 1933 en pasient diagnostisert med multipel myelom med et unormalt serum protein som falt ut i kalde omgivelser. Femten år senere, i 1945 ble dette av Lerner og Watson i 1947 kryoglobulin. Første definisjonen av kryoglobulin vaskulitt var i 1966 av Meltzer og hans gruppe i New York (1), men ca. 25 senere ble sammenhengen ved virus hepatitt type C og kryoglobulinemi og kryoglobulinemisk vaskulitt oppdaget. Jean-Claude Brouet og kolleger i Paris kom frem med oppdeling av kryoglobulinemi i type I, II og III i 1975 som fortsatt anvendes (2).

Patogenese og patologi

Påvisning av kryoglobuliner er ikke ensbetydende med at vedkommende har kryoglobulin vaskulitt. Høye konsentrasjoner av mono-, oligo- eller polyklonale immunglobuliner som kan danne kryoglobuliner ses ved kronisk immunstimulering og lymfoproliferasjon. Det er flere faser som kommer sammen som økt dannelse av immunkompleks (antigen-antistoff-kompleks) sammen med mangelfull eller utilstrekkelig klaring av akkumulerende immunkomplekser. For å oppdage kryoglobulin trekkes blod opp i forvarmet (til 37°C) oppsamlings glass. Manglende forvarming kan føre til falske negative resultater og hvis oppsamlings glasset inneholder blodfortynnende kan det også gi falske positive resultater på grunn av bla. dannelsen av kryofibrinogen. Etter at blodet har koagulert ved 37 ° C i en halv til en time, separeres serumet ved sentrifugering ved 37° C, plasseres i et gradert (Wintrobe) rør og avkjøles ved 4 °C for å tillate utfelling av kryoglobulin som kan ta flere dager. Kryokrit, er mål på grad av kryoglobulinemi og er volumet av bunnfallet som andel av det opprinnelige serumvolumet ved 4 C angitt i prosenttall. For å bekrefte funnet er bunnfallet rensset og oppløst i saltvann ved 37 °C for bekreftelse og ytterligere undersøkelser kan utføres.

Som anført er flere feilkilder i prøvetaking og analysering og hvis det foreligger klinisk mistenke om kryoglobulinemi er det svært viktig med gjentatt testing pga. fare for falsk negativ undersøkelse.

For diagnose og klassifisering av kryoglobulinemi må man ta flere undersøkelser inklusiv proteinelektroforese og immunfiksasjon og analyse av lette kjeder får å se om det foreligger M-komponent eller lette kjeder. I tillegg til komplimentanalyse inklusiv komplementfaktor C4 og C3, der det er typisk at se isolert fall i C4 mens C3 er vanligvis normal ved blandet (mixed) kryoglobulinemi (type II og type III) men ved type I kryoglobulinemi er komplementet vanligvis normal. Reumatoid faktor er ofte i høy titer i blandet kryoglobulinemi type II.

Urinanalyse og evt. urinelektroforese og lette kjeder i urinen og hvis det er gjennomført nyrebiopsi går an å få diagnosen bekreftet på immunhistokjemi og evt. elektronmikroskopi.

Får å utelukke underliggende årsak forblandet kryoglobulinemi (type II-III), vil man selvfølgelig anbefale å utelukke hepatitt C infeksjon og man også hepatitt B, HIV og evt. Epstein-Barr virus infeksjon og Parvovirus B19 som er mye sjeldnere årsak. Som oftest har pasienter med underliggende systemisk bindevevssykdom og kryoglobulinemi dette over flere år. Hvis dette er ikke kartlagt eller uklart bør man ta vurdering på det med ANA IIF testing, anti-dsDNA antistoffer og teste på ENA antistoffer inklusiv anti-Sm, som er assosiert til SLE. I tillegg anti-Ro52/SSA, -Ro60/SSA og -La/SSB antistoffer som er assosiert til primært Sjögrens syndrom. I tillegg anti-U1RNP som er assosiert til [mixed connective tissue disease](#).

Patogenesen ved utvikling av kryoglobulin er best kartlagt ved HCV infeksjoner der CD19 positive B-celler er aktive ved HCV replikasjonen. HCV har affinitet for proteinet CD81 som ligger på cellemembranen på overflaten på B celler. B-celler kan i tillegg stimuleres ved binding av anti-HCV antistoff til B-celle reseptoren (BCR) på celleoverflaten som resulterer i polyklonal ekspansjon med dannelse av autoantistoffer og man kan se ved HCV syndrom autoimmune fenomener som; sicca fenomener, thyreoiditt, trombocy-

topeni, hemolytisk anemi og interstitial lungesykdom. Til tross patogenesen for utvikling av kryoglobuliner er mindre kartlagt ved systemiske bindevevssykdommer, antar man at patogenesen er liknende der man vet at det foreligger ubalanse i immunsystemet med immun dysregulering og ofte kronisk B-cellestimulering med dannelse av patologiske autoantistoffer.

Kryoglobulin-vaskulitt er et immunkompleks vaskulitt men det vert å påpeke at det trenger flere faktorer til en kryoglobulinemi i blodbanen for å utvikle en symptomatisk kryoglobulinemi med vaskulitt. Men symptomene opptrer når immun komplekser faller ut i små blodkar og er knyttet opp til endotel skade. Immunkomplekser fraktes med røde blodceller via komplement reseptor 1 (CR1) med hensikten å flytte disse til retikuloendoteliale systemet, til lever og milt. Hvis immunkomplekser løsner fra erythrocytter og mengdene øker, kan de falle ut og utløser det komplement aktivering. Dette resulterer i tilstrømning av fagocytter, inklusiv nøytrofil granulocytter, monocytter, makrofager, dendrittiske celler og mastceller som øker vevskaden for eksempel ved utfellinger i nyrevev. Signifikant forhøyede nivåer av inflammatoriske cytokiner er blitt observert som interleukin 1-beta og interleukin-6 og tumornekrosefaktor (TNF)-alfa. Kryoglobuliner er her med å inducere vaskulitt med avsetning av immunkomplekser, som medfører til aktivering av komplementsystemet, som samlet sett forårsaker rekruttering av leukocytter og dette utløser betennelsesreaksjon som samlet forårsaker mikrovaskulær skade.

Det diagnostisk kjennemerke for kryoglobulinemisk vaskulitt er lavt nivået av komplement faktor 4 (C4), et, er relatert til både aktivering av komplementsystemet med C4-binding til immunkomplekser.

Klassifikasjon

I følge *Brouets klassifikasjon* deler man kryoglobulinemi ned i tre subtyper etter immunglobulin sammensetningen (2).

Type I kryoglobulinemi (ca. 10%) skyldes høye nivåer av monoklonale immunglobuliner som oftest er av typen IgM, men sjeldnere av typene IgG eller IgA. Årsaken er underliggende klonal B-celle [lymfoproliferativ lidelse](#) som forårsaker hyperviskositet pga. klonal sykdom. Dette kan være varierte tilstander som Waldenström makroglobulinemi, monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS), lavgradig non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og multiple myeloma. Hyperviskositet er knyttet opp til slimhinneblødninger, synsforstyrrelser og sentralnervesymptomer.

Både type II og type III kryoglobulinemi har kombinasjon av to typer av immunglobuliner, som oftest er av typen IgG og IgM og kalles de begge to, blandet (mixed) kryoglobulinemi.

Type II blandet kryoglobulinemi (ca. 65%) har kombinasjon av monoklonal og polyklonal immunglobuliner, oftest IgM κ samt IgG κ eller IgG λ .

Type III blandet kryoglobulinemi (ca. 25%) har polyklonal både IgM og IgG.

Noen ganger kan tilstanden være kombinasjon av både type II og type III som den fjerde klassen og kalles det da type II-III blandet kryoglobulinemi. Man tror at over tid utvikler mange pasienter med type III, type II-III og deretter type II kryoglobulinemi. Det er hovedsakelig type II og type II-III som er assosiert til kryoglobulinemisk vaskulitt mens dette er i mindre grad assosiert til type III.

Årsak er avhengig av insidens av kronisk [hepatitt C infeksjon](#) i samfunnet, men det er hyppigste årsak, mens de i en nest hyppigste årsaken er assosiert til [systemiske bindevevssykdommer](#), som primært [Sjögrens syndrom](#) og [SLE](#) dette er til tross svært sjelden. Andre årsaker er virusinfeksjoner, som [hepatitt B-virus \(HBV\)](#) eller [HIV](#). I tillegg kan dette være assosiert til lav-grading B-celle malignitet som [non-Hodgkins lymfom og kronisk lymfatisk leukemi \(KLL\)](#).

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

Det finnes ingen entydige kriterier for klassifikasjon eller sykdomsaktivitet.

Epidemiologi

Det foreligger ingen gode populasjonsbaserte studier på epidemiologi av kryoglobulinemisk vaskulitt men det er generelt sjelden sykdom i Nord-Europa og er assosiert til hyppighet av hepatitt C i samfunnet. Det er anført prevalens tall fra Europa og Nord-Amerika på mindre enn 5 tilfelle per 100.000. I Norden er prevalens av HCV assosiert til visse risikogrupper der risikoen kan være høy, pasienter som kommer fra høyendemiske områder og særlig i en gruppe narkotika misbrukere. Så mange som 10 000 personer antas å være smittet i Norge. Vanligste smitteveie er via blod. Cirka 80 prosent av pasientene er smittet ved intravenøst misbruk av rusmidler. Prospektive undersøkelser har funnet kryoglobuliner hos rundt halvdel av de som er infiserte med HCV (40-60%) og er assosiert til sykdomsvarighet. Totalt sett er det rundt 5% av de som er HCV infiserte utvikler kryoglobulinemisk vaskulitt. Det er liten andel de som har viral hepatitt B som utvikler kryoglobulinemisk vaskulitt og det er også rapportert som sjelden komplikasjon ved andre infeksjoner.

Kryoglobulinemi er assosiert til [systemiske bindevevssykdommer](#) med langvarig B-celle aktivering som men dette er en svært sjelden affeksjon oftest primært [Sjögrens syndrom](#) med høy sykdomsaktivitet og det er også assosiert til [SLE](#), [revmatoid artritt](#) andre sjeldne systemiske bindevevssykdommer som [MCTD](#). Det finnes foreløpig ingen epidemiologiske tall på andel av pasienter med underliggende revmatologiske sykdommer som utvikler kryoglobulinemi og vaskulitt. Det finnes lavgradig B-celle non-Hodgkins lymfom .

Klinikk for mixed kryoglobulinemi syndrom og kryoglobulinemisk vaskulitt

Baserer seg som flest diagnostisk på mønster-gjenkjenning og eksklusjon.

Type I kryoglobulinemi syndrom skiller seg fra type II og type III. Pasienter har vanligvis ikke vaskulitt, men symptomer i form av hyperviskositet assosiert til klonal benmargssykdom, viser til her oven. Det er vert at minne på at pasienter med underliggende autoimmun sykdom som primært [Sjögrens syndrom](#) kan utvikle klonal benmargssykdom og dette kan ofte medføre en både diagnostisk og terapeutisk utfordring. De har ofte [livedo retikularis](#) og acrocyanose.

Ved type II, II-III og type III kryoglobulinemisk syndrom og kryoglobulinemisk vaskulitt.

Hud: Nærmest alle pasienter får symptomer fra hud. Det er makulo-purpura utslett som er nærmest alltid symmetrisk på underekstremitet. Dette kan komme i perioder eller være konstant og flere anfall kan medføre at det kommer hemosiderin avleiringer oftest på ankler og legg og palpabel purpura. Det kan utvikle kroniske sår.

Raynauds: liknende symptomer med forverring i kulde er relativ vanlig.

Xerostomi og xeroftalmi: er relativ vanlig

Myalgi og/eller artralgi: Ofte har pasienter uspesifikke ledd og muskelsmerter som forverres ofte i kulde. Som oftest er det artralgi men lettgradig ikke-erosiv synovitt kan forekomme.

Perifer nevropati: kommer snikende og stor andel av pasientene har utviklet dette av variert grad ved diagnose og dette affiserer [symmetrisk](#) og underekstremiteter er mer affisert en overekstremiteter og dette utvikles oftest over tid.

Nyreaffeksjon: forårsaker immun kompleks membranoproliferativ glomerulonefritt (GN), som oftest gir symptomer i form nefrotisk proteinuri men nefritt og nyresvikt kan forekomme men er relativ sjelden. Det vanlige forløpet er kronisk nefrotisk syndrom. To tredje deler utvikler over tid [hypertensjon](#).

Andre sjeldnere symptomer: Lymfadenopati og splenomegali er rapportert i 20-30% filfeller. Lunge-, hjerte- og sentralnervøse manifestasjoner er sjeldne men har vært rapporterte.



Mixed Kryoglobulinemi med vaskulitt. a) tidlig stadium med purpura. b) nekrotiserende leukocytoklastisk vaskulitt. c) symmetrisk pigmentering etter gjentatte episoder med purpura. d) og e) ulcera som kan være vanskelige å behandle. Illustrasjon: [Ferri C – Orphanet journal of rare diseases \(2008\). CC BY 2.0](#)

Undersøkelser

Histologi av hud gir vanligvis ikke diagnosen, men resultat viser [leukocytoklastisk vaskulitt](#) som kan ha mange årsaker.

Påvisning av kryoglobuliner i plasma/serum. Og serum og urin proteinelektroforese, med analyse av lette kjeder samt komplement-faktorer C4 og C3. I tillegg analyse av leverprøver samt hepatitt C og B status.

Urinprøve med urin protein eller albumin kreatinin ratio og avhengig av resultat evt. utføre nyrebiopsi der man bør ta i tillegg til lysmikroskopi, immunhistokjemi og evt. elektron-mikroskopi.

Nevrologisk vurdering inkl. nevrografi hvis mistanke om [polyneuropati](#).

Videre får å kartlegge underliggende årsak som underliggende [systemisk bindevevssykdom](#), hematologisk/[onkologisk](#) sykdom evt. andre [infeksjoner](#).

Diagnosen

Baserer seg på klinikk og påvisning av kryoglobuliner samt kartlegging og klassifisering og utredning av underliggende årsak.

Behandling

Blodsykdom. Type I kryoglobulinemi er behandling av den underliggende hematologiske tilstanden det viktigste.

Infeksjon. Som tidligere anført er viral hepatitt hyppigst av hepatitt C på global basis den hyppigste årsak for type II og type III blandet kryoglobulinemi syndrom og kryoglobulin vaskulitt. Behandlingen er i regi av infeksjonsmedisinsk og/eller gastroenterologisk avdeling. Det finnes effektiv p.o. behandling av HCV med hemming av *non-structural protein 3* (NS3) inhibitorer som angriper viral protease og forhindrer viral replikasjon. Tidligere var brukt interferon behandling som gav betydelig symptomer. Men spesifikke NS3-NS4A, NS5A og NS5B inhibitorer er rapportert å gi tilnærmet full virologisk respons på 12 uker.

Asymptomatiske. Det er ingen klar indikasjon for igangsetting av behandling hvis pasienten har kryoglobuliner i blod, men verken vaskulitt eller organaffeksjon. Behandlingsindikasjonen er organaffeksjon og hvis det foreligger kryoglobulinemisk vaskulitt, da med isolert lav komplementfaktor C4.

Kortikosteroider. Behandlingen er steroidbehandling, ved alvorlig tilstand gis ofte innledning med IV SoluMedrol over 3 dager men ellers vil man prøve å gi lavdose steroid behandling.

Biologiske legemidler. Rituksimab, etanti-CD20 monoklonalt antistofbehandling, er første valg og dette

gis da som tilleggsbehandling ved antiviral behandling ved HCV eller HBV assosiert sykdom. Ved kryoglobulinemisk vaskulitt ved systemisk bindevevssykdom. Det har vært brukt flere protokoller men det er erfaring med på bruke lavdose rituksimab (4). Den vanlige lymfom-protokollen er 375 mg/m² en gang i uken til sammen 4 ganger og noen ganger er gitt to ytterligere doseringer etter med 4 ukers intervall. Alternativt til lymfom-protokollen er RA protokollen med 1000 mg med 2 ukers intervall. Fleste pasientene responderer på behandling enten full respons eller delvis respons som oftest etter 4-6 uker. Man må være klar for å gjenta behandlingen i forløpet, som må fortløpende vurderes.

Plasmaferese. Ved alvorlig form av sykdom med uttalt nefrotisk syndrom og nyresvikt vil man anvende plasmaferese (PLEX) men det er viktig at man har den godt oppvarmet ellers vil det kunne forverre tilstanden.

Andre. Hvis pasienter har allergisk reaksjon på rituksimab kan man vurdere andre medikament som har samme virkningsmåte som okrelizumab (Ocrevus) som er også anti-CD20 monoklonalt antistoff men videre utviklet og er rekombinant humanisert or foreløpig registrert for multiple sklerose.

Non-respondere. Ved manglende respons vil man vurdere å legge til evt. cyklofosamid eller proteaseinhibitoren bortezomib eller annen behandling i tillegg. Det har vært rapportert effekt av tocilizumab, som er humanisert anti-interleukin 6 antistoff på sykdomstilstand refraktær ved behandling av rituksimab (5). Det foreligger også rapportert kasuistikker på tilleggsbehandling med monoklonalt antistoff mot løselig humant B-lymfocytt-stimulerende protein (BLyS, også kalt BAFF), belimumab/Benlysta på pasienter med primært Sjögrens syndrom og type II blandet kryoglobulinemi som hadde inadekvat effekt på rituksimab (6).

Prognose

Ti år overlevelse (10YSR) er lik ved blandet kryoglobulinemisk vaskulitt type II og type III som har hepatitt C og de som er hepatitt C negative på mellom 75-80%. Pasienten som har underliggende hematologisk sykdom, har dårligere prognose. Prognose er også dårligere hos de som har HCV leversvikt/levercirrose og sekundær hepatocellulær cancer. Hyppigste dødsårsaken er infeksjoner. Også assosiert til [lungeblødning](#), [sentralnervøs systemaffeksjon](#) og [affeksjon av tarm](#).

Referanser

1. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* 1966 Jun;40(6):837-56. PubMed PMID: 4956871.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974 Nov;57(5):775-88. PubMed PMID: 4216269.
3. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Ferverza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobu-

- linaemia. *Nature reviews Disease primers*. 2018 Aug 2;4(1):11. PubMed PMID: 30072738.
4. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5996-6004. PubMed PMID: 22474249.
 5. Cohen C, Mekinian A, Saidenberg-Kermanac'h N, Stirnemann J, Fenaux P, Gherardi R, et al. Efficacy of tocilizumab in rituximab-refractory cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):628-9. PubMed PMID: 22121135.
 6. Chevalier K, Belkhir R, Seror R, Mariette X, Nocturne G. Efficacy of a sequential treatment by anti-CD 20 monoclonal antibody and belimumab in type II cryoglobulinaemia associated with primary Sjögren syndrome refractory to rituximab alone. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1257-9. PubMed PMID: 32398282.

96.

MOUTH AND GENITAL ULCERS WITH INFLAMED CARTILAGE SYNDROME, MAGIC SYNDROM (REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på MAGIC syndrom

Residiverende munn og genitale sår samt inflammasjon i brusk, oftest ørebrusk.

Øye-inflammasjon kan forekomme.

Pasientene fyller både kriteriene for Behçets sykdom og relapsing polykondritt.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: [D89.8](#) (uspesifisert immunologisk tilstand)

Definisjon

MAGIC syndrom (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage) er en sjelden, kronisk [vaskulitt](#)-lignende tilstand med symptomer som overlapper med både [Behçet's sykdom](#) og [Relapsing Polykondritt](#). Tilstanden karakteriseres av residiverende munn- og underlivssår, betennelse i ørebrusken (kondritt), og ofte også øyebetennelse ([Shimuzu J, 2023](#)).

Patogenese

Den eksakte årsaken til MAGIC syndrom er ukjent, men det'n antas å være en [autoinflammatorisk sykdom](#)

med en mulig autoimmun komponent. Det [inate immunsystemet](#) ser ut til å være involvert i å initiere lokal inflammasjon, og det kan også være en [autoimmun](#) reaksjon mot type II kollagen, som finnes i øyets sklera og brusk. En [genetisk](#) kobling til HLA-DR4 (DRB1*04 subtype alleler) er også mulig ([Kötter I, 2006](#); [Shimuzu J, 2023](#)).

Historie

MAGIC syndrom ble først beskrevet som en egen enhet av Firestein i 1985. Syndromet ble beskrevet som residiverende orale og genitale ulcera og bruskinflammasjon i ører, nese, hals og costa og samlet dermed en klinisk kombinasjon av Behçets sykdom og relapsing polykondritt ([Firestein GS, 1985](#)).

Epidemiolog

MAGIC syndrom er Tilstanden er sjelden, med en prevalens på under ett tilfelle per million innbyggere ([Orphanet, lest 2024](#)). Den rammer oftest personer i alderen 10-59 år, med en gjennomsnittsalder på 35,8 år, og er noe hyppigere blant kvinner ([Kaneko Y, 2016](#)).

Symptomer

Slimhinner og brusk. De fleste tilfellene av MAGIC syndrom begynner med residiverende [munn](#)- og genitale sår, lik som [Behçets sykdom](#), før [polykondritt](#), utvikler seg, vanligvis i en av øremuslingene.

Munnsår og kondritt/bruskbetennelse i øremuslingene (kondritt) forekommer hos nesten alle pasientene, mens inflammasjon i nesebrusk, svelget og thoraks-skjelettet er sjeldnere. Residiverende genitale sår og [artritt](#) ses hos mer enn 80%.

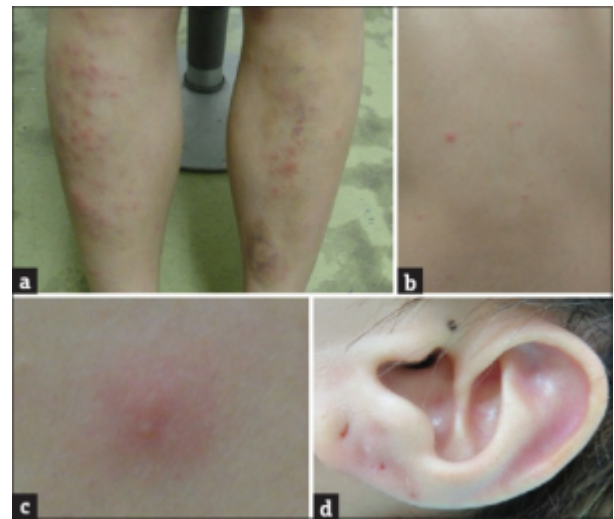
Øyemanifestasjoner i form av episkleritt, skleritt, uveitt, konjunktivitt eller keratitt forekommer hos over 50%.

Andre symptomer kan inkludere pseudofollikulitt, [kutan vaskulitt](#) og [tromboser](#) ([Mendes do Nascimento AC, 2013](#)). [Aortaaneurisme](#) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon som må vurderes ([Mekinan A, 2009](#)).

Diagnose

Diagnosen MAGIC syndrom stilles hos pasienter som oppfyller kriteriene for både [Behçets sykdom](#) og [polykondritt](#).

Differensialdiagnoser



Magic syndrom med hudsymptomer og inflammasjon i ørebrusk. Illustrasjon: [Yuka Kaneko, Noriaki Nakai, Takashi Kida, Yutaka Kawahito, Norito Katoh, 2016. CC BY-NC-SA 3.0 DEED](#).

- [Infeksjoner](#)
- [VEXAS syndrom](#)
- [Behcets sykdom](#)
- [Relapsing polykondritt](#)

Behandling

Behandlingen av MAGIC syndrom kan følge retningslinjene for enten Behcets syndrom eller relapsing polykondritt, avhengig av hvilke manifestasjonene som er mest fremtredende og/eller alvorlige. Immunsuppresjon er ofte nødvendig ved aktiv inflammatorisk sykdom. Medikamenter som kolkisin, [kortikosteroider](#), konvensjonelle sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ([csDMARDs](#)) som metotreksat, azathioprin, cyklofosamid og [biologiske legemidler](#) (bDMARDs) (som infliksimab) brukes ofte. Andre legemidler som interferon- α og thalidomid kan brukes som [utprøvende behandling](#) mot Behcets (OBS! bivirkninger), men har begrenset effekt på polykondritt. Dapson kan brukes utprøvende mot polykondritt, men vanligvis ikke mot Behcets sykdom ([Pak S, 2017](#); [Kaneko Y, 2016](#)).

Litteratur

- [Shimuzu J, 2023](#)
- [Pak S, 2017](#)
- [Kaneko Y, 2016](#)
- [Orme LR, JAMA, 1990](#)

97.

MIKROSKOPISK POLYANGIITT (MPA) (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på MPA

Affeksjon av **lunger** forekommer ofte, noen ganger uten særlige symptomer (*Husk: CT thorax*).

Nyreaffeksjon med pauci immune glomerulonefritt som ubehandlet medfører redusert nyrefunksjon og nyresvikt (*Husk: urin-undersøkelse som da visermikroskopisk hematuri og/eller nefritisk urin sediment*).

Nerveaffeksjon oftest med mononeuritis multiplex, samt **hudvaskulitt** forekommer.

Almenn symptomer som feber, vekttap, utmattelse og leddsmerter er vanlige.

Høye inflammasjonsparametere (SR og CRP) samt påvist **anti-MPO-ANCA** IgG i blodprøve hos de aller fleste med aktiv sykdom.

Fleste av pasientene er eldre en 50 år. Sykdommen kan enten utvikle seg gradvis over tid eller ha stormende forløp.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommen Mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Diagnosekoder ICD-10: Tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av WHO (ICD10).

[M31.7](#) *Mikroskopisk polyangiitt* (MPA). [N08.5*](#) Glomerulonefritt. [N17.8](#) Annen spesifisert akutt nyresvikt. [J99.1*](#) Åndedrettsforstyrrelser ved andre diffuse bindevevssykdommer. [J84.0](#) Diffuse alveolar blødning. [G58.7](#) Mononeuritis multiplex

Prosedyrekode: 6-minutter gangtest: FYFX05. Intravenøs infusjon: WBGM00. Infusjon med gammaglobulin: RPGM05. Intravenøs infusjon med cytostatika: WBOC05. EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#). Behandling med rituksimab: L01XC02. Behandling med cyklofosamid: L01AA01.

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen er basert på..

- Redusert allmenntilstand? feber, artralgi, vekttap.
- Nyreaffeksjon? Nyresvikt, pauci immune glomerulonefritt. (*Husk urin stiks og mikroskopi!*) -> Nyrebiopsi.
- Lungeaffeksjon? Dyspne, hoste, hemoptyse. (*Husk CT thorax!*)
- Nevropati? Polynevropati, mononevritis multiplex.
- Hudvaskulitt? palpabel purpura, ulcera
- CRP og SR
- MPO-ANCA tier
- Relaps eller nydiagnostisert

Tidspunkt for sykdomsdebut

Årsak til konsultasjonen nå

Historikk

Mikroskopisk polyangiitt ble første beskrevet av Friedrich Wohlwill i 1923 som «mikroskopisk form» av [polyarteritis nodosa](#).

Definisjon

Mikroskopisk polyangiitt (MPA) er definert som en nekrotiserende vaskulitt i små kar (dvs. kapillærer, vener eller arterioler) uten eller med få immunavleiringer. Nekrotiserende [glomerulonefritt \(GN\)](#) er vanlig og samt og [lunge-kapillaritt](#). MPA gir som oftest, ikke affeksjon av øvre luftveier og bihuler ([som GPA](#)). [Anti-neutrofile cytoplasmatiske antistoffer](#) er vanligvis rettet mot myeloperoksidase (MPO) som gir et perinukleært mønster (P-ANCA) ved indirekte immunfluorescens på etanol-fikserte snitt. MPA kan skilles histologisk fra [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) med fravær av granulomatøs betennelse og granulomer.

Genetikk og patogenese

Mikroskopisk polyangiitt (MPA), [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) og [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#) er klassifiserte som [ANCA assosierte vaskulitter \(AAV\)](#). Årsaken for å den enkelte pasienten utvikler MPA er

ukjent. MPA og GPA har forskjellig genetisk assosiasjon som tyder på at dette er separate sykdommer som deler flere felles kliniske og patologiske trekk. GWA-studier («[Genome-Wide Association Studies](#)») bekreftet forskjell mellom GPA og MPA som ikke er assosiert til den kliniske fenotypen, men assosiert til antistoff tilknytningen, dvs. om de er anti-PR3-ANCA eller -MPO-ANCA positive. HLA-DQ er assosiert til MPA hos europeiske pasienter, men hos japanske MPA-pasienter kan sees assosiasjon til DRB1 *09:01. PTPN22 genet koder for lymfoide thyrosinfosfatase (Lyp) og har avvik der viser sammenheng mellom

utvikling av både GPA og MPA. Sannsynlig via abnormal CD4 T-celle (Treg) aktivitet som leder til økt humoral aktivitet og forandret nøytrofil funksjon. På den andre siden er HLA-DPB1*0401, PRTN3 (Proteinase 3 Neutrophil Serine Protease), SERPINA1 (Alfa1 antitrypsin: serin protease inhibitor) er assosiert til PR3-ANCA (1-4).

Det finnes dyremodell ved anti-myeloperoksidase ANCA (MPO-ANCA) vaskulitt, der anti-MPO-ANCA kan indusere vaskulitt i forsøksdyr i relativt enkle dyremodeller.

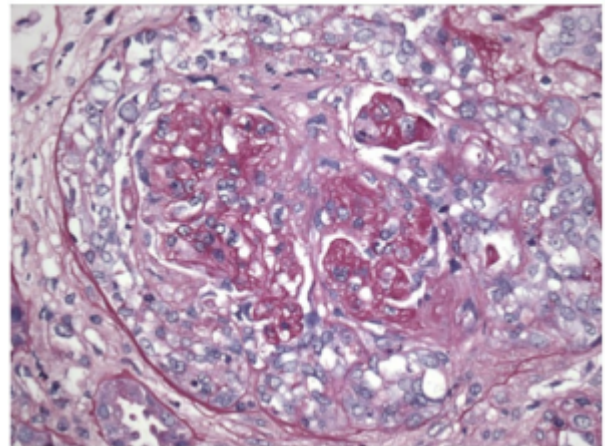
Granulom-dannelse er et av de histologiske trekkene ved GPA og EGPA, men sees ikke ved MPA.

Epidemiologi

Det er en geografisk variasjon i AAV med høyere forekomst av GPA i Nord-Europa og Australia, og en høyere frekvens av MPA i Sør-Europa og i Asia. MPA kan påvirke pasienter i all alder; imidlertid er de fleste av pasientene vanligvis eldre en 50 år. En nylig studie fra Olmsted fylke i delstaten Minnesota viste en alders- og kjønnsjustert årlig forekomst av MPO-AAV hos voksne var 2,0 (95% CI: 1,3-2,6) per 100 000 innbyggere, mens prevalens av MPA var 18,4 (95% CI: 10,1–26,7) per 100 000 (5).

Klassifikasjon og estimering av sykdomsaktivitet og skade

I 2012 på den internasjonale vaskulitt-konsensuskonferansen som ble avholdt i Chapel Hill i delstaten North Carolina («Chapel Hill Consensus Conference» CHCC 2012) og MPA var definert som del av ANCA assosierte [småkars-vaskulitter \(AVV\)](#) (6). Før publisering av 2022 ACR/EULAR klassifikasjonskriterier for ANCA vaskulitter med særskilte klassifikasjonskriterier for [GPA](#), [EGPA](#) og [MPA](#) (35-37) har det ikke vært internasjonalt anerkjente klassifikasjonskriterier for MPA ([Figur 1](#)) (37). Før dette har var klassifikasjonen av bl.a. MPA basert seg på eksklusjon med ed hjelp av flytskjema algoritme anbefalt bl.a. av *European Medicines Agency* (EMA) ([Figur 2](#)) (7)



MPA. [Tan J, Spath F, Malhotra R, Hamadeh Z, Acharya A – Case reports in nephrology \(2014\). CC BY 3.0](#)

[Sykdomsaktivitet](#) ved MPA som ved GPA og EGPA vurderes etter *Birmingham Vasculitis Activity Score* versjon 3. Der er maksimal score på 63 poeng. Ved vedvarende sykdom er det maks. score på 33 poeng. *Komplett remisjon* angis som BVAS =0 med per oral Prednisolon 7,5 mg eller lavere mens *ved-*

varende «sustained» remisjon som BVAS = 0 i 6 måneder eller mer. [Kalkulator for BVAS v3](#) for Iphone og Android telefoner og på [PDF-fil](#). (8, 9).

[Skadeaktivitet](#) vurderes etter Vasculitis Damage Index (VDI) (10). Skåring i VDI er permanent og poeng beholdes, men skaden må ha stått i minimum 3 måneder. VDI kalkulator: [Vasculitis Damage Index \(VDI\)](#).

Figur 1. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. (37).

2022 ACR / EULAR klassifikasjonskriteria for mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Viktige forutsetninger for bruk av klassifikasjonskriteria:

Før man benytter klassifikasjonskriteriene for å klassifisere pasienter med MPA, må diagnosen MPA være stilt og aktuelle differensialdiagnoser utelukket.

Kliniske kriterier:

Fra nese: blodig sekresjon, sår, kruster, tetthet, eller septumdefekt/perforasjon -3

Laboratorium, bildediagnostiske og biopsi kriterier:

Positiv p-ANCA (ved IIF) eller anti-MPO-ANCA antistoffer +6

Fibrose eller Interstitiell lungesykdom ved radiologisk diagnostikk +3

Pauci-immun glomerulonefritt ved nyrebiopsi. +3

Positiv c-ANCA (ved IIF) eller anti-PR3-ANCA antistoffer -1

Eosinofile i perifert blod $\geq 1 \times 10^9/L$ -4

Forutsetningen for å kunne klassifiseres som MPA er å ha poengsum ≥ 5 .

I valideringsdatasett var sensitiviteten 90,8 % og spesifisiteten 94,2 %.

Figur 2. European Medicines Agency (EMA) algoritme ved klassifisering av ANCA-assosiert vaskulitt og polyarteritis nodosa (7).

ACR: American College of Rheumatology; CHCC-2012 : Chapel Hill Consensus Conference 2012; cPAN : classic polyarteritis nodosa; EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt; GPA : granulomatose med polyangiitt; MPA : mikroskopisk polyangiitt. MPO : myeloperoksidase; PR3 : proteinase 3.

Kliniske manifestasjoner

Allmenntilstand, nyrer. MPA kan ha et bredt spekter av kliniske presentasjoner fra sykdom begrenset til [nyreaffeksjon](#) til kritisk [lunge](#) og nyreaffeksjon i form av pulmonorenal syndrom. I de fleste tilfeller begynner imidlertid sykdommen med snikende uspesifikke symptomer, vanligvis prodromologiske konstitusjonelle symptomer som; lav gradig [feber](#), [artralgi](#), vekttap og ubehag som i løpet av få uker eller måneder. Akutt presentasjon manifesterer seg hovedsakelig med [alveolære lungeblødninger](#) («*diffuse alveolar hemorrhage*», DAH) og/eller med raskt progressiv glomerulonefritt (RPGN) eller [nerveaffeksjon](#) i form av mononevritis multipleks.



[Interstitiell lungesykdom](#) med lungefibrose, i tillegg er annen lungeaffeksjoner som bronkiektasi men foreløpig er hyppighet og alvorlighet av dette lite kartlagt i epidemiologiske studier.

[Kutane manifestasjoner](#) (10–60%). Hudbiopsier ved MPA er ikke diagnostiske og viser som regel [leukocytoklastisk vaskulitt](#), med fibrinoid nekrose, nøytrofil infiltrasjon av dermale kar. Hyppigste hudlesjonen er palpabel purpura, deretter hudsår, livedo reticularis, og vaskulittisk urticaria.

[Affeksjon av gastrointestinal systemet](#) ser ut til å være heldigvis sjelden (2-10%) men er assosiert til alvorlige komplikasjoner i form perforasjon og død.

[Nerveaffeksjon](#) er beskrevet hos 20-40% av MPA pasienter. Vanligste affeksjonen er perifer nevropati. Det kan gi både distal symmetrisk nevropati og som oftest, men ikke alltid gir smertefull nevropati. I tillegg kan MPA gi klassisk mononevritis multipleks. Det er uvanlig å få affeksjon av sentralnervesystemet ved MPA. Affeksjon av kraniale nerver er uvanlig og betydelig sjeldnere enn ved [GPA](#).

[Okulære manifestasjoner](#) er sjeldnere ved MPA en [GPA](#). De hyppigste okulære manifestasjonene er episkleritt, skleritt, iridocyklitt og konjunktivitt. Affeksjon av retina er svært sjelden med vaskulitt involvering kar i choroid-membranen, netthinne og konjunktiva.

[ØNH manifestasjoner](#) er betydelig sjeldnere ved MPA sammenlignet med [GPA](#) og [EGPA](#), men de kan forekomme. Dette kan påvirke de øvre luftveiene og indre øre med hørselstap.

[Lungeblødning](#) hos en 74 år gammel kvinne med mikroskopisk polyangiitt. Initialt ledd og muskelsmerter, deretter økende dyspne og akutt innleggelse i intensivhet.
Illustrasjon: [Sourla E, Bagalas V, Tsioulis H, Paspala A, Akritidou S, Pataka A, Fekete K, Kioumis IP, Stanopoulos I, Pitsiou G – Clinics and practice \(2014\). CC BY-NC 3.0.](#)

[Hjertereffeksjon](#) er beskrevet hos 3–18%. Den kan ha forskjellige kliniske former. De vanligste rapporterte hjerte manifestasjonene er [perikard effusjon](#) og kronisk [hertesvikt](#). MPA kan gi vaskulitt av koronare kar med utvikling av [hjerterinfarkt](#), [perikarditt](#), myokarditt og endokarditt.

Laboratoriefunn

Høy senkningsreaksjon (SR) og forhøyet C-reaktiv protein (CPR) med normocytær normokrom [anemi](#) og [trombocytose](#) som gjenspeiler hos aller fleste generalisert [inflammasjonsaktivitet](#). Differensial telling av leukocytter er viktig med tanke på [eosinofili](#) og evt. andre differensialdiagnoser. [Procalcitonin](#) er vanligvis normal ved AAV men kan være moderat forhøyet.

[Nyrefunksjon](#). Det er svært viktig å ta nyrefunksjonsparametere og forsikre seg urinprøve for urinstiks og mikroskopi.

[ANCA screening](#) med testing for PR3- og MPO- ANCA og på Oslo Universitetssykehus går det an å få ANCA test i løpet av få timer hvis kliniske situasjonen krever det og da evt. også anti-GBM hvis kliniske bildet kan være forenlig med [Goodpastures syndrom](#) som er en immunologisk betinget sykdom som skyldes auto-antistoff mot basalmembranen i lunge og nyrevev.

Diagnose

Diagnosen av MPA stilles på mønstergjenkjenning. Der det kliniske sykdomsbilde støttes opp av kliniske funn og samt blodprøve inklusiv [ANCA](#) og eventuelt urin og aktuelle [radiologisk funn](#) (CT lunger/luftveier, CT/MRI bihuler og tinningben). Det foretrekkes at diagnosen blir histologisk verifisert med biopsi fra som oftest nyre, alternativt fra lunge/luftveier. Histologisk påvises vaskulitt og/eller pauci-immun [glomerulonefritt](#). [Kapillaritt](#) med fibrinoid nekrose er det typiske funn i lungene med, i motsetning til de andre to ANCA assoisierte vaskulittene; GPA og EGPA, er ved MPA fravær av granulomatøs betennelse og granulomer.

Differensial diagnoser ved MPA

Annen [ANCA vaskulitt](#) som [EGPA](#) eller [GPA](#). I tillegg [Goodpastures/anti-GBM syndrom](#).

[Vaskulitt-lignende sykdommer](#) inkluderer en rekke tilstander deriblant medikament utløste tilstander, for eksempel. propyltiouracil (11) utløst tilstand. Ulovlige midler inkludert kokain og levamisol som er ofte brukt som tilsetningsstoff til kokain kan gi AAV liknende tilstand.

[Infeksjon](#) (bakterier, sopp), [lymfom](#), [sarkoidose](#), [IgG4 assosiert sykdom \(IgG4-RD\)](#), [Graves sykdom](#).

Embolier. Kolesterolembolier, [antifosfolipid antistoff syndrom](#), atrialt myksom, og bakteriell endokarditt kan gi vaskulitt liknende tilstand.

Behandling

Nærmest alle behandlingsstudier inntil nylig publisert på MPA inkluderer pasienter med GPA og omvendt. Det vises til de franske anbefalingene som ble publisert i 2020 fra den franske vaskulitt foreningen GFEV, *Groupe Français D'étude des Vascularites* ([12](#)), samt nyeste oppdaterte retningslinjer fra American College of Rheumatology (ACR) og Vasculitis Foundation (VF) som ble publisert i august 2021, [2021 ACR/VF Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis](#) ([13](#)). De nyeste Europeiske retningslinjene fra *European League Against Rheumatism* (EULAR). [EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update](#), som ble publisert tidlig i 2024 ([14](#)) og er etter mitt syn de aller beste retningslinjene som er tilgjengelig i dag. Det var også tidlig i 2024 publiserte fra nefrologisk ståsted, [Kidney Disease: Improving Global Outcomes \(KDIGO\) 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody \(ANCA\)-Associated Vasculitis](#) ([38](#)).

Viser nærmere til [behandlingsretningslinjer fra Norsk Revmatologisk forening \(NRF\)](#) oppdatert i 2024.

1. INDUKSJONSBEHANDLING

Ved alvorlig systemisk ny-diagnostisert eller alvorlig residiv av MPA

Første valg ved induksjonsbehandling ved MPA:

A: Glukokortikoid behandling:

Generelt innledes behandlingen med høydose steroid behandling. Som oftest intravenøs [metylprednisolon/Solu-Medrol®](#) 250-1000 mg daglig i 3 dager. Etterfulgt av per oral Prednisolon behandling etter PEXIVAS protokollen ([15](#)) (tabell 2). Dette har også vært tatt opp i de norske retningslinjene i behandling av ANCA assosierte vaskulitter.

Tidligere har det vært vanlig å gi pasienter [plasmaferese](#) som er fortsatt standard behandling ved [Goodpasture syndrom](#). Randomiserte undersøkelser har ikke vist fordel med plasmaferese ved [lungeblødninger](#) ved [ANCA vaskulitt](#). Det er antydning til at plasmaferese kan minske risikoen for nyresvikt hos de som har kreatinin over 300 ved metaanalyse men det øker risikoen for alvorlig infeksjon. ([15-17](#))

Vært er å få med seg av den såkalte «lavdose» PEXIVAS steroid behandling har kun vært testet hos pasienter som har fått enten cyklofosamid eller rituksimab (RTX) som induksjonsbehandling men kun rett over 15% av pasienter i studien fikk RTX, men ikke ved andre former av induksjonsbehandling som; mykofenolat (MMF) eller metotreksat (MTX) er ikke testet.

Tabell 2. Prednisolon nedtrapping etter lavdose PEXIVAS protokoll (15).

Hvis behandlingen innledes med SoluMedrol infusjon IV 250-1000mg IV kan man starte fra uke 1 som anført. Alternativt kan man gå rett til per oral prednisolon og da blir første uken (uke 1) 50 mg/d (<50kg), 60 mg/d (50-75kg) og 75 mg/d (>75kg) og deretter fra uke 2 som anført i skjema.

Uke	<50kg	50-75kg	>75kg
1*-2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6,25	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	Individuell behandling		

B: Avakopan (Tavenos®) er et alternativ ved glukokortikoid behandling:

Avakopan er molekyl som gis i tablettform og binder seg opp til komplement C5a reseptor 1 (C5aR1) og hindrer komplementfaktor C5a å sette seg på og stimulere reseptoren. [ADVOCATE](#) studien inkluderte 331 pasienter med MPA og GPA, og den er inntil nå verdens nest største behandlingsstudie på AAV der den kommer etter PEXIVAS studien med 704 pasienter inkluderte ([32](#)). Hemming av deler av komplementsystemet ser ut til å være paradigmeskifte i behandling av GPA og MPA og kan erstatte glukokortikoid behandlingen, som i stor grad forårsaker økt antall infeksjoner og komplikasjoner hos pasienter med AAV. Pasientene i [ADVOCATE](#) studien ble etter induksjonsbehandling randomiserte til å få enten konvensjonell per oral prednisolon behandling som ble faset ut i etter uke 21 og ble sammenlignet med per oral avacopan 30 mg x2 i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med rituksimab eller cyklofosfamid. De primære endepunkter, remisjon i uke 26, viste ingen statistisk forskjell mellom avakopan (72,3%) og prednison (70,1%), men i uke 52 var signifikant bedre effekt av avakopan (65,7%) sammenlignet med prednison (54,9%). Risikoen for tilbakefall var signifikant større i gruppen som fikk per oral prednison. I tillegg viste studien det oppsiktsvekkende funn, at pasienter med AAV og nyreaffeksjon ved baseline som

ble randomisert til avacopan hadde en signifikant større økning av eGFR sammenlignet med de som fikk prednison, der forskjellen var størst hos pasienter med en baseline eGFR < 20 ml/min /1,73 m² (32) i tillegg har det vært påvist effekt på AVV pasienter som var i dialyse (33), men disse var ekskludert ADVOATE studien (32).

Avacopan var registrert av FDA for bruk i USA fra oktober 2021 og fra 2022 i Norge under navnet Tavenos®. Avakopan behandling er inkludert i de nyeste Europeiske behandlingsretningslinjene ved behandling av GPA og MPA der de kan erstatte per oral glukokortikoid behandlingen (14). Foreløpig er avakopan ikke uten videre tilgjengelig til norske pasienter hverken på H-resept eller §2. Beslutningsforum for nye metoder konkluderte den 28.8.2023 at det ikke var dokumentert at klinisk nytte stod i rimelig forhold til pris sammenlignet med per oral prednisolon behandling som er som kjent svært billig. Avakopan må søkes på individuell basis til medisinsk fagdirektører særskilte grupper som vil profitere på avakopan/Tavenos og glukokortikoidfri behandling. Praktisk sett vil man da gi induksjonsbehandling med IV SoluMedrol behandling i 3 dager og gå over til per oral avokopan.

Avokopan inkluderer bl.a. pasienter med; nyresvikt, diabetes mellitus, overvekt, osteoporose og pasienter med særlig økt infeksjonsrisiko som svært gamle og skrøpelige pasienter. Der avakopan vil sannsynligvis kunne redusere alvorlige komplikasjoner og forhindre langvarige innleggelser.

C: Plasmaferese?

Tidligere har det vært vanlig å gi pasienter med alvorlig nyreaffeksjon og/eller lungeblødninger som følge av AAV [plasmaferese](#) som er fortsatt standard behandling ved [Goodpasture/anti-GBM syndrom](#). PEXIVAS us, er den største ANCA vaskulitt studien som har vært utført med inkluderte 704 pasienter, viste ingen fordel av plasmaferese ved [lungeblødninger](#) hos pasienter med GPA og MPA (15), eller signifikant effekt av plasmaferese ved nyreaffeksjon. Det er antydning til at plasmaferese kan minske risikoen for nyresvikt hos de som har kreatinin over 300 i metaanalyse som innebærer PEXIVAS samt flere mindre og eldre studier som anvender cyklofosamid, men på den andre siden øker plasmaferese risikoen for alvorlig infeksjon (14, 15, 39).

D: Rituximab (RTX) og/eller cyklofosamid (CYC)

D1. Rituksimab (RTX):

Rituksimab er anti-CD20 antistoff behandling med intravenøst rituksimab behandling er per dags dato første valg ved AAV. RTX er kimært mus/humant monoklonalt antistoff, som består av et glykosylert immunglobulin human IgG1 konstant region og variable regioner fra mus. I to randomiserte studier RAVE og RITUXIVAS ble den såkalte «lymfomprotokoll» brukt. Da gis RTX intravenøs ukentlig til sammen i fire uker i doseringen 375mg/m² overflate (17, 18). Fleste bruker den såkalte reumatoid artritt protokoll som består av intravenøs RTX 1.000 mg gitt 2 ganger med 2 ukers intervall. Det har ikke vært utført sammenligningsstudie på disse to protokollene, men en nylig utført metaanalyse presentert på *American Collage of Rheumatology* online kongressen i november 2020 viste ingen forskjell på disse to protokollene (19). [<https://meet.acrconvergence.org/>]

Vanlig prosedyre ved behandling med anti-CD20 antistoff behandling som RTX er å gi premedikasjon 30-60 min før RTX behandling. Den gjenstår i per oral paracetamol 1.000 mg x1, i tillegg histamin H1-reseptorantagonist, enten per oral cetirizin (10mg x1), eller intravenøs deksklorfeniramin 5 mg/ml 1ml IV. I tillegg gis oftest intravenøst metylprednisolon/Solu-Medrol® 125mg.

Det er dokumentasjon for bedre effekt av rituksimab (RTX) en cyklofosfamid/azathioprin (CYC/AXZA) hos PR3-ANCA positive pasienter i RAVE studien men lik effekt ved MPA (17, 20).

Hos pasienter som har ikke kommer i remisjon eller får residiv etter induksjonsbehandling med cyklofosfamid er RTX klart første valg. Generelt er RTX første valg hos pasienter i reproduktiv alder i tillegg hos de som tidligere har hatt malign sykdom.

D2. Cyclofosfamid (Sendoxan®):

Cyclofosfamid (Sendoxan®) er et alkylende cytostatikum. Medikamentet er en sennepsgassanalog om griper inn i G1- og S-fasen i cellesyklusen med å alkylere DNA-kjedene og hemme immunologisk respons. Intravenøs eller per oral cyklofosfamid evt. er et godt kjent behandlingsalternativ for AAV.

Intravenøs cyklofosfamid behandling: De fleste bruker intravenøs cyklofosfamid etter CYCLOPS/EUVAS protokollen (21). Det er generell trend til å bruke intravenøs cyklofosfamid der dette gir lavere kumulativ dosering en ved per oral behandling. Standarddoseringen ved intravenøs behandling er 15 mg/kg med maksimal dosering på 1.200 mg cyklofosfamid per behandlingsrunde og med redusert dosering i henhold til alder (<60 år: 15 mg/kg, 60-70 år: 12,5 mg/kg og >70 år: 10 mg/kg). Det er også redusert dosering mht. alvorlig nyresvikt (definert som kreatinin >300 eller eGFR ≤30) der man reduserer doseringen med 2,5 mg/kg som kommer i tillegg til reduksjon i henhold til alder (<60 år: 12,5 mg/kg, 60-70 år: 10 mg/kg og >70 år: 7,5 mg/kg) (Tabell 3)

Tabell 3. Doseendring av intravenøs cyklofosfamid relatert til alder / nyrefunksjon

Intravenøs cyklofosfamid puls (mg/kg)		
	(Max 1200 mg/puls)	
Alder (år)	Kreatinin ≤ 300(μmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m2)	Kreat. > 300 eGFR: ≤ 30
< 60	15 mg/kg	12,5 mg/kg
60 – 70	12,5 mg/kg	10,0 mg/kg
> 70	10,0 mg/kg	7,5 mg/kg

De første tre doseringene gis med to ukers intervall og neste tre, eller flere, med tre ukers intervall. Uke 0, 2, 4, 7, 10 og 13 og hvis ikke remisjon uke 16, 19 etc.

Ved økt benmargshemming må man vurdere å utsette behandling og evt. redusere doseringen.

Det er viktig med god hydrering og spesial oppmerksomhet ved urinretensjon og å gi behandlingen tidlig om dagen med intravenøs væske behandling.

Antiemetisk behandling anvendes og da oftest intravenøs selektiv 5-HT₃-reseptorantagonist, for eksempel intravenøs ondansetron 8 mg som kan gjentas ved forsinket kvalme.

Ved intravenøs cyclofosfamid behandling gis vanligvis profylaktisk behandling med intravenøs forut og senere to ganger per oral mesna (Uromitexan®) som reduserer dannelsen av akrolein i urinen og minsker risiko for bivirkning fra urinveier som gis forut og to ganger etterpå. Generelt gir man 20% (0,2 x cyclofosfamid doseringen i mg) intravenøst forut og 40% (0,4 x cyclofosfamid doseringen i mg) gjentatt to ganger.

For eksempel pasienten som får 900 mg cyclofosfamid får 0,2 x 900 = 180 mg IV Uromitexan® og 0,4 x 900 = 360 mg ≈ 400 mg per oral. Det finnes 400 mg og 600 mg Uromitexan® tabletter som har delstrik.

Per oral cyclofosfamid behandling: Valg av per oral cyclofosfamid behandling kan vurderes og vanlig doseringen er 2 mg/kg gitt tidlig om dagen i en dosering. Sendoxan tabletter er på 50 mg og uten delestrek.

Det er liknende dosereduksjon i henhold til alder og nyresvikt som ved intravenøs behandling (Tabell 4)

Tabell 4. Doseendring av per oral cyclofosfamid relatert til alder / nyrefunksjon

Daglig per oral cyclofosfamid (mg/kg)		
	(Max 200 mg/dag)	
Alder (år)	Kreatinin ≤ 300(μmol/L) eller	Kreat. > 300
	eGFR > 30 (ml/min/1,73m ²)	eGFR: ≤ 30
< 60	2,0 mg/kg	1,5 mg/kg
60 – 70	1,5 mg/kg	1,25 mg/kg
> 70	1,25 mg/kg	1,0 mg/kg

E: Tredje valg ved induksjonsbehandling ved GPA:

Kan vurderes anvendt hos mindre syke GPA pasienter.

E1 Mykofenolat mofetil (MMF): Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall. Det er tabletter på 500 mg og kapsler på 250 mg i tillegg finnes MMF i mikstur. Alternativt til MMF er mykofenolsyre/Myfortic (MPA) der doseringen er 360 mg x2 eller 750mg x2. MMA kan ha noe mindre gastrointestinal bivirkninger en MMF men virkningsmekanismen er lik.

Generelt vil man ikke anvende MMF som induksjonsbehandling hos de sykeste pasientene. Som induksjonsbehandling hos de AAV pasienter med mindre alvorlig sykdom kommer MMF brukbart ut i hvert fall sammenlignet med cyclofosfamid i en nylig publisert randomisert studie (22). MMF var initialt ikke statistisk dårligere en cyclofosfamid, men induksjonsbehandling med MMF resulterte høyere andel tilbakefall

spesielt hos PR3-ANCA positive AAV pasienter. Som vedlikeholdsbehandling kommer MMF dårligere ut i en randomisert «head-to-head» studie mot azathioprin (23). Hos MPA pasienter medILD kan og lavgradig nefritt kan MMF være et valg.

E2 Metotreksat (MTX): MTX p.o. eller s.c. i ukentlig dosering er medikament som brukes i et stort omfang innen revmatologien noe alle revmatologer er og bør være kjent med. Generelt er MTX s.c. er å foretrekke, der det gir mer stabil blodverdi. Vanlig dosering er opp mot ca. 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg) og ofte trapper man gradvis opp mot måldosering over noen uker. Det har vært tradisjon i Europa å gi samtidig folsyre tilskudd for å redusere bivirkninger ofte 1 mg Folsyre daglig.

En Europeisk studie sammenlignede mindre syke pasienter med AAV uten nyresvikt (kreatinin < 150 µmol/L) behandling med MTX og cyklofosamid (CYC). Resultater var at det gikk noe lengre tid å komme i remisjon med MTX og til tross antall av de som kom i remisjon var ikke signifikant dårligere en CYC var det stor forskjell på hyppighet av tilbakefall mellom de to induksjonsbehandlingene. Der var nesten 70% som fikk tilbakefall av de som fikk MTX vs. 47% av de som fikk CYC som induksjonsbehandling etter 18 måneder (24).

Per dags dato kan man vurderer man MTX og evt. MMF som induksjonsbehandling sammen med steroid behandling ved mindre alvorlig form av AAV.

2. VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Det er foreløpig ikke helt klart hvor lenge vedlikeholdsbehandlingen ved MPA skal vare og sannsynligvis og der må gjøres individuell evaluering. Vedlikeholdsbehandlingen bør i hvert fall vare i minst 2 år, men betydelig del av pasientene trenger behandling adskillig lengre opp til 4-5 år og i noen ganger muligvis enda lengre. Det er foreløpig ikke noe entydig svar på dette. Det er balanse mellom residivfare og bivirkninger av langvarig immunsuppresjon og individuell risiko for det. Den franske REMAIN studie viste at 4 års vedlikeholdsbehandling var bedre en 2 års. Der fikk nærmere tre ganger flere tilbakefall av de som fikk vedlikeholdsbehandling i 2 år versus de som fikk det i 4 år (63% mot 22%, $p < 0,0001$) (25).

De som får induksjonsbehandling med rituksimab (RTX) med god toleranse. Der vil man fortsette med RTX hver 6. måned. Det er påvist at IV RTX er betydelig bedre får å forhindre tilbakefall en konvensjonell azathioprin (AZA) behandling. En tidligere undersøkelser har vist at AZA er overlegen mykofenolat mofetil (MMF) når det gjelder å hindre tilbakefall ved GPA (23), men MMF kan vurderes hvis intoleranse for AZA. Det er forskjellige tradisjoner mellom land i henhold til vedlikeholdsbehandling med lavdose steroider. I flere land i Europa har man brukt lavdose Prednisolon dvs. dosering rundt 5 mg/d over noe lengre tid. Det foregår studier for å se på dette i henhold til bivirkninger og fare for tilbakefall. En amerikansk studie ser på dette kalles TAPIR studien “*The Assessment of Prednisone in Remission Trial*” og resultatene ventes innen 1-2 år (NCT01933724). I tillegg foregår den franske MAINEPSAN studien “*Evaluate the Remission MAINTenance Using Extended Administration of Prednisone in Systemic Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis*” (NCT03290456) som går ut på det samme der resultatene forventes 2024-2025.

A: Rituximab (RTX): Forutsatt at man har igangsatt induksjon med RTX med god toleranse vil man som oftest fortsette med den behandlingen som vedlikeholdsbehandling. Sammenlignet med vedlikeholdsbehandling kommer RTX bedre ut når det gjelder risiko for tilbakefall. Det er tre publiserte studier fra GFEV, den franske vaskulitt foreningen. Alle studiene anvender RTX 500 mg hver 6. måned i fast dosering (25-28). Endelig data fra RITAZAREM studie bruker betydelig høyere dosering på 1000 mg hver 4. måned er foreløpig ikke blitt publisert men har vært presentert og viser betydelig forskjell til fordel av RTX sammenlignet med AZA. Kun første del av RITAZEREM studien er foreløpig publisert (29) men resultatene har vært presentert og kjent.

Vedr. vedlikeholdsbehandling velger anbefaler både Norsk revmatologisk forening (NRF) og andre inklusiv den franske GFEV å anvende RTX 500 mg hver 6. måned som vedlikeholdsbehandling. Hvis det ikke er toleranse for RTX vil man i neste omgang vurdere å bruke AZA og deretter metotreksat forut mykofenolat mofetil som er eventuelt tredje valg og per oral leflunomid som evt. fjerde valg.

B: Azathioprin (AZA) – Imurel® doseres oftest rundt 2 mg/kg i en enkel dosering. Imurel finnes i 50 mg og 25 tabletter og det går ikke å dele dem. Man anbefaler å ta *tiopurin methyltransferase (TPMT) genotype* forut behandling. De fleste (rundt 90 %) har TPMT*1/*1 (wild-type) genotype med normal TPMT enzym aktivitet og kan få vanlig dosering, 2,0-2,5 mg/kg per dag en gang på dagen. Pasienter som er heterozygote med TPMT*1 og noen av de over 20 TPMT polymorfismene, som oftest er *2, *3A, *3B, *3C, og *4, har redusert TPMT enzym aktivitet og må få redusert, oftest halvert dosering og følges grundig hvis oppstart. De som ikke har TPMT*1genotypen og enten homozyg og/eller heterozygot for en av de allelene bør ikke få azathioprin i hele tatt pga. økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Dette utgjør få pasienter (>1%). Viser til [Avdeling for farmakologi. Oslo universitetssykehus.](#)

Verdi av *6-tioguaninnukleotide (6-TGN)* og *metyl-merkaptopurin (me-MP)* måles i heparinisert fullblod, tilsier om effekt av AZA behandlingen. Terapeutisk område er: 6-TGN 3,5–5,0 µmol/L og me-MP <50 µmol/L når brukes i transplantasjonsmedisin. Dette kan anvendes i kontroll med blodprøve. (Se <https://anx.no/6tgn/>)

Infeksjonskomplikasjoner:

Dette er et relativt stort problem ved immunsuppressiv behandling av GPA og bør behandles aggressivt. Ved langvarig immunsuppresjon anbefales profylaktisk behandling for *Pneumocystis jiroveci pneumoni* (PJP). Det finnes forskjellige alternativer for forebyggende behandling. Ofte brukes per oral Bactrim (SMZ-TMP) (400 mg sulfamethoxazol og 80 mg trimetoprim) daglig. Alternativt er Dapsone 50-100 mg/d, det tredje alternativet er pentamidin inhalasjon enten en gang i måneden (300 mg) eller hver annen hver uke (150 mg). Det er sjelden alvorlige bivirkninger med inhalasjonsbehandling. Men den kan ofte gi hoste, bronkospasme, samt og smaksforandringer og uvelfølelse.

Det er økt risiko for PJP når pasienten tidligere har hatt PJP, økt alder over 65 år, påvist lungesykdom eller omfattende lungeaffeksjon av AAV, ved høy glukokortikoid dosering særlig ved Prednisolon over 20 mg/d

og også hos pasienter med redusert CD4+ T-lymfocyt-tall særlig hos de som ligger under 200×10^6 celler/liter. Flere risikofaktorer styrker behandlingsindikasjonen ytterligere.

Hypogammaglobulinemi kan sees ved AAV og det er definert flere risikofaktorer bl.a. lav IgG forut start og syklofosamid behandling før eller med rituksimab behandling. Det er assosiasjon mellom dose og lengde av RTX behandling og hypogammaglobulinemi. Det anbefales at man kontrollerer gammaglobulinkonsentrasjon ved oppfølging. Moderat hypogammaglobulinemi er ofte definert hos de som har IgG 3,0 – 4,9 g/L og alvorlig de som har IgG < 3,0 g/L. Hvis det foreligger i tillegg økt infeksjonsrisiko er det klar indikasjon for substitusjonsbehandling med sc. eller iv. gammaglobulin substitusjon.

Prognose

Ubehandlet MPA gir en pasientoverlevelse på mindre enn 20% etter 5 år (34). Selv om risikoen for tilbakefall er lavere for MPA sammenlignet med GPA, er pasientens overlevelse lavere for MPA enn for GPA og EGPA.

Anbefalt litteratur

- [Kronbichler, A., et al. \(2024\). "Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis." *Lancet* 403\(10427\): 683-698.](#)
- [Trivioli, G., et al. \(2022\). "Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management." *Nat Rev Rheumatol* 18\(10\): 559-574](#)
- [Kitching AR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6\(1\):71.](#)
- [Wallace ZS, Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2020;368:m421.](#)
- Bokkapittel: Sinico RA, et al. Microscopic Polyangiitis. In: Sinico RA, Guillevin L, editors. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 131-44

Referanser

1. Lyons PA. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367:214-23.
2. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 2019;10(1):5120.
3. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016.

4. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2457-68.
5. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2017;69(12):2338-50.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
7. [Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66\(2\):222-7.](#)
8. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-8.
9. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32.
10. Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371 – 80.
11. Lillejordet E, Rashid HU, Evang JA, Taraldsrud E, Gunnarsson R. A woman in her forties with influenza symptoms and swollen arm. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019;139(1).
12. [Terrier B, Charles P, Aumaitre O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse medicale \(Paris, France : 1983\).* 2020;49\(3\):104031.](#)
13. [Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73\(8\):1366-83.](#)
14. [Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83\(1\):30-47.](#)
15. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
16. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;68(6):1467-76.
17. Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221 – 32.

18. Jones R, Tervaert J, Hauser T, Luqmani R, Morgan M, Peh C, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211 – 20.
19. Benard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Pagnoux C, Charles P, et al. Comparison of Two Rituximab Regimens for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-analysis [abstract]. *American College of Rheumatology Convergence 2020; 2020; Virtual. Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). *Arthritis Rheumatol.*; 2020.
20. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-9.
21. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
22. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.
23. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381-8.
24. De Groot K, Rasmussen N, Bacon P, Tervaert J, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461 – 9.
25. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
27. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1150-6.
28. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-9.
29. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljanyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020.
30. Jayne D, R. W., et al. (2017). "Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis." *J Am Soc Nephrol* 28(9): 2756-2767.
31. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Anti-

- body-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-71.
32. [Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *The New England journal of medicine.* 2021;384\(7\):599](#)
 33. [Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8\(4\):860-70.](#)
 34. [Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, Roglieri J, Santoriello D. Avacopan in Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Requiring Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023;8\(8\):1687-91.](#)
 35. [Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81\(3\):315-20.](#)
 36. [Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81\(3\):309-14.](#)
 37. [Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81\(3\):321-6.](#)
 38. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes, A. V. W. G. \(2024\). "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody \(ANCA\)-Associated Vasculitis." *Kidney Int* **105**\(3S\): S71-S116.](#)
 39. [Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2022;376:e064604.](#)

98.

MOYAMOYA (REV 036)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Moyamoya

Hodepine og symptomer på TIA, hjerneslag, hjerneblødning, epilepsi hos barn og unge voksne
Typiske funn ved MR- eller CT angiografi av intracerebrale kar

[Læringsmål REV 036](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

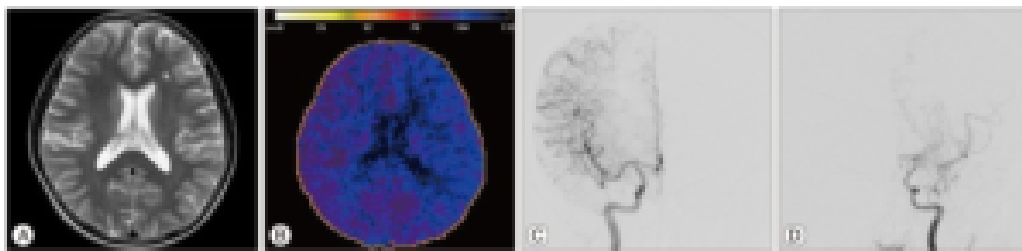
Diagnosekoder ICD-10: I67.5

Definisjon

Moyamoya er en vaskulær sykdom i hjernen der progredierende forsnevninger medfører et karakteristisk kollateralkretsløp. Sykdommen er non-inflammatorisk og *ikke* en [vaskulitt](#). Moyamoya er japansk for “diffus og tåkete (røyksky)” og beskriver hjerneforandringene av kollateraler som en “sky av røyk” påvist ved angiografi.

[Moyamoya sykdom](#) er en sjelden, progredierende isolert kronisk, vanligvis bilateral vaskulopati av ukjent årsak som kan ramme barn og unge personer. Typiske er progressiv avsmalning av den distale delen av a. carotis interna intrakranielt og circulus Willisi, noe som kan forårsake slag i form av [hjerneinfarkt](#) eller blødninger ([Zhang X, 2022](#)).

[Moyamoya syndrom](#) omfatter samme fenomener som Moyamoya sykdom, men utvikles på bakgrunn av nevrologiske eller andre tilstander ([Scott RM, 2009](#); [Hetza J, 2014](#)).



Moyamoya hos 9 år gammelt jente med Downs syndrom. To år med residiverende oppkast. A) MR av hjerne viser infarkt på venstre side. B) Redusert perfusjon i ve. a. cerebri media. C+D) Nær okklusjon distalt i ve. a. carotis interna med multiple kollateraler, typisk for Moyamoya. Illustrasjon: [Phi JH, Wang KC, Lee JY, Kim SK – Journal of Korean Neurosurgical Society \(2015\). CC BY-NC 3.0](#)

Historie

Moyamoya ble først beskrevet i Japansk litteratur i 1957 (Takeuchi K, 1957). Suzuki og Takaku ([Suzuki J, 1969](#)) var de første som bruke betegnelsen “moyamoya sykdom” i 1969 ([Hetza J, 2014](#)).

Epidemiologi

Diagnosen kan mistenkes ved [slag](#) (infarkt eller blødning) hos barn og unge voksne. Moyamoya er årsak til slag hos barn i 6-8% av tilfellene ([Lee S, 2017](#)). To aldersgrupper er mest utsatt: barn mellom 5 og 9 år og voksne 45 til 49 års alder. Økt forekomst blant jenter og yngre kvinner. Moyamoya forekommer ikke bare blant asiater, men også på de andre kontinentene. Insidens i Øst-Asia er estimert til 0,54-2,3/100.000/år, mens den er ca. 10 ganger sjeldnere i USA (0,05-0,09/100.000/år og i Danmark (0,047/100.000) ([Fric R, 2022](#); [Birkeland P, 2018](#)).

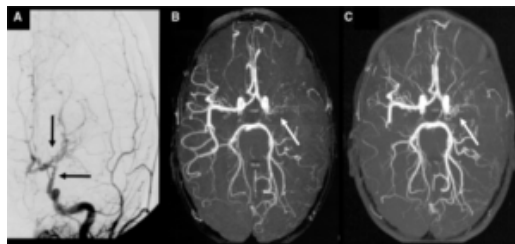
Patogenese

Moyamoya forårsakes av progredierende stenoser i den intrakranial delen av arteria carotis interna, proksimale deler av a. cerebri anterior, arteria cerebri media og sjeldnere i arterier i bakre skallegrup. Den langsomme sykdomsutviklingen med progressiv bilateral stenose eller okklusjoner i arterier resulterer i et uttalt kollateralt nettverk. Slike kollateraler kan rupturere og blø. [Iskemi](#) ses oftest blant barn (ofte 10-14 års alder), mens hjerneblødning er oftere hos voksne (ofte 40-49 års alder). Den utløsende årsaken er ukjent, men genetiske anlegg er av betydning hos ca. 10% ([Ibrahimi DM, 2010](#)).

Genetiske tilstander: Økt forekomst ved sigdcelle [anemi](#), Downs syndrom, neurofibromatose type 1. [Marfans syndrom](#) og Downs syndrom. Genetiske studier indikerer at genet som koder for RNF213, også kjent som mysterin, er et disponerende gen, men med lav penetrans. Molekylær-studier har avdekket at RNF213 er et antimikrobielt nøkkel-protein med viktige funksjoner i immunsystemet. Funnene kan peke på at sykdommen skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon og infeksjon ([Asselmann C, 2022](#)).

Andre årsaker: Infeksjoner (tuberøs meningitt, leptospirose), strålebehandling mot hode og hals, tumor i skallebasis, aterosklerose med stenoser ved skallebasis, [cerebral vaskulitt](#). [Hetza J, 2013](#)).

Symptomer



Moyamoya hos 3 år gammel gutt med hjerneslag. Akutt (A-B), etter tre år ses utvikling av kollateraler/Moyamoya (C, pil). Illustrasjon: [Braun KP, 2008. CC BY NC 2.0](#)

- Migrene-lignende hodepine.
- Symptomer på [nevrologisk sykdom](#) hos unge personer er typisk ([Ibrahimi DM, 2010](#)):
 - [TIA, hjerneslag](#)
 - [Epileptiske kramper](#)
 - Hjerneblødning (i kollateralkar)
 - Koreiforme bevegelser .

Undersøkelser

Sykehistorien etterspør aktuelle tegn på sykdom i hjernen, spesielt migrenelignende hodepine, TIA og hjerneinfarkt (vennligst se symptomer ovenfor) og kartlegging av aktuelle risikofaktorer, inklusiv for blodpropper.

Klinisk undersøkelse omfatter en grundig nevrologisk vurdering.

Blodprøver viser vanligvis ikke spesielle utslag. Tester for å utelukke blodsykdommer og økt risiko for tromboemboli, inkludert [antinukleære antistoff \(ANA\)](#) og [antifosfolipid antistoff](#), kan være aktuelt.

Bildedagnostikk med MR- eller CT-angiografi er avgjørende for diagnosen. MR foretrekkes som innledende undersøkelse med tanke på slag, fordi den er non-invasiv og har høy sensitivitet. Supplerende MR-angiografi MRA er viktig fordi den gir informasjon om de cerebrale arteriene og graden av stenoser.

Konvensjonell cerebral angiografi er invasiv og gjøres bare der MR-angiografi ikke er mulig eller ikke gir sikkert resultat. Imidlertid har undersøkelsen den høyeste spesifisiteten.

Bildediagnostikken kan påvise typisk trange områder i arterier til hjernen, ofte i distale arteria carotis interna og proksimale del av circulosus arteriosus ("Willis' arterielle sirkel") samtidig med med en uttalt sky av kollateral-arterier. Ultralyd med transkraniel Doppler – undersøkelse kan også påvise patologisk sirkulasjon og kan brukes i oppfølgingen ([Ruparelyia C, 2023](#)).

Diagnose

Diagnosen moyamoya kan være vanskelig i tidlige stadier, fordi symptomene på iskemi kan være transistente og vanskelig å tolke, spesielt hos små barn. Tidlig diagnose og behandling er imidlertid avgjørende for å redusere risikoen for hjerneslag og andre komplikasjoner.

Angiografi. Diagnosen stilles ved angiografi. MR-angiografi er den mest brukte metoden og gir ofte avgjørende informasjon. Typiske funn er stenoser i arterier til hjernen, spesielt i de distale delene av arteria carotis interna og proksimale deler av circulosus arteriosus ("Willis' sirkel").

Kollateraler/røyksky. Et omfattende nettverk av små blodårer (kollateraler) dannes som en kompensasjon for de trange arteriene. Disse kollateralene gir ofte et karakteristisk "røyksky"-utseende på angiografibildene.

Gradering av sykdommen kan gjøres etter Suzukis angiografiske klassifisering fra 1969 som beskriver alvorlighetsgraden av stenoser og kollateralutvikling ([Suzuki J, 1969](#)). Transkraniel Doppler kan påvise patologisk sirkulasjon og kan brukes i oppfølgingen ([Ruparelyia C, 2023](#)).

Differensialdiagnoser

- [Antifosfolipidsyndrom](#) (APLS) med lupus antikoagulant, a-kardiolipin og beta2GP),

- [Aneurismer](#) eller disseksjoner intrakranielt
- [Aterosklerose](#)
- [Blodsykdom](#) ([sigdcelle anemi](#), beta-talassemi, Fanconi anemi, hereditær sfærocytose, homocystinuri og homocystinuriemi, faktor XII mangel, essensiell trombocytose)
- Coarctation av aorta
- [Fibromuskulær dysplasi](#)
- [Graves sykdom](#)
- [Infeksjoner](#) (meningitt, virale/bakterielle: propionibacterium acnes, leptospirose, [HIV](#))
- Kraniofaryngiom (pediatrisk)
- [Metabolsk sykdom](#) (glykogenose type 1, hyper-fosfatasi, primær oxalose).
- Nevrokutane sykdommer: (nevrofibromatose 1, tuberøs sklerose, Sturge-Weber, phakomatosis pigmentovaskularis IIIb, kavernøs malformasjon).
- Postinfeksiøs vaskulopati
- [Sarkoidose](#)
- [Sinus cavernosus trombose \(sinusvenetrombose\)](#)
- [SLE](#)
- [Sneddon syndrom](#)
- Vasospasme etter subaraknoidal blødning eller stråling av hjernen.
- Williams syndrom (genetisk med blant annet neurologiske symptomer)

Behandling av Moyamoya

Målet med behandlingen av moyamoya er å forbedre blodsirkulasjonen i hjernen og forhindre komplikasjoner som hjerneslag og hjerneblødninger. Behandlingen kan være både medisinsk og kirurgisk.

Medikamenter. Akutte tiltak ved hjerneslag eller intrakranial blødning følger standard prosedyrer for disse tilstandene. Kalsiumblokkere kan brukes for å redusere hodepine og risikoen for iskemiske hendelser. Acetylsalisylsyre (Albyl-E) kan være aktuelt for å forebygge iskemisk hjerneslag, men påvirker ikke sykdommens progresjon ([Smith JL, 2009](#); [Scott RM, 2009](#)). Generelt er effekten av medikamentell behandling ved moyamoya usikker ([Porrás JL, 2018](#)).

Revaskularisering. Kirurgisk behandling er den mest effektive metoden for å øke cerebral perfusjon og hindre sekundære slag og intracerebrale blødninger. Hvert enkelt tilfelle vurderes individuelt for å avgjøre om endovaskulær behandling (behandling innenfra blodårene) eller direkte revaskularisering (åpen kirurgi) er den beste løsningen ([Zhang X, 2022](#)).

Prognose

Prognosen for moyamoya varierer. Noen pasienter blir helt friske etter behandling, mens andre kan oppleve nye neurologiske utfall over tid, til tross for behandling ([Scott RM, 2009](#)).

Litteratur

[Ruparelyia C, 2023](#)

[Zhang X, 2022](#)

[Vidar Rao, 2014 \(Et norsk kasus\)](#)

[Zhang L, 2015 \(operasjonsmuligheter\)](#)

[Fujimora M, 2015](#)

[Scott RM, 2009](#)

99.

PANNIKULITT (REV 038)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på pannikulitt

Smertefulle eller ømme, ofte rød-fiolette (inflammerte) knuter i fettvev.

Ulcerasjoner er uvanlig

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[Diagnosekoder ICD-10: M79.3](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#).

Definisjon

Pannikulitt er en inflammatorisk reaksjon i fettvevet under huden som medfører nekrose i subkutant. Tilstanden kan være uten underliggende årsak (*primær* pannikulitt) eller forårsaket av andre sykdommer (*sekundær* pannikulitt), inkludert [SLE](#) (lupus profundus) ([Rangel LK, 2020](#)). [Erythema nodosum](#) er den vanligste formen for pannikulitt ([Blake T, 2014](#)), enten den er idiopatisk eller assosiert med [sarkoidose](#), [Yersinia](#), [Tbc](#), [inflammatorisk tarmsykdom](#) eller [pankreatitt](#). Mesenterial pannikulitt er en sjeldnere type som har uspesifikke abdominale symptomer og uklar etiologi ([Alsuhaimi MA, 2021](#); [Buragina G, 2019](#); [Lindland ES, 2003](#)) (vennligst les mer nedenfor).



Pannikulitt (ved pankreas-cancer) hos en 84 år gammel mann som presenterte seg med epigastrie-smerter, vekttap, polyartritt og subkutane knuter (pannikulitt). Illustrasjon: [Chee C – Journal of medical case reports \(2009\)](#). CC BY 3.0

Symptomer

Smertefulle, dype knuter i fettvevet er et typisk symptom på pannikulitt. Histologisk kan pannikulitt deles inn i forskjellige undertyper med delvis har ulike symptomer:

Lobulær pannikulitt

Vanligste type pannikulitt hos barn ([Moulonguet I, 2021](#)).

- Alfa-1 antitrypsin mangel
- Cytotagisk pannikulitt (Obs! T-celle [lymfom](#))
- [Eosinofil](#) pannikulitt (etter insektsstikk)
- Kalsifiserende pannikulitt
- [Kortikosteroid](#) utløst
- Kuldeindusert (Popsicle /is pannikulitt, oftest hos små barn som har spist is på pinne)
- [Lipodystrofi](#)
- [Pankreas-pannikulitt](#): fettnekrose, klinisk og biokjemisk affeksjon av pankreas
- Selvpåførte skader i fettvev
- Skleroserende pannikulitt: oftest på grunn av kronisk venes insuffisiens i underekstremitetene, (“inverted wine bottle”)
- Subkutan granulomatose (Rothman-Makais syndrom)
- [Systemisk bindevevssykdom](#)
- Traume

- Weber Christians sykdom: Residiverende lobulær pannikulitt med fettnekrose

Septal pannikulitt

- Blandet pannikulitt
- [Erythema nodosum](#) (Miescher mikrogranulomer)
- Lupus pannikulitt
 - Hos 3 % av [SLE](#) pasienter
 - Ansikt, hodebunn, øvre thoraks, glutealt
- Villanovas sykdom

Pannikulitt med vaskulitt

- Erythema induratum
 - Legger, fortykket hud, erythro-cyanose
 - Sjekk alfa-1 antitrypsin-mangel
- [Leukocytoklastisk](#)
- [Polyarteritis Nodosa \(PAN\)](#)

Mesenterial pannikulitt

Mesenterial pannikulitt er en sjelden kronisk inflammatorisk tilstand som involverer mesenterium, sjeldnere omentum og mesocolon. Etiologien er uklar, men mesenterial pannikulitt er assosiert med tilstander som abdominal kirurgi, mesenterial iskemi, traume, fedme, cancer og abdominale inflammatoriske sykdommer. Symptomene er abdominale smerter, obstipasjon, diare og dyspepsi ([Buragina G, 2019](#)).

Undersøkelser

Utredningen av pannikulitt inkluderer sykehistorie, klinisk undersøkelse, laboratorieprøver, bildediagnostikk og vevsprøve.

Sykehistorien kartlegger hvordan symptomene begynte og den senere utviklingen. En etterspør også symptomer på mulig bakenforliggende sykdom og om allmennsymptomer som ny nattesvette, feber og utmatelse foreligger.

Klinisk undersøkelse omfatter vurdering av hud og underhud og om det er tegn på annen samtidig relatert sykdom.

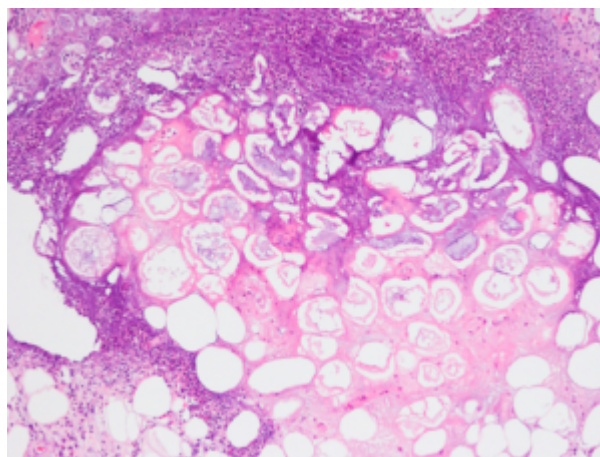
Laboratorieprøver. Blodprøver kan vise forhøyet CRP og senkningsreaksjon (SR) når betennelser foreligger. Andre prøver kan tas for nærmere kartlegging: CRP, SR, Hb, hvite blodlegemer med differensialtelling, blodplater, elektrolytter, lever-, nyre og stoffskifte/thyreoidea-funksjonsprøver. Pankreas-amylase

eller lipase (bukspyttkjertel) og muskelenzym (CK). Ved klinisk mistanke tas halsprøve på streptokokker, IGRA-test ved mulig tuberkulose og røntgen eller CT thoraks for [sarkoidose](#) / tbc -tegn. Pankreas-lipase / amylase og α 1-anti-trypsin. ANA ved tegn til systemisk lupus (SLE).

Bilddiagnostikk gjøres avhengig av tegn til eventuellbakenforliggende tilstand. CT av lunger (CT thoraks) ved mistanke om sarkoidose og CT eller MR av mageområdet ved symptomer derfra kan være aktuelt. Utbredelse av betennelse under huden kan også vurderes med ultralydundersøkelse. [PET/CT](#) kan, om nødvendig, gjøres for å vise utbredelsen av betennelse i kroppen.

Vevsprøve

Biopsi er ikke nødvendig ved typisk erythema nodosum, men kan være nyttig i andre tilfeller. Ev. biopsi må omfatte subcutis. Histologisk bilde viser pannikulitt med karakteristisk nekrose i fettvev. Histologien kan si noe om sykdomsstadiet: Neutrofile leukocytter ses tidlig, etterfulgt av makrofag infiltrasjon og granulom-dannelse. Fibrose indikerer sent stadium. Vevsprøve er også nødvendig hvis en skal dele inn i septal- eller lobulær form eller vurdere om arterier eller vener er involvert.



Pannikulitt med inflammasjon i fettvev ved pankreatitt. Illustrasjon: [Bednarek A, Bartoszak L, Samborski W – Postępy dermatologii i alergologii \(2015\). CC-BY-NC-SA 4.0.](#)

Behandling

Behandlingen av pannikulitt avhenger av den underliggende årsaken. Symptomatisk kan [NSAIDs](#) eller [Kortikosteroider](#) være aktuelle. For residiverende eller alvorlige tilfeller kan [DMARDs](#) (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler) være nødvendig.

Litteratur

[Sulbaran M, 2023](#) (mesenterial pannikulitt)

[Moulonguet I, 2021](#) (pannikulitt hos barn)

[Velasco ML, 2018](#) (histologi)

[Yang SS, 2015](#) (pankreas pannikulitt)

100.

PERIAORTITT OG INFLAMMATORISK AORTAANEURISME (REV 036, REV 038)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 036](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

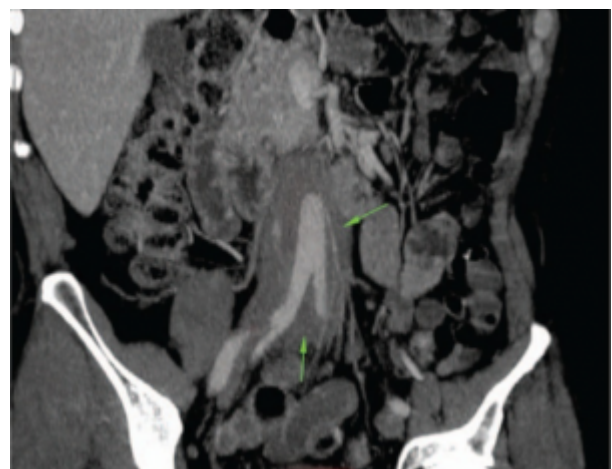
[REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: [I77.9](#) (uspesifisert). [I71.9](#) Aortaaneurisme uspesifisert

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Kronisk periaortitt er et spektrum av sykdommer som kjennetegnes ved fibro-inflammatorisk sykdom, oftest i abdominal aorta og arteria iliaca. Menn i 5-6 dekad angripes oftest. Inflammasjonen omgir karveggen til forskjell fra vaskulitt som utgår fra karveggen. Histologisk kan en finne inflammasjon i adventitia, men ikke i media eller intima. Periaortitt er trolig beslektet med idiopatisk [retroperitoneal fibrose](#), peri-aneurismalt og inflammatorisk abdominalt [aortaaneurisme](#) (IAAA). I noen tilfeller kan [IgG4 relatert sykdom](#) påvises histologisk ([Ishida M, 2014](#)). Kronisk periaortitt kan inndeles i aneurisme og non-aneurisme former ([Koster MJ, 2022](#)).



Periaortitt og retroperitoneal fibrose ved [IgG4 relatert sykdom](#). Illustrasjon: [Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH – Medicine \(2016\). CC BY 4.0](#)

Forekomst

Tilstanden er relativt sjelden og vanligst opptrer hos middelaldrende/eldre med gjennomsnittlig diagnosealder 62 år, oftest blant menn (82%). I Olmsted County, Minnesota i USA er det funnet en insidens på 0.87 og en prevalens på 8.98 per 100.000 personer ([Koster MJ, 2022](#)).

Sykdomsårsak

De fleste tilfellene av kronisk periaortitt er trolig idiopatiske (uten kjent årsak). Andre er betinget i [IgG4 relatert sykdom](#). Slike kan være kombinert med [retroperitoneal fibrose](#), sjeldnere [perikarditt](#) eller [pleuritt](#) ([Ishida M, 2014](#)). Noen er relatert til bakenforliggende [malign sykdom](#).

Symptomer

Symptomene kommer snikende med rygg- og mage/bekken/flanke-smerter ([Koster MJ, 2022](#))m ofte ledsaget av [fatigue](#), appetittløshet, vekttap, [feber](#), diffuse [myalgier](#) og [artralgi](#). Ved periaortitt angripes thoracal-aorta hos 43 %.

[Inflammatorisk Abdominal Aortaaneurisme \(IAAA\)](#). Av de ulike typene av kronisk periaortitt kan IAAA/ isolert [aortaaneurisme](#) gi differensialdiagnostiske problemer vis a vis [temporalis arteritt](#). IAAA kjennetegnes av periaortitt av aorta abdominalis og a. iliaca communis.

Undersøkelser

[Anamnese](#) etterspør symptomer (se ovenfor) og eventuelle tegn på bakenforliggende sykdom.

[Klinisk](#) undersøkes mageområdet, puls i armer og føtter og blodtrykk som del av en generell vurdering.

[Blodprøver](#) viser ofte lett forhøyede betennelsesprøver (CRP, SR) og IgG4 kan være forhøyet. Nyre-funksjonsprøver (kreatinin, GFR) kan slå ut (høy kreatinin, lav GFR) dersom nyrene er angrepet, ofte ved at avløpet for urin er hindret.

[Bildedagnostikk](#) påviser sykdommen ved CT- MR eller [PET/CT](#) –undersøkelser av mage- og bryst områdene. Også ultralyd-undersøkelse kan være nyttig, blant annet ved obstruktiv uretersykdom og hydronefroser ([Nawata T, 2022](#)).

[Biopsi](#) kan vise en kombinasjon av fibrose og inflammasjon. Imidlertid er periaortitt ofte lokalisert slik at takning av vevsprøve er for risikabelt.

Diagnose

Fibroinflammasjonen omgir karene og fremstår mer kompakte enn klassisk vaskulitt.

- Dersom IAAA koeksisterer med fibrose av det omkringliggende retroperitoneale vevet ([retroperitoneal fibrose](#)), kan symptomer som uretrale kolikk smerter, forstoppelse, dyp venetrombose, leggø-

dem og ødem i skrotum oppstå grunnet varicocele eller hydrocele.

- Nyrearterie eller nyrevene kan obstrueres.
- Periumbilikal stenose lyd kan auskulteres hos noen.
- Senkningsreaksjonen (SR) og CRP betydelig forhøyde.
- Diagnostiseres ved MR- CT angiografi eller [PET/CT](#) som oppviser konsentrisk fortykkelse periaortalt.

Periaortitt kan koeksistere med [retroperitoneal fibrose](#). Videre er noen av disse kliniske bildene satt i sammenheng med andre koeksisterende eller utløsende årsaker. Man bør derfor sikre seg at følgende er ekskludert: Bruk av beta-blokkere, Infeksjoner som tuberkulose og histoplasmose, primært retroperitoneal sarkom/[lymfom](#), metastase, radioterapi, traume og tidligere kirurgi. ([Vagilo A, 2006](#)).

Differensialdiagnoser

Tilstanden skiller fra [aortaaneurismer](#) som skyldes [aterosklerose](#) som utgjør >90% av abdominale aortaaneurismer. I tilfeller med [IgG4 relatert sykdom](#) foreligger ofte andre lokalisasjoner samtidig (kolangitt, mediastinitt, [retroperitoneal fibrose](#)).

Behandling

De aller fleste behandles med [kortikosteroider](#) over relativt lang tid, i minst 2 år. Noen trenger steroidsparende medikamenter som [DMARDs](#) (metotreksat) eller [biologisk legemiddel](#) i form av rituksimab. Etter avsluttet behandling bør tilstanden følges for å utelukke residiv og behov for medikasjon på ny.

Prognose

Prognosen er relativt god dersom en holder kreft-relaterte tilfeller utenfor. Fem og ti-års overlevelse er funnet å være 75% med en standardisert mortalitetsratio på 1,28 ([Koster MJ, 2022](#)).

Litteratur

[Salvarani C, Curr Opin Rheum 2011](#)

[Koster MJ, 2022](#) (studie fra Minnesota)

[Moore DW, 2016 \(IgG4 periaortitt\)](#)

[Zeina A-R, 2007 \(Isolert periaortitt\)](#)

101.

POLYARTERITIS NODOSA (PAN), JUVENIL PAN, ADA2 MANGEL (DADA2) (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Læringsmål REV 034: Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for polyarteritis nodosa.

Diagnosekoder ICD-10: [M30.0](#)

Prosedurekoder: 6-minutter gangtest: FYFX05. Intravenøs infusjon: WBG00. Intravenøs infusjon med cytostatika: WBOC05. EKG: [FPFE15](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#). Behandling med syklofosamid: L01AA01.

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen baseres på..

- Vekttap > 4kg (fra sykdomsdebut som ikke kan forklares med redusert matinntak)

Systemisk PAN er en alvorlig, sjelden nekrotiserende arteritt, som affiserer små og mellomstore arterier. PAN rammer ikke kapillærer eller små vener og er ikke assosiert til [anti-neutrofil cytoplasma antistoffer \(ANCA\)](#). PAN gir ikke [glomerulonefritt](#) (GN), men kan gi vaskulær nefropati med [hypertensjon](#) og/eller fallende [nyrefunksjon](#). PAN affiserer generelt ikke kar i [lungevev](#). PAN deles inn i primær og sekundær form. Sekundær form av PAN er assosiert til hepatitt B virus (HBV) infeksjon.

Historikk

PAN ble første gang beskrevet professor [Adolf Kussmaul](#)

(1822-1902) og [Rudolf Maier](#) (1824-1888) i Tyskland i 1866. Ordet «polyarteritt» er beskrivende og viser til arteritt i flere arterier. Ordet «nodosa» er gitt etter knuteformete forandringer (dvs. aneurismer) ved palpasjon av affiserte arterier ved obduksjon.

Patogenese og patologi

Sykdomsårsaken er ukjent. Det er en sterk assosiasjon ved PAN og [hepatitt B virus \(HBV\) infeksjon](#). Det er derimot kun en liten andel (ca. 1%) av HBV smittede som får PAN, men risikoen er mangedoblet av å få PAN (ca. 1000x) når man er blitt smittet av HBV. PAN oppstår da vanligvis tidlig, innen par måneder fra en er smittet. Det er fortsatt uklart hvordan HBV forårsaker PAN. Det er rapportert at det foregår virusreplikasjon i kar og endotel skade og det dannes immunkomplekser som faller ut i kar og komplement aktivering. Det har vært enkeltstående rapporter om PAN i sammenheng med infeksjon ved hepatitt C virus (HCV). Det er også påvist assosiasjon mellom PAN og [hårcelleleukemi](#) som er en undergruppe av [kronisk lymfatisk leukemi](#) som utgår fra B-lymfocytter.

Det finnes ingen pålitelig dyremodell for patogenese av PAN og dette har åpenbart hemmet vår forståelse av patogenesen.

Histologisk ses betennelsesreaksjon i karvegg med fibrinoid nekrose i media-delen av karet og invasjon av makrofager, neutrofile, lymfocytter, med særlig CD8+ T-lymfocytter og eosinofile. Dette medfører til ødeleggelse av lamina elastica-laget i karet og det utvikles aneurismeutvidelser og tromboser i karvegg. Det er alltid fravær av granulom-betennelse og kjempeceller ved PAN. Etter hvert kommer arrdannelse med økende nedsettelse av fibrin, som leder til snevring av karlumen og stenosedannelse.

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

American College of Rheumatology (ACR) publiserte nå for 30 år tilbake, i 1990, klassifikasjonskriteria for PAN. Det er vært å minne på at den skiller ikke mellom PAN og mikroskopisk polyangiitt (MPA) (*Tabell 1*)

- Testes smerter
- Myalgi eller muskelsvakhet
- Mononeuropati eller polyneuropati
- Livedo retikularis
- Diastolisk blodtrykk > 90mmHg
- Nyresvikt, kreatinin (>132 µmol/L)
- CRP og SR høye
- Hepatitt B positivitet (pos HBs antigen eller antistoffer i serum)
- Abnormal arteriografi med mikroaneurismer eller okklusjoner
- Positiv biopsi av små eller mellomstor arterie med neutrofile i karvegg

Symptomdebut (tidspunkt)

Gjennomgått immunmodulerende behandling

Hensikten med konsultasjonen

(1). Det krever minst 3 av 10 kriteria og ut fra dette anført sensitivitet på 82% og spesifisitet på 87% for PAN.

Tabell 1: American College of Rheumatology (ACR) 1990 klassifikasjonskriterier for polyarteritis nodosa.

Krever minst 3 av 10 kriteriene og da antatt sensitivitet på 82% og spesifisitet på 87% for PAN.

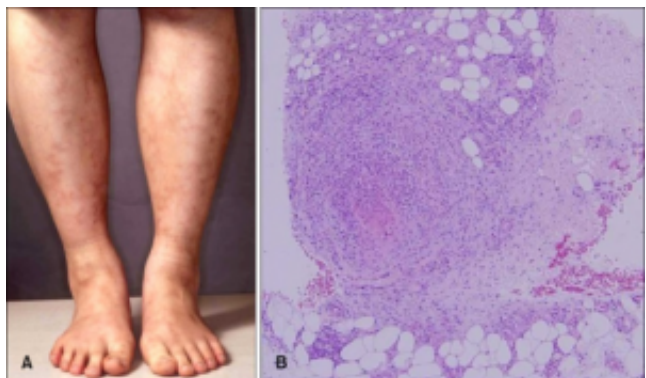
1. Vekttap > 4kg (fra sykdomsdebut som ikke kan forklares med redusert matinntak)
2. Livedo retikularis utslett
3. Testes smerter
4. Myalgi eller muskelsvakhhet
5. Mononeuropati eller polyneuropati
6. Diastolisk blodtrykk > 90mmHg
7. Økt BUN (blood urea nitrogen) (>14,3 µmol/L) eller kreatinin (>132 µmol/L)
8. Hepatitt B positivitet (pos HBs antigen eller antistoffer i serum)
9. Abnormal arteriografi (m/ mikroaneurismer eller okklusjon)
10. Positiv biopsi av små eller mellomstor arterie med neutrofile i karveggen

Chapel Hill Nomenclature som kartlagte vaskulittsykdommer var presentert i 1994. De siste og reviderte *International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC)* kriteria ble utformet på internasjonal kongress på universitet i Chapel Hill i delstaten North-Caroline 2012 og ble presentert i 2013 ofte referert til CHCC (2).

Illustrasjon: [Cho KH – Annals of dermatology \(2012\). CC BY- NC 3.0.](#)

For å rasjonalisere klassifisering av forskjellige former av vaskulitter er anbefalt bl.a. av Det europeiske legemiddelbyrå (*European Medicines Agency (EMA)*) å anvende en algoritme med beslutnings-tre publisert i 2007, der PAN ligger nederst (Figur 1) (3).

Birmingham vasculitis index (BVAS) nå i tredje versjon, brukt som generell aktivitetsscore av vaskulitt og er anbefalt av *European Vasculitis Study Group (EUVAS)*. Dette til tross det er best dokumentert



PAN (Kutan form) med livedo retikularis. Underekstremiteter angripes oftest. Dypt i cutis ses vaskulitt i muskelarteri

ved ANCA assosierte vaskulitter (AAV) (4, 5). Det har også vært påvist at BVAS er et validert mål ved PAN hos barn og ungdommer (6).

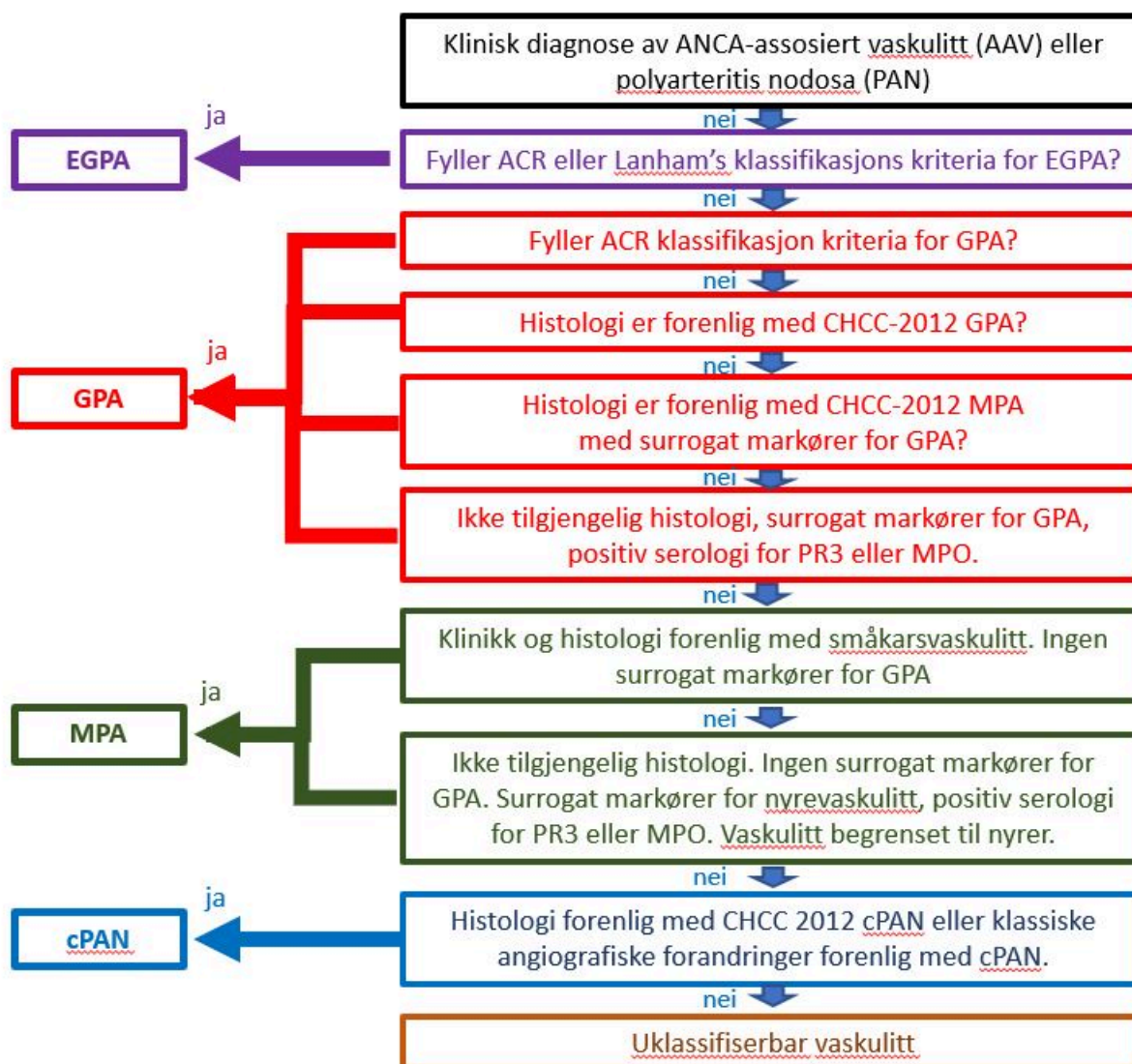
Den franske såkalte “*five-factor score*” (FFS) kan utnyttes ofte i valg av behandling og har assosiasjon til prognose. Fleste bruker versjonen fra 1996 (FFS-Guïllewin-96) for PAN, som inkluderer de fem faktorene; (i) proteinuri > 1 g/døgn, (ii) nyresvikt (kreatinin > 140 µmol/L), (iii) kardiomyopati, (iv) gastrointestinale manifestasjoner, og (v) sentralnervøs affeksjon (7). Undertegnet ber folk være oppmerksomme på at det finnes to versjoner av FFS både (FFS-Guïllewin-96) og (FFS-Guïllewin fra 2011) som deler de samme tre av fem faktorene (ii-vi). Den senere versjonen av FFS (FFS-Guïllewin-11) er optimalisert for [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#) da har man tatt ut (i) proteinuri og byttet den ut med alder >65 år, økt grense for nyresvikt (ii) til kreatinin > 150 µmol/l og tatt ut sentralnervøse affeksjoner (v) og erstattet det med manglende symptomer øre, nese hals, som medfører at nærmest alle pasienter med PAN har FFS ≥ 1 ved FFS-Guïllewin 2011 versjonen (8).

Tabell 1. Five-factor score for eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA). (7, 8)

Revidert 2011 «five-factor score» (8)	1996 «five-factor score» (7)
Alder > 65 år	Sentralnervesystem affeksjon
Manglende øre-nese hals affeksjon	Proteinuri (>1 g/dag)
Hjerteaffeksjon med hjertesvikt	Hjerteaffeksjon
Nyreaffeksjon med nyresvikt (serum kreatinin > 150 µmol/L (1,7mg/dL))	Nyreaffeksjon med nyresvikt (serum kreatinin > 140 µmmol/L (1,6mg/dL))
Affeksjon av fordøyelsessystemet	Affeksjon av fordøyelsessystemet

Figur 1. Foreslått EMA algoritme ved klassifikasjon av ANCA-assosiert vaskulitt og polyarteritis nodosa (3).

ACR: *American College of Rheumatology*; CHCC-2012 : *Chapel Hill Consensus Conference 2012*; cPAN : classic polyarteritis nodosa; EGPA : eosinofil granulomatose med polyangiitt; GPA : granulomatose med polyangiitt; MPA : mikroskopisk polyangiitt. MPO : myeloperoksidase; PR3 : proteinase 3.



Epidemiologi

PAN kan ramme pasienter i alle aldersgrupper og kan affisere barn, men opptrer hyppigst i aldersgruppen mellom 40-60 år og fleste kohorter viser at PAN rammer menn noe oftere.

PAN er nå en sjelden diagnose i Norge. I Tyskland har det vært rapportert svært lav årlig insidens på rundt 0,3 per million innbyggere (9, 10), mens undersøkelser fra Spania og England har vist betydelig høyere insidens på 6,2 og 9,7 per million innbyggere basert på ACR 1990 PAN kriteriene (11). Man har ingen gode epidemiologiske undersøkelser fra Norge på PAN, men inntrykket er at diagnosen er sjelden og sannsynlig nå nærmere de tyske tallene, enn de engelske og spanske. Norge har også lav prevalens og for hepatitt B virusinfeksjon i befolkningen. Fallende insidens internasjonalt av PAN har noen forklaringer. Det første er at i eldre undersøkelser, spesielt før ANCA var tilgjengelig, og før Chapel Hill definisjonene (CHCC) ble utformet, var det et betydelig innslag av pasienter klassifisert med PAN, som per dags dato ville ha vært klas-

sifisert med diagnosen *mikroskopisk polyangiitt* (MPA). Det andre er at, i hvert fall i den vestlige verden, har antall hepatitt B falt dramatisk etter tilgjengelig behandling.

Nylig har kommet gentest til å fange opp vaskulitt assosiert til [ADA2 mangel \(DADA2\)](#) som uansett er sjelden diagnose og også genetiske vaskulære sykdommer som kan ha blitt tidligere vekslet med PAN det er ikke kun hos barn men kan også debutere i voksen alder og spesielt når dette assosieres til cerebrale manifestasjoner at man må tenke på ADA2 mangel der det har en særskilt behandling (12-14).

Juvenil PAN

Verken ACR eller CHCC er validert for barn (1, 2). Ved juvenil PAN er likt antall jenter og gutter rammet og gjennomsnittsalder er rundt 9 år (+/- 4 år) og insidens på under 1 per 100.000 per år. Sykdomsbildet er anført likt og hos voksne, men det er rapportert et høyere andel av hudaffeksjon ved systemisk form og av kutan PAN. Barn som gruppe ser ut til å ha bedre prognose en voksne, men får oftere tilbakefall (15). Tidligere undersøkelser har vist en sammenheng mellom streptokokk infeksjoner juvenil PAN.

Det er foreslått av SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) å bruke Ankara 2008 kriteriene som ble utviklet for PAN hos barn og kalles EULAR/PRES klassifikasjonskriterier etter *European League against Rheumatism / Paediatric Rheumatology European Society* for PAN (16-18). Disse inkluderer minst et av følgende; histologi forenlig med PAN eller typisk angiografi. I tillegg minst et av følgende fem manifestasjoner; [hudaffeksjon](#), [myalgi/muskelømhøhet](#), [hypertensjon](#), [perifer nevropati](#) eller [nyreaffeksjon](#). Generelt gis samme behandling hos voksne og barn (se her under).

Det finnes genetisk familiær form av vaskulitt, som kan klassifiseres til PAN og rammer pasienter vanligvis i ung alder og er assosiert til [ADA2 mangel \(DADA2\)](#) (14, 19, 20). Tilstanden var først rapportert i 2014. Pasienter med ADA2 mangel har tidligere vært klassifisert med PAN, men de har en særskilt prognose og behandling fra systemisk PAN. I tillegg er stimulator av interferon gen (STING) som er assosiert til vaskulopati av spedbarn (*SAVI –STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) (15, 21, 22).

Kutan PAN

Det finnes isolert hudversjon av PAN – [kutan PAN](#) som karakteriseres klinisk av noduli, livedo retikularis og sårutvikling. Histologisk vises [leukocytoklastisk vaskulitt](#) med [pannikulitt](#). Det foreligger sjelden andre organmanifestasjoner. Prognosen er generelt god og for kutan PAN og den regnes ikke som systemisk PAN og blir ikke referert her videre der behandlingen blir hovedsakelig i regi av hudleger.

Lokalisert PAN

Det er også sjelden form av monoorgan affeksjon av PAN som også kalles [lokalisert PAN](#). Det har vært rap-

portert å affisere; galleblære, blindtarm og uterus og sjeldnere andre organer uten systemisk affeksjon. Ofte blir dette tilfeldig oppdaget ved operasjon og krever ikke immunsupresjons-behandling, men krever oppfølging der det er rapportert at opp til ¼ av disse utvikler systemisk PAN.

Klinikk

Allmennsymptomer. Symptomdebut medfører som oftest generelle allmennsymptomer i form av [feber](#) og [vekttap](#) som rammer ca. 2/3. Myalgi (ca. 50%) og [artralgi](#) er relativ vanlig, men sjeldnere objektiv artritt. Sykdomsbilde og symptomer er selvfølgelig avhenge av hvilket kar er involverte.

Nerver. Affeksjon av perifer nervesystemet er også hyppig (60-74%) med utvikling av mononevritis multipleks, som lokaliseres ofte distalt og asymmetrisk og perifer nevropati som kommer oftest i løpet av de første månedene. Affeksjon av sentralnervesystemet sjelden (<5%) og kan affiserer cerebrale og spinale arterier med symptomer avhengig av lokalisasjon og om det foreligger aneurisme utvidelser, stenosering og/eller hematom. Kranial nevropati er sjelden (1%) og affiserer da som oftest nerver som forsyner øyemuskulatur dvs. III., IV. og VI. nerve. I tillegg til disse kan facialis nerven (VII.) og [vestibulo-cochlear](#) nerven (VIII.) bli rammet. Det er ikke vanlig med affeksjon av synsnerven (n. opticus) men det er vanligere med affeksjon at [øyebunn](#) med retinal vaskulitt, chorioretinitt, iritt og/eller iridocyklitt og man bør spørre og teste syn og synsfelt og ha en lav terskel for fundoskopisk undersøkelse og få øyelegetilsyn.

Akutt alvorlig tarmsykdom (tynntarm) er ingen sjelden manifestasjon ved PAN og affiserer ca. 40%-60%. Dette kan gi svært variert sykdomsbilde alt fra arteritt i blindtarm og/eller galleblære, eller kan gi akutt eller kronisk pankreatitt. Det kan gi infarkter og/eller blødninger i milt, [sirkulasjonsforstyrrelser i tarm](#) som kan gi iskemiske smerter ved matinntak. PAN kan også medføre gangren og perforasjon i tarm og/eller alvorlige gastrointestinal blødninger. Illustrasjon: [Asti E, Pogliani L, Tritella S, Bonavina L – International journal of surgery case reports \(2015\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

Testes. PAN kan gi klaudikasjon smerter i legg og smerter i testikler med ischemisk orkitt.

Hudaffeksjon sees hos ca. 50% med livedo retikularis, livedo racemosa, ekkymoser eller palpabel purpura som oftest er 5-20 mm. store og kommer vanligvis distalt på underekstremiteter. Utvikling av distalt gangren og evt. sårutvikling og/eller splinter blødninger i neglesenger kan også forekomme.



Biopsi-verifisert PAN hos 57 år gammel mann med akutt abdomen. Iskemi i a mesenteria med sekundær tarm-iskemi og ødem i distale tynntarm. Han hadde også purpura på legger, Høye inflammasjonsparametre , leukocytose og proteiner og erytrocytter i urin.

[Affeksjon av koronararterier](#) kan forekomme og kan være lett å overse.

[Nyreaffeksjon](#) ved ischemisk nefropati kan gi nyresvikt og opptrer ofte tidlig i sykdomsfasen, men PAN gir ikke glomerulonefritt som mikroskopisk polyangiit. Isolert arteriell hypertensjon sees hos 35 % av pasienter med PAN. Mikroaneurisme i nyrearter og arterioler kan øke risiko for komplikasjoner ved nyrebiopsi med økt fare for blødningskomplikasjoner. (23).

Pasienter kan pga. [vaskulær affeksjon av benvev](#) utvikle beninfarkter og dette gir som oftest smertefulle leggsmarter og hevelse i legger og det kan sees periostal benaffeksjon på radiologiske undersøkelser.

[Lungeaffeksjon](#) ved PAN er som tidligere anført svært uvanlig og krever revurdering av PAN diagnosen evt. annen årsak for lungefunnene.

Undersøkelser

[Generell klinisk undersøkelse](#) samt rutene laboratorieundersøkelser inkl. inflammasjonsparametere, [ANCA testing](#), screening for virushepatitt, serum elektroforese, kryoglobulin/kryofibrinogen og komplement-analyse og evt. også [ANA screening](#).

[Angiografi](#) av abdominal kar kan vise stenosering og mikroaneurismer med det som kalles «rosenkrans tegn» (rosary sign).

[Biopsi av nerve/muskel](#) kan påvise affeksjon av epineural arterie og av muskelarterie. En [dyp hudbiopsi](#) kan påvise PAN.

Diagnosen

Klinisk mistanke om PAN oppstår oftest ved mønstergjenkjenning («pattern recognition») og man vil utrede den aktuelle pasient for aktuelle differensialdiagnoser (se herunder). Optimalt, er å stille diagnosen PAN på histologi, med funn av nekrotiserende arteritt med affeksjon av små og mellomstore arterier der det ofte sees ferske og eldre lesjoner i samme preparat. Noen pasienter kan ha histologiske tegn på PAN ved temporal biopsi. Dessverre er det ofte ikke mulig å bekrefte diagnosen histologisk. Mesenterial angiografi kan vise typiske radiologiske forandringer ved PAN mikroaneurismer og stenoser.

Differensialdiagnoser ved PAN

[Mikroskopisk polyangiit \(MPA\)](#) er hoveddifferensialdiagnosen og som anført her tidligere var MPA ofte klassifisert som PAN og flest alle studier og kohorter på PAN inkluderte oftest flertall de som vi i dag ville ha klassifisert som MPA. I tillegg er både [granulomatøs polyangiit \(GPA\)](#) og [eosinofil granulomatøs](#)

[polyangiitt \(EGPA\)](#) aktuelle differensialdiagnoser. [Kryoglobulinemisk vaskulitt](#) kan gi både nevropati og palpabel purpura og eosinofil-granulomatos-polyangiitt-egpa-churg-strauss-vaskulitt nyreaffeksjon. [Kawasaki sykdom \(KD\)](#) en viktig differensialdiagnose, men både PAN og KD rammer mellomstore arterie der KD har en klar preferanse for koronarkar og rammer som oftest spedbarn eller unge barn.

[Cancerassosiert](#) vaskulitt er kan også være en aktuell differensialdiagnose ved PAN. Man har tidligere omhandlet tilstander som ADA2 mangel (DADA2) (gentest i Norge). Det er også andre monogenetiske vaskulære sykdommer som vaskulær [Ehlers-Danlos \(type IV\)](#), der det oftest (98%) foreligger mutasjon i genet COL3A1. [Loeys-Dietz syndrom](#) med fem forskjellige autosomal dominante genmutasjoner på gener som rammer *Transforming Growth Factor beta* (TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2 og TGFB3). [Fibromuskulær dysplasi \(FMD\)](#) og [segmental arteriell mediolyse \(SAM\)](#), kan være en viktige differensialdiagnoser men der følger som vanligvis ikke systemisk inflammasjon.

Vaskulopati/vaskulitt ved systemiske bindevevssykdommer som; [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [dermatomyositt \(DM\)](#), [mixed connective tissue disease \(MCTD\)](#) og [systemisk sklerose \(SSc\)](#) samt og [skleroderma/myositt overlapp syndromer](#) samt og [reumatoid vaskulitt](#).

Vaskulitt lignende tilstander som [infeksjoner](#), inklusiv [bakteriell endokarditt](#) og vaskulopati ved [antifosfolipid antistoffsyndrom](#) med/uten [Libman-Sachs endokarditt](#) og andre non-bakterielle trombotiske [endokarditter](#) (NBTE) inklusiv [myksom](#) i hjerte.

[Thrombangiitt obliterans \(Buerger's disease\)](#) og [kolesterol embolier](#) samt [pyoderma gangrenosum \(PG\)](#) kan være aktuelle differensialdiagnoser.

[VEXAS syndrom](#) bør vurderes i enkelte behandlingsresistente tilfeller hos menn over 45 år alder.

Behandling

Dessverre foreligger foreløpig svært få randomiserte behandlingsstudier på PAN. Eldre undersøkelser har stort innslag av pasienter med det som nå hadde vært klassifisert som MPA og i en del også EGPA og GPA og utgjør ofte MPA pasientene flertall av pasientene i mange av disse studiene. Behandlingen av PAN er lik behandling av ANCA assosierte vaskulitter (AAV), men det foreligger foreløpig lite dokumentasjon på rituksimab ved induksjonsbehandling ved PAN. Det er som anført mindre residiv fare ved PAN en AAV som medfører i fleste tilfeller kortere vedlikeholdsbehandling

Behandling med [steroider \(GC\)](#) godt dokumentert ved PAN. Før behandling med GC var fem-års overlevelse (5YSR) rundt 10%, men steg etter innføring av GC behandling til litt over 50%. Etter ytterligere innføring av syklofosamid behandling i tillegg steg 5YSR til over 80%.

[Nevrogen affeksjon](#) krever ofte behandling over lang tid. Tegn til bedring kan først vise seg 1-2 år etter debut av manifestasjonene og krever ofte smertestillendebehandling i tillegg.

Hepatitt B assosiert (HBV) PAN krever spesiell oppmerksomhet. I tillegg til induksjonsbehandling med glukokortikoider og cyklofosamid er antiviral behandling viktig del av behandlingen, der det er stor risiko for økt virusreplikasjon ved immunsuppresjon, som øker risikoen for kronisk hepatitt og lever cirrhose. Målet er der å utvikle serumkonversjon for HBV og samtidig få kontroll over vaskulitt-sykdommen med å bruke minimal av immunsuppresjon.

Behandlingen av alvorlig PAN av alvorlig PAN og/eller økt FFS (FFS-Guïllevin-96 > 1) er vanligvis med induksjonsbehandling med høydose steroidbehandling sammen med cytotoxisk behandling enten p.o. cyklofosamid eller i.v. puls cyklofosamid behandling. Nylig utgitte behandlingsanbefalinger for PAN fra *American College of Rheumatology (ACR)* og *Vasculitis Foundation* og er alle de anbefalingene betingete («conditional») men ikke generelle pga. manglende dokumentasjon (24).

Fleste vil innlede behandling med å gi intravenøst metylprednisolon pulsbehandling 7,5 – 15 mg/kg (oftest 500 – 1.000 mg) der man gir dette oftest som daglige pulser over 3 dager etterfulgt av per oral glukokortikoid (GC) behandling. Oftest anvendes per oral Prednisolon behandling 1 mg/kg, men da oftest ikke mer enn 60 mg/d daglig og nedtrapping av behandlingen når det har kommet normalisering av inflammasjonsparametere (C-reaktiv protein). Prednisolon nedtrappingen og total behandlingens lengde er dessverre ikke godt forskningsmessig dokumentert ved PAN.

Cyklofosamid (CYC) som tilleggsbehandling til GC for alvorlig PAN er rimelig godt dokumentert (Grade 1B dokumentasjon). Pga. langtidsvirkninger, der høy kumulativ dosering av CYC er assosiert til økt kreft- og infeksjonsrisiko samt økt fare for infertilitet, ønsker man at anvende CYC i så kort tid og i så lav dosering som mulig. Intravenøs støtbehandling gir betydelig lavere kumulativ dosering en per oral behandling. Det er da viktig med god hydrering og forhindre at medikamentet blir stående i urinblæren. I tillegg anvender mange bruk av intravenøs og/eller per oral mesna/Uromitexan® som forebygging av urinveistoksisitet. Mesna binder seg til den toksiske oxazafosforinmetabolitten akrolein som reduserer dannelsen av akrolein i urinen og reduserer risikoen for hemoragisk cystitt. IV CYC behandlingen krever justering i henhold til alder og redusert nyrefunksjon (*Tabell 2*) som ved CYCLOPS/EUVAS cyklofosamid protokollen ved AAV. *Francais d'Etude des Vasculitides (French Vasculitis Study Group)* oftest kortet ned til FVSG har i egen protokoll for PAN som er består i CYC pulsbehandling 600 mg/m² tilsvarer omtrent 15 mg/kg der fleste gir maksimalt intravenøst 1200 mg CYC om gangen. FVSG bruker å gi første tre doseringene med 2. ukers intervall, men de neste tre doseringene med fire ukers intervall (25). Andre har gitt IV CYC etter den såkalte CYCLOPS/EUVAS protokollen (26) som anvendes ofte ved AAV der man gir de første tre kurene, som ved FVSG protokollen, med to ukers intervall (i uke 0, 2, 4) og deretter neste tre med tre ukers intervall (uke 7, 10 og 13). Om dette gjør noen real forskjell kan man klart tvile på. Hvis pasienten fortsatt ikke har kommet i remisjon kan man gi videre CYC kurer til pasienten kommer i remisjon. Alternativt kan man vurdere å skifte fra intravenøs til per oral CYC behandling. 2021 ACR/VF retningslinjene går ikke inn på dosering eller behandlingens lengde av cyklofosamid (24).

Tabell 2 Doseendring av cyklofosamid relatert til alder / nyrefunksjon

	CYC i.v. puls (mg/kg)(Max 1200mg)
Alder (år)	Kreatinin. $\leq 300(\mu\text{mol/L})$ eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m ²)
< 60	15
60 – 70	12,5
> 70	10,0

Man har ved behandling av PAN overført en del av behandlingsprinsippene som er dokumentert ved AAV men det er vert å nevne at dokumentasjonen på steroidsparende effekten av annen immunsuppresjonsbehandling er per dags dato betydelig svakere enn ved AAV. Tradisjonelt brukes per oral daglig **azathioprin (AZA)** eller ukentlig per oral eller subkutan **metotreksat (MTX)** eller eventuelt som mindre dokumentert alternativt per oral mykofenolat mofetil (MMF) behandling. Vanligvis gis AZA eller MTX, alternativt MMF i rundt 18 måneder sammen med lavdose steroid behandling som vedlikehold etter induksjonsbehandling med CYC etter pasienten har kommet i remisjon.

ACR/VF anbefaler i sine retningslinjer å kombinere med enten MTX eller AZA med GC ved mindre alvorlig PAN foran å gi GC som monoterapi (24). Om GC behandlingen skal fullstendig fases ut eller om man skal bruke lavdose over tid er mer eller mindre overlatt til behandlende lege der dokumentasjon ikke finnes. Behandling utover 18 måneder er ikke særlig godt dokumentert, men det finnes pasienter man må vurdere økt behandlingstid.

Azathioprin (AZA) – Imurel® som oftest rundt 2 mg/kg i en enkel dosering. Imurel finnes i 50 mg og 25 tabletter og det går ikke å dele dem. Man anbefaler å ta *tiopurin methyltransferase (TPMT) genotype* forut behandling. De fleste (rundt 90 %) har TPMT*1/*1 (wild-type) genotype med normal TPMT enzym aktivitet og kan få vanlig dosering, 2,0-2,5 mg/kg per dag en gang på dagen. Pasienter som er heterozygote med TPMT*1 og noen av de over 20 TPMT polymorfisme, som oftest er *2, *3A, *3B, *3C, og *4, har redusert TPMT enzym aktivitet og må få redusert, oftest halvert dosering og følges grundig hvis oppstart. De som ikke har TPMT*1genotypen og enten homozygot og eller heterozygot for en av de allelene bør ikke få azathioprin i hele tatt pga. økt risiko for alvorlig myelosuppresjon. Dette utgjør få pasienter (>1%). Viser til Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. (<https://anx.no/tpmt/>)

Verdi av *6-tioguaninnukleotide (6-TGN)* og *metyl-merkaptopurin (me-MP)* måles i heparinisert fullblod, tilsier om effekt av AZA behandlingen. Terapeutisk område er: 6-TGN 3,5–5,0 $\mu\text{mol/L}$ og me-MP < 50 $\mu\text{mol/L}$ når brukes i transplantasjonsmedisin. Dette kan anvendes i kontroll med blodprøve. (<https://anx.no/6tgn/>)

Metotreksat (MTX) p.o eller s.c. i ukentlig dosering er medikament som brukes i et stort omfang innen revmatologien noe alle revmatologer er og bør være kjent med. Generelt er MTX s.c. er å foretrekke, der det gir mer stabil blodverdi. Vanlig dosering er opp mot ca. 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg) og ofte trapper man gradvis opp mot måldosering over noen uker. Det har vært tradisjon i Europa å gi samtidig folsyre tilskudd for å redusere bivirkninger ofte 1 mg Folsyre daglig.

Mykofenolat mofetil (MMF) kan vurderes ved PAN. Dokumentasjon ved bruk av MMF ved PAN er svak. Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall. Det er tabletter på 500 mg og kapsler på 250mg i tillegg finnes MMF i mikstur.

Det finnes enkeltkasuistikker om bruk av **rituksimab (RTX)** i kombinasjon med GC som behandling for PAN, men fleste inklusivt ACR og VF i sine retningslinjer anbefaler primært cyklofosamid foran RTX (24).

Hos **pasienter med ADA2 mangel (DADA2)** anbefales sterkt å bruke **tumor nekrose faktor alfa inhibitor (TNFi)** som ser ut til å hindre cerebral affeksjon og utvikling til å få slag eller hjerneblødning (14, 19, 20, 24).

Prognose

Ubehandlet har PAN som oftest dårlig prognose og eldre retrospektive undersøkelser viser overlevelse på rundt 12-13%. Fem års dødeligheten ved PAN ved FFS (Guillevin-1996) = 0 er 12 %, ved FFS = 1 er 26 % og ved FFS = 2 er 5 års dødelighet på 46 % (7). Som anført ut fra franske retningslinjer anvendes FFS ved valg av behandling men FFS gir i grunn prospektiv informasjon.

Av dødsårsaker av PAN dominerer **myokardinfarkt, gastrointestinal blødninger, infarkter og perforasjon** samt og **cerebrovaskulære hendelser**.

Fem-års-overlevelse (5YSR) i en stor fransk oppfølgingsundersøkelse fra *French Vasculitis Study Group*, med 348 pasienter inkluderte, viste at pasienter diagnostisert etter 1995, hadde ett-års-overlevelse (1YSR) på 97% og fem-års-overlevelse (5YSR) på 88%. Negative prognostiske faktorer var; høy alder, vekttap ≥ 5 kg, utvikling av hypertensjon og gastrointestinal affeksjon av PAN samt «five-factor score» FSS ≥ 1 (23).

Det er relative sjelden at PAN pasienter får tilbakefall i hvert fall hvis man sammenligner med AAV pasienter og PAN er som **oftest er monofasisk «one shot disease»**. I den retrospektive franske oppfølgingsstudien fikk 28% av HBV negative PAN pasienter versus 11% av HBV positive PAN pasienter tilbakefall (23). De HBV positive PAN som fikk tilbakefall hadde som oftest en vedvarende hepatitt B virusreplikasjon. Ved tilbakefall trenger sykdomsbildet ikke å være helt likt, men oftest noe mildere.

Det foreligger lite data på langvarig vedlikeholdsbehandling, som er neppe indisert i det store flertall av pasienter. Det foreligger ingen dokumentasjon på økt cancerrisiko hos de som har PAN uten HBV.

Referanser

1. Lightfoot RW, Jr., Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990

Aug;33(8):1088-93. PubMed PMID: 1975174.

2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. PubMed PMID: 23045170.

3. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):222-7. PubMed PMID: 16901958. PMCID: PMC1798520.

4. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994 Nov;87(11):671-8. PubMed PMID: 7820541.

5. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 February 1, 2015;1(1):e000022. PubMed PMID: 26509054. PMCID: PMC4613159.

6. Demirkaya E, Ozen S, Pistorio A, Galasso R, Ravelli A, Hasija R, et al. Performance of Birmingham Vasculitis Activity Score and disease extent index in childhood vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S162-8. PubMed PMID: 22640658.

7. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Jan;75(1):17-28. PubMed PMID: 8569467.

8. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):19-27. PubMed PMID: 21200183.

9. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):93-9. PubMed PMID: 15696553.

10. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May;41(5):540-9. PubMed PMID: 12011378.

11. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1156-7. PubMed PMID: 11760724. PMCID: PMC1753455.

12. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *The New England journal of medicine*. 2014 Mar 6;370(10):921-31. PubMed PMID: 24552285.

13. Cooray S, Omyinmi E, Hong Y, Papadopoulou C, Harper L, Al-Abadi E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment for the prevention of ischaemic events in patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):4373-8. PubMed PMID: 33420503.

14. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *The New England journal of medicine*. 2014 Mar 06;370(10):911-20. PubMed PMID: 24552284. PMCID: PMC4193683.

15. Ozen S, Sag E. Childhood vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Supplement_3):iii95-iii100. PubMed PMID: 32348513.
16. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):936-41. PubMed PMID: 16322081. PMCID: PMC1798210.
17. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):790-7. PubMed PMID: 20388738.
18. de Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):656-71. PubMed PMID: 30535249.
19. Aksentijevich I, Sampaio Moura N, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 2020.
20. Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 – Shared genealogy, generations apart. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108411. PubMed PMID: 32276138. PMCID: PMC7387119.
21. Tang X, Xu H, Zhou C, Peng Y, Liu H, Liu J, et al. STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy in Three Children with New Clinical Aspect and Unsatisfactory Therapeutic Responses to Tofacitinib. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):114-22. PubMed PMID: 31705453.
22. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018 Jan;38(1):13-24. PubMed PMID: 29032440.
23. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):616-26. PubMed PMID: 20112401.
24. Chung SA, Gorelik M, Langford CA, Maz M, Abril A, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1384-93. PubMed PMID: 34235883.
25. Samson M, Puéchal X, Mouthon L, Devilliers H, Cohen P, Bienvenu B, et al. Microscopic polyangiitis and non-HBV polyarteritis nodosa with poor-prognosis factors: 10-year results of the prospective CHUS-PAN trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr;35 Suppl 103(1):176-84. PubMed PMID: 28422001.
26. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670-80. PubMed PMID: 19451574.

102.

POLYMYALGIA REVMATIKA (PMR) (REV 034)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn for PMR

Alle er over 50 år, de fleste i 70-80 års alder ved debut.

Kaukasiere angripes mye oftere enn ikke-kaukasiere.

Brå start med uttalt muskelstivhet ved skuldre og hofter, særlig i morgen-timene.

Høy CRP og SR.

Arteritis temporalis (tinningsmerter, kjeveklaudikasjon, synsforstyrrelser) samtidig hos 10-16%.
Også non-kranial storkarsvaskulitt kan koeksistere.

Behovet for prednisolon er lavere og mer kortvarig enn ved temporalis arteritt eller annen arteritt i store kar, forutsatt at vaskulitt i store kar ikke koeksisterer.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommen polymyalgia revmatika.

[Diagnosekoder ICD-10: M35.3](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#)

Definisjon

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen baseres på..

- Alder over 50 år
- Allmennsymptomer (feber, nattesvette, vekttap, sykdomsfølelse)
- Proksimal muskelstivhet
 - Nye skuldersmerter og stivhet bilateralt
 - Hoffer: smerte eller red bevegelighet
 - Fravær av annen leddaffeksjon
- Perifere artritt (sjelden dominerende)
- Morgenstiv minst 45min
- SR og/eller CRP forhøyet:
- Fravær av RF eller ACPA (anti-CCP)
- SR og CRP nå og ved diagnosetidspunkt
- Ikke hodepine eller andre symptomer på arteritis temporalis
- Gjennomgått behandling med Kortikosteroider (Startdose) ev. DMARDs
- Effekt av Prednisolon (15-20mg)
- Hensikten med konsul-

Polymyalgia revmatika (PMR) er en inflammatorisk revmatisk sykdom som rammer eldre personer. Sykdommen gjenkjennes ved raskt innsettende smerter og uttalt stivhet i skulder- og hoftemuskulatur, samt forhøyet inflammasjonsmarkører. Omtrent 10-16% utvikler også [temporalis arteritt](#) ([Gonzales-Gay MA, 2017](#); [Dejaco C, 2017](#)), og mer enn 20% har inflammasjon i store eller mellomstore arterier påvist ved bildediagnostikk. Disse pasientene krever ofte lengre behandling ([De Miguel, 2024](#)). PMR er sjelden blant ikke-kaukasiere.

Historikk

Polymyalgia revmatika (PMR) ble først beskrevet av W. Bruce i 1888 ([Buchanan WW, 2003](#)). Begrepet “polymyalgia rheumatica” ble introdusert av Barber i 1957, og kort tid etter ble den gode effekten av [kortikosteroidbehandling](#) påvist.

I flere tiår har det vært diskutert om symptomene ved PMR skyldes betennelse i eller rundt leddene, eller betennelse i blodårene (vaskulitt). Nyere bildediagnostikk har vist at begge mekanismene kan være involvert. Allerede i 1964 foreslo den svenske legen Bengt Hamrin betegnelsen “polymyalgia arteritica”, som kanskje ville vært mer treffende i lys av dagens kunnskap ([Hamrin B, 1964](#)).

Den første norske populasjonsbaserte studien av PMR ble publisert av Gran i 1997, basert på data fra Aust-Agder ([Gran JT, 1997](#)).

Årsaksforhold

Etiologien til PMR er ukjent. En mulig mikrobiologisk eller infeksjons årsak har lenge vært diskutert, men ingen spesifikke agens er blitt påvist. I noen tilfeller observeres sykdomsdebut eller økt sykdomsaktivitet i forbindelse med infeksjoner som

influenza og COVID-19. Det er også rapportert tilfeller av PMR etter influensa- og COVID-19-vaksinasjon, men årsakssammenhengen er ikke avklart ([Falsetti P, 2020](#)) og COVID-19 vaksiner relateres til polymyalgia revmatika i enkelte tilfeller ([Ottavani S, 2022](#)).

tasjonen

Genetikk. Disposisjon for PMR er knyttet til vevstypen HLA-DR4, på samme måte som for [arthritis temporalis](#) ([Weyan CM, 1994](#)). Genotypen HLA-DRB1*04 (på kromosom 6) er vanligere hos personer med PMR sammenlignet med den generelle befolkningen, noe som også er tilfellet for [revmatoid artritt \(RA\)](#). Det at nord-europeere rammes oftere enn sør-europeere, og at tilstanden er nesten fraværende hos innvandrede fra Afrika og Asia, tyder også på genetiske årsaker. Familiære tilfeller av PMR er imidlertid relativt sjeldne, og det er få rapporter om tilfeller hos tvillinger.

Patogenese

De viktigste patologiske forandringene ved PMR ser ut til å være inflammasjon i artikulære og periartikulære strukturer som bursa og sener. Dette er mest vanlig omkring skulderledd (peri-artritt), hofter/bekken, nederst i ryggraden (processus spinosis) og i deler av nakken ([Nesher G, 2016](#)). I tillegg foreligger en lavgradig inflammasjon i store arterier, som ikke gir symptomer i seg selv, men bidrar til den generelle inflammasjonen i kroppen ([Gonzales-Gay MA, 2017](#)). Muskelcellene er ikke angrepet.

At PMR rammer personer over 50 år kan tyde på at aldersrelaterte forandringer i kar og leddnært bindevev kan utløse [autoimmune reaksjoner](#) ([Gran JT, 2003](#)).

Epidemiologi

PMR er den vanligste systemiske autoimmune revmatiske tilstanden utenom [revmatoid artritt \(RA\)](#). PMR er likevel sjelden før 60 års alder og nærmest fraværende før 50 års alder. Prevalens er beregnet til mellom 0.37% og 0.62% ([Manzo C, 2019](#)). Kvinner rammes noe hyppigere enn menn. Personer av nordisk herkomst utvikler hyppigere PMR enn andre kaukasiere ([Palm Ø, 2009](#)). Insidens av PMR i Norge (Aust-Agder) er dermed beregnet til 112.6/100.000 innbyggere, 137.7 blant kvinner og 83.2 blant menn ([Gran JT, 1997](#)).

Symptomer

Sykdommen starter ofte lokalt, men utvikler seg i løpet av dager til uker til et klinisk bilde med stivhet og smerter i proksimal [muskulatur](#) og påvirket allmenntilstand.

Allmenntilstand. Noen kan beskrive nøyaktig sykdomsstart, nesten på timen. Nattesvette, lett [feber](#) og ”influenza-følelse” forekommer hos ca. 50% ([Matteson EL, 2017](#)). I løpet av timer til få dager utvikles stivhet og [smerter i muskler](#) i nakke, overarmer, bekken og lår, noe som kan gjøre det vanskelig å komme opp av sengen om morgenen. Uten behandling ([prednisolon](#)) kan man også oppleve dårlig appetitt og [vekttap](#).

Muskler og ledd:

- Mest symptomer (stivhet, muskelsmerter) om morgenen (minst 30 minutter), noe bedre utover dagen.
- Typisk er stive om ømme skuldre og bekken/lår, særlig i tidlige nattetimer og om morgenen.
- Ofte er det vanskelig å skille symptomer fra muskler og ledd.
- Forbigående [artritt](#) i enkelte ledd forekommer hos ca.25% ([Salvarani C, 1998](#)).

[Temporalis arteritt, kjempecelle arteritt.](#) Samtidig betennelse i tinning-arterien i hodet (temporalis arteritt/kjempecelle/storkars- vaskulitt) forekommer hos omtrent 20%. Nye hodesmerter (oftest dag og natt) og ømhet langs pulsåre i en tinning eller bak øret kan merkes. Blant personer med påvist temporalis arteritt ses samtidig PMR hos ca. 50% ([Gonzales-Gay MA, 2017](#)). Ved mistanke om temporalis arteritt vil en starte behandling raskt. Ultralyd-undersøkelse av tinning-åren kan gi mistanke om sykdommen og vevsprøve fra tinning-åren sikrer diagnosen.

Klinisk stumme manifestasjoner.

- Lavgradig [vaskulitt](#) i store arterier, hovedsakelig i aorta, foreligger hos ca. en av tre pasienter. Undersøkelser med [PET/CT](#) har vist at arterieinflammasjonen er mindre uttalt enn ved klassisk vaskulitt i store kar.

Kreft. Polymyalgia revmatika er ikke assosiert med kreftsykdom ([Myklebust G, 2002](#)).

Sykdomsmanifestasjoner ved PMR-debut og ved diagnose

Lokalisering	Debutsymptomer	Ved diagnose %
Skuldre	21,1%	78%
Nakke	18,4%	55,2%
Lår	16,3%	65,5%
Overarmer	14,2%	56,%
Korsrygg	11,6%	21,1%
Perifere ledd	11,1%	31,9%
Sykdomsfølelse	9,5%	27,6%
Unilateral skulder	8,4%	<%
Hofter	8,4%	37,1%
Hele kroppen	7,4%	11,2%
Influensafølelse	6,8%	<5%
Bekken	<5%	14,7%
Knehaser	<5%	25,4%
Nattesvette	<5%	42,2%
Vekttap	<5%	28,9%
Nattsmerter	–	21,6%

Myklebust G, 1996

Undersøkelser

Anamnesen skal kartlegge typiske symptomer (se ovenfor) hos personer i den aktuelle aldersgruppen. Samtidig etterspørres tegn til [temporalis arteritt](#) og aktuelle differensialdiagnoser (se nedenfor). Dersom pasienten allerede bruker prednisolon, er laboratorieprøver for systemisk inflammasjon (tydelig forhøyet CRP og/eller SR) før behandlingsstart av interesse. Etterspør også tegn til forutgående infeksjon, nylige vaksiner eller ny medikasjon (sjekkpunkthemmere, bisfosfonater, statiner).

Klinisk undersøkelse kan vise påvirket bevegelsesmønster på grunn av smerter og stivhet. Aktive bevegelsesutslag i skuldre, nakke og hofter kan være redusert på grunn av smerte, men passiv bevegelse ved undersøkelsen er vanligvis normal. Noe palpatorisk ømhet er vanlig, mens åpenbar redusert muskelkraft er ikke typisk (obs! myositt/myopati). Palpering av temporalis-arteriene er aktuelt for å avdekke ev. fortykkelser og ømhet. En forventer ikke at en generell status avdekker spesielle funn ved andre organer.

Laboratorieprøver kan omfatte CRP, senkningsreaksjon (SR), Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, glukose, kreatin kinase (CK) [polymyositt / dermatomyositt](#)), lever-, nyre og

thyreoidea-funksjonsprøver. Differensialdiagnostisk er også [anti-CCP](#), [ANCA \(PR3 og MPO\)](#), elektroforese og immunglobuliner, ev også [ANA-test](#) av interesse. Med tanke på at prednisolon kan utløse latent [diabetes mellitus](#), er måling av blodsukker eller HbA1c aktuelt initialt og i forløpet.

-CRP og SR er forhøyet hos over 95% og kan være tresifrede. Normale verdier for både SR og CRP sees hos kun 1,2% av pasientene. [Leukocytose](#) sees hos omkring 1/3 (og etter påbegynt steroid-behandling). [Trombocytose](#) hos 1/3.

Antistoff/serologiske biomarkører som [ANA](#), [a-CCP/ACPA](#) og [ANCA](#) slår ikke ut

Bilddiagnostikk

Bilddiagnostikk er ikke nødvendig dersom anamnese, klinisk vurdering og laboratorieprøver er karakteristiske. I uklare tilfeller kan imidlertid slike supplerende undersøkelser være avklarende. Leger og avdelinger med ultralydkompetanse kan imidlertid vurdere å screene pasienter initialt for inflammasjonstegn i arterier, for eksempel i a. temporalis-, axillaris, carotis og vertebralis.

-[Ultralyd](#) av store arterier (a. temporalis, a. axillaris, a. subclavia, a. femoralis) gjøres vanligvis ikke rutinemessig. Studier har imidlertid vist at en kan finne tegn til vaskulitt hos 15-22%. De fleste av disse er [non-kraniale](#) (uten funn i a. temporalis) (de Miguel E, EULAR 2022). Ultralyd-studier viser at bursitt og [tenosynovitt](#) er vanlig og således lagt til ACR/EULAR kriterier ([Dasgupta B, 2012](#)).

-[MR og ultralydundersøkelser](#): MR-undersøkelse er sjelden nødvendig i rutinediagnostikk. Imidlertid kan MR med kontrastmiddel viser karakteristiske forandringer i form av tegn til bursitt ved skuldre og i hofte/bekken-regionene. Ved ultralyd påvises ofte inflammasjon i bursa og andre periartikulære strukturer ved skuldre og hofter. I diagnostisk uklare tilfeller, kan disse undersøkelsene bidra til en sikker diagnose ([Fruth M, 2024](#)).

-[Røntgen thoraks, CT thoraks og abdomen](#) gjøres ikke rutinemessig ved typisk PMR. CT kan imidlertid bidra til diagnostikk av samtidig vaskulitt i store arterier. Arterie-veggfortykkelse over 2,2 mm. kan regnes som patologisk ([Berthod PE, 2018](#)).

-[PET/CT](#) er ikke rutineundersøkelse, men benyttes ved mistanke om inflammasjon av store arterier og for å utelukke kreft eller andre differensialdiagnoser i enkelte tilfeller. Fortrinnsvis utføres PET/CT når prednisolon-dosen er under 10-15mg/dag. Typiske funn er patologiske FDG-opptak i periartikulære bursa ved skuldre, hofter og prosessus spinosus i lumbalcolumna. Omtrent en av tre med PMR har også patologisk ¹⁸F¹⁸FDG opptak i store arterier ved PET/CT ([Gonzales-Gay MA, 2017](#)). (Vennligst se også illustrasjon nedenfor).

Biopsi. Ved PMR uten symptomer på arteritis temporalis tas det ikke temporalis-arteriebiopsi, med mindre man ønsker forskningsmateriale. Ved utredning for forhøyet CRP og SR av uklar årsak er en restriktiv til biopsitaking av a. temporalis før det er gjort supplerende ikke-invasiv eksklusjon av andre årsaker. Ved mis-

tanke om [arteritis temporalis](#) anbefales biopsi, gjerne med supplerende ultralyd-undersøkelse av arteria temporalis.

[Malignitet-utredning](#) er ikke rutine ved klassisk polymyalgia revmatika.

Diagnosen

Anamnese, klinisk undersøkelse og høy CRP er avgjørende for diagnosen. Typisk debuterer sykdommen brått med nye symptomer i proksimale muskler og leddområder hos personer i aktuell aldersgruppe, og CRP er da høy. Behandling med prednisolon 15-20 mg/dag gir vanligvis utmerket effekt i løpet av få dager. Bildediagnostikk er vanligvis unødvendig, og diagnosen stilles på bakgrunn av sykehistorie, klinisk undersøkelse og laboratorieprøver ([Lundberg IE, 2022](#)).

Mindre typisk tilfeller utredes nærmere med bildediagnostikk og utvidet laboratorieundersøkelser. Gradvis symptomdebut over flere uker, fravær av morgenstivhet (like ille eller verre om ettermiddag/kveld) eller normal CRP taler imot polymyalgia revmatika (se differensialdiagnoser nedenfor).

I ca. 1% av tilfellene foreligger polymyalgia revmatika med normal CRP og SR (uten behandling) og aktiv sykdom. Spekulasjoner om årsaker inkluderer genetisk redusert evne til å produsere IL-6 ved inflammasjon og/eller for høyt nivå av anti-inflammatoriske [cytokiner](#) som IL-10 og TGF-beta ([Manzo C, 2018](#)).

Klassifikasjonskriterier

Kriterier er først og fremst konstruert for vitenskapelig bruk. For bruk i klinisk praksis er de rettleidende da de ikke tar hensyn til at sykdomsbildet utvikles gradvis.

Foreslåtte nye (2012) EULAR/ACR kriterier

Forutsetning:

- Alder minst 50 år ved debut
- Skuldersmerter bilateralt
- SR og/eller CRP forhøyet

I tillegg: Skår/vekting:

- Morgenstiv minst 45min 2
- Hofter: smerte eller red bevegelse 1

- Fravær av RF eller ACPA (a-CCP) 2
- Fravær av annen leddaffeksjon 1

SUM: [minst 4 taler for PMR](#)

Ved bruk av [ultral lyd](#):

- *Ett skulderledd* med subdeltoid bursitt, bicepstendinitt og/eller glenohumoral synovitt og *minst ett hoftledd* med synovitt eller tokanter-bursitt = 1 poeng i tillegg
- *Begge skuldre* med subdeltoid bursitt, biceps tenosynovitt eller glenohumoral synovitt = 1 poeng i tillegg

Litteratur: [Dasgupta B, 2012](#)

Differensialdiagnoser

Feildiagnoser er ikke uvanlig ved polymyalgia revmatika. En finsk studie viste at en tredjedel fikk diagnosen endret i sykdomsforløpet. Disse diagnosene omfatter [artritt-sykdom](#) (43,9%), muskelsmerter og [fibromyalgi](#) (13,2%), [infeksjoner](#) (9,3%), [malignitet](#) (9,3%), [temporalis arteritt](#) (6,2%) og andre [vaskulitter](#) (6,2%) ([Paltta J, 2023](#)).

Ved uvanlig sykdomsdebut, fravær av mest stivhet/smerter om morgenen, atypiske funn ved klinisk undersøkelse, laboratorieprøver uten typiske kjennetegn eller lite effekt av [prednisolon](#) bør medføre nærmere differensialdiagnostisk vurdering.

[Addisons sykdom \(Kortisol-mangel\)](#). Utmattelse, svimmelhet, vekttap, normale inflammasjonsprøver (SR og CRP), kan oppstå etter avsluttet kortisonbehandling (sekundær Addisons) eller som egen (primær) sykdom.

[Aclasta -infusjon](#). Vennligst se; zolendronate nedenfor.

[ANCA-vaskulitt](#) debuterer i samme aldersgruppe og kan initialt ha overlappende symptomer.

[COVID-19 vaksine](#) kan også utløse et PMR-lignende sykdomsbilde. Noen vil ha behov for prednisolon. Symptomene går vanligvis raskere over enn ved klassisk PMR ([Nielsen AW, 2022](#))

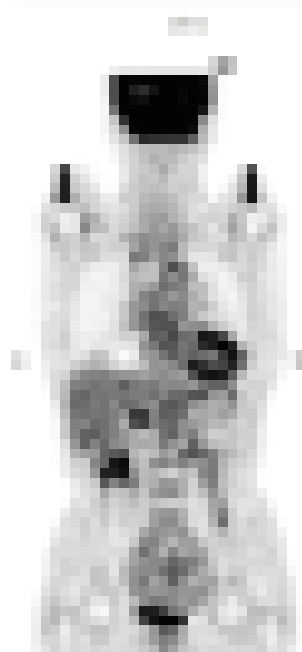
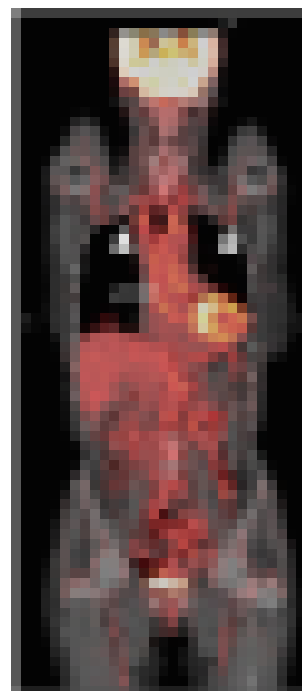
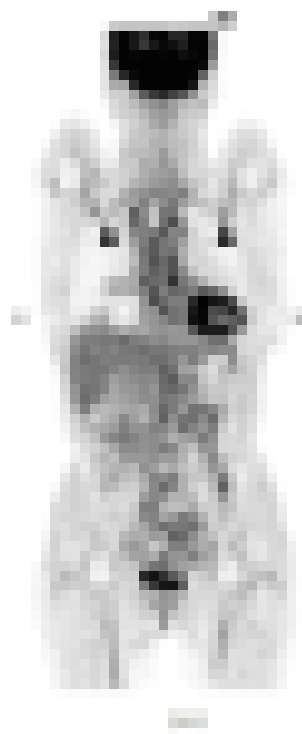
[Fibromyalgi](#) kombinert med forhøyet SR (sjeldnere CRP) av andre årsaker kan forveksles med PMR i noen tilfeller.

[Frozen shoulder](#) (og andre skulder-sykdommer). Begynner i *en* skulder, normale inflammasjons-parametere (senkningsreaksjon / SR og CRP).

[Hypothyreose](#). Vektøkning, lav f-T4 og høy TSH i blodprøver.

[Kreft-assosiert myopati](#) utvikles oftest langsommere enn PMR og med hudforandringer ([dermatomyositt](#)). Det anbefales ingen rutinemessig cancer-screening, da det ikke foreligger noen sikker økt hyppighet av maligne lidelser verken ved AT eller PMR. Imidlertid rammer begge tilstander eldre individer der forekomsten av cancer er relativt høy. Det kreves derfor nøye klinisk undersøkelse av disse pasientene. Maligne sykdommer kan dessuten debutere med muskelsymptomer.

[Parkinsons sykdom og parkinsonisme](#). Stivhet (rigiditet), men normale inflammasjonsprøver (SR, CRP), Tremor



Polymyositt. Kraftsvikt, høy kreatin kinase (CK) i blodet, ikke alle har smerter (40%), (morgen-) stivhet i muskler lite uttalt.

Revmatoid artritt (RA) kan særlig i høy alder debutere med polymyalgia revmatika-lignende myalgi.

RS3PE kan også ha et PMR-lignende forløp. **Inflammatorisk myositt** og **statin-utløst myopati** kjennetegnes ofte med muskelsvakhet og høy kreatin kinase (CK), mens CRP ofte er lavere enn ved PMR.

Stiff person syndrom (nevrologisk sykdom). Ekstrem stramme rygg og mage-muskler, bisarre bevegelser, kramper, normale inflammasjons-parametere (senkningsreaksjon / SR og CRP).

Temporalis arteritt. Ny hodepine (oftest tinning eller bakhodet). Ca. 50% har polymyalgia revmatika samtidig.

Tendinitt. Overbelastning av skuldre, rotator-cuff **tendinitt** og **frozen shoulder** debuterer vanligvis ikke symmetrisk og normale inflammasjonsparametere forventes.

Thyreoidea-lidelser utvikler seg langsommere og fremviser typiske utslag i fritt T4 og TSH i blodprøver.

Urinsyregikt og **pyrofosfatarttritt** har vanligvis asymmetrisk artritt og et annerledes forløp.

VEXAS syndrom. Kronisk revmatisk betennelse blant middelaldrende menn og skyldes en tilkommet genmutasjon.

Zoledronsyre (Aclasta). Få dager etter infusjon med zoledronsyre (Aclasta) mot **osteoporose** får enkelte pasienter allmennsymptomer, stigende CRP, myalgi, rygg smerter og artralgi som kan minne om polymyalgia revmatika. Tilstanden responderer på behandling med prednisolon og er kortvarig.

PET/CT hos 65 år gammel kvinne: PMR og arteritt i store arterier og ved skulderledd.
Illustrasjon: [Puppo C, Massollo M, Paparo F, Camellino D, Piccardo A, Shoushtari Zadeh Naseri M, Villavecchia G, Rollandi GA, Cimmino MA – BioMed research international \(2014\). CC BY-3.0](#)

Behandling

Før behandlingen startes er det viktig at pasienten er informert om sykdommen, behandlingsmålet og mulige bivirkninger.

Behandlingsmål

Målene for behandlingen inkluderer:

- Sykdomsremisjon: Oppnåelse av symptomfrihet og fravær av inflammasjonstegn innen få uker med en initial dose prednisolon på 15-20 mg/dag.
- Seponering av prednisolon: Avslutte behandlingen med prednisolon innen 1-2 år.

- Forebygging av komplikasjoner og minimering av behandlingsrelatert komorbiditet (følgetilstander): Unngå iskemi (nedsatt blodtilførsel), [osteoporose](#), ubehandlet [diabetes](#) mellitus eller annen skade/sykdom.

Medikamentell behandling

Ved sikker diagnose startes vanligvis behandlingen med prednisolon umiddelbart. Valget av behandling baseres på internasjonale anbefalinger og pasientens individuelle situasjon. Det er viktig å vurdere om pasienten har underliggende sykdommer som diabetes, glaukom, [osteoporose](#) eller magesår, da behandlingen med [prednisolon](#) kan forverre disse tilstandene ([Dejaco C, 2023](#)).

NSAIDs:

NSAIDs er kun aktuelt for et fåtall pasienter (under 5%), og effekten bør vurderes innen 3-7 dager. NSAIDs bør ikke brukes som eneste behandling, da effekten vanligvis er utilstrekkelig. Risikoen for gastrointestinal blødning øker dersom NSAIDs kombineres med kortikosteroider og/eller antikoagulantia.

Prednisolon:

Prednisolon tas om morgenen, alternativt kan 2/3 av dosen tas om morgenen og 1/3 på ettermiddagen.

- **Startdose:** 15-20 mg/døgn.
- **Manglende effekt:** Dosen kan økes til 30 mg/dag ved manglende effekt. Differensialdiagnoser (se ovenfor) bør vurderes dersom effekten uteblir.
- **Nedtrapping:** Dosen reduseres gradvis til 10 mg i løpet av 2-4 uker.
 - Eksempel: Reduser med 2,5 mg per måned til 10 mg/dag, deretter langsommere reduksjon ([Lundberg IE, 2022](#)). Klinisk erfaring tilsier raskere reduksjon ved ukomplisert forløp. Målet er en dose på 7,5-5 mg/dag innen 6 måneder.
 - Videre dose-reduksjon og seponeringsforsøk etter ca. 1 år (selv om mange trenger behandling ennå noen måneder).
 - Høyere dose og lengre behandlingsvarighet er vanlig ved samtidig vaskulitt i store arterier ([Gonzalez-Gay, 2017](#)).
- **Individuell tilpasning:** Dose og behandlingsvarighet tilpasses individuelt. Månedlige CRP-kontroller kan være nyttige i sykdomsforløpet.
- **Tilbakefall:** Ved tilbakefall økes dosen til siste effektive dose. Høyere dose og lengre behandlingsvarighet kan være nødvendig ved vaskulitt i store arterier.

Calcort. Et annet alternativ til prednisolon er deflazacort (Calcort) på registreringsfritak. Det er imidlertid usikkert om kalsiumutskillelsen er vesentlig mindre med deflazacort i prednisolon-ekvivalente doser. Ett mg deflazacort tilsvarer 0,8 mg prednisolon.

Alternativer til prednisolon

Dersom perorale steroider er kontraindisert eller dosen må holdes lavere enn vanlig, kan man vurdere:

Selv om kortikosteroider (prednisolon) er førstevalget ved behandling av polymyalgia revmatika (PMR), kan det i noen tilfeller være aktuelt å vurdere andre medikamenter:

1. Foreligger det kontraindikasjoner mot *peroral* steroidbehandling, kan Depot Medrol 120 mg gis i.m. hver tredje uke.
2. Utilstrekkelig effekt av prednisolon: Dersom pasienten ikke responderer tilfredsstillende på prednisolon, eller opplever hyppige tilbakefall ved nedtrapping, kan man vurdere å legge til et annet immunsupprimerende [csDMARD](#) legemiddel som [metotreksat](#) (se nedenfor), [azathioprin](#) eller tocilizumab ([utprøvende behandling](#), se mer nedenfor). Leflunomid (Arava) er mindre dokumentert behandling.
3. Bivirkninger av prednisolon: Langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger som [osteoporose](#), diabetes, høyt blodtrykk og økt infeksjonsrisiko. Dersom pasienten opplever betydelige bivirkninger, kan man forsøke å legge til et annet legemiddel for å opprettholde sykdomskontroll og lettere kunne redusere prednisolon-dosen.
4. Kontraindikasjoner mot prednisolon eller høye prednisolon i doser: I sjeldne tilfeller kan det være medisinske grunner til at pasienten ikke kan bruke prednisolon i vanlig dosering, for eksempel alvorlig infeksjon eller ukontrollert diabetes. Da behandles infeksjon og diabetes først, og deretter gis prednisolon i lavest mulig dose.
5. Refraktær PMR eller komorbiditet: Ved svært behandlingsresistent PMR, der pasienten ikke responderer på konvensjonell behandling med prednisolon og andre immunsupprimerende legemidler eller ved visse underliggende sykdommer som alvorlig diabetes eller osteoporose, kan supplerende [utprøvende behandling](#) med [biologiske legemidler](#) (tocilizumab kan være første-valget) eller [tofacitinib](#) (ennå eksperimentelt) være et alternativ.

Det er viktig å understreke at beslutningen om å bruke andre medikamenter enn prednisolon ved PMR bør baseres på en individuell vurdering av pasientens sykdomsbilde, komorbiditet og risiko for bivirkninger. Ved [utprøvende/”off-label”](#) behandling kreves dessuten spesielle forholdsregler.

Manglende effekt av kortikosteroider: Dette er svært sjelden, og *diagnosen* bør i første omgang revurderes. Se også [kapittel om behandlingssvikt](#). Hos noen pasienter kan man oppleve manglende respons på prednisolon, mens metylprednisolon derimot gir ønsket effekt. Årsaken kan være redusert intestinale medikamentopptak eller en sjelden prednisolon-resistens ([Mori S, 2016](#)). Ved sikker diagnose er behandlingsalternativene en kombinasjon av prednisolon med medikamentene nevnt under avsnittet ovenfor. [Utprøvende behandling](#) utenfor godkjent indikasjon skal alltid gjøres med spesiell forsiktighet.

Metotreksat som [csDMARD](#) er utprøvd i randomiserte, placebokontrollerte studier og effekten undersøkt

retrospektivt. Resultatene er imidlertid motstridende og tyder på at de færreste pasienter har ønsket effekt. Effekt foreligger likevel hos enkelte ([Lundberg IE, 2022](#)). I høy alder er imidlertid risikoen for bivirkninger økt, slik at ev. behandling bør gjøre med lave doser, for eksempel 7,5-10mg/uke ([Camellino D, 2018](#)). Feildosering av metotreksat forekommer relativt ofte, spesielt hos eldre personer med kognitiv svikt ([Husby MW, 2024](#)). Den ukentlige doseringen kan forveksles med daglig dosering og dermed livsfarlige overdoser. Norsk helseinformatikk beskrev 20 slike dødsfall over en ti-års periode i 2015 ([Norsk helseinformatikk, 2015](#)). Metotreksat er ikke standard-behandlingen ved PMR, selv om EULAR-organisasjonen anbefaler bruk i noen tilfeller ([Steel L, 2016](#)).

Azathioprin (Imurel) mot PMR kan ha en tilleggseffekt til prednisolon ([de Silva M, 1986](#)), men er lite undersøkt, og effekten regnes som usikker.

Leflunomid (Arava) er lite brukt mot PMR, og data fra større studier mangler. Medikamentet kan medføre bivirkninger (blant annet leverskade).

Biologisk behandling med **tocilizumab (RoActemra)** som hemmer **interleukin 6 (IL-6)** kan som **utprøvende behandling** bidra til lavere kortikosteroid-doser, men tocilizumab i monoterapi er vanligvis ikke effektiv nok og anbefales ikke ([Akiyama M, 2020](#)). Medikamentet er kostbart og har bivirkningspotensiale og hindrer CRP som markør for sykdomsaktivitet. Erfaringer tyder imidlertid på at medikamentet kan bidra til at prednisolon kan seponeres raskere ([Bonelli M, 2022](#)). Behandlingen har imidlertid risiko for alvorlige bivirkninger, særlig infeksjoner. Tocilizumab er (per 2024) ikke godkjent indikasjon for PMR. Slik utprøvende, biologisk behandling tilsier at en må få ekstra grundig informasjon og oppfølging, fortrinnsvis på et universitetssykehus. TNF-hemmere har i studier vist motstridene resultater for virkning og anbefales vanligvis ikke mot PMR ([Kreiner F, 2010](#); [Lundberg IE, 2022](#)). Secukinumab (Cosentyx) har ikke vist sikker effekt, og data for abatacept (Orencia) er for sparsomme (pr 2023).

-Rituximab (B-celle-hemmer) gitt utprøvende som en enkelt dose (1g iv) ser ut til å ha en steroidsparende effekt over tid ([Bolhuis TE, 2023](#)), men det gjenstår å se om behandlingen blir etablert.

-Sarilumab (IL-6 reseptor-hemmer) har i studier vist steroidsparende effekt og kan bli et aktuelt medikament på sikt ([Spira RF, 2023](#)).

JAK-hemmere kan virke lovende, men det gjenstår (pr 2024) å vise om JAK-hemmere som **tofacitinib/Xeljanz** og **baricitinib/Olumiant** vil få en plass i behandlingen på sikt ([Ma X, 2023](#)).

Komplikasjoner under behandling

- **Arteritis temporalis** og non-kranial storkarsvaskulitt kan oppstå i forløpet av primær polymyalgia revmatika. Aktuelle symptomer må derfor has i mente gjennom hele PMR-forløpet ([Liozon E, 2018](#)).
- **Diabetes mellitus**: Alle som får kortikosteroider bør sjekkes for utvikling av diabetes inne 1-2 uker (Fastende blodsukker, urin stiks, HbA1c).

- **Osteoporose:** Kvinner skal under kortikosteroid-behandling få tilbud om profylaktisk kalsium og D-vitamin (Calcigran Forte), eventuelt også osteoporosebehandling med østrogener eller bisfosfonater.
- **Tuberkulose/divertikulose:** Pasienter med tidligere aktiv tbc. sjekkes med IGRA-test og henvises lungelege dersom positivt funn. Pasienter med symptomgivende divertikulose skal spesielt informeres om faren for **gastrointestinale komplikasjoner** (perforasjon), særlig under behandling med høye doser prednisolon eller tocilizumab.

“Atypisk PMR”

Persisterende høy SR/CRP til tross for klinisk behandlingseffekt: Det er uklart hvorfor enkelte pasienter ikke oppnår normalisering av senkning (SR) eller CRP til tross for klinisk bedring. Tidligere trodde man at dette ofte skyltes en underliggende **malign lidelse**. Utenom sjeldne tilfeller der paramaligne fenomener tolkes som PMR, er imidlertid PMR ikke assosiert med kreft. Aktiv inflammasjon i store blodkar er en vanligere forklaring. I hvert enkelt tilfelle må man vurdere om videre utredning med **PET/CT** er nødvendig. Høy SR (ikke høy CRP) kan skyldes hypergammaglobulinemi, som for eksempel ved **myelomatose, Waldenstrøms eller MUGS**. Elektroforese og kvantitering av immunglobuliner kan bidra til å diagnostisere disse tilstandene.

Perifer artritt: Behandles med **intraartikulære injeksjoner** av triamcinolon (Lederspan). Dersom pasienten har polyartritt, som er sjelden ved PMR, bør utvikling av **RA** som differensialdiagnose vurderes. Ved behandlingstrengende oligoartritt kan metotreksat eller sulfasalazin forsøkes.

PMR med normal SR / CRP; Dette er en sjelden problemstilling, men er rapportert hos ca. 1%. Årsaken kan være genetisk variant som ikke produserer CRP. Diagnosen PMR bør komme etter meget nøye vurdering. Enkelte har hevdet at behandlingsrespons kan sees ved at SR/CRP avtar innen normalområdet. Andre inflammasjonsparametere som serum amyloid A (SAA) forventes å være forhøyet, men måles ikke rutinemessig.

PMR/Arteritis temporalis (AT) hos personer under 50 års alder: Tilstandene er svært sjeldne i denne aldersgruppen. Andre årsaker til symptomer er mer sannsynlig, slik at spesielt nøye differensialdiagnostisk utredning kreves. De fleste vil, uavhengig av diagnose, oppleve initial lindring av høye doser kortikosteroider, men kan få tilbakefall av symptomer tidligere enn forventet under nedtrapping av dosen.

PMR/AT hos personer med asiatisk eller afrikansk genetisk bakgrunn: PMR og AT er mye sjeldnere hos personer med asiatisk eller afrikansk bakgrunn enn hos kaukasiere. Derfor er det spesielt viktig å vurdere differensialdiagnoser nøye hos disse pasientgruppene.

Prognose

Uten behandling vil de fleste med PMR få vedvarende sterke smerter. Allmenntilstanden blir påvirket, med nedsatt appetitt og **vekttap**.

Behandlingsvarighet ved PMR er vanligvis 1-2 år ([Chuang TY, 1982](#)), men kan variere mye fra person til person (1-11 år). De rundt 20% av pasienter med samtidig klinisk eller subklinisk arteritt i store eller mellomstore kar har en 4-5 ganger økt risiko for sykdomsresidiv ([De Miguel, 2024](#)).

Vedlikeholdsbehandling og forsøk på seponering avgjøres etter klinikken og CRP-nivå i blodprøve. Første seponeringsforsøk ved PMR skjer ofte etter 12 måneder og krever klinisk remisjon på lav dose av kortikosteroid.

Progresjon fra PMR til [arteritis temporalis](#) ses hos 10-13%, overgang til [revmatoid artritt](#) hos over 15%.

Eksaserbasjon etter medikament-seponering: Man bør være oppmerksom på at binyrebarken kan bruke opptil 2 år på å gjenopprette full funksjon etter langvarig suppresjon gjennom kortikosteroid-behandling. Pasienter kan plages med symptomer som ikke er relatert til sykdomsresidiv, men til biokjemisk abstinens.

- Stigende CRP/SR etter seponering tyder imidlertid på eksaserbasjon.

Overlevelse. Noen undersøkelser tyder på at for PMR kan overlevelsen være *økt* – noe som mest sannsynlig skyldes bedre medisinsk overvåking ([Gran JT, 2001](#)). Foreløpige undersøkelser tyder ikke på økt forekomst av makrovaskulær [aterosklerose](#) ved PMR.

Henvisningspraksis

Ved PMR varierer praksis for henvisning til revmatolog. En internasjonal, europeisk studie viste at allmennleger henviser 25% av pasientene med PMR. Den fant også at allmennlegene oftere (30%) startet behandlingen med en relativt høy dose prednisolon (>25 mg/dag) sammenlignet med revmatologer (12%). Forfatterne konkluderer med at en større andel bør henvises revmatolog ([Donskow AO, 2023](#)).

- Britiske retningslinjer anbefales følgende atypiske tilfeller henvist revmatolog ved mistanke om PMR: Alder < 60 år. Kronisk debut (> 2 mnd.). Manglende skulderaffeksjon. Manglende stivhet. Uttalte systemiske manifestasjoner. Fraværende eller svært høy akutt fase respons. Behandlingsproblemer.
- I Norge er det vanligere at allmennleger diagnostiserer og behandler PMR. Atypiske tilfeller, behandlingsresistens eller pasienter mistenkt for [arteritis temporalis \(AT\)](#) henvises revmatolog.

Retningslinjer

[Dejaco C, 2023](#) (“treat to target”)

EULAR [Dejaco C, 2015](#)

Italienske guidelines, [Ughi N, 2020](#)

[Legeforeningen/Norsk Revmatologisk Forening \(prosedyrer\)](#)

Litteratur

[De Miguel, 2024](#)

[Acharya S, 2024](#)

[Lundberg IA, 2022](#)

[Castaneda S, 2019](#)

[Gonzalez-Gay, 2017](#)

[Lensen KD, 2016](#) (ekstrakranial vaskulitt-manifestasjon)

[Wyand CM, 2014](#) (PMR og AT)

103.

SEGMENTAL ARTERIELL MEDIOLYSE, SAM (REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på segmental arteriell mediolyse, SAM

Menn og kvinner i 50-60 års alderen angripes oftest.

Plutselige abdominale smerter og blødning, oftest fra a. mesenterica superior, hepatica, renalis eller splenalis, sjeldnere koronare- eller intracerebrale arterier.

Ikke forutgående tegn til inflammasjon, men fallende hemoglobin og økende CRP kan ses ved blødning.

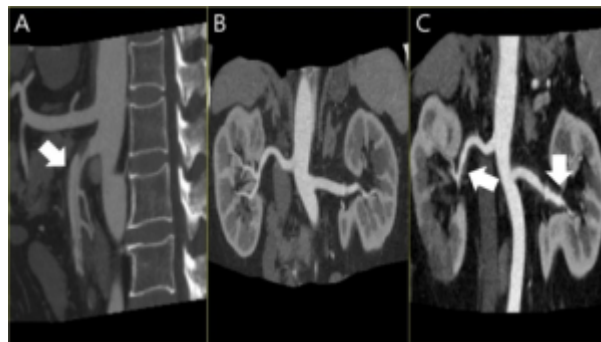
Bildedagnostikk med MR og/eller CT brukes diagnostisk.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: I73.0 (uspesifisert sykdom i perifere kar)

Definisjon

Segmental arteriell mediolyse (SAM) er en ikke-inflammatorisk sykdom (*ikke vaskulitt*) som rammer åreveggen i store arterier. Sykdommen karakteriseres ved at det midterste laget i åreveggen (media) svekkes, noe som kan føre til akutte blødninger. Blødningene oppstår oftest i bukhulen (abdomen), særlig fra arteria mesenterica superior, som forsyner tarmene med blod.



SAM rammer vanligvis menn og kvinner i 50-60-årsalderen. Dette kan være et viktig skille fra [fibromuskulær dysplasi](#), en annen type vaskulopati som oftere rammer yngre kvinner og gjerne påvirker nyrearteriene ([Yiu AC, 2021](#)).

CT: Segmental arteriell mediolyse. Initial disseksjon i nyrearterien (A). Illustrasjon; Hyun Soo Kim, Sang-il Min, Ahram Han, Chanjoong Choi, Seung-Kee Min, and Jongwon Ha, [PloSONE, 2016. CC-BY4.0](#).

Historie

Selv om SAM først ble definert som en egen sykdom av Slavin og Gonzalez-Vitale i 1976 ([Slavin RE, 1976](#)), ble en lignende patologisk prosess beskrevet allerede i 1949 av Grünwald, som undersøkte neonatale epikardiale koronararterier ([Gruenwald P, 1949](#)). Dette regnes som den første beskrivelsen av SAM i litteraturen. Opprinnelig ble tilstanden kalt “segmental mediolytic arteritis”, men navnet ble endret da senere undersøkelser viste fravær av betennelse i den patologiske prosessen.

Patogenese

Sykdomsårsaken (etiologien) er fortsatt ukjent, men sykdomsprosessen (patogenesen) involverer en ikke-inflammatorisk degenerasjon av muskel-arterienes media-lag. I noen tilfeller kan også tilstøtende vener påvirkes. Lesjonene antas å oppstå som følge av cytoplasmatiske vakuoledegenerasjon i glatte muskelceller i arteriolene, noe som fører til ruptur av media, intramural blødning (blødning i åreveggen) og avleiring av fibrin ([Slavin RE, 1989](#)).

Forekomst

Segmental arteriell mediolyse (SAM) er en sjelden sykdom med en estimert insidens på 1 per 100.000 per år. Det er imidlertid sannsynlig at tilstanden er underdiagnostisert, da milde tilfeller ofte overses. Menn og kvinner rammes i like stor grad, vanligvis i alderen 40-60 år, men tilstanden kan forekomme i alle aldre ([Skeik N, 2019](#)).

Symptomer

Symptomene på SAM oppstår ofte akutt og uten forvarsel. Til forskjell fra [vaskulitt](#) og [systemiske bindevevssykdommer](#) forventes ikke forutgående langvarig sykdomsfølelse, nattesvette, vekttap eller revmatiske smerter i ledd eller [muskler](#). De vanligste symptomene er:

- **Abdominal smerte** er vanligst (80%)
- **Abdominal blødning (50%)**, oftest i a. mesenterica superior ([Skeik N, 2019](#)).

Symptomene skyldes enten rupturer eller disseksjoner av arterieveggene med påfølgende hemoragier, eller stenoser eller okklusjon av arterien med [iskemi](#). Initialt kan symptomer være smerter etter måltider ([abdominal angina](#)).

SAM kan også ramme koronararteriene i hjertet og føre til [myokardinfarkt](#) ([Lie JT, 1987](#)), eller arteriene i hjernen og forårsake [hjerneslag](#). I motsetning til vaskulitt og systemiske bindevevssykdommer, er det ikke vanlig med forutgående langvarig sykdomsfølelse, nattesvette, vekttap eller revmatiske smerter i ledd eller muskler ved SAM.

Undersøkelser

Ved mistanke om SAM er samarbeid mellom røntgen-lege (radiolog) og kirurg aktuelt. Revmatolog og indremedisiner kan kontaktes for å vurdere differensialdiagnoser.

Anamnese omfatter disponerende årsaker (40-50 års alder) med typiske symptomer (se ovenfor) og uten tegn på forutgående inflammasjon eller spesielle revmatiske tilstander.

Klinisk undersøkes organer, inklusiv hud, hjerte, lunger, mageområdet, puls i armer, ben og en lytter over arterier i halskar og mageområdet.

Blodprøver kan vise [fallende hemoglobin](#) som tegn på blødning. Noe systemisk inflammasjon med tilkommet moderat (opp mot 40 mg/l) CRP-stigning og forhøyet LD i den sammenheng kan forekomme ([Neijmaoui N, 2023](#)).

Bilddiagnostikk. Ultralyd-, CT-, MR-undersøkelser og koloskopi kan vise tegn til blødning og/eller [iskemi i tarm](#) og andre organer i abdomen. I hjertet (koronararterier) og [intracerebralt](#) kan CT- og MR-undersøkelse påvise [hjerte/hjerneinfarkt](#) eller [hjerneblødning \(slag\)](#). CT-angiografi kan vise utvikling av multiple [aneurismer, disseksjoner](#), stenoser og okklusjoner. CT-angiografi serier kan i akutt sykdomsutvikling vise progresjon i lesjonene over noen uker. Ved [PET/CT](#) forventes ikke spesifikke funn, men undersøkelsen kan differensialdiagnostisk bidra til å utelukke vaskulitt.

I en studie av 147 tilfeller påviste en følgende arterielle sykdomsdistribusjon: mesenterica 53%, hepatic 45%, celiaca 36%, renalis 26% og splenica 25%. Aneurismer var vanligst (76%) etterfulgt av disseksjon (61%) og ruptur (46%) ([Skeik N, 2019](#)).

EKG ved brystmerter kan vise tegn til hjerteinfarkt. **Biopsi** med histopatologiske undersøkelser er gullstan-

dard for diagnosen, men kan ikke tas dersom det er fare for å utløse blødninger og annen karskade. Det forventes ikke inflammasjonstegn (til forskjell fra [polyarteritis nodosa/PAN](#)).

Diagnose

Det foreligger ingen generelt aksepterte diagnostiske kriterier. Diagnosen SAM stilles på bakgrunn av sykehistorien, bildediagnostikk, biopsi, fravær av [betennelse/inflammasjon](#) og andre differensialdiagnoser (vennligst se nedenfor). I praksis ses en overlapping med andre artropatier, slik som fibromuskulær dysplasi, isolert gastrointestinal vaskulitt, isolert disseksjon og aneurismer, noe som indikerer behov for en bedre avgrensning av tilstanden ([Skeik N, 2019](#)).

Differensialdiagnoser

Tre sentrale differensialdiagnoser (se mer nedenfor)

1. Aterosklerose
2. Fibromuskulær dysplasi
3. Vaskulitt-sykdommer

[ANCA-vaskulitt](#); Symptomer fra: Bihuler, nese, ører, øyne, lunger, nyrer, ledd hud. [ANCA \(PR3 eller MPO\)](#). Inflammasjon (høye CRP og SR). [Aterosklerose](#): Eldre personer. Disponerende årsaker ([diabetes](#), røking, [høyt kolesterol](#)). Aterosklerose -tegn i blodårer. [Behcets sykdom](#): Ofte etnisk fra Midtøsten eller Asia. Kronisk tilbakevendende sår i munn og underliv. [Degos syndrom](#): Hud-nekroser og iskemisk tarm-sykdom [Ehlers-Danlos](#): Overbevegelige ledd. Overstrekkelig hud. Kan angripe hovedsakelig blodårer (Type IV). [Aneurisme](#), oftest aorta i bryst- og mage-områdene. [Fibromuskulær dysplasi](#): En non-inflammatorisk sykdom som forårsaker arterielle [aneurismer](#), disseksjoner, stenoser og okklusjoner. Imidlertid skiller ofte distribusjonen av arterie-manifestasjonene fra SAM ved at fibromuskulær dysplasi affiser typisk nyrearterier, ekstrakraniale carotis-grener og vertebral-arterier. Blodtrykksstigning. Ofte unge kvinner. [Kawasaki syndrom](#); Små barn (med få unntak). Betennelse med høy feber, høy CRP og SR). Koronararterier. [Marfans syndrom](#); Typisk kroppsbygning. Overbevegelig i ledd. Aneurisme, oftest aorta i bryst- og mage-områdene. Arvelig disposisjon. [Mykotiske aneurismer](#): Forårsaket av infeksjon i blodårer. Høy CRP og SR. Typisk funn (sopp-formet) ved angiografi. [Nevrofibromatose](#): Typiske hud-symptomer. [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#): Påvirket allmentilstand i forkant. Muskelsmerter (ofte legger). Symptomer fra huden. Høy CRP og SR. Høyt blodtrykk. [Pseudoxanthoma elasticum](#): Aterosklerose i ung alder. Misdannelser i blodårer. [SCAD \(Spontaneous coronary artery dissection\)](#): Spontan disseksjon i koronararterier i hjertet. Ukjent årsak. Ofte kvinner 40-50 års alder. Etter fødsel [SCAR \(Spontaneous coronary artery rupture\)](#) [Temporalis arteritt og idiopatisk non-kranial storkarsvaskulitt](#): Tinning-hodepine ved temporalis arteritt. Høy CRP og SR. Alder over 50 år. [Takayusus arteritt](#): Unge kvinner. Sykdomsutvikling over måneder. Høy CRP og SR. Ofte subclavia og carotis-arterier.

Typiske vaskulære, histopatologiske og bildediagnostiske kjennetegn ved Segmental arteriell mediolyse (SAM) og differensialdiagnoser (Baker-LeApin JC, 2010)

	<u>Vaskulære manifestasjoner</u>			<u>Histopatologiske funn</u>	<u>Bildediagnostikk</u>
	Blodåre størrelse	Vaskulitt	Vanligste anatomiske lokalisering		
SAM	Store-medium, sjelden vener	Nei	Viscerale mesenterica-kar	ytre lag av media, alternerende stenoser og aneurismer med elastin-ruptur	Perlesnor-utseende, stenoser, aneurismer, disseksjon, tromboser
Fibromuskulær dysplasi	Medium	Nei	Nyre-arterier	Alle lag i blodåreveggen kan affiseres, oftest medial fibrodysplasi. Fortykkede, kollageniserte områder alternerer med tynne media-områder	Klassisk perlesnor utseende: stenoser og avsmalning. Lene angiografi-forandringer kan ikke skilles fra SAM
Polyarteritis nodosa (PAN)	Små og mellomstore	Ja	Intraabdominale arterier	Fokale områder med nekrotiserende panarteritt	Karakteristiske mikroaneurismer, særlig ved årenes forgreninger
Temporalis arteritt/ ekstrakranial storkarsvaskulitt	Store og mellomstore	Ja	Ekstrakraniale arterier	Segmental arteritt, særlig i intima-media overgangen, konsentrisk intima hyperplasi, kjempeceller	Ultralyd kan vise sted for a temporalis biopsi. CT aorta for å utelukke aneurisme-utvikling i forløpet
Takayasus arteritt	Store	Ja	Aorta med de store arteriegrenene	Granulomatøs inflammasjon som omfatter vasa vasorum og progredierer til fibrose i alle arteriene lag.	Stenoser og store aneurismer i aorta og andre store kar
Behcets sykdom	Store, mellomstore eller små arterier og vener	Ja	Vener	Leukocytoklastisk vaskulitt og perivaskulær inflammasjon	Dype venetromboser, sjelden pulmonale arterielle aneurismer og ruptur
Kawasakis sykdom	Medium	Ja	Koronar-arterier	Perivaskulær- og mikrovaskulær vaskulitt med ødem i karveggen	Koronararterie-aneurismer hos 15-20%

Mykotiske aneurismer	Store, mellomstore, små	Ja	Alle	Infeksiøse elementer	Aneurismer ved arterie-forgreningene
Ehlers-Danlos Type IV	Store	Nei	Thorakale og intraabdominale arterier	Tynn media med ruptur av elastin, mangel på kollagenfibre type III	Arterie-rupturer, disseksjon er mindre vanlig enn ved Marfans syndrom. Arteriovenøse fistler
Marfans syndrom	Store, medium	Nei	Aorta	Massiv degenerasjon av elastiske fibre (cystisk medial nekrose)	Disseksjon av aorta ascendens
Nevrofibromatose	Store, medium, små, vener	Nei	Alle	Nevrofibromatose-knuter i adventitia og intima. Intima fibrose, hyaline depoter, ruptur av elastin med tynn media	Stenoser, okklusjoner, aneurismer
Pseudoxanthoma elasticum	Store, medium, vener	Nei	Alle	Ruptur av elastin med kalsifikasjon og tidlig aterosklerose	Slyngede, trange årer med malformasjoner
Aterosklerose	Store, medium, små	Noen ganger	Aorta, koronararterier, intrakranielle arterier, underekstremiteter	Karakteristiske fibrøse plakk med kalsifikasjon og skummakrofager	Uryddig utseende, særlig ved forgreninger, utbredt distribusjon

Behandling

SAM responderer ikke på immunsuppressiv behandling. Blødninger må ofte stanses med embolisering via coil eller åpen abdominal kirurgi. Noen behandles bare med medikamenter. Stenoser og okklusjoner kan ofte behandles med by-pass.

Prognose

I en studie av 147 tilfeller hadde behandlingen god effekt hos 91%, mens mortaliteten var 7% ([Skeik N, 2019](#)).

Litteratur

- [Neijmaoui N, 2023](#)
- [Skeik N, 2019](#)
- [Baker-LeApin JC, 2010](#)
- [Tan R, 2019](#)
- [Ko M, 2019](#)

104.

SUSAC SYNDROM, RETINO-COCHLEO-CEREBRAL VASKULOPATI, SICRET, RED-M (REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på Susac syndrom

Kvinner 20-40 år og i post-partum periode er mest utsatt.

Autoimmun sykdom i små blodkar i hodeområdet (retino-cochleo-cerebral vaskulopati).

Triade:

- Hjerne (hodepine, personlighetsforandring)
- Øyne (retina-arterie okklusjon med synstap)
- Hørsel (hørselstap)

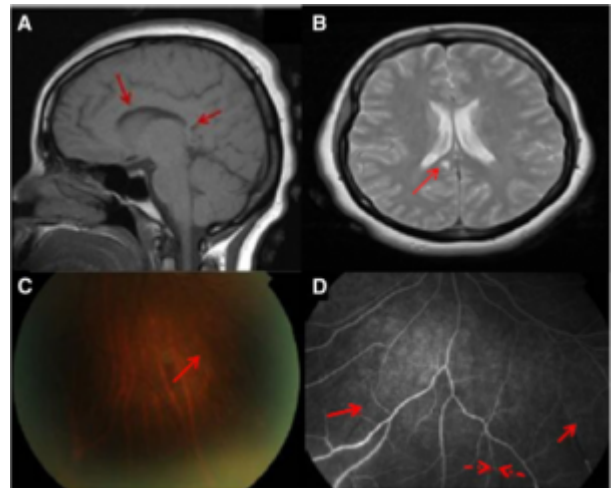
[REV 038](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: [I67.7](#) (cerebral arteritt)

Definisjon

Susac syndrom er en [autoimmun sykdom](#) som angriper små blodårer i [hjerne](#), [øyne](#) og [hørsels-organ](#). Synonymer er SICRET (“small infarctions of the cochlear, retinal and encephalic tissue”) og RED-M (“microangiopathy with retinopathy, encephalopathy and deafness”). Sykdommen medfører [iskemi til hjernen](#) på bakgrunn av mikroembolier med encefalopati, synsforstyrrelser (retina) og hørselstap (det indre øret) til følge.

Revmatologer bør kunne avgrense Susac syndrom fra [vaskulitt](#) og andre revmatiske sykdommer ([Pereira S, 2020](#)). Sykdommen utredes hovedsakelig av nevrologer, øyeleger, radiologer og Øre-Nese Hals-leger.



Susac syndrom ved MR (A, B) og foto av fundus ved fluorescein angiografi (C, D). Illustrasjon: [Boukouvola S, Jacob S, Lane M, Denniston AK, Burdon MA – BMC research notes \(2014\)](#).

Historie

Beskrevet første gang rapportert i 1975. John Susac beskrev tilstanden (“Microangiopathy of the brain and retina”) i 1979 ([Susac JO, 1979](#)). Hoyt kalte tilstanden “Susac’s syndrome” in 1986.

Sykdomsårsak

Etiologien er ukjent. I patogenesen medfører en [autoimmun prosess](#) rettet mot endotel (autoimmun endothelopati) i små blodkar at organene som skulle forsørges (CNS, indre øret og øyet) blir skadet av mikroinfarkter. Synstap skyldes at arterie-grener til retina tettes («Branch Retinal Artery Occlusions = BRAOs») ([Pereira S, 2020](#)).

Forekomst

Susac syndrom er en sjelden sykdom. I alt er ca. 500 tilfeller rapportert (pr 2023), men tilstanden er trolig underrapportert. Kvinner i alderen 20-40 år angripes hyppigst (3:1). Gjennomsnittsdebutalder er 32 år ([Sikorska K, 2023](#)). Kvinner kan være spesielt utsatt i post-partum perioden. Menn synes å få de mest alvorlige forløp ([Vishnevskia-Dai, 2016](#)).

Symptomer

Susac syndrom karakteriseres typisk av en triade av symptomer som påvirker hjernen, øynene og hørselsorganene.

[Triaden](#) med symptomer fra 1) [hjerne](#), 2) [øye](#) og 3) [hørselsorgan](#) er typisk. Ved sykdomsstart har imidlertid bare 13% symptomer fra alle tre organer ([Dörr J, 2013](#)). Etter at ett organ initialt er angrepet, utvikles triaden ofte i løpet av noen måneder ([Vishnevskia-Dai V, 2016](#)).

Debutsymptomer. De fleste tilfeller av Susac syndrom begynner med [nevrologiske symptomer](#) som inkluderer:

- Sterk hodepine, ofte med oppkast
- Desorientering
- Kognitiv svikt
- Uklar tale
- Gangvansker
- Personlighetsforstyrrelse

Syns- og hørselsproblemer utvikler seg vanligvis senere i sykdomsforløpet, men kan i noen tilfeller være de første symptomene.

Encefalopati kan manifestere seg som redusert kognitiv funksjon, påfallende oppførsel, personlighetsforandringer og [psykose](#). Intens hodepine og migrene, talevansker og urininkontinens kan være en del av sykdomsbildet.

Synsforstyrrelser kan være variere fra diskrete til alvorlige, ensidige eller bilaterale. Pasientene kan oppleve å se skygger, tape sidesynet på grunn av synsfeltutfall, eller total blindhet i sjeldne tilfeller. Angiografi kan påvise okklusjoner i enten infra- eller supratemporale arterier.

Hørsel. Plutselig hørselstap på en eller begge sider, tinnitus og svimmelhet er vanlige symptomer. Disse problemene skyldes affeksjon av blodårene som forsyner det indre øret (cochleære kar) ([Greco A, 2014](#)).

Undersøkelser

Diagnostisering av Susac syndrom krever ofte et tverrfaglig samarbeid mellom nevrologer, radiologer, ØNH-spesialister og øyeleger. Det finnes ingen enkeltstående spesifikk markør for sykdommen, og diagnosen baseres derfor på en kombinasjon av kliniske symptomer, sykehistorie og ulike undersøkelser.

Anamnese og klinisk vurdering. En grundig gjennomgang av pasientens sykehistorie og symptomer er avgjørende for å vurdere om symptomene stemmer overens med de typiske manifestasjonene av Susac syndrom..

Bilediagnostikk.

- MR av hjernen vil vanligvis vise forandringer i hvit substans, men også dypere forandringer i grå substans og leptomeningeal patologi kan forekomme. Små multifokale supra-tentoriale lesjoner (3-7 mm.) er vanlige og “snøball-lesjoner” i corpus callosum lesjoner er sentrale funn.
- Retina fluorescein angiografi utføres for å vurdere ev okklusjoner i retina arterier.

Andre undersøkelser

Audiometri gjøres ved nedsatt hørsel. Sensorisk hørselstap i lave eller mellom-lave frekvenser er vanlig ([Greco A, 2014](#)).

Spinalvæskeundersøkelse: pleiocytose (økt celletall) og moderat økt protein er vanlig, mens oligoklonale bånd (påvist ved elektroforese) er uvanlig.

Laboratorieprøver inkludert [ANA](#), [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta-2-glykoprotein-antistoff) og [ANCA](#) er aktuelle av differensialdiagnostiske årsaker (vennligst se nedenfor). I noen tilfeller kan det også være relevant å undersøke for [nevrologiske antistoff for autoimmun encefalitt](#).

Diagnose

Man bør mistenke Susac syndrom blant pasienter ved fravær av risikofaktorer for aterosklerose eller koagulopati som opplever enten synstap på grunn av retinal arterieokklusjon (BRAO), hørselstap eller nevrologiske symptomer. Diagnosen er sannsynlig dersom også en av følgende risikofaktorer foreligger ([Vishnevskia-Dai, 2016](#));

- Kvinne mellom 20 og 40 års alder
- Innen ett år etter svangerskap
- Typiske corpus callosum eller periventrikulære MR-forandringer i hjernen

Foreslåtte diagnostiske kriterier ([Kleffner I, 2016](#))

Sikker diagnose

Alle tre punkter (1-3) med underpunkter skal oppfylles:

1. Cerebrale manifestasjoner

- Symptomer og kliniske funn: Ny kognitiv svikt og/eller endret oppførsel og/eller nye fokale nevrologiske symptomer og/eller ny hodepine (vennligst se referansen for nærmere informasjon).
- Bildediagnostikk: Typiske funn ved cerebral MR med hyperintense, multifokale, runde, små lesjoner, hvor av minst en av dem er i corpus callosum ("snøball") ved T2 eller FLAIR vektete sekvenser (vennligst se referansen for nærmere informasjon).
 - For å oppfylle pkt 1 skal minst ett klinisk funn og typisk MR funn være doku-

mentert.

2. Retina manifestasjoner

- Kliniske funn og symptomer er ikke påkrevet (se referansen for nærmere informasjon).
- Oftalmologisk undersøkelse: BRAOs eller hyperfluorescens i arterieveggen (AWH) ved fluorescein angiografi eller karakteristiske tegn på iskemi i retina ved fundoskopi eller optical coherence tomography (SD-OCT).
- For å oppfylle pkt 2 kreves minst ett av nevnte funn ved oftalmologisk undersøkelse er dokumentert.

3. Vestibulo-cochleære manifestasjoner

- Symptomer og kliniske funn: Ny tinnitus og/eller hørselstap og/eller perifer vertigo.
- Undersøkelse av indre ørets funksjon: Hørselstap ved audiogram, vestibulær vertigo ved spesifikk diagnostikk (se referansen for nærmere informasjon).
- For å oppfylle pkt 3 skal minst ett klinisk funn støttes av funn ved spesifikk diagnostikk av indre ørets funksjon.

Sannsynlig diagnose

Inkomplett triade, bare to av tre punkter er oppfylt.

Differensialdiagnoser

En rekke nevrologiske, psykiatriske, ØNH- og oftalmologiske tilstander kan etterligne symptomer på Susac syndrom. En grundig vurdering basert på detaljert anamnese, klinisk undersøkelse, laboratorieundersøkelser, bildediagnostikk, audiometri, fluorescens-angiografi og spinalvæskeundersøkelser er ofte nødvendig ([Dörr J, 2009](#)).

- Akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM)
- [Antifosfolipid syndrom \(APLS\)](#)
- [Aterosklerose](#) med redusert sirkulasjon til hjerne, øyne og hørsels-organ
- [Autoimmun encefalitt](#)
- [Behcets sykdom](#) med CNS-manifestasjon (Neuro-Behcets)

- [Borrelia infeksjon](#)
- [Cogans syndrom](#)
- Eales syndrom (idiopatisk inflammatorisk venøs sykdom: angiopathia retinae juvenilis, periphlebitis retinae, primær perivaskulitt i retina)
- [EGPA \(Churg-Strauss vaskulitt\)](#)
- [Encefalitt \(autoimmun\)](#)
- Encefalitt [infeksjon](#)
 - Herpes simpleks
 - PML encefalopati
 - [Opportunistiske infeksjoner](#)
- [Meniere sykdom](#)
- Metastaser fra kreftsykdom
- [Migrene](#)
- [Multiple sklerose \(MS\)](#)
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)
- [Primær cerebral vaskulitt \(PACNS\)](#) (med differensialdiagnoser)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#) med hjerne-manifestasjon (CNS-lupus)
- Treponema (nevrosyfilis)
- [Tuberkulose](#)

Behandling

Initial behandling av Susac syndrom er relativt aggressiv ([Rennebohm RM, 2018](#)).

[Kortikosteroider](#) brukes initialt i høye doser, ofte metylprednisolon (SoluMedrol) 1000 mg i.v. i tre påfølgende dager.

[Intravenøst immunglobulin \(IVIg\)](#) 2g/kg fordelt på 4 dager.

[Immunsuppressiva](#): Cyclofosfamid (Sendoxan). Andre [DMARDs](#); mykofenolat eller rituksimab kan være alternativer til cyklofosfamid.

[Antikoagulasjon](#). Acetylsalisylsyre (ASA) i lav dose eller annen antikoagulasjonsbehandling kan være aktuelt for å redusere [tromboemboli](#)-risikoen.

Prognose

Susac syndrom kan ha ulike forløp. Noen pasienter opplever varierende sykdomsaktivitet i inntil to år, mens andre kan ha residiv over flere år eller kontinuerlig sykdomsaktivitet med progressive manifestasjoner. Tidlig diagnose og aggressiv behandling er viktig for å forbedre prognosen og redusere risikoen for langvarige komplikasjoner.

Litteratur

- [Pereira S, 2020](#)
- [Grygiel-Gorniak B, 2015](#)
- [Vishnevskia-Dai V, 2016](#)
- [Nazari F, 2014](#)
- [Bitra RK, 2011](#)
- [Aubart-Cohen F, 2007](#)

105.

TAKAYASUS ARTERITT (TAK) (REV 034)

Takayasuk arteritt

Jan Tore Gran; Birgir Mar Gudbrandsson; and Øyvind Palm

Kjennetegn på Takayasuk arteritt

Angriper oftest unge kvinner.

Systemisk inflammasjon med høy senkningsreaksjon (SR) og CRP.

Karotidyni (smerter over a. carotis).

Sykdommen fører til arterielle stenoser og okklusjoner, sjeldnere aneurismer i store arterier, oftest i aorta og dens avgangsgrener.

[Læringsmål REV 034](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for Takayasuk arteritt.

Diagnosekoder ICD-10: [M31.4](#)

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#).

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen baseres på..

- Debutalder <40 år
- Symptomer på redusert sirkulasjon (klaudikasjon, særlig i armer)
- Svimmelhet, TIA, slag
- Myokardinfarkt
- Redusert puls i en eller begge armer (a. radialis bilateralt, fotpulser bilateralt)
- Blodtrykksforskjell >10mmHg (systolisk) mellom armene
- Bilyd over aorta (hovedpulsåren), hals-arterier, a. pulmonalis eller abdominale kar
- CRP og SR forhøyet (maksimale og aktuelle verdier)
- MR- eller CT angiografi: Avsmalning av aorta, dens primære grener eller proksimale arterier i over- eller under-ekstremiteter.
- PET/CT med typisk opptak av ¹⁸F₁₈FDG glukose i store kar

Gjennomgått immunmod-

Takayasu artritt er en karakteristisk autoimmun vaskulitt som angriper [store og mellomstore kar](#) og medfører stenoser og okklusjoner i store arterier som aorta og de nærmeste arteriegrenene. Den rammer oftest unge kvinner ([Esatoglu SN, 2022](#)).

Historie

[Mikito Takayasu](#) (1860-1938) som var professor i oftalmologi ved universitetet i Kanazawa, Japan presenterte et sykdomstilfelle på det 12. årlige møtet til den Japanske øyelegeforeningen i 1908. Pasienten var en 22 år gammel kvinne med symptomer fra øyne, men også store kar, forenelig med Takayasu artritt som sykdommen senere er kalt. Imidlertid foreligger tidligere rapporter som indikerer samme sykdom. Giovanni Battista Morgagni, en Italiensk anatom, beskrev en 40-år gammel kvinne med “pulseless disease” allerede i 1761 ([Terao C, 2015](#)).

I Norge beskrev Rødevand i 2001 seks tilfeller fra St Olavs Hospital ([Rødevand E, 2001](#)). I en epidemiologisk studie fra Rikshospitalet ble sykdommen nærmere beskrevet av Gudbrandsson i 2017 ([Gudbrandsson B, 2017](#)).

Epidemiologi

Takayasu artritt defineres som en sjelden sykdom, selv om bedre undersøkelsesteknikker avdekker sykdommen oftere nå enn tidligere. Yngre kvinner affiseres hyppigst (2-3. dekad). Debutalderen er noe høyere hos kaukasiere i forhold til sorte og asiater.

I Norge er prevalensen av Takayasu artritt (TAK) blant nordeuropeere 22.0/mill. blant kaukasiske asiater 78.1 /mill. og 108.3 blant afrikanere. Insidensen er 2 /million årlig ([Gudbrandsson B, 2017](#)).

Genetikk

Den mest kjente arvelige disposisjonen er HLA-B52 ([Renauer P, 2017](#)) som også disponerer for [ulcerøs kolitt](#).

Patogenese

Inflammasjonen i arterier resulterer i veggfortykkelse, fibrose, stenose, okklusjoner og trombedannelse og evt. dannelse av aneurisme. Den vaskulære fibroseutviklingen er mye mer utpreget enn ved arteritis temporalis ([Misra DP, 2023](#)). Årsaken til at aortaroten og dens avgangsgrener så ofte affiseres vites ikke. Man vet imidlertid at embryologisk stammer disse karene og pulmonale kar fra ektodermen. Alle andre kar er endodermale. De embryologisk ulike karene har forskjellige responser på immunologiske stimuli, ulik besetning av adhesjonsmolekyler og aldersforandringer utvikles forskjellig. Strukturelt finnes det også forskjeller. Aorta thoracalis kjennetegnes ved velutviklet vasa vasorum og høyt antall elastiske fibre, mens mengden kollagene fibre er redusert i forhold til mange andre kar. Dette kan kanskje forklare noen av de ulike sykdommenes preferanser for visse organavsnitt.

Sammenlignet med [arteritis temporalis](#) er det forskjeller i sammensetningen av immuncellene som infiltrerer karveggene. I Takayasuk arteritt omfatter disse en betydelig mengde CD8⁺ T-celler, samt naturlige "killer cells", noe som indikerer forskjellige mekanismer for vevsskade og remodulering av karveggene ([Watanabe R, 2020](#)).

Symptomer

Sjeldenhet og mangel på spesifikke tester bidrar til at symptomene på Takayasuk arteritt ofte blir gjenkjent sent i sykdomsforløpet, noe som er uheldig, fordi tidlig behandling kan hindre at varige skader oppstår ([Kim ESH, 2018](#)).

Tidlige symptomer omfatter:

- Generell utmattelse
- Nattesvette
- Litt [feber](#)
- [Artralgi](#) og [myalgi](#).
- Carotidyni. Noen merker også smerter over angrepne pulsårer på halsen (carotidyni), i brystet eller abdominalt ([Maita H, 2023](#)).

ulerende behandling og kortikosteroider

Årsak til konsultasjonen

Klinisk: Redusert puls i a. radialis, stenose over hals, precordium, abdomen, BT-forskjell systolisk ≥ 10 mm mellom overarmene. Lab: CRP. Angiografi.

- Hudforandringer i form av [erythema nodosum](#) er relativt sjelden ([Gupta M, 2013](#)).

Senere i forløpet ses [klaudikasjon](#) i form av smerter i en eller begge armer, særlig ved arbeid med armene hevet. Smerten gir seg raskt når armene tas ned og i hvile. Klaukasjon skyldes mangel på blod og oksygen til muskler. Dette oppstår ved arterielle stenoser og okklusjoner til armene ([Ceasar-Peterson S, 2023](#)).

Smerter i brystet kan skyldes betente pulsårer, men også angina pectoris dersom hjertets koronar-årer er trange, selv blant hos unge mennesker. Hjereteinfarkt forekommer sjelden, men er observert ([Wang Y, 2020](#)), tilsvarende for thorakale aneurismer ([Jena A, 2024](#)).

Hjerneslag. Redusert sirkulasjon i halsarterier kan medføre vertigo og flimring for øynene under fysisk aktivitet. Bevissthets-tap eller hjerneslag er sjelden. Størst risiko foreligger hvis blodårer på halsen er angrepet over tid og før sykdomsbehandlingen har begynt ([Roy AT, 2022](#)).

Synsforstyrrelser kan omfatte plutselig synstap ved redusert blodtilførsel til netthinnen eller synsnerven. Gradvis redusert syn kan oppstå som følge av uskarp linse/grå stær (katarakt) og, særlig etter mye [kortison/prednisolon](#) i behandlingen ([Szydelko-Paško A, 2023](#)).

Undersøkelser

Anamnesen. En grundig sykehistorie og klinisk undersøkelse er avgjørende for å vurdere om pasienten har symptomer som er typiske for Takayasu arteritt, spesielt hos unge kvinner. Smerter over halskar (carotidyni) er et vanlig symptom som innebærer smerter over carotis-bifurkaturen. [Angina pectoris](#), nedsatt syn, TIA eller andre tegn på [cerebral insuffisiens](#) kan forekomme og er alarmerende. Klaukasjon, oftest i venstre arm, er et sent symptom.

Klinisk undersøkelse kartlegger perifer arteriell sirkulasjon ved å palpere puls distalt i ekstremiteter og på halsen. Svake eller fraværende pulser, spesielt i armene, sees hos 90 % i sykdomsforløpet. Blodtrykk måles bilateralt, og nedsatt eller ikke målbart i blodtrykk i armene er ikke uvanlig i senere stadier. [Hypertensjon](#), ofte forårsaket av nyrearteriestenose, forekommer hos 30-80 % av pasientene. OBS! Blodtrykkmåling på underekstremiteter er nødvendig dersom det er affeksjon av arterier til begge armer. Ved auskultasjon kan stenose lyder etter hvert påvises hos 85 % og høres best over karotidene, subcalvia og abdominale kar. Aor-



Takayasu arteritt diagnostisert hos en 48 år gammel kaukasisk kvinne. Typisk okklusjon i 4 cm av venstre arteria subclavia og fylling av distale arterien via retrograd flow i a. vertebralis noe som kan medføre "subclavian steal syndrom". Hun ankom akuttmottaket med thoraks-smerter som strålte ut mellom skulderbladene, kortpustethet og svette. En påvist samtidig et dissekerende thorakalt aortaaneurisme. BT forskjell på 50mm Hg mellom høyre og ve overarm og svak a. radialis puls ve side. Illustrasjon: [O'Connor MB, Murphy E, O'Donovan N, Murphy M, Phelan MJ, Regan MJ – Cases journal \(2008\). CC BY 2.0](#)

tainsuffisiens forekommer hos 22 %, og i noen tilfeller kan [hjertesvikt](#) og kardiomyopati oppstå. [Pulmonal arteriell hypertensjon](#), med ukarakteristiske symptomer og funn, kan opptre, men forekomsten er ikke godt kartlagt. [Sentralnervøs \(CNS\)](#) affeksjon er sjelden og har oftest et mildt forløp ([Zhou J, 2021](#)).

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, totalkolesterol, LDL- og HDL-kolesterol, ANA, ANCA og [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta-2-glykoprotein antistoff) og urin stiks.

-Omtrent 80-93 % har forhøyet CRP og SR ved diagnose, men de korrelerer ikke alltid med sykdomsaktiviteten eller progredierende fibrotiske karstenoser. Under eventuell utprøvende behandling med tocilizumab (RoActemra) er CRP og SR imidlertid mindre nyttige. **-Immunologiske prøver:** Det forventes ingen utslag i [immunologiske tester/antistoff](#) ([Tombetti E, 2019](#)).

Bilddiagnostikk

-**Konvensjonell CT** kan vise tegn til fortykket karvegg i de store arteriene, oftest a. subclavia, a. carotis, a. brachiocephalicus og aorta. Typisk er det fravær av arteriell kalsinose (som ses ved [aterosklerose](#)).

-**CT-angiografi** påviser stenoser, okklusjoner og sjeldnere [aneurismer](#). Stenosene er vanligvis relativt langstrakte. CT-undersøkelser medfører imidlertid strålebelastning, og hos unge pasienter med antatt behov for gjentatte kontroller foretrekkes derfor andre undersøkelser over tid. Sensitivitet og spesifisitet på hhv 95% og 100% er utmerket ([Yamada I, 1998](#)).

-**MR-angiografi** fremstiller store arterier med stenoser og okklusjoner. Ødem i karvegg kan også visualiseres. EULAR anbefaler MR (eventuelt PET/CT) som initial undersøkelse ved mistanke om Takayasuk arteritt for begrense røntgenstråler ([Dejaco C, 2023](#)).

-**Ultralyd Doppler** av halskar har høy oppløsning og god spesifisitet for påvisning av inflammasjon. Metoden kan vise veggfortykkelse som omgir karotidene (halo-lignende) og med langstrakte stenoser (makaroni-tegn). Vertebralisarterier med eventuell retrograd blodstrøm (ved subclavian steal-fenomen) kan også fremstilles.

¹⁸FDG PET/CT kan kartlegge utbredelse av sykdommen og gi informasjon om [inflammatorisk](#) aktivitet. Også reparasjonsprosesser medfører opptak i PET/CT, noe gjør metoden mindre egnet til å vurdere effekt av behandling og progresjon. PET/CT er best på blodkar med diameter over 4 mm.

-EULAR anbefaler PET/CT som alternativ til MR-angiografi som initial undersøkelse ved mistanke om Takayasuk arteritt ([Dejaco C, 2023](#)). En bør være klar over at etter behandlingsstart med prednisolon reduseres mulighetene for å påvise inflammatoriske forandringer. Prednisolon dosen må ved undersøkelsen være lavest mulig, helst lavere enn 15 mg/døgn. Dårlig kontrollert [diabetes mellitus](#) kan også vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Funnene ved PET skanning må derfor tolkes med forsiktighet.

[Bilddiagnostikk ved vaskulitt er også omtalt i et eget kapittel](#)

Biopsi

Biopsi er sjelden aktuelt ved Takayasu arteritt. De histologiske forandringene fra store kar kan omfatte kjempeceller som ved [temporalis arteritt](#), men nærmere immunologiske undersøkelser viser forskjeller mellom disse sykdommene (vennligst se også avsnittet om “patogenese” ovenfor)

Diagnosen

Mistanke om Takayasu arteritt oppstår vanligvis hos unge kvinner med tegn på systemisk inflammasjon (forhøyet CRP og senkning) og kliniske symptomer på vaskulær iskemi, som kan manifestere seg i hals, bryst eller senere i sykdomsforløpet også i ekstremiteter, abdomen, sentralnervesystemet og/eller hjertet. Diagnosen bekreftes ved hjelp av [bilddiagnostikk](#) som CT- eller MR-angiografi, [PET/CT](#) eller [ultral lyd](#) av precerebrale kar. Det finnes ingen spesifikke biokjemiske markører/tester for sykdommen og biopsi er sjelden aktuelt.

Sykdomsutbredelse ([Hata A, 1996](#)). Se også figuren.

Pre-stenotisk sykdom kan defineres ved påvist inflammasjon i arterieveggene ved PET/CT, uten at stenoser eller okklusjoner foreligger ([Gudbrandsson B, 2017](#)).

Type I: Aortabuens grener

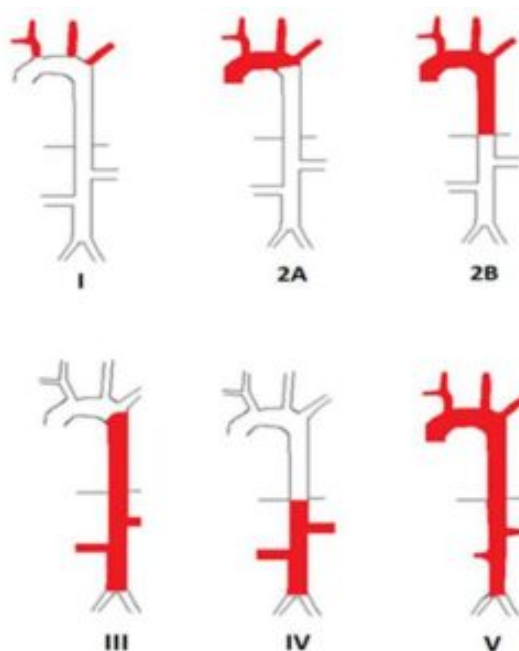
Type IIa: Aorta ascendens, aortabuen og aortagrenene)

Type IIb: Aorta ascendens, aortabuen og aortagrenene og thorakale aorta descendens

Type III: thorakale aorta descendens og abdominal aorta og/eller affeksjon av nyrearterier

Type IV: abdominal aorta og/eller affeksjon av nyrearterier

Type V: Kombinasjon av Type IIb og IV



Klassifikasjon Type I-V etter Hata.
Illustrasjon: Gudbrandsson B, gjengitt med tillatelse.

Klassifikasjonskriterier (ACR 1990)

3 eller flere av disse 6 skal oppfylles:

1. Debutalder <40 år
 2. Symptomer på redusert sirkulasjon (klaudikasjon)
 3. Redusert puls i en eller begge armer
 4. Blodtrykksforskjell >10mmHg (systolisk) mellom armene.
 5. Bilyd over aorta (hovedpulsåren) eller a. Pulmonalis (lungepulsåre)
 6. Angiografi: Avsmalning av aorta, dens primære grener eller proksimale arterier i over- eller under-ekstremiteter.
- Ikke andre årsaker (arteriosklerose, dysplasi)
 - Sensitivitet 90.5%, spesifisitet 97.8

ACR/EULAR klassifikasjonskriterier (2022) ([Grayson PM, 2022](#))

Kriteriene baseres på vekting og av poeng-score og krever følgende:

- Alder ≤ 60 år ved diagnose.
- Påvist vaskulitt både klinisk og ved bildediagnostikk (CT-, MR- eller rtg-angiografi eller PET/CT).
- Lignende ikke-vaskulitt-diagnoser skal være utelukket
- Kliniske og bildediagnostiske kriterier (≥ 6 punkter, se nedenfor):

Kliniske kriterier	pkt	Bildedagnostikk
Kvinnelig kjønn	+1	Antall affiserte arterier (stenose, okklusjon) i følgende områdene: thorakal aorta, abdominal aorta, ven. eller hø. carotider, ven. eller hø. subclavia, nyrearterier. VELG EN AV FØLGENDE
Angina eller iskemisk cardial smerte	+2	-Ett av arterie-områdene (se ovenfor)
Klaudikasjon i arm eller ben	+2	-To av arterieområdene
Vaskulær stenose/lyd ved auskultasjon av aorta, carotider, subclavia axillaris renalis eller iliofemoralis	+2	-Tre av arterieområdene
Pulsreduksjon i arm i a. axillaris, brachialis eller radialis	+2	Symmetrisk affeksjon av arterie-par (stenose eller aneurismer påvist ved angiografi eller ultralyd)
Carotis-ømhhet eller redusert/fraværende puls	+2	Abdominal affeksjon (stenose, okklusjon) påvist ved angiografi eller ultralyd av abdominal aorta, nyre eller mesenterial-arterier
Systolisk blodtrykkforskjell ≥ 20 mmHg	+1	
For klassifikasjon av diagnosen Takayasu arteritt kreves ≥ 6 punkter. Sens. 93,8%, spes. 99,2%		

Skåring av sykdomsaktivitet (NIH-kriterier, Litteratur: [Kerr GS, 1994](#))

Aktiv sykdom kan defineres som minst 2 av:

1. Systemiske manifestasjoner (feber, artralgi, myalgi o.l.)
2. Forhøyet SR
3. Vaskulær iskemi eller inflammasjon (klaudikasjon, reduserte eller manglende pulser, stenose/lyder, vaskulær smerte (karotidyni), asymmetrisk BT)
4. Typiske angiografiske funn

Differensialdiagnoser

[Aterosklerose](#) (tidlig ved [hyperkolesterolemi](#), [diabetes](#), nikotin)

Carotidyni av annen årsak: Kan sees som en isolert tilstand, men da med et kort sykdomsforløp på 2-4 uker. Slike smerter kan skyldes arteriedisseksjon, cervikal skivesykdom og halslidelser.

[Fibromuskulær dysplasi](#)

Koarktasjon av aorta: Medfødt hjertefeil med forsnævring av aortabuen ([Julien IEH, 2017](#))

Infeksjoner. Ved affeksjon av aorta bør infeksjoner som salmonella, tbc og treponema pallidum utelukkes. [Mykotiske aneurismer](#)

[Marfans syndrom](#) og [Ehlers-Danlos syndrom](#) kan medføre aneurismer, men ikke langstrakte stenoser eller okklusjoner.

[Non-kraniel storkarsvaskulitt \(uspesifisert\)](#)

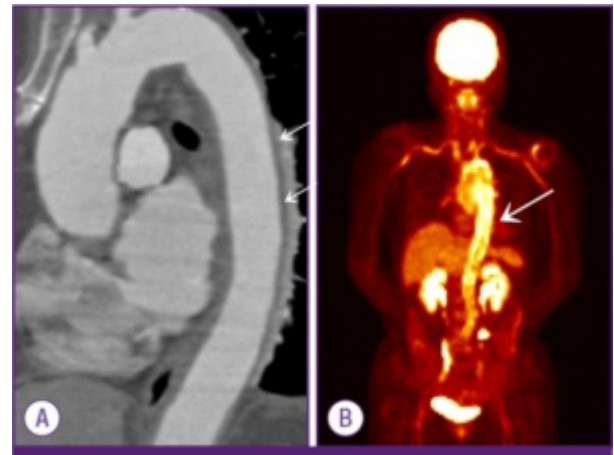
[Segmental arteriell mediolyse \(SAM\)](#) er en ikke-inflammatorisk degenerasjon av muskulære arteriers media, evt. også nærliggende vener. Hyppigst affiseres en eller to viscerale arterier. MR-angiografi viser dilatasjon, aneurisme eller stenose. Stenosene vanligvis kortere enn ved Takayusus arteritt.

[Temporalis arteritt](#)

Vennligst les mer om [differensialdiagnoser til vaskulitt i store arterier i eget kapittel](#).

Behandling

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. Det er viktig å gi grundig informasjon om hensikten med behandlingen, hva den innebærer, og hvilke bivirkninger som kan oppstå. Ved [utprøvende behandling](#) kreves det utvidet informasjon og oppfølging. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikamentinformasjon fra Norsk reumatologisk forening/Legeforeningen](#). God informasjon bidrar til at pasienten tar medikamentene som foreskrevet. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).



Takayusus arteritt diagnostisert hos en 68 år gammel kvinne med feber og utmattelse i av ukjent årsak i to måneder. CT (A) viste fortykke karvegg i aorta, og PET/CT (B) viser fortykket karvegg og patologisk FDG opptak i aorta descendens. SR 82mm, CRP 71. Dette tilfellet kunne antakelig også vært klassifisert som annen [non-kraniel storkarsvaskulitt](#). Illustrasjon: PET/CT nedenfor: [Kim J, Oh MD – Infection & chemotherapy \(2015\)](#). CC BY-NC 3.0

Behandlingsmålet ved Takayusus arteritt er å hindre progresjon av arterielle manifestasjoner. Selv om nor-

malisering av inflammasjonsmarkører kan oppnås, kan angiografisk kontroll avdekke at sykdommen likevel utvikler seg hos noen pasienter.

Kortikosteroider, vanligvis prednisolon i tablettform, er fortsatt hjørnesteinen i behandlingen og gir respons hos over 50 %. Det er vist at glukokortikoider virker hemmende på [proinflammatoriske interleukiner IL-6 og IL-17](#) som er sentrale mediatorer ved vaskulitt ([Hill CL, 2017](#)). Ulempen med kortikosteroider er risikoen for bivirkninger ved langvarig bruk, som [infeksjoner](#), [osteoporose](#), overvekt og [diabetes](#) ([Buttgereit F, 2018](#)). Initial prednisolondose varierer opptil 1 mg/kg/dag, avhengig av graden av inflammasjon og forventet toleranse.

Metotreksat. Prednisolon kombineres vanligvis med metotreksat (10-25 mg én gang ukentlig), ofte sammen med folsyre (1 mg daglig) for å redusere behovet for kortikosteroider. Prednisolondosen reduseres gradvis over tid, men det er vanlig med tilbakefall når dosen nærmer seg 5-10 mg/dag. Likevel bør målet være å redusere prednisolondosen til 5 mg/dag eller lavere ([Shirai T, 2021](#)).

Andre csDMARDS. En kombinasjon med DMARDs i form av alternativt azathioprin er aktuelt hvis metotreksat ikke kan brukes ([Hellmich B, Ann Rheum Dis 2019](#)). Cyclofosamid er sjeldent alternativ på grunn av potensielle bivirkninger, inkludert infertilitet og økt kreftrisiko.

Biologiske legemidler. Ved utilstrekkelig effekt av kortikosteroider kan biologisk behandling med TNF-hemmere være aktuelt som tillegg. Dette er imidlertid behandling [utenfor godkjent indikasjon](#) og bør håndteres deretter ([Gudbrandsson B, 2017](#); [Hellmich B, Ann Rheum Dis 2019](#)). Biologisk behandling med IL-6-hemmere (tocilizumab) har vist lovende resultater i flere kasusrapporter, men en placebokontrollert studie fra 2017 viste ikke at tocilizumab kunne forhindre tilbakefall, selv om tiden til tilbakefall var noe lengre i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo (([Nakaoka Y, 2017](#); [Kaymakci MS, 2024](#)).

Janus Kinase Inhibitorer (JAK-hemmere) er utprøvende behandling som ser ut til å være lovende for de mest alvorlige tilfellene ([Esatoglu SN, 2022](#)).

Kirurgisk intervensjon er sjelden nødvendig, men kan være aktuelt ved alvorlige komplikasjoner eller manglende effekt av medikamentell behandling. Inngrep foretrekkes i perioder med lav sykdomsaktivitet for å redusere risikoen for komplikasjoner som reststenose, anastomosesvikt, blødning, trombose og infeksjon. Operasjoner på store kar gir vanligvis best resultat. Pasienter bør være under steroidbehandling ved kirurgisk intervensjon. Omtrent en tredjedel av pasientene trenger reoperasjon.

Stentbehandling. Bruk av stenter (metallnett som utvider trange blodårer) gir ofte ikke tilfredsstillende resultater på grunn av hyppige restenoser, og mange foretrekker derfor konvensjonelle bypass-operasjoner.

Svangerskap

Før et svangerskap vurderes, kan det være avgjørende å kartlegge sykdommens utbredelse grundig. Nedsatt

blodsirkulasjon i blodårene i bukhulen, inkludert nyrearteriene, og eventuelle [aneurismer](#) kan føre til alvorlige komplikasjoner under graviditet.

Imidlertid ser de fleste svangerskap ut til å forløpe uten problemer for både mor og barn, spesielt hvis moren har normalt blodtrykk. Fertiliteten hos kvinner med Takayasu arteritt er vanligvis ikke påvirket ([Gudbrandsson B, 2016](#)). For mer informasjon om svangerskap og Takayasu arteritt, se informasjon fra Norsk kompetansesenter for revmatologisk rehabilitering, [NKSR](#).

Oppfølging

Klinisk oppfølging og CRP. I den innledende fasen anbefales tett klinisk oppfølging for å overvåke pasientens respons på behandlingen, utelukke bivirkninger og sikre at behandlingen har ønsket effekt. CRP er den mest nyttige laboratorieprøven, spesielt hos pasienter der CRP tidligere har vist seg å korrelere med sykdomsaktivitet.

Vurdering av sykdomsaktivitet/måleinstrumenter. Man kan definere klinisk stabil sykdom som:

1. Fravær av nye symptomer og funn.
2. Ingen akutt fase respons.
3. Ingen klaudikasjon eller karotidyni.

Vurdering av sykdomsaktivitet ved Takayasu arteritt er utfordrende, da det mangler gode biomarkører utover akutt fase-reaktantene. Selv om SR og CRP vanligvis normaliseres raskt under induksjonsbehandling, kan lavgradig inflammasjon i arterieveggen fortsatt føre til sykdomsprogresjon ([Kerr GS, 1994](#)). Mål for sykdomsaktivitet, som Kerr/NHI-score, er ikke særlig sensitive eller validerte på samme måte som BVAS-score ved [ANCA-assosiert vaskulitt](#). Derfor [bildediagnostikk](#) spesielt viktig for å utelukke sykdomsprogresjon ved TAK. Det er imidlertid viktig å merke seg at [PET/CT](#) er mindre nyttig i oppfølgingen enn ved diagnostisering.

Medikasjonen. Nedtrapping av prednisolon-dose gjøres først, ofte basert på respons på kliniske symptomer og CRP-nivået. Ved tremånederskontroll kan DMARD-dose optimaliseres. Dersom behandlingsresponsen er utilfredsstillende, kan det vurderes å legge til TNF-hemmere eller tocilizumab (RoActemra).

MR-angiografi kontroller. Fibrotisk progresjon, som forårsaker arterielle stenoser og okklusjoner, kan utvikle seg uavhengig av systemisk inflammasjon ([Misra DP, 2023](#)). Bildediagnostikk, som MR-angiografi, er derfor aktuelt også i oppfølgingen, selv om CRP er lav eller normal. En ny MR-angiografi kan gjentas ved første 6-månederskontroll, og deretter årlige kontroller med bildediagnostikk kan være aktuelt.

For generell informasjon om oppfølging av revmatiske sykdommer, [se eget kapittel](#).

Undersøkelser som ofte gjøres ved oppfølging av Takayasus arteritt

- Måling av BT i alle fire ekstremiteter. Puls også i halskar
- Auskultasjon av ev. stenoseulyder over halskar, prekardialt/subclavia, abdomen og lysker
- Blodprøver CRP, ev også SR
- MR-angiografi av affiserte regioner
- UL-Doppler av halskar
- Ekkokardiografi

Prognose

Femårs overlevelse for pasienter med Takayasus arteritt er 80-90 %, og over 10 år er overlevelsen 60-87 %. Pasienter med type I sykdom (kun aortabuen affisert) har en femårs overlevelse på 100 %. Alvorlig sykdom kjennetegnes ved retinopati, betydelig hypertensjon, uttalt aortainsuffisiens og aneurismdannelse. Det er også en økt risiko for å utvikle aterosklerose over tid.

Retningslinjer

[EULAR 2023: DeJaco C, 2023 \(bildediagnostikk\)](#)

[EULAR 2018: Hellmich B, Ann Rheum Dis 2019](#)

[ACR 2021: Maz M, 2021](#)

Litteratur

[Esatoglu SN, 2022](#)

[Agueda A, 2019](#)

[EULAR 2018: Hellmich B, Ann Rheum Dis 2019](#)

[ACR 2021: Maz M, 2021](#)

106.

TROMBANGITIS OBLITERANS (BUERGERS / BÜRGER'S SYKDOM) (REV 036)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på trombangitis obliterans

Unge personer med høyt tobakkskonsum.

Arterie-okklusjoner distalt i ben og armer, fravær av perifer puls og nekroser.

CT-angiografi med typiske funn.

[Læringsmål REV 036](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om ulike undergrupper av vaskulittsykdommer basert på ulike klassifikasjonskriterier, herunder kliniske og immunologiske kjennetegn.

[Diagnosekoder ICD-10: I73.1](#)

Definisjon

Thrombangiitis obliterans, også kjent som Buergers sykdom, er en inflammatorisk sykdom som rammer små og mellomstore arterier og vener i armer og ben. Sykdommen er non-aterosklerotisk, noe som betyr at den ikke skyldes åreforkalkning, og den er segmental og progressiv, noe som betyr at den rammer bestemte segmenter av blodårene og forverres over tid. Den forekommer oftest hos unge personer som røyker mye ([Olin JW, 2018](#)).

Historikk

Buergers sykdom ble først beskrevet av von Winiwarer i 1879, men fikk sitt navn etter [Leo Buerger \(1879-1943\)](#) som ga en detaljert beskrivelse av sykdommen i 1908 ([Olin JW, 2018](#)). Tidligere ble tilstanden ansett som en degenerativ arteriesykdom.

Patogenese

Ved Buergers sykdom er det observert økt cellulær sensitivitet av type-I og type-III mot kollagen, påvirket endotelavhengig vasorelaksasjon og økt anti-endotelcelle antistoff titere. Genetiske faktorer som (HLA)-A9, HLA-B5, og HLA-54 være disponerende.

Sykdommen kjennetegnes av segmental, ikke-aterosklerotisk inflammasjon i små og mellomstore arterier, samt affeksjon av vener og nerver. [Tromboser](#) distalt i hender og føtter medfører betydelig [iskemi](#). Det kan påvises forhøyde serumkonsentrasjoner av anti-endotelcelle antistoffer. Årsaksmessig er det en klar sammenheng med nikotinformbruk i sigaretter hvor seponering er en forutsetning for bedring av tilstanden. Det er en klar sammenheng mellom sykdommen og nikotinbruk, og røykeslutt er en forutsetning for bedring. Snus kan også være en medvirkende faktor ([Quaja E, 2023](#)). Tilstanden kan være vanskelig å skille fra cannabisarteritt ([Banana Y, 2022](#)).

Epidemiologi

Buergers sykdom rammer ofte unge mennesker, vanligvis menn under 40 år og kvinner som røyker mye. Det er observert etniske forskjeller, der israelske jøder og noen asiatiske befolkningsgrupper er mer utsatt enn nordeuropeere. Sykdommen er sjelden og forekommer hos under 1 % av pasienter med iskemi i ekstremiteter. Forekomsten er synkende på grunn av redusert tobakksbruk ([Quaja E, 2023](#)).

Symptomer

Tidlige symptomer på Buergers sykdom inkluderer ofte en følelse av kulde i hender og føtter, som er et tegn på [iskemi i hender og føtter](#). [Raynaud-lignede](#) fenomen og [livedo retikularis](#) kan ses i huden.



Buerger sykdom med nekroser i tær før behandling. Illustrasjon: [Afsharfard A, Mozaffar M, Malekpour F, Beigiborojeni A, Rezaee M – Iranian Red Crescent medical journal \(2011\). CC BY2,5](#)

Etter hvert som sykdommen utvikler seg, oppstår ofte belastningsavhengige, periodevise smerter og ”kramper/melkesyre” i legger og i fotbuen (klaudikasjon).

I senere stadier kan nedsatt blodsirkulasjon føre til [nekrotiske sår](#) (vevsdød) på føtter, spesielt tær, og noen ganger også på fingre. Dersom sykdommen fortsetter å utvikle seg, kan også større arterier som koronararterier ([angina pectoris](#)), pulmonal- ([dyspne](#)), mesenterial- ([abdominal iskemi](#)) og cerebrale arterier ([cerebral iskemi](#)) rammes.

Overfladisk tromboflebitt er vanlig, og noen pasienter opplever parestesier ([Piazza G, 2010](#)).

Undersøkelser

Utredning av Buergers sykdom inkluderer en kombinasjon av anamnese, klinisk undersøkelse og ulike supplerende undersøkelser:

Anamnesen kan kartlegge aktuelle symptomer (se ovenfor) hos røkere.

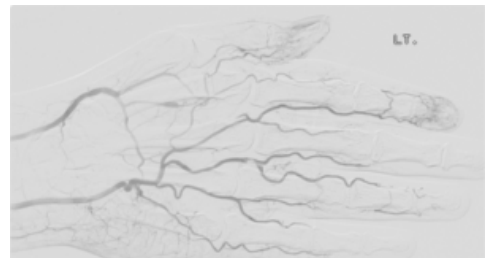
Klinisk påvises redusert perifer arteriell sirkulasjon med redusert hudtemperatur, avblekning og langsom kapillær /arteriell fylling etter kompresjon.

Laboratorieprøver: For å utelukke andre årsaker til symptomene, som aterosklerose, diabetes eller andre revmatiske sykdommer: Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, HbA1c, total-kolesterol, HLD- og LDL-kolesterol. Differensialdiagnostisk kan [ANCA](#), [ANA](#) og [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin- og beta-2 glykoprotein) være aktuelt. Urin-stiks. -SR og CRP er oftest noe forhøyet, ellers normale verdier for ANA med sub-grupper, ANCA (PR3, MPO), lupus antikoagulant, kardiolipin- og β 2 glykoprotein (antifosfolipid syndrom), antitrombin III, protein C og protein S.

Bildedagnostikk: CT-angiografi med fremstilling av perifere kar viser stenoser og okklusjoner. Digital subtraksjonsangiografi var mer brukt tidligere.

Biopsi: Vevsprøve kan tas fra affiserte blodårer for å bekrefte diagnosen og utelukke andre vaskulitt-sykdommer. Histologisk er tette polynukleære leukocyttaggregater, mikroabscesser og flerkjernede kjempeceller er karakteristiske for Buergers sykdom. I kronisk sykdomsfase avtar hypercellularitet og en ser rekanalisering av karlumen. Endestadium kjennetegnes ved tromber og fibrose i karene ([Kobayashi M, 2014](#)).

Andre undersøkelser: **Allens test:** En enkel test for å vurdere blodsirkulasjonen i hånden. **Ankel-arm-indeks**



Trombangitis obliterans/Burger hos en 53 år gammel, stor-røkende mann med kuldefølelse og smerter i venstre arm. Digital subtraksjonsangiografi viser betydelig sirkulasjonssvikt til dels med okklusjoner i distale arterier i venstre hånd. [Seebald J, Radiology case reports, 2015. CC BY 4.0 DEED.](#)

(ABI): En test som sammenligner blodtrykket i ankene og armene for å vurdere sirkulasjonen i beina. [Ultra-lyd Doppler](#): Kan brukes til å undersøke blodårene i armer og ben.

Diagnose

diagnosen Buergers sykdom stilles ofte basert på en kombinasjon av kliniske funn, sykehistorie og utelukkelse av andre mulige årsaker.

Diagnosen sikres ved biopsi (vennligst se ovenfor), men diagnosen stilles også på bakgrunn av anamnese, klinisk undersøkelse og bildediagnostikk.

Shionoya kliniske kriterier (Kröger K, 2006; Rivera-Chavarria JJ, 2016)

1. Nikotin (stor-røker)
2. Debut før 50 års alder
3. Infra-popliteale arterielle okklusjoner
4. Enten affeksjon av over-ekstremiteter eller migrerende flebitt (phlebitis migrans)
5. Fravær av aterosklerotiske risikofaktorer utenom nikotin / røking

Differensialdiagnoser

- [Antifosfolipid syndrom](#)
- [Arteritis temporalis](#)
- [Aterosklerose](#)
- Cannabis arteritt
- [Diabetes](#)
- Frostskade, forfrysninger
- [Polyarteritis nodosa](#)
- [Raynauds fenomen](#)
- [Systemisk sklerose](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [Urinsyregikt](#)

Behandling

Røykeslutt er avgjørende: Det viktigste og mest effektive tiltaket ved Buergers sykdom er å slutte helt å røyke. Risikoen for amputasjon øker betydelig dersom røykingen fortsetter, selv 1-2 sigaretter daglig kan forverre prognosen ([Quaja E, 2023](#)).

Medikamenter som kan øke blodsirkulasjonen, som Ilomedin (intravenøst), sildenafil (tabletter), nifedipin

og bosentan, har blitt Også hyperbar (overtrykk) behandling i trykkammer er forsøkt med varierende resultater.

Hyperbar oksygenbehandling (behandling i trykkammer med høyt oksygentrykk) har også blitt forsøkt, men effekten er ikke entydig.

Immunosuppressive legemidler som kortison eller andre immundempende midler har ikke vist virkning ved denne sykdommen ([Macedo CR, 2016](#); [Cacione DG, 2020](#)).

Kirurgisk behandling: Kirurgisk bypass kan være aktuelt for å forbedre blodtilførselen til affiserte områder, mens revaskularisering av de distalt rammede karene er mindre vanlig. Til tross for behandling kan noen pasienter likevel måtte amputere i sykdomsforløpet.

Prognose

Prognosen ved Buergers sykdom avhenger i stor grad av om pasienten klarer å slutte helt å røyke. Dersom røykingen fortsetter, vil 43 % av pasientene trenge én eller flere amputasjoner innen 7,6 år ([Quaja E, 2023](#))

Svangerskap

Svangerskap hos kvinner med Buergers sykdom kan ofte forverre de trombotiske symptomene. Dette skyldes blant annet at svangerskap i seg selv er forbundet med økt risiko for blodpropp (hyperkoagulasjon). Potensielle komplikasjoner inkluderer intrauterin veksthemning og for tidlig fødsel. Forebyggende tiltak inkluderer lavmolekylært heparin (Fragmin) og lavdose acetylsalisylsyre (ASA 75 mg), samt oppfølging som [risikosvangerskap](#). Det er også essensielt å unngå nikotin fullstendig ([Farquhar HE, 2022](#)).

Litteratur

[Quaja E, 2023](#)

[Ignazio J, 2016](#)

[Kobayashi M, 2014](#)

107.

VEXAS SYNDROM (REV 038)

Ragnar Gunnarsson

Læringsmål: REV 038. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Diagnosekoder ICD-10: D46.7 (Annet spesifisert myelodysplastisk syndrom) I den tiende versjon av den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer i regi av Verdens helseorganisasjon (WHO ICD10) er VEXAS ikke definert som spesielt sykdomsbilde og registreres som D46.7 (annet spesifisert myelodysplastisk syndrom). Revmatologiske tilleggsdiagnoser som (M94.1) residiverende polykondritt eller andre revmatologiske diagnoser kommer da i tillegg under.

Kjennetegn på VEXAS

VEXAS ble første gang publisert i 2020 og er en svært sjelden autoinflammatorisk sykdom med manifestasjoner som residiverende polykondritt assosiert til myelodysplastisk syndrom, venøs tromboembolisme, eksantem og lungeinfiltrater.

VEXAS rammer i hovedsakelig middelaldrende menn og skyldes X-kromosom assosiert ervervet mutasjon på UBA1 gen.

Definisjon

VEXAS er autoinflammatorisk sykdomstilstand ofte med [vaskulitt](#)-lignende sykdomsaffeksjon. Tilstanden ble for [første gang beskrevet i 2020](#). Navnet **VEXAS** er et akronym for; **V**akuoler, **E**1-enzym, **X**-bundet, **A**utoinflammatorisk og **S**omatisk. Syndromet skyldes ervervet [genetisk mutasjon](#) som oppstår i UBA1 gen på X-kromosomet og opptrer typisk hos middelaldrende til eldre menn (som har i de aller

fleste tilfeller kun ett X kromosom) og svært sjelden hos kvinner og da som oftest hos de som har monosomy for X-kromosomet (XCM). VEXAS gir som oftest variert og svingende [autoinflammatorisk sykdomsbilde](#), med; [polykondritt](#), hudutslett, lungeforandringer, tromboembolisme og/eller vaskulitt i tillegg til makrocytær anemi.

Etiologi/patogenese

Patogenesen til VEXAS er identifisert gjennom [genetisk](#) testing. Sykdommen er assosiert til et X-bundet gen som koder for UBA1, noe som forklarer at det er stor overvekt av menn som angripes. Pasientene beskrevet med VEXAS er alle over 40 år, og ingen hadde familiemedlemmer med det mutante UBA1 genet, som forklares med at mutasjonen er ervervet og utvikler seg senere i livet (1). VEXAS forårsakes av en ervervet defekt i enzymet (UBA1) som initierer ubikvitinering, som er en form for posttranslasjonell modifisering av proteiner for protease nedbrytning. Ubikvitin er et lite protein som fester seg til aminosyresidekjeder på proteiner som skal brytes ned (1). De tre vanligste sykdomsfremkallende genvariantene ved VEXAS fører til substitusjon av metionin i posisjon 41 til enten threonine, valine eller leucine som gir p.Met41Leu, p.Met41Thr og p.Met41Val, som er startkodonet for translasjon av den cytoplasmatiske, enzymatisk aktive isoformen av UBA1 (UBA1b). Selv om p.Met41-variantene er mest utbredt (hos ca. 95%) ved VEXAS syndrom, har mutasjoner på andre steder blitt rapportert bla. i flere spleise-akseptorvarianter som har blitt identifisert i 5'-intron/ekson-grensen av ekson 3 (c.118-1G > C og c.118-2A > C), noe som fører til et isoformskifte fra UBA1b til UBA1c, på samme måte som p.Met41-varianter.

Første staven i akronymet "V" baseres på at det er vakuoler i myeloide (nøytrofile og monocytt) og erytroide forløpere i benmargen. Vakuoler er ikke spesifikk funn for VEXAS, men reativ mangel av vakuoler utelukker ikke helt VEXAS (4).

I myeloide celler som inneholder et mutant UBA1-gen blir flere gener som koder for [inflammatorisk immunrespons](#) feilaktig aktivert og [inflammasjon](#) oppstår (1). Dette er blitt verifisert in vivo i en sebrafisk-modell. En påviste oppregulering av gener som koder for proinflammatoriske [cytokiner](#), som inkluderer; tumor nekrose faktor (TNF), IL-8 og IL-6. Pasienter med VEXAS syndrom har forhøyede serumkonsentrasjoner av proinflammatoriske cytokiner inkludert interferon gamma (IFN γ) og interleukin 8 (IL-8) samt og C-reaktivt protein.

Epidemiologi

Aller fleste pasienter med VEXAS er menn som anført. Median alder er rundt 64 år, men varierer mellom 45 og 80 år (1). Nylig retrospektiv befolknings studie som inkluderte over 163.000 innbyggere fra nordøstre del av Pennsylvania, USA, med gjennomsnittsalder 52.8 år og inkluderte 61% kvinner og over 94% var av Europeisk herkomst. Der ble funnet 11 tilfeller med patologisk UBA1 gen hos 9 menn og 2 kvinner, som begge var heterozygot. Ut fra dette er estimert at VEXAS rammet 1 av 4269 menn over 50

års alder (95% CI, 1:2319-1:7859), og 1 av 26 238 kvinner over 50 år (95% CI, 1:7196-1:147 669) (3). Per første kvartal 2024, bodde 5 562 363 personer i Norge og av disse var 58 034 menn i alderen 50 år og eldre. Hvis man legger dette til grunn, vil man forvente at det er mellom 7-25 VEXAS pasienter i Norge på hvert tidspunkt, og ut fra forventet forandringer i alderssammensetning med økende antall eldre over tid vil man forvente økning i antal VEXAS tilfeller.

Symptomer

Det er stor variasjon i fenotype mellom VEXAS pasienter og viktig å tenke på diagnosen hos pasienter i risikogruppe for VEXAS og de med noe atypisk sykdomsbilde og/eller behandlingsrespons.

Vanlige kliniske trekk inkluderer; feber, hudaffeksjon, lungeinfiltrater, øre- og nese-kondritt, venøs tromboembolisme, blodbilde med makrocytær anemi og beinmarg med benmargsvakuoler.

Diagnostikk

Klinisk. De fleste pasientene oppfyller diagnostiske eller klassifiseringskriterier for forskjellige inflammatoriske syndromer og / eller hematologiske tilstander, inkludert [residiverende polykondritt](#), [myelodysplastisk syndrom](#), [Sweet syndrom](#), [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) og/eller [kjempecelle arteritt](#).

Blod. Forstyrrelse av cytoplasmatisk UBA1 fører til [systemisk inflammasjon](#). Tydelig forhøyet CRP og SR forventes.

Benmarg og gen-test, UBA1-varianter er funnet i stamceller og myeloide linjer, men er fraværende i T-celler, B-celler og fibroblaster. Elektron mikroskopi avdekket benmargceller i apoptose og med vakuloler med lipid-dråper, patologiske organeller og degenererte mitokondrier (1).

Manglende behandlingseffekt. En forventer at pasientene ikke har respondert adekvat på konvensjonell antiinflammatorisk behandling.

Differensialdiagnoser

[Relapsing polychondritt](#), [polyarteritis nodosa](#), [temporalis artritt](#), [non-kranial storkarsvaskulitt](#), [Sweets syndrom](#), [autoinflammatoriske febersyndromer](#) (i voksen alder). [MAGIC syndrom](#).

Behandling

Per dags dato foreligger ingen randomiserte kontrollerte studier på behandling av VEXAS. Sykdommen er sjelden, relativt nyoppdaget og sykdomsbilde ofte heterogent, i tillegg er fleste pasientene eldre oft med flere kompliserende medisinske tilstander. I Norge som i andre land har man valgt parallel oppfølging fra hematologisk og revmatologisk hold og det er åpenbar klar fordel at oppfølgingen helt eller delvis sentraliseres.

Erfaringer som er gjort er at flertallet av pasientene som er beskrevet er behandlet med [kortikosteroider](#). Fleste pasienter trenger dessverre relativt høy dose kortikosteroider til for å holde symptomer i sjakk, som medfører betydelige kortikosteroide bivirkninger over tid.

Observasjonsdata fra FRENVAX (den franske nasjonal VEXAS register) viste av at av 110 pasienter med median alder på 71 år var best effekt av [Janus kinase \(JAK\) inhibitorer \(JAKi\)](#) og [anti-interleukin \(IL\)-6 antistoffer \(IL-6i\)](#) som var vurdert som effektive hos hhv. 30% og 26% etter 6 måneder. I tillegg var overlevelse uten behandlingsavbrudd betydelig lengre med JAKi. Andre behandlingsformer (IL-1 inhibitorer, tumor nekrose faktor (TNF α) blokkerer samt andre) var dessverre betydelig mindre virkningsfulle ([5](#)).

I en tidligere multisenter internasjonal retrospektiv kohort studie på 30 VEXAS pasienter, ble ruxolitinib (JAK1/2i) funnet å ha en betydelig større effekt etter 3 (83 % vs 18 %) og 6 måneder (87 % vs 11 %) sammenlignet med andre JAKi som vanligvis brukes for revmatologiske sykdommer (tofacitinib, baricitinib og upadacitinib). [Jakavi/ruxolitinib](#) er registrert i Norge for bruk ved; myelofibrose (MF), polycytemia vera (PV) og transplantat-mot-vert-sykdom (*“graft versus host disease”*, GvHD). *“Off-label”* bruk ved VEXAS må isåfall godkjennes av lokal fagdirektør.

En annen behandlingsstrategi ved VEXAS-syndrom er mer målrettet behandling mot den hematologiske UBA1-klonen ved bruke av hypometylerende middel. [Azacitidin](#) har vist lovende resultater, spesielt blant pasienter med myelodysplasi (MDA) der den kliniske og hematologiske responsen varierer fra 46 % til 75 % etter minimum 4–6 sykluser ([6](#)).

Tidlig [allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon](#) er en teoretisk mulighet for varig utryddelse av den muterte UBA1 klonen i benmargen. Baksiden ved allogen stamcellebehandling er en betydelig behandlingsassosiert dødelighet som også er i tillegg sterkt assosiert til økende alder og annen sykkelighet, som gjør at største del av VEXAS pasientene vil en konvensjonell allogen stamcellebehandlingen ikke være indisert. En annen fare ved allogen stamcellebehandling, der pasienten får benmarg fra en annen person, er betydelig fare for *transplantat-mot-vert-sykdom* (*“graft versus host disease”*, GvHD). Det er nylig presentert en pilotstudie med bruk av mindre intensiv cellegiftbehandling og allogen benmargstransplantasjon hos fem VEXAS pasienter med gjennomsnittsalder på 61 år med da median oppfølgingstid på 9.6 måneder og foreløpig gode resultater ([7](#)). Per dags dato foregår en fase II studie på VEXAS ([NCT05027945](#)) på allogen hematopoietisk stamcellebehandling ved National Institutes of Health Clinical Center utenfor Washington DC USA.

Fordypningslitteratur

[Beck DB, Ferrada MA et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med. 2020; 383:2628-2638](#)

[Midtvedt Ø, 2022 \(case\)](#)

Referanser

1. [Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med. 2020.](#)
2. [Onuora S. Somatic mutations cause VEXAS syndrome. Nature reviews Rheumatology. 2021;17\(1\):1.](#)
3. [Beck, D. B., et al. \(2023\). "Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population." JAMA 329\(4\): 318-324.](#)
4. [Lacombe, V., et al. \(2024\). "Vacuoles in bone marrow progenitors: VEXAS syndrome and beyond." Lancet Haematol 11\(2\): e160-e167.](#)
5. [Hadjadj, J., et al. \(2024\). "Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVEX." Ann Rheum Dis: ard-2024-225640.](#)
6. [Comont, T., et al. \(2022\). "Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome \(VEXAS\) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry." Br J Haematol 196\(4\): 969-974.](#)
7. [Mangaonkar, A. A., et al. \(2023\). "Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients." Am J Hematol 98\(2\): E28-E31.](#)

PART V

BARN MED REVMATISK SYKDOM. BARNEREVMATOLOGI (REV 053-062)

Læringsmål for Barnerevmatologi med lenker til de aktuelle kapitlene

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

[REV 053 Diagnostikk og behandling](#)

- Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle barn og unge med revmatisk sykdom i samarbeid med relevant spesialist.

[REV 054 Symptomer og funn, forskjeller fra voksne](#)

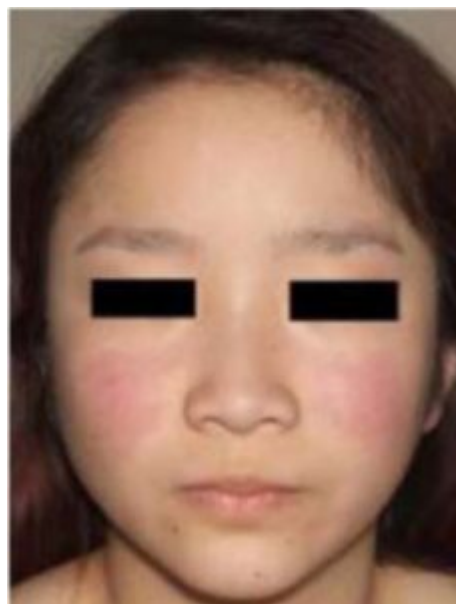
- Ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

[REV 055 Behandling med legemidler](#)

- Ha kjennskap til de viktigste anti – revmatiske legemidler hos barn og spesielle forhold ved legemiddelvalg og oppfølging av medisineren hos barn.

[REV 056 Differensialdiagnoser](#)

- Ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.



SLE med sommerfugl-eksantem hos ung jente. Illustrasjon: Illustrasjon: [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\). CC BY-4.0](#)

[REV 057 Ledd og sener. Ultralyd og injeksjoner](#)

- Ha god kunnskap om anatomiske forhold vedrørende ledd og sener hos barn i vekst. Under supervisjon kunne utføre en ultralydevaluering av ledd hos barn og unge og ha kunnskap om utførelse av ultralyd-veiledet leddinjeksjon på barn.

[REV 058 Informasjon til pasient og pårørende. Psykososiale konsekvenser](#)

- Ha god kunnskap om betydningen av pasient- og pårørende-opplæring. Selvstendig kunne identifisere behov og anvende metoder og pedagogiske prinsipper for å drive pasient- og pårørende-opplæring tilpasset pasientens alder. Ha god kunnskap om de psykososiale konsekvensene av å vokse opp med og leve med en kronisk revmatisk sykdom og ha kunnskap om mulighetene for tiltak.

[REV 059 Nasjonale kompetansesentre](#)

- Ha god kunnskap om relevante nasjonale kompetansesentre og deres tilbud.

[REV 060 Vekstforstyrrelser](#)

- Ha kunnskap om vekstforstyrrelser i revmatiske sykdommer hos barn.

[REV 061 Voksne med juvenile revmatiske sykdommer](#)

- Beherske igangsetting og kontinuerlig behandling/oppfølging av voksne pasienter med juvenile revmatiske sykdommer.

[REV 062 Unge med revmatisk sykdom. Overgang til voksenreumatologien](#)

- Ha god kunnskap om utfordringer og muligheter for unge med revmatisk sykdom som går over til oppfølging i voksenreumatologien.

Diagnose-kapitler (barnerevmatologi)

[105. Autoinflammatoriske sykdommer, Periodiske Febersyndromer, Familiær middelhavsfeber \(FMF\) \(REV 076\)](#)

[106. Fibrøs Dysplasi, Non-maligne bentumorer, Osteonekrose, Kondrodysplasi, Fibrose, Skleroserende skjelettsykdommer / Osteopetrose \(REV 075\)](#)

[107. IgA-vaskulitt – Henoch-Schönleins Purpura \(REV 034\)](#)

[108. Juvenil dermatomyositt \(JDM\) REV 021, REV 054](#)

[109. Juvenil Idiopatisk Artritt \(JIA\), barneleddgikt \(REV 054\)](#)

[110. Kawasaki sykdom \(REV 034\)](#)

[111. Lysosomale lagringssykdommer. Fabry, Gaucher, Krabbe, Niemann-Pick, Sandhoff, Tay-Sachs, Pompe, Mukopolysakkaridose, Mukolipidose](#)

[112. Makrofag Aktiverings-Syndrom \(MAS\), Hemofagocytisk Lymfohistiocytose \(HLH\) \(REV 029\)](#)

[113. Systemisk Lupus Erythematosus hos barn \(Juvenil Lupus, JSLE\) \(REV 021, REV 054\)](#)

108.

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING. SYMPTOMER OG FUNN HOS BARN OG UNGE, FORSKJELLER FRA VOKSNE (REV 053, REV 054)

Barn og Ungdom med Revmatisk Sykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 053](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere og behandle barn og unge med revmatisk sykdom i samarbeid med relevant spesialist.

[REV 054](#) Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

Barnerevmatologi.

Revmatologifaget omfatter også barn med revmatisk sykdom (barnerevmatologi). Selv om revmatiske sykdommer hos barn og voksne har mye til felles, er det også viktige forskjeller, og sykdom hos barn krever ofte en annen tilnærming. Derfor har Norge opprettet et [nasjonalt kompetansesenter \(NAKBUR\)](#) for barnerevmatologi.



Foto: PxHere. CCO

Muskel- og leddplager hos barn

Symptomer fra muskler og ledd er svært vanlig blant barn og ungdom. Studier indikerer at 4-40% har kroniske muskelskjelett symptomer og 14-24% har rygg smerter ([Banerjee S, 2020](#)). Ved evaluering av barn med

revmatiske symptomer er det første steget å avgjøre om det foreligger artralgi (leddsmerter) eller artritt (leddbetennelse), eller eventuell annen inflammatorisk sykdom. I noen tilfeller kan symptomene være debuten på en revmatisk sykdom. [Feber](#), [eksantem](#) og nedsatt allmenntilstand kan også være tegn på [artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) eller [vaskulitt](#). Det er viktig å utelukke [infeksjoner](#) og [malignitet](#) som differensialdiagnoser. Et tett samarbeid med barnelege er avgjørende for å stille riktig diagnose. Andre spesialister som kan være involvert er øyelege (ved [uveitt](#)), barnepsykolog (for å håndtere [belastningen med kronisk sykdom](#)), ortoped (for biopsier, revmakirurgi), samt [fysioterapeuter](#), [spesialsykepleiere](#), [sosionomer](#) og [ergoterapeuter](#).

Revmatiske sykdommer hos barn i Norge

Omtrent 150 barn i Norge får en revmatisk sykdom hvert år, og totalt 1500 barn lever med en revmatisk sykdom ([Norsk Revmatikerforbund](#)). Symptomene kan være vanskelig å gjenkjenne tidlig i sykdomsforløpet, noe som kan føre til forsinket behandling og potensielt varige skader. [Juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#) er den vanligste inflammatoriske sykdommen hos barn, og rammer ca. 0,7-1,7 % av barn ([Horneff G, 2022](#)). Prevalensen av JIA er sammenlignbar med diabetes (0,3 %) og epilepsi (0,7 %), men betydelig lavere enn astma (7,3-9,5 %), matallergi (4 %) og hypertensjon (4,5 %). ([Miller GF, 2016](#)).

Anamnese, klinisk undersøkelse, utredning og differensialdiagnoser (fra [Pediatriveileder](#))

Det er nyttig å bruke en huskeliste når en undersøker barn med revmatisk sykdom. Man kan gjerne ta utgangspunkt i forslaget fra [Helsebibiloteket.no / Pediatriveileder](#) som er referert nedenfor. Supplerende informasjon er beskrevet i kapitlene om de spesifikke sykdommene.

Anamnese: En spør direkte etter symptomdebut, morgenstivhet/[halting](#) om morgenen, smerter, hevelse, utslett, øye-symptomer, familier forekomst (førstegrads-slekt: foreldre og søsken) av relevant sykdom (revmatisk sykdom, uveitt, psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom), reiseanamnese, nylige infeksjoner (spesielt halsbetennelser og gastroenteritt). Allmennsymptomer som feber, nedsatt matlyst og økt tretthet kan også forkomme.

Barn med artritt-sykdom angripes ofte i knær, ankler eller hofter. Halting, belastningsvegring, stivhet og smerter i ledd, særlig om morgenen tidlige symptomer. Også feber, nedsatt matlyst og økt tretthet kan også forkomme.

Vanligste funn ved klinisk undersøkelse er varmeøkning over ledd, hevelse/hydrops og innskrenket bevegelse.

Blod-/og mikrobiologiske prøver og billeddiagnostikk, kan avklare hva slags artritt som foreligger og fange opp differensialdiagnoser. Kjennskap til de ulike årsakene til artritt og sykdomsbildet avgjør hvilke supplerende undersøkelser som er relevante og nødvendige

Klinisk undersøkelse: Generell organstatus og systematisk leddstatus med undersøkelse av alle ledd, inkludert kjeve, nakke og rygg (bevelse /varme / bevegelses-innskrenkning?). Sjekk også pupillens form og lys-reaksjon. Vanligste funn ved undersøkelse er innskrenket bevegelse, bevelse, hydrops og varmeøkning over ledd. Ved ikke-akutt artritt uten kjent årsak bør barnet raskt henvises øyelege for å utelukke JIA-assosiert [uveitt](#) (se JIA-assosiert uveitt). Se etter [utslett](#) (psoriasis, vaskulitt, systemisk JIA) og negle-forandringer (pitting ved psoriasis-artritt).

Bilediagnostikk ved barnerevmatologi

[Ultral lyd](#) er velegnet til å påvise hydrops og synovial hypertrofi. Med farge-Doppler kan spesialister med erfaring innen muskel- og skjelettultral lyd også påvise inflammasjon i synovia og senefester ved å visualisere økt blodgjennomstrømning.

[Røntgen](#) brukes primært til å utelukke beintumorer, [vekstforstyrrelser](#) (som initial overvekst ved kronisk artritt) og ortopediske skjelettsykdommer eller skader. [Radiologiske artrittforandringer](#) i brusk og beinsubstans ses sjelden ved diagnosetidspunktet for [barneleddgikt](#).

[MR-undersøkelse](#) gir detaljerte bilder av både skjelett og bløtvev. MR med kontrast kan påvise synovitt og er nyttig ved uklare funn i ledd. Helkropp-MR kan i mange tilfeller erstatte skjelett-scintigrafi dersom uklare funn fra flere lokalisasjoner, slik som ved [CRMO \(kronisk residiverende multifokal osteomyelitt\)](#).

[CT-undersøkelser](#) unngås så langt det er mulig, fordi røntgenstrålene som brukes er spesielt ugunstig for barn.

Blodprøver

Ved akutt artritt må [infeksiøs artritt](#) utelukkes først. Utredende prøve bør omfatte: Hb, hvite med diff, trc, CRP, SR. Følgende tilleggsprøver kan være aktuelle ved mer langvarig og uklar tilstand: TSH, FT4, [ANA](#) og [ENA](#), [anti-DNA](#), [anti-ENA](#), [anti-CCP](#), [reumatoid faktor](#), [HLA-B27](#), TPO, [anti-vevstransglutaminase \(tTG\)](#), AST, streptokokk-anti-DNaseB, [Borrelia](#), [Parvovirus B19](#).

Vurder også serologi for patogene tarmbakterier, [IGRA-test](#) og andre prøver ut fra alder og sykehistorie.

Prøvene skal langt på vei utelukke tegn til [leukemi](#) og [hypotyreose](#), dels påvise [inflammasjon](#) ([anemi](#), [trombocytose](#), forhøyet CRP/SR), dels påvise reaktiv sykdom ved forutgående infeksjon, dels påvise [autoimmunitet \(ANA, RF\)](#) eller genetiske markører ([HLA-B27](#)). Ved uklare tilstander med muskelaffeksjon/myalgi: CK ([myositt](#), [non-inflammatorisk myopati](#))

Mikrobiologiske undersøkelser

Ved mistanke om [infeksiøs artritt](#), er blodkultur og dyrkning (evt. PCR) av [leddvæske](#) viktig. Ved symptomer på [reaktiv artritt](#) (hos ungdom) undersøkes urin stiks og dyrkning, samt dyrkning fra hals, avføringsprøve (for patogene tarmbakterier og virus). Hos eldre tenåringer bør man også undersøke for seksuelt overførbare mikrober, spesielt klamydia og gonoré.

Diagnostisk leddpunksjon

Narkose, lystgass eller annen effektiv sedering er oftest nødvendig for elektiv [leddpunksjon](#). Lokalanestesi kan brukes hos eldre barn, særlig ved punksjon av kneledd. Ved behov kan røntgenlege eller ortoped bistå (alltid [ultralydveiledet punksjon](#) i hofte). Dersom antibiotikabehandling overveies, må [leddvæske](#) til dyrkning og ev. andre undersøkelser sikres før behandlingsstart. Vansker med å få materiale, kan overvinnes ved å sette 1 ml 0,9% NaCl i leddet og deretter aspirere. Ved langvarige leddplager uten mistanke om [infeksiøs artritt](#) vurderes behandling med [intra-artikulære steroider](#) samtidig som adekvate prøver sikres.

Analyse av leddvæske

- **Klinisk kjemi:** Leukocytter (EDTA-glass). Leukocytter > 50 x 10⁹ celler/l indikerer [septisk/infeksiøs artritt](#), lavere verdier indikerer [reaktiv artritt](#) eller [idiopatisk artritt](#), men overgangen er glidende. Leukocytter <10 x 10⁹ celler/l vil som oftest utelukke septisk artritt mens verdier <1 x 10⁹ celler/l oftest ses i leddvæske forårsaket av traume.
- **Mikrobiologi:** Aerob og ev. anaerob dyrkning (sterilt glass eller lukket sprøyte) og evt. PCR. Ved mistanke om purulent artritt bør en også sende leddvæske på blodkulturmedium for å optimalisere forhold for oppvekst, bl.a. av [Kingella Kingae](#). Ev. også leddvæske på blod- og sjokolade-agar samt rekvirere Gram-farging. Dyrkning av [mykobakterier](#) dersom bakgrunn og sykehistorien gir mistanke om tuberkulose. Ved mistanke om [Borrelia-artritt](#) kan leddvæske sendes til PCR-påvisning av *Borrelia* (Sørlandet sykehus, Kristiansand).

Genetisk testing

De fleste barnerevmatologiske sykdommer er ikke genetiske, men i noen tilfeller kan det være tvil om en [genetisk sykdom](#) er hovedårsaken eller en medvirkende faktor. Eksempler på slike tilstander er [autoinflammatoriske sykdommene](#), [Ehlers-Danlos](#)– og [Marfans syndrom](#), [non-inflammatoriske myopatii](#) og [lysosomale lagringssykdommer](#).

Ifølge dagens bioteknologilov kan genetisk testing av barn under 16 år kun utføres dersom det er til direkte nytte for barnets helse. Testen må altså være strengt medisinsk nødvendig. For alle andre typer genetiske tester er intensjonen med loven at barnet selv skal få bestemme om det ønsker å gjennomføre testingen når det fyller 16 år ([bioteknologirådet, 2021](#)).

En kanadisk undersøkelse blant mer enn 300 foreldre viste at familiene er villige til å investere mye tid og penger for å få svar på om deres barn har en sjelden genetisk diagnose ([Marshall DA, 2019](#)). Analysene som ev. brukes er eksomsekvensering ([Holla L, 2015](#)) eller trio-analyser (der foreldrenes DNA også analyseres).

For oversikt over aktuelle genetisk tester anbefales *Norsk portal for medisinsk- genetiske analyser*: genetikportalen.no.

Behandling, oppfølging og samhandling

Ved mistanke om [septisk/infeksiøs artritt](#) skal barnet umiddelbart henvises til barneavdeling på sykehus for rask utredning og behandling, da tidlig intervensjon er avgjørende for å unngå varige leddskader og andre komplikasjoner.

Ved annen artritt av ukjent årsak som ikke bedres spontant i løpet av få dager, bør fastlegen starte utredning og hen- vise pasienten til barnelege dersom artritten ikke viser betydelig bedring etter 2-3 uker.

Behandling av [JIA](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) hos barn følger generelt anerkjente [publiserte retningslinjer](#) og en [tverrfaglig tilnærming](#). I tilfeller der retningslinjene er utilstrekkelige, vurderes [persontilpasset, individuell tilnærming](#). [Utprøvende behandling utenfor godkjent indikasjon](#) kan være aktuelt i slike situasjoner, men må alltid gjennomføres med særskilt forsiktighet og i henhold til gjeldende regler. Samtidig er ulike årsaker til [behandlingssvikt](#) viktig å vurdere. En mer detaljert beskrivelse av legemiddelbehandling for barn med revmatisk sykdom finnes [i et eget kapittel](#).

Sprøyteskrekk hos barn

Mange barn og unge er redde for sprøyter og injeksjoner. Dessverre er flere effektive medisiner, som biol- ogiske legemidler, avhengige av injeksjon. Derfor er det viktig med grundig informasjon til både barn og foresatte før behandlingsstart. Mestringskurs, som tilbys ved flere avdelinger, kan være til hjelp. Enklere tiltak som å prøve ulike typer sprøyter eller pinner, la sprøyten få romtemperatur (ca. 20 minutter utenfor kjøleskapet) før injeksjon, kan også redusere ubehag og smerte. I tillegg kan huden kjøles ned eller bedøves med plaster før injeksjonen.

Forskjeller fra sykdomsmanifestasjoner hos barn og voksne

Smerte. Små barn uttrykker smerte ofte annerledes enn voksne ([Kamper SJ, 2016](#)). Tegn til mistrivsel som isolasjon, appetittmangel og vekttap kan skyldes smerte. [Halting](#) er vanlig dersom underekstremitetene er affisert.

Artritt. Diagnosen av artritt hos barn avhenger av alder. De sjeldne [autoinflammatoriske sykdommene \(periodiske febersyndromer\)](#) debuterer vanligvis i det første leveåret. Hovne ledd som tegn på [juvenil artritt JIA](#) eller annen inflammatorisk revmatisk sykdom er uvanlig før ettårsalderen. [JIA](#) debuterer oftest rundt fire års alder for jenter og i tiårsalderen hos gutter ([Riise ØR, Handeland KS, 2008](#)). [JIA](#) har forskjellige symptomer sammenlignet med [revmatoid artritt \(RA\)](#) hos voksne. [Revmatoide faktorer og anti-CCP](#) er oftest fraværende, ledd-affeksjonen er mindre symmetrisk og nesten 50% oppnår remisjon før voksen alder. Et unntak er a-CCP positiv polyartritt som typisk debuterer blant jenter i tenårene og ligner RA hos voksne. Vennligst les om [JIA](#) i egne kapitler.

[Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) er ca. ti ganger sjeldnere hos barn [juvenil SLE \(JSLE\)](#) enn voksne ([SLE](#)) ([Jonsson H, 1990](#)). Sykdommen debuterer oftest blant jenter i tenårene. Prognosen har blitt betydelig bedre med moderne behandling ([Lehman TJ, 1991](#)). En norsk studie viste imidlertid at 61 % av pasientene hadde utviklet tegn på irreversible skader som følge av sykdommen og behandlingen ([Lilleby V, 2005](#)). I tillegg kan pasienter oppleve økt fettmasse og en ugunstig lipidprofil, som kan øke risikoen for hjerte- og karsykdom i voksen alder ([Lilleby V, 2007](#)). Eget kapittel om [JSLE](#)

[Dermatomyositt blant barn \(JDM\)](#) kan debutere i alle aldre, men er vanligst omkring 8-årsalderen ([Sanner H, 2009](#)). Til forskjell fra [dermatomyositt hos voksne](#) er JDM ikke assosiert til [malignitet](#). [Eget kapittel om JDM](#)

[MCTD \(mixed connective tissue disease\)](#) debuterer i barnealder i 7-23 av tilfellene ([Kotajima L 1996, Burdt MA 1999](#)). En norsk studie viste at gjennomsnittsalderen ved debut var 11,7 år, ved diagnose 14,4 år og 85% av pasientene var jenter ([Hetlevik SO, 2017](#)).

[Spondyloartritt \(SpA\)](#). Blant gutter fra 10-årsalderen kan [entesitt](#), gonartritt være debutsymptomer på entesitt-relatert JIA som er en type [spondyloartritt \(SpA\)](#). Alder ved debut, kjønn og lokalisering av symptomer er derfor viktige faktorer. Aksiale skjelettsymptomer oppstår ofte senere.

[Systemisk JIA / Stills sykdom hos barn](#) (under 16 år) utgjør 10-20% av JIA-tilfellene hos barn. Sykdommen debuterer i alle aldre, like ofte hos jenter som gutter og tilfeller med start allerede før ett års alder forekommer. [Stills sykdom blant voksne er omtalt i eget kapittel](#).

Vaskulitter; [Kawasakis sykdom](#) forekommer vanligvis før fem års alder, mens [IgA-vaskulitt \(Henoch-Schönleins purpura\)](#) oftest ses mellom 3 og 15 års alder ([Piram M, Mahr A, 2013](#)).

Differensialdiagnoser ved leddplager hos barn

[Barneleddgikt \(JIA\)](#): Ulike typer, se nærmere i [eget kapittel om JIA](#)

[Borreliose](#): Anamnese på flåttbitt og opphold i områder med flått viktig. Akutt [viral artritt](#): Oftest artralgi eller kortvarig artritt samtidig med andre symptomer på virusinfeksjon

[Ehlers-Danlos syndrom](#): Luksasjoner og hydroks kan forekomme i ustabile ledd.

[Endokrinopati](#) i eget kapittel

[Hemofili](#) og hemoglobinopatier: Blødning i ledd kan være debutsymptom ved mange former for hemofili. [Sigdcelleanemi](#) kan gi mikrotromber og iskemi i beinsubstans med påfølgende smertefulle hevelser, særlig i fingre hos små barn.

[Hypermobilitet](#): Luksasjoner og hydroks kan forekomme i ustabile ledd

Leukemi: Beinsmerter kan være debutsymptom. Ved leddnær infiltrasjon i beinmarg kan hydroks forekomme.

[Malignitet i eget kapittel](#)

Marfans syndrom: Luksasjoner og hydroks kan forekomme i ustabile ledd.

Osteokondrose / osteokondritt, strukturelle ortopediske tilstander kan gi smerter og hevelse i ledd.

Reaktiv artritt; Artritt som oppstår som en reaksjon på en infeksjon andre steder i kroppen.

Septisk artritt: Akutt debut, oftest med allmennsymptomer og mer uttalte lokale symptomer med smerte og belastningsvegring. Infeksjonsprøver kan stige raskt, men lav/normal CRP og SR utelukker ikke bakteriell artritt. Hyppigst hos de yngste barna.

Serøs coxitt (coxitis simplex): En eksklusjonsdiagnose, typisk hos barn mellom 2 og 10 år, med akutte hoftesmerter, halting og redusert bevegelse i hofteleddet. Tilstanden er selvbegrensende med varighet under 14 dager, og årsaken er ofte ukjent.

Smerteforsterknings-tilstander (se kapitlene om [Kroniske smertesyndromer](#) og [Ortopediske problemstillinger](#))

Systemisk bindevevssykdom: Kan gi leddplager som en del av et mer omfattende sykdomsbilde.

Traumer: Ikke erkjente traumer forekommer hos de minste barna og ved barnemishandling. Merk at mange barn med kronisk artritt har et traume i sykehistorien, men at det trenger ikke å være etiologisk sammenheng. Det er viktig å vurdere om traumet står i forhold til funnene.

Viral artritt; Ofte artralgi (leddsmerter) eller kortvarig artritt samtidig med andre symptomer på virusinfeksjon.

Litteratur

- [Marrani L, 2018](#) (Leddsmerter, differensialdiagnoser)
- [Riise Ø, 2008](#)
- [Marrani E, 2017](#)
- [Aupiais C, 2017](#)
- [Sen ES. 2014](#)
- [Helsebibiloteket.no / Pediatri-veileder](#)

109.

BEHANDLING MED ANTIREVMATISKE MEDIKAMENTER FOR JUVENILE REVMATISKE SYKDOMMER (REV 055)

Behandling med Medikamenter

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 055](#). Revmatologen skal ha kjennskap til de viktigste antirevmatiske legemidler hos barn og spesielle forhold ved legemiddelvalg og oppfølging av medisineringsen hos barn.

Naturlig sykdomsforløp. Ubehandlet inflammatorisk revmatisk sykdom hos barn kan føre til alvorlige konsekvenser, som kroniske smerter, varige leddskader, [vekstforstyrrelser](#), tap av fysisk funksjon, [uveitt](#) med synstap og vedvarende tegn på [systemsykdom](#) med [anemi](#), [utmattelse](#), [perikarditt](#) og annen affeksjon av indre organer. Før effektive medikamenter mot [systemiske inflammasjonen](#) var tilgjengelige, var også utvikling av [amyloidose](#) et problem.

Spesielle forhold ved behandling av barn: Det finnes mange medikamenter som brukes innenfor godkjent indikasjon mot revmatisk sykdom hos barn. I noen tilfeller, spesielt ved sjeldne sykdommer eller uvanlig sykdomsforløp, kan det være nødvendig å gi [medikamenter utenfor godkjent indikasjon](#). Sykdomsdempende behandling består av ([DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs](#)), hvorav metotreksat er mest brukt. Blant [biologiske legemidler](#) (bDMARDs) er TNF-alfa hemmere ved artritt vanligst, mens anakinra brukes mot systemisk JIA. Også [JAK-hemmere](#) kan brukes i noen tilfeller av JIA ([Kerrigan SA, I. B. McInnes, 2018](#)). Klinikeren må kjenne til prinsippene for bruk av disse medikamentene hos barn med revmatisk sykdom.

Behandling med DMARDs har revolusjonert livskvaliteten, funksjonen og prognosen for barn med revmatisk sykdom, men det er viktig å være oppmerksom på risikoen for alvorlige bivirkninger. Derfor skal behandling med DMARDs alltid initieres og følges opp av spesialister med erfaring innen barnerevmatologi.

Behandlingsmålet er å redusere smerte, funksjonstap og bivirkninger, samt å forhindre sykdomsprogresjon ([Harris, Kessler, & Verbsky, 2013](#)). Ved [JIA](#) kan behandlingsmålet være å oppnå sykdomsremisjon definert

som klinisk inaktiv sykdom i minst seks måneder med medisinerings eller minst 12 måneder uten medisinerings. (Lovell, Ruperto, Giannini, & Martini, 2013; Wallace, Giannini, Huang, Itert, & Ruperto, 2011). ACR (American College of Rheumatology) definisjon på inaktiv sykdom er fravær av artritt, feber, utslett, splenomegali eller generalisert lymfeknutesvulst relatert til JIA, ingen aktiv uveitt, normal SR eller CRP og ingen bildediagnostisk progresjon av skader.

Tabell. Oversikt over medikamenter som brukes mot juvenil inflammatoriske revmatiske sykdommer (tilpasset etter [Onel KB, 2022](#)).

Non-steroidale anti-inflammatoriske legemidler/(drugs) (NSAIDs)	Ibuprofen, naproxen, tolmetin, indometacin, meloxicam, nabumeton, diclofenac, piroxicam, etodolac, celecoxib
Convensjonelle syntetiske “disease-modifying antirheumatic drugs” (csDMARDS)	Metotreksat, sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid, calcineurin hemmere (ciclosporin A, takrolimus)
Biologiske “disease-modifying antirheumatic drugs” (bDMARDS)	Tumor nekrose faktor hemmere (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol); andre biologiske respons-hemmere (abatacept, tocilizumab, anakinra, canakinumab)
Glukokortikoider	Oral, intravenøs eller intraartikulær: triamcinolone acetonide, triamcinolone hexacetonide

NSAIDs.

[Non-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter \(NSAIDs\)](#) gir symptomlindring mot smerte og stivhet i ledd, men stanser ikke progresjon skader på ledd og organer. NSAIDs brukes derfor som supplerende medikasjon ved aktiv, progredierende inflammatoriske sykdom. Lavest mulig effektive dose benyttes ([Giancane et al., 2016](#)), og barnets vekt (i kg) må tas i betraktning ved dosering. Mest brukt er naproksen 10 -15 mg/kg/dag delt på to daglige doser daglig (= gjennomsnitt 7-20 mg/kg/dag, maksimalt = 1,000 mg/dag); ibuprofen, 30 – 40 mg/kg/dag delt på 3 – 4 doser daglig (maksimum = 2,400 mg/dag). Acetylsalisylsyre (ASA) anbefales ikke på grunn av risiko for Reyes syndrom. COX-2 hemmere (celecoxib) kan vurderes som alternativ ved alvorlig mage-tarm bivirkninger.

Vanlige bivirkninger av NSAIDs er magesmerter, gastritt, magesår og trombocytopeni. Langvarig bruk kan også skade nyrene (renal papillær nekrose) (CK Taketomo, JH Hodding, DM Kraus. Pediatric & neonatal dosage handbook 2011). Det er viktig å kontrollere blodceller, lever- og nyrefunksjon før behandlingsstart og to ganger årlig under behandling ([Beukelman T, Patkar NM, 2011](#)).

Kortikosteroider

[Intraartikulære kortisoninjeksjoner](#) mot artritt kan redusere behovet for systemisk behandling og er vist å redusere risikoen for senere vekstforstyrrelser i det aktuelle leddet ([Sherry DD, 2001](#)). Triamcinolon hexacetonid (Lederspan) er det mest brukte kortikosteroidet for dette formålet. Hos små barn utføres injeksjonen vanligvis i narkose. Behandlingen anses som effektiv og trygg, men den vanligste bivirkningen er subkutan

fettvevsatrofi på innstikkstedet, forbigående økt appetitt og forbigående symptomer på Cushings syndrom ([Clearly A, 2003](#); [Bloom BJ, 2011](#)).

[Systemiske kortikosteroider](#), som prednisolon tabletter eller metyl-prednisolon infusjon, er potente medikamenter mot inflammasjon. Imidlertid kan de over tid gi betydelige, doseavhengige bivirkninger som vektøkning, redusert vekst, [osteoporose](#), akne og binyrebarksuppresjon. Bruken av systemiske kortikosteroider har derfor blitt redusert de senere årene. Ved [JIA](#) er ikke kortikosteroider inkludert i ACR retningslinjene for behandling, unntatt for systemiske inflammatoriske manifestasjoner ([Beukelman T, Patkar NM, 2011](#)).

[Konvensjonelle DMARDs \(csDMARDs\)](#)

[csDMARDs](#) reduserer sykdomsprogresjonen ved [juvenil artritt](#) og de fleste systemiske [bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#) og [autoinflammatoriske sykdommer](#), og kan dermed forebygge skader på ledd og indre organer. Effekten av csDMARDs kommer imidlertid ikke før etter uker til måneder, slik at behandling med andre medikamenter (som kortikosteroider) kan være nødvendig i mellomtiden.

Ved artritt er [metotreksat](#) det mest brukte og foretrekkes fremfor leflunomid, sulfasalazin og hydroksyklorokin ([Onel KB, 2022](#)). Systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt behandles ofte med andre DMARDs som hydroksyklorokin, azathioprin, mykofenolat eller cyklofosamid. Andre csDMARDs som brukes sjeldnere og delvis utenfor godkjent indikasjon er takrolimus og (i sjeldne tilfeller) thalidomid.

[Biologiske legemidler](#)

[Biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#) har revolusjonert behandlingen av de mest alvorlige revmatiske sykdommene hos barn og har i stor grad endret sykdomsforløpet og prognosen. Også mildere sykdomsformer som ikke har respondert tilfredsstillende på DMARDs kan ha god effekt av bDMARDs. Ulike sykdomsgrupper responderer ulikt på de forskjellige biologiske legemidlene.

Mot artritt er TNF-hemmere mest brukt, vanligvis etanercept, adalimumab eller infliksimab. Abatacept er en annen type biologisk behandling som hemmer T-celler og brukes ofte når TNF-hemmere ikke kan brukes. Interleukin-1 (IL-1)-hemmere som anakinra og canakinumab brukes ved systemisk JIA med betydelige systemiske symptomer og dårlig prognose. IL-1-hemmere har redusert behovet for kortikosteroider betraktelig for denne pasientgruppen. Anakinra skal ikke kombineres med TNF-hemmere på grunn av risikoen for leukopeni (lavt antall hvite blodceller).

Tocilizumab hemmer IL-6 og brukes mot systemisk JIA og polyartikulær JIA hos pasienter som er to år eller eldre og ikke har hatt tilstrekkelig effekt av kortikosteroider, DMARDs eller anakinra ([Frampton JE, 2013](#)). Tocilizumab kan økte lipidnivået i blodet, slik at disse bør kontrolleres under behandlingen.

Rituksimab hemmer B-celler og brukes ved JIA når behandling med DMARDs og annen biologisk behandling (TNF-hemmere, abatacept, IL-1-hemmere, IL-6-hemmere) ikke gir tilstrekkelig effekt. Rituksimab brukes også ved enkelte systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt.

Bivirkninger av biologisk behandling inkluderer økt risiko for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner som pneumocystis og reaktivering av tuberkulose og hepatitt B. Levende vaksiner skal ikke gis under behandlingen, og man må også ta høyde for redusert respons på andre vaksiner (spesielt med rituksimab). Litteratur: [Taketomo et al, 2017](#). [Onel KB, 2022](#)

Ikke-medikamentell behandling av revmatiske sykdommer hos barn.

Behandling og oppfølging av barn med revmatisk sykdom involverer ofte et [tverrfaglig](#) team bestående av spesialtrente [sykepleiere](#), [fysioterapeuter](#), [ergoterapeuter](#), [sosionomer](#) og barnepsykologer. Målet er å gi et best mulig behandlingsresultat gjennom en helhetlig tilnærming ([Giancane et al., 2016](#); [Ostring & Singh-Grewal, 2013](#)). [Kirurgisk behandling](#) (barne-ortoped) er blitt mye sjeldnere etter innføring av de nyere medikamentene, men er fortsatt nødvendig hos enkelte.

[Revmakirurgi](#)

[Revmakirurgi](#) kan omfatte synovektomi (fjerning av betent leddhinne), mobilisering av kontrakturer, kirurgi ved [vekstforstyrrelser](#) og protesekirurgi/artroplastikk. Behovet for inngrepene har imidlertid blitt redusert etter innføringen av mer effektiv medikamentell behandling. Synovektomi og mobilisering av kontrakturer er mindre vanlig, mens protesekirurgi for ødelagte ledd fortsatt kan gi betydelig bedring av fysisk funksjon, smertelindring og livskvalitet. ([Clein C, 2023](#)).

Litteratur

[Clein C, 2023](#) (revmakirurgi)

[Onel KB, 2022](#) (ACR retningslinjer)

[Jessica L. Jacobson, PharmD, www.jpmedhc.org](#) September/October 2018

110.

DIFFERENSIALDIAGNOSER VED REVMATISK SYKDOM HOS BARN (REV 056)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 056](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.

Revmatologer må ha god kunnskap om differensialdiagnoser ved revmatisk sykdom hos barn, da tidlig og korrekt diagnose er avgjørende for å sikre optimal behandling og forhindre langvarige komplikasjoner. Barnerevmatiske sykdommer kan ha et bredt spekter av symptomer som overlapper med andre tilstander, og det er derfor viktig å kunne skille mellom ulike diagnoser for å iverksette riktig behandling. Feildiagnostisering kan føre til forsinket behandling og potensielt alvorlige konsekvenser for barnets helse og utvikling. Kunnskap om differensialdiagnoser er også viktig for å kunne gi familiene adekvat informasjon og veiledning om sykdommen og behandlingsmulighetene.

Revmatiske sykdommer hos barn kan være vanskelige å diagnostisere i tidlige sykdomstadiet. En nøyaktig [anamnese, grundig undersøkelse](#) og supplerende utredning er avgjørende for å stille riktig diagnose. Ofte kreves det også observasjon over tid før diagnosen kan bekreftes og [målrettet behandling](#) igangsettes.

Differensialdiagnoser omfatter primært non-inflammatoriske tilstander, [infeksjon](#) og [kreftsykdom](#) (Junnila [JN, 2006](#)). Et viktig kjennetegn på non-inflammatoriske leddsmerte, til forskjell fra artritt, er at smertene forverres av fysisk aktivitet. Barnets alder ved symptomdebut kan også være en sentral faktor i diagnostiseringen.

Vanlige ikke-inflammatoriske tilstander hos ungdom med ledd-, rygg- eller skjelettsmerter:

- **Chondromalacia patella:** Rammer ofte unge jenter, vanligvis ensidig, med væskeansamling i kneleddet (hydrops) hos 10 %
- **Hypermobile ledd/hypermobilitet:** Kan føre til leddsmerter, spesielt hos unge idrettsutøvere. Tilstanden kan være arvelig og øker risikoen for sublaksasjoner.
- **“Slipped capital femoral epifysiolyse/Slipped øvre femoral epifyse (SCFE)** er en vanlig årsak til hofte/lyske/knesmerter blant unge, ofte overvektige gutter.
- **Osteokondritis dissecans** medfører kne eller ankelsmerter, oftest hos unge gutter etter en skade eller overbelastning.
- **Scheuermann sykdom/vertebral apofysitt** kan medføre ryggsmertter blant ungdom. Typisk angripes tre påfølgende vertebra med deres endeplater, oftest thorakalt (Schlesinger P, Lange, Rheumatologi, 2007).
- **Sever sykdom** er et syndrom medfører hælsmertter utgående fra vekstsonen på hælen. Unge fotballspillere er mest utsatt.
- **Schlatters (Osgood-Schlatters sykdom):** Gir knesmerter hos unge gutter, ofte etter skade eller overbelastning/idrett.
- **Stressfraktur.** Overbelastning kan føre til stressfrakturer, vanligvis i underekstremitetene, som gir smerter.
- **Voksesmerter** kan være årsak til sterke uprovoserte nattlige smerter hos barn og i tidlig ungdom.
- **Non-inflammatorisk muskel- og leddsmerte** av **fibromyalgi**-lignede natur er relativt sjelden i barnealder, men ikke uvanlig blant unge jenter.



Perthes sykdom hos en 9 år gammel gutt. Han hadde haltet på venstre ben og klaget iver smerter i venstre kne i to måneder. A+B er røntgenbilder ved diagnosen som viser uttalt osteonekrose i venstre hofte. Progredierende skade ses ved 5 års oppfølging. [Terjesen T, Wiig O, Svenningsen S – Acta orthopaedica \(2010\). CC BY-2,5 DEED,](#)

Sjeldne tilstander som kan forveksles med revmatisk sykdom:

- **Metabolske tilstander** omfatter **lysosomale lagringssykdommer**, Fabrys sykdom, Gaucher, Krabbe, Niemann-Pick, Sandhoff, Tay-Sachs, Pompe, mukopolysakkaridose og mukolipidose.
- **Non-inflammatoriske myopatiske sykdommer og muskeldystrofi.**
- **Genetiske / arvelige sykdommer** som hemofili, **sigdcelleanemi** kan fremvise artritt eller periartikulær

smerte.

- [Autoinflammatoriske sykdommer / periodiske febersyndromer](#): familiær middelhavsfeber (FMF), PFAPA og TRAPS.
- [Dermatomyositt](#) bør vurderes hos alle barn (JDM) med karakteristisk utslett, artritt og muskulær svakhet.
- Andre sjeldne årsaker: [kronisk residiverende multifokal osteomyelitt \(CRMO\)](#). [Fibrøs dysplasi, non-maligne bentumorer, osteonekrose, kondrodystrofi og skleroserende skjelettsykdommer / osteopetrose er omtalt i eget kapittel.](#)

Noen sykdommer blant barn som har muskelskjelett smerter (Junnila JN, 2006)

<u>Diagnose</u>	<u>Kliniske funn</u>	<u>Undersøkelsesfunn</u>	<u>Assosierte funn</u>
Revmatisk feber eller streptokokk-relatert artritt	Migrerende artritt to eller tre uker etter streptokokk-faryngitt. Vanligvis debut i skolealder. Persisterende artritt kan indikere streptokokk-relatert artritt.	Typisk utslett. Karditt er en alvorlig komplikasjon. Chorea er et sent nevrologisk symptom som kan oppstå flere år etter sykdommen	Tegn på tidligere gjennomgått streptokokk-infeksjon
Hypermobilitetssyndrom	Intermitterende nattlig smerte. Aldergruppe 3-10 år, vanligst blant jenter.	Hypermobilitet (hyperekstensjon i MCP-ledd, albuer eller knær med mer)	Nødvendig å utelukke andre tilstander som Marfan syndrom, Ehlers-Danlos syndrom, Down syndrom); positiv familie-anamnese er vanlig.
Voksesmerter (benign nocturnal ekstremitetssmerter hos barn)	Krampelignede smerter i legger om kvelden eller natten, Alder 3-10 år	Normale funn under og etter smerte-episodene	Laboratorietester og bildediagnostikk er vanligvis unødvendig: normale resultater forventes
Henoch-Schönlein purpura, IgA vaskulitt	Utslett, abdominal smerte, ofte trigget av infeksjon i øvre luftveier. Vanlig i skolealder og tidligere, median debutalder er 4 år.	Purpura, uspesifikk hevelse/ødem	Hematuri og proteinuri ved nyre-manifestasjon. Sjekk blodtrykk og urinanalyser minst månedlig i 6 måneder for å utelukke nyre-manifestasjon i forløpet
Juvenil idiopatisk arthrit (JiA)	Tre subtyper skilles ved antall affiserte ledd: 1. Pauciartikulær: Ikke-smertefulle leddhevelser i ≤ 4 ledd; Debut vanligvis før 8 års alder. 2. Polyartikulær: ≥ 5 eller flere hovne ledd. Redusert belastningsevne. to aldergrupper mest utsatt: 1-6 og 11-16 år. 3. Systemisk form: Debut med daglige febertopper, residiverende lakserødt utslett, variable ledd-affeksjon, hepatosplenomegali, generaliserte lymfeknutehevelser. Debutalder varierer.	Hevelser/synovitt, utslett, allmennsymptomer; uveitt som vanligvis utvikles gradvis og påvises bare ved øyelege-screening. Noen får øyesmerter, rødt øye, fotofobi eller synsforstyrrelser.	Laboratorietester er ikke særlig nyttige: revmatoide faktorer , a-CCP , ANA og CRP / SR kan være normale; Leukocytter og ferritin kan være klart forhøyet ved systemisk form.

Malignitet (osteosarkom, rhabdo-myosarkom, leukemi, lymfom)	Smertefulle ledd, skjelett/bensubstans. Allmennsymptomer. Ingen spesielle aldersgrupper og de kliniske symptomer varierer.	Klinisk sykt barn. Maligne hevelser, leddhevelser.	Unormale celledellinger (hvilken som helst celle rekke) eller paradoksale inflammasjonstegn med normale trombocyt-tall og høy SR. Billediagnostikk kan vise patologi.
SpA: Artritt med entesitt/ Entesitt relatert JiA	Ankel smerter, hæl-smerter, Akilles entesitt / apofysitt, Rygg- eller hoftestivhet; Smerten forverres mot slutten av dagen	Inflammasjon om ømhet ved senefestet	Positiv familieanamnese er vanlig
SpA: Bekhterevs/ Ankyloserende spondylitt	Korsryggsmerter og stivhet blant unge menn. Debutalder 13 år eller eldre.	Smertefull anterior uveitt / iridocyklitt er vanlig	HLA-B27 er vanligvis positiv; ANA vanligvis negativ. Trombocyt-tall, CRP og SR kan være forhøyet.
SpA: Reaktiv artritt (Reiters syndrom)	Smertefulle leddhevelser etter gastrointestinal-, genital- eller urinveisinfeksjon. Alder vanligvis ≥ 13 år.	Akutt asymmetrisk artritt i underekstremiteter. Smertefull fremre uveitt / iridocyklitt eller konjunktivitt.	HLA-B27 vanligvis positiv; ANA oftest negativ
SpA: Psoriasis artritt	Psoriasisutslett	Artritt kan forutgå utslettet. Daktylitt forekommer.	HLA-B27 er ofte positiv
SpA: Artritt ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom)	Kronisk eller residiverende abdominal smerte, vekttap eller manglende forventet vektøkning. Utmattelse.	Artritt i store ledd	HLA-B27 ofte positiv ; ANA ofte negativ
Systemisk lupus erythematosus (jSLE)	Smertefull, vanligvis symmetrisk artritt. Vanligst blant unge jenter.	Utslett, artritt, Lymfeknutehevelser, CNS symptomer	Høye titere i ANA . Subgrupper varierer: anti-DNA, anti-Sm, anti-kardiolin (opp til 65 %), beta2 GP, lupus antikoagulant. Cytopenier, lave C3, C4 kan signalisere forverring. Nefritt.

Differensialdiagnoser til juvenil artritt (JIA)

- [Autoinflammatoriske sykdommer](#)
- [Borrelia](#)
- [Infeksjoner](#) (sepsis, endokarditt, [Kingsa kingae](#), brucellose, mykoplasma, tyfoide feber, [virale infeksjoner](#))
- [Inflammatorisk tarmsykdom \(ulcerøs kolitt, Crohns\)](#)
- [Malignitet](#) (Leukemi, lymfom, neuroblastom)
- [Pigmentert villonodulær synovitt](#)
- Post-streptokokk reaktiv artritt
- [Reaktiv artritt](#)
- [Revmatisk feber](#)
- Sticklers syndrom
 - [Hereditær artro-oftalmopati: Stickler 1965](#). Tidlig debut av [artrose](#), myopi med senere, netthinneavløsning, irregulære epifyser og breddeførkede metafysers, evt. [døvhet](#). [Hypermobilitet](#), skoliose, mikrognati. [Gentest](#). ([Klingenberg C, 2001](#); [Boothe M, 2020](#))
- [Systemiske bindevevssykdommer \(Juvenil SLE\)](#)
- [Vaskulitt \(Kawasaki syndrom, IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein\)](#)
- [Viral artritt](#)



[Pigmentert villonodulær synovitt](#) i begge skuldre hos en 7 år gammel jente med flere hovne ledd siste 6 måneder, men uten påvirket allmenntilstand og med normale blodprøver. Illustrasjon: [Zhaou Z, 2016](#). CC BY-NC-SA 4.0

Differensialdiagnoser ved systemiske bindevevssykdommer hos barn

- Andre systemiske bindevevssykdommer ([SLE \(JSLE\)](#), [Dermatomyositt \(JDM\)](#), [Systemisk sklerose](#), [Sjögrens \(juvenilt, MCTD\)](#))
- [Autoinflammatoriske sykdommer](#)
- [Hypothyreose](#)
- [Infeksjoner](#) (endokarditt, sepsis)
- [Juvenil artritt \(JIA\)](#)
- [Malignitet](#) (leukemi, lymfom, andre)
- [Muskeldystrofi](#)
- [Mitokondriesykdom](#)
- [Vaskulitt \(Behcets, IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein\)](#)



[Blau syndrom](#) (en [autoinflammatorisk sykdom](#)) hos et barn med [granulomatøs synovitt](#)/[polyartritt](#), [dermatitt](#) og [uveitt](#). Sykdommen kan ligne [JIA](#), men skyldes mutasjon i [NOD2](#) gen. Illustrasjon: [Wouters CH, 2014](#). CC BY 4.0

Differensialdiagnoser ved vaskulitt hos barn

- Andre vaskulitter ([IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein purpura](#), [Kawasakis sykdom](#), [Polyarteritis](#))

[nodosa](#) / DADA2)

- [Autoinflammatoriske sykdommer](#)
- [Infeksjoner](#)
- [Juvenil artritt \(JIA\)](#)
- [Malignitet](#)
- Systemiske bindevevssykdommer ([SLE \(JSLE\)](#), [Dermatomyositt \(JDM\)](#), [Systemisk sklerose](#), [Sjögrens \(juvenilt, MCTD\)](#)

Andre

- [Endokrine og metabolske tilstander](#)
 - [Rakitt \(D-vit mangel\)](#)
 - [Diabetes](#)
 - Gauchers sykdom (se lenke til lysosomale lagringssykdommer under [Metabolske sykdommer](#))
 - Hypofosfatemisk rakitt
 - [Hypo- eller hypertyreose](#)
 - [Osteosklerose](#) av kraniet, kjeve, clavicler, ribber og ekstremiteter. ALP økt. Kompresjoner kan gi entrapment av perifere nerver, opticus atrofi, ansiktsparese og døvhet.
- Genetiske sykdommer
 - Buschke-Ollendorfs syndrom/osteopoikilose og dermatofibrosis lenticularis disseminata: Progredierende genetisk bindevevssykdom som begynner i barnealder med hud- og skjelettforandringer.
 - Camurati-Engelmanns sykdom (Progressiv diafyse dysplasi): Symmetrisk fortykkelse av diafysen i ekstremiteter og kortvoksthet. Lokalisert smerte, tretthet, anemi, leukopeni, forhøyet SR, evt. hypokalsemi og hyperfosfatemi
 - Fibrøs dysplasi (McCune Albright's sykdom)
 - [Hyperostosis](#) corticalis generalisata (van Buchem's sykdom): Skyldes mutasjoner i genet som regulerer sklerostin (inhiberer bennydannelse)
 - [Hyperostosis](#) generalisata med pachydermi (Uelingers sykdom) gir også fortykket hud på underarmer.
 - Kollagen-sykdommer ([Ehlers-Danlos syndrom](#), [Marfans syndrom](#), Sticklers syndrom)
 - Melorheostosis: Ensidige hudforandringer kan likne lokalisert sklerodermi, evt. hypertrikose og



[Osteopetrose](#) hos 4 år gammelt barn. Erlenmeyer deformitet i distale femur. Illustrasjon osteopetrose: [Stark Z, Savarirayan R – Orphanet journal of rare diseases \(2009\). CC BY-2.0](#)

arterielle aneurismer. Unilateral skjelett-sklerose.

- [Mukopolysakkaridose](#)
- Multisentrisk osteolyse: Destruksjon og resorpsjon av affisert ben. Type I: proteinuri , Type II: alvorlig osteoporose, Type III: alvorlig nefropati, Type IV: hemangiomer, Type V: Winchesters syndrom.
- [Osteopetrose](#) (“Marble bone disease”).
- [Skjelettdysplasi](#)
- [Immundefekt](#)
- [Osteomyelitt](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Slipped øvre femoral epifyse](#)
- [Smertesyndromer](#)
 - Diffuse og lokaliserte: [algodystrofi/refleksdystrofi/CRPS](#)
- Tumorer
 - [Malignitet](#) (Leukemi, nevroblastom)
 - Benign ([Osteoid osteom](#), [pigmentert villonodulær synovitt](#))

Litteratur

[Kim KH et al 2010:](#)

[Prince FHM et al 2010](#)

[Junnila JN, 2006](#)

111.

LEDD OG SENER. ULTRALYD OG INJEKSJONER VED BARNELEDDGIKT (REV 057)

Ultralyd av sener og ledd, injeksjoner ved Barneleddgikt

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 057](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om anatomiske forhold vedrørende ledd og sener hos barn i vekst. Under supervisjon kunne utføre en ultralydevaluering av ledd hos barn og unge og ha kunnskap om utførelse av ultralyd-veiledet leddinjeksjon på barn.

Ultralyd i barnerevmatologisk utredning:

Ultralydundersøkelse er en rask og ikke-invasiv metode som ikke utsetter barnet for ioniserende stråling. Den krever heller ikke sedering eller anestesi, og alle perifere ledd kan undersøkes samtidig. Undersøkelsen kan enkelt integreres i den kliniske undersøkelsen, er dynamisk og kan gjentas ved behov.

Ultralyd kan påvise subklinisk [synovitt](#) ved [juvenil artritt \(JIA\)](#) og [lignende artritt-sykdommer](#) hos barn. Dette bidrar til riktig klassifisering av sykdommen, som igjen er avgjørende for valg av [behandling](#), for eksempel med biologiske medikamenter. Ultralyd kan også identifisere sykdomsaktivitet i ledd som ellers ikke ville blitt behandlet lokalt med [kortikosteroider](#). I tillegg er ultralyd egnet til oppfølging og vurdering av behandlingseffekt.

Et klinisk nyttig ultralydatlas og skåringssystem av ledd-manifestasjoner ved JIA er publisert. Vennligst se RMD Open: [Sande NK, 2021](#).

Fordeler og ulemper med ultralyd hos barn med leddsykdom:

Ultralyd hos barn med leddsykdom kan påvise subklinisk synovitt, bedre klassifisere utbredelsen av artritt ved [JIA](#), definere remisjon, supplere intraartikulær [kortikosteroid](#) injeksjoner for mer nøyaktig lokalisering av injeksjonssted og påvise tegn til tidlig leddskade. Ulemper er at undersøkelsen er avhengig av undersøkes

erfaring, og kvaliteten (sensitiviteten) på utstyret som brukes varier. Deler av muskelskjelett-systemet, slik som det aksiale skjelettet / columna er lite tilgjengelig for undersøkelsen.

Det er viktig å skille normale forhold som skyldes vekst hos barn fra patologiske funn. Aldersrelatert fortykkelse av leddbrusk og ukomplett ossifikasjon er normalt funn. Barns epifyser er vaskularisert og metafyse- og epifysekarene møtes i anastomoser gjennom vekstsonene. Dette gjør at vaskularisering i disse områdene er fysiologiske hos barn, men ville anses som patologisk hos voksne ([Collado B, 2015](#)).

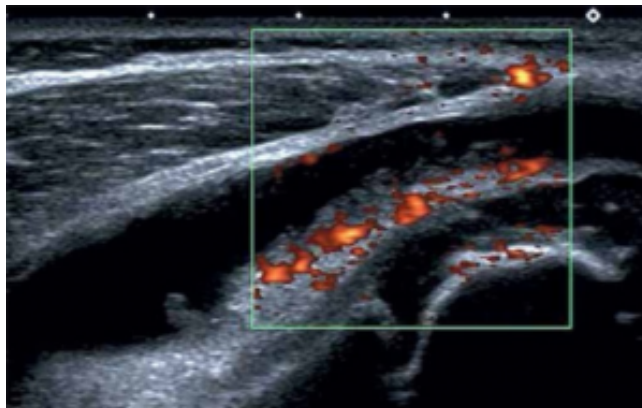
Undersøkelsesmetode	Fordeler	Ulemper/Begrensinger
Ultralyd-	<ul style="list-style-type: none"> Ingen ioniserende stråling Rask undersøkelse Enkel å gjenta Aksepteres lett av pasientene Viser inflammasjon i bløtdeler og bindevev Brusken visualiseres direkte Tidlig påvisning av erosjoner Kan undersøke hele leddet i en seanse Støtter prosedyrer som intraartikulære injeksjoner Relativt kostnadsgunstig 	<ul style="list-style-type: none"> Vanskelig å utføre ved alvorlig inflammasjon Relativt liten oversikt via lydhodet Fremstiller ikke hele leddspalten Akustisk skygge fra overliggende bensubstans Begrenset vurdering av aksiale skjelettet og kjeveledd. Avhengig av undersøkers erfaring og kvalitet på utstyret. Mangel på standardiserte kriterier og validering hos barn
MR-	<ul style="list-style-type: none"> Ingen ioniserende stråling Fremstilling i multiple plan Kan fremstille hele leddspalter og leddflater Viser inflammasjon i bløtdeler Fremstiller brusken Erosjoner vises tidlig i sykdomsforløpet Viser benmargsødem Høy kontrast mellom ulike vev Fremstiller columna/det aksiale muskel-skjelett 	<ul style="list-style-type: none"> Intravenøs kontrast er ofte nødvendig Allergisk reaksjon på kontrastmiddel forekommer Undersøkelse i narkose for små barn Lang undersøkelsestid Vurderingen begrenses til ett ledd Standardisering og validering hos barn er ikke komplett Kostbar undersøkelse Noe begrenset tilgjengelighet
Konvensjonell røntgen / radiologi	<ul style="list-style-type: none"> Rask undersøkelse Alle ledd kan undersøkes Viser leddspalte, vekstforstyrrelser og feilstillinger. Påviser erosjoner ved artritt Validerte skåringsmetoder blant barn Egner seg for longitudinell oppfølging av sykdomsprogresjon Lav kostnad God tilgjengelighet 	<ul style="list-style-type: none"> Ioniserende stråler Kan ikke fremstille brusk og bløtdeler Erosjoner og leddspalte-avsmalning (artritt) påvises sent i forløpet

[Magni-Manzoni S, Ped. Rheum. 2016](#)

Ultralyd ved entesitt og intraartikulære injeksjoner:

Ultralyd kan også påvise inflammasjon ved [entesitt](#) der klinisk undersøkelse ikke er sensitiv nok. Dette bidrar til riktig klassifisering og behandling av JIA. Som ved artritt-undersøkelse, kan normal vaskularisering hos barn i vekst føre til overdiagnostisering dersom undersøkeren mangler tilstrekkelig erfaring.

[Intraartikulære injeksjoner](#) er en vanlig behandlingsmetode for artritt hos barn. Hos barn kan det imidlertid være mer utfordrende å utføre injeksjonene enn hos voksne på grunn av mindre ledd og mer subkutan fett. Ultralyd er derfor spesielt nyttig for å påvise inflammasjon i leddet og for å sikre korrekt plassering av nålen i leddet. Dette gir best mulig behandlingseffekt og reduserer risikoen for subkutan atrofi forårsaket av [kortikosteroid](#) ([Young CM, Shiels WE, II, Coley BD, 2012](#)). Ultralydveiledning gjør det også mulig å behandle vanskelig tilgjengelige ledd som hofteladd, kjeveledd, ankler og små ledd i fotroten ([Tynjälä P, 2004](#); [Habibi S, 2012](#)).



Ultralydundersøkelse av kne hos en 2 år gammel jente med JIA. Hydrops og lett fortykket synovialt vev med økt blodsirkulasjon (rød-gult ved Doppler). Illustrasjon [Iwona Sudoł-Szopińska, Elżbieta Grochowska, Piotr Gietka, Mateusz Płaza, Grzegorz Pracoń, Fadhil Saied, Marta Walentowska-Janowicz. CC BY-NC-ND 3.0](#)

Retningslinjer

- EULAR-PRoS: [Colebath-Bourn AN, 2015](#)
- [Norsk Revmatologisk Forenings prosedyre for intraartikulære injeksjoner \(i pdf-format\)](#)
- Ultralydatlas og skåringssystem for leddmanifestasjon ved juvenil artritt; vennligst se: [Sande NK, 2021](#).

Litteratur

[Sande NK, 2021](#).

[Windschall D, 2020](#)

[Filippou G, 2011](#)

112.

INFORMASJON OG OPPLÆRING AV BARN OG UNGE MED REVMATISK SYKDOM OG TIL DE PÅRØRENDE. PSYKOSOSIALE KONSEKVENSER REV 058

Informasjon og opplæring for Barn og Unge med Revmatisk sykdom og for pårørende

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 058](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om betydningen av pasient- og pårørende-opplæring. Selvstendig kunne identifisere behov og anvende metoder og pedagogiske prinsipper for å drive pasient- og pårørende-opplæring tilpasset pasientens alder. Ha god kunnskap om de psykososiale konsekvensene av å vokse opp med og leve med en kronisk revmatisk sykdom og ha kunnskap om mulighetene for tiltak.

Psykososiale aspekter ved revmatisk sykdom hos barn: Informasjon og opplæring

Barn med kronisk revmatisk sykdom har spesielle informasjonsbehov og trenger stabil, tilpasset omsorg. Høy sykdomsaktivitet, lang sykdomsvarighet, nedsatt fysisk funksjon og smerte påvirker livskvaliteten og øker risikoen for [depresjon](#) ([Hanns L, 2018](#)). Årsakene til depresjon er dermed multifaktorielle og inkluderer reaksjon på smerte, redusert fysisk funksjon, [utmattelse](#) og uforutsigbar prognose ([Adam V, 2005](#)). Også sosiale faktorer antas å være av betydning.

Utfordringer i ungdomsårene

Erfaring og forskning har vist at mange unge pasienter i denne fasen er [non-responder på antirevmatisk behandling](#) fordi de ikke følger den anbefalte behandlingen, faller ut av kontroll-opplegget og mister støtte som skulle hjelpe dem inn i et normalt sosialt liv eller fast arbeid. Den revmatiske sykdommen påvirker både fysisk og mental modning, skolegang og utdanning. En britisk studie blant ungdom om tyder på at 7-23% med [JIA](#) har depresjon, sammenlignet med 1,9% blant friske 13-15-åringer ([Laura H, 2018](#)). Ved [JIA](#) synes forekomsten av depresjon å øke med alvorlighetsgraden av leddsykdommen. ([Bomba M, 2013](#)).

Det er funnet en sammenheng mellom depresjon og smerte via felles biologiske mekanismer. Stresshormonene noradrenalin og serotonin skal påvirke neurotransmittere, slik at høye nivåer reduser smerte, mens lave nivåer har motsatt effekt. Depresjon er assosiert med lave noradrenalin- og serotonin-nivåer ([Bair MJ,2003](#)).

Overgang fra barn til voksen

Omkring 50% av barna med [inflammatorisk revmatisk sykdom](#) har fortsatt aktiv inflammatorisk sykdom inn i voksen alder, til tross for behandlingsopplegg. Overgang fra barn- til voksenrevmatologi er [beskrevet i eget kapittel](#).

Pårørende

Kronisk revmatisk sykdom hos barn medfører betydelige problemer for både barnet og de foresatte og andre pårørende. Symptomene er i seg selv krevende, og i tillegg må barn og foresatte forholde seg til behandling som ofte inkluderer medikamenter som krever regelmessig oppfølging av blodprøver, kunnskap om [medikamentenes](#) effekt og bivirkninger, samt påvirkning av [vaksinasjon](#) og infeksjoner. Ikke-medikamentelle tiltak som regelmessig fysioterapi og [tverrfaglig hjelp](#) fra ergoterapeut, sykepleiere og sosionom er også viktig. Sykdommene varer ofte i flere år og påvirker hverdagen til hele familien. Studier har vist at familiemedlemmer av barn med [JIA](#) har høy forekomst av [angst og depresjon](#) ([Fair F, 2019](#)).

Informasjonsbehov

Behovet for informasjon og opplæring er stort. En Europeisk undersøkelse blant pasienter med [JIA](#) viste at 22,8% aldri hadde blitt henvist til øyelege (med risiko for [uveitt](#)) eller [fysioterapeut](#) (31,7%). Hele 35,9% oppga at de ikke hadde kontaktinformasjon til bruk ved akutt forverring av sykdommen. Mangel på informasjon om tiltak ved [vaksinasjon](#), reiser og mulige [infeksjoner](#) ble rapportert av 50% ([Ehm P, 2018](#)).

For å redusere belastning for barnet og de foresatte/pårørende er opplæring og undervisning avgjørende. Undervisning av pasienter er en av sykehusenes fire viktigste oppgaver (sammen med pasientbehandling, forskning og utdanning av helsepersonell). De største sykehusene har lærings- og mestringssentre som tilbyr regelmessige kurs for pasienter og pårørende, der ulike faggrupper og representanter fra pasientene deltar.

[Nasjonalt kompetansesenter for barn med revmatisk sykdom \(NAKBUR\)](#)

Revmatologen har et selvstendig ansvar for å gi relevant informasjon til pasienter og pårørende. I komplekse situasjoner kan det imidlertid være behov for ytterligere tiltak, og det er derfor opprettet et [nasjonalt kompetansesenter for barn med revmatisk sykdom \(NAKBUR\)](#). Senteret arrangerer informasjonssamlinger og har utarbeidet mye skriftlig materiell, for eksempel for [JIA](#): [brosjyre fra Oslo Universitetssykehus](#). Helsepersonell som ønsker å bidra til pasientinformasjon, kan også kontakte senteret.

Lærings- og mestringssentre

I tillegg finnes et nettverk av lærings- og mestringssentre i Norge. Pasienter, foresatte og andre interesserte

kan ta kontakt med sin avdeling for mer informasjon. [Nasjonalt kompetansesenter for lærings- og mestringssentrene ligger på OUS, Aker sykehus.](#)

Litteratur

[Hanns L, 2018](#)

[Ehm P, 2018](#)

[Bomba M, 2013](#)

[Ehm P, 2018](#)

113.

NASJONALT KOMPETANSESENTER FOR BARN OG UNGDOM, NAKBUR (REV 059)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 059. Revmatologen skal ha god kunnskap om relevante nasjonale kompetansesentre og deres tilbud.

[Helsedirektoratet](#) har opprettet nasjonale kompetansesentre for å ivareta pasienter med store og sammensatte behov, inkludert barn og unge med revmatisk sykdom. [Nasjonalt Kompetansesenter for barn og ungdom med revmatisk sykdom \(NAKBUR\)](#) tilbyr informasjon og støtte til pasienter, pårørende og helsepersonell.

NAKBUR formidler informasjon gjennom sin hjemmeside, der man finner informasjon om revmatiske sykdommer hos barn og unge, medikamenter, vaksinasjon, medisinskfaglige anbefalinger, pågående forskning og aktuelle arrangementer. Senteret arrangerer også møter og informasjonsopphold for pasienter og pårørende. Helsepersonell kan kontakte NAKBUR for veiledning og støtte i arbeidet med barn og unge med revmatisk sykdom.

For mer informasjon om behovet for informasjon til barn og ungdom med revmatiske sykdommer og deres pårørende, se relevant kapittel i kompendiet:

- [Informasjon til barn og ungdom med revmatiske sykdommer og deres pårørende](#)
- [Overgangen fra barn til voksen](#)

114.

VEKSTFORSTYRRELSER HOS BARN MED REVMATISK SYKDOM (REV 060)

Vekstretardasjon hos Barn med Revmatisk Sykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 060](#). Revmatologen skal ha kunnskap om vekstforstyrrelser i revmatiske sykdommer hos barn.

Definisjon

Kronisk inflammatorisk sykdom hos barn kan påvirke lengdeveksten. Artritt nær vekstsoner kan føre til asymmetrisk vekst i ekstremiteter og vekstforstyrrelser i underkjeven. (se illustrasjon).

Kroppshøyde. Forsinket vekst eller redusert kroppshøyde er en velkjent komplikasjon blant barn med revmatisk sykdom. Vekstforstyrrelser påvirker både fysiske ferdigheter og psykososial helse. Årsakene er multifaktorielle ([Zare N, 2023](#)).

Kjeve og ansikt. Artritt i kjeveledd kan påvirke både kjeven (micrognati) og ansiktsformen ([Arvidsson LZ, 2010](#)). Vekstforstyrrelser i svelg og hals kan påvirke stemmen. Ved lineær/lokalisert sklerodermi oppstår ofte også vekstforstyrrelser med skjevhet i ansiktet, en ekstremitet eller annen kroppsdel som er affisert.

Ekstremiteter. Asymmetrisk vekstforstyrrelse i epifyser (endeledd) og metafyser (vekstsoner) er typisk for pauciar-tikulær juvenil artritt. Dette skyldes hyperemi (økt blodtilførsel) og overvekst i den inflammatoriske prosessen rundt vekstsonene ([Brattstrøm M, 1980](#)). Senere i forløpet kan epifysefugene lukkes for tidlig, noe som fører til redusert vekst ([Ansell BM, 1981](#)). Moderne behandling med DMARDs og biologiske legemi-



Mann, 29 år gammel. Mikrognati med kjevedeformitet (Andy Gump deformitet) på grunn av vekstforstyrrelse i kjeveledd ved [juvenil artritt](#) fra før 5 års alder, men inaktiv sykdom senere. Han utviklet søvnapne i voksen alder. Vellykket operativ behandling. Illustrasjon: [Paul SA, Simon SS, Issac B, Kumar S – Journal of pharmacy & bioallied sciences \(2015\). CC BY -NC-SA 3.0](#)

der har imidlertid redusert forekomsten av vekstforstyrrelser, og behovet for kirurgisk korleksjon og andre inngrep er mindre enn tidligere ([Klein C, 2023](#)).

Forekomst

Effektiv behandling med metotreksat og [biologiske legemidler](#) har de senere årene redusert systemisk inflammasjon og behovet for [kortikosteroider](#), noe som har bidratt til å redusere forekomsten av vekstforstyrrelser. Likevel forekommer vekstforstyrrelser hos ca. 10% av pasientene ([Bechtold S. 2009](#)). En internasjonal studie med 196 barn med [juvenil dermatomyositt \(JDM\)](#) viste at 21% av jentene og 15% av guttene hadde vekstforstyrrelser. I tillegg opplevde 36% forsinket pubertet ([Nordal E, 2020](#)). En studie av 331 pasienter med [Juvenil lupus \(JSLE\)](#) viste redusert vekst hos 14,7 % av jentene og 24,5 % av guttene, samt tilsvarende forsinket pubertet ([Marite Rygg, 2012](#)).

Årsaker

Vekstretardasjon ved kronisk inflammatorisk sykdom hos barn er ofte multifaktoriell. Hormoner som veksthormon og insulin-like growth factor (IGF) påvirkes. Påvirkning av vekstsoner, epigenetiske forandringer og nedsatt næringssopptak/nedsatt appetitt er også av betydning ([Cirillo F, 2017](#); [Zare N, 2023](#)).

Systemisk inflammasjon, behandling med [kortikosteroider](#) og redusert næringsinntak på grunn av medikamentbivirkninger (for eksempel kvalme ved metotreksat) er faktorer som kan bidra til redusert vekst. Vekstforstyrrelser er derfor mer vanlig ved høy sykdomsaktivitet og alvorlige sykdomsforløp, som polyartikulær eller systemisk [JIA](#) og [psoriasisartritt](#). Ved artritt kan økt blodsirkulasjon initialt føre til akselerert vekst i angrepne ledd, men senere stopper veksten opp, slik at den angrepne ekstremiteten kan bli for kort. I underekstremiteter kan ulik lengdevækst medføre [halting](#). Forsinket henvisning til [barnerevmatologisk behandling](#) og sen behandlingsstart øker også risikoen for veksthemming.



18 år gammel jente med [JIA](#) før og etter operativ behandling. Illustrasjon: [Wolford LM – Journal of orthodontic science \(2014\)](#). CC BY-NC-SA 3.0.

Behandling

Intraartikulære injeksjoner i affiserte ledd kan redusere risikoen for senere vekstforstyrrelser i det aktuelle leddet ([Sherry DD, 2001](#)). Tidlig oppstart med [DMARDs](#) og lavest mulig dose eller helst ingen [kortikos-](#)

[teroider](#) antas også å være viktig for å forhindre vekstretardasjon. Immunologisk kan IL-6, som ofte er høy ved JIA, korrelere med redusert mengde veksthormon ([De B.F, Meazza C, Oliveri M., Pignatti P, 2001](#)). IL6-hemmere (tocilizumab) er derfor lovende behandling med tanke på å redusere veksthemming ([Marakami M, 2012](#)). Alvorlig [JDM](#) og andre systemiske bindevevssykdommer krever ofte behov høye doser kortikosteroider.

Prognose

Med adekvat behandling kan en del av veksthemmingen hos noen barn hentes inn igjen i løpet av de første årene ([Kearsley-Fleet L, 2015](#)). En norsk studie av 188 kvinner og 82 menn som hadde hatt JIA i gjennomsnittlig 15 år, viste at de fleste hadde oppnådd normal lengde og ernæringsstatus, med unntak av de som hadde brukt kortikosteroider og de med systemisk JIA ([Haugen MA, 2002](#)).

Vekstforstyrrelser av andre årsaker (differensialdiagnoser)

1. Kortvoksthet

- Pubertas tarda/Forsinket pubertet
- [Anoreksi](#)
- Genetiske sykdommer som Buschke-Ollendorfs syndrom/osteopoikilose og dermatofibrosis lenticularis disseminata, Camurati-Engelmanns sykdom (progressiv diafyse dysplasi), fibrøs dysplasi (McCune Albright's sykdom), [hyperostosis](#) corticalis generalisata (van Buchem's sykdom) og [hyperostosis](#) generalisata med pachydermi (Uelingers sykdom).
- [Hypothyreose](#)
- Konstitusjonell utviklings forsinkelse (skjelettalder svarer til lengdevekst)
- [Metabolske tilstander](#) omfatter [lysosomale lagringsykdommer](#), [Fabry's sykdom](#), [Gaucher](#), [Krabbe](#), [Niemann-Pick](#), [Sandhoff](#), [Tay-Sachs](#), [Pompe](#), [mukopolysakkaridose](#) og [mukolipidose](#).
- [Panhypopituitarisme](#) (utall inklusive veksthormon i hypofysen)
- Testikulær feminisering : 46 XY Androgenresistens, LH forhøyet, FSH norm.
- Turner XO (hyppigst ved disproporsjonal kortvoksthet)
- Østrogenproduksjon i testes gir feminin fenotype, X-chromosomal resisiv, 1:20.000

2) Storvoksthet

- Adiposogigantismus
- Adrenogenitalt syndrom AGS
- Hemihypertrofi

- [Marfans syndrom](#)
- Pubertas precox (tidlig pubertet); ekte (hypofysær, sentral)
- Wiedemann-Beckwith Syndrom

Litteratur

[Zare N, 2023](#)

[Cirillo F, 2017](#)

[Rygg M, 2012](#)

[Cirillo F, 2017](#)

[Padeh S, 2011](#)

115.

VOKSNE MED JUVENILE REVMATISKE SYKDOMMER (REV 061)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 061](#) Revmatologen skal beherske igangsetting og kontinuerlig behandling/oppfølging av voksne pasienter med juvenile revmatiske sykdommer.

Persisterende sykdom

Hos omtrent 50% av barna med [juvenil artritt \(JIA\)](#) fortsetter den kroniske inflammatoriske sykdommen inn i voksen alder. Den inflammatoriske aktiviteten kan variere fra kontinuerlig til residiverende faser. De fleste vil ha behov for systemisk sykdomsdempende behandling med [DMARDs](#) eller [biologiske legemidler](#) ([Foster D EULAR/Pres recommendations, Ann Rheum Dis 2016](#)).

En norsk studie som evaluerte pasienter med [JIA](#) etter 30 år, viste at 59% var i klinisk remisjon uten medikamenter, 7% i remisjon med medikamenter, og 34% hadde aktiv sykdom. Studien bekrefter at en betydelig andel har aktiv sykdom i voksen alder ([Selvaag AM, 2018](#)).

Også juvenil [spondyloartritt](#) fortsetter i voksen alder hos en stor andel (ca. 50%). Sammenlignet med annen juvenil artritt, kan sykdomsaktiviteten ved spondyloartritt medføre minst like store eller større besvær for pasientene i voksen alder ([Smith JA, 2021](#)).

[Forekomsten](#) av persisterende sykdom i voksen alder varierer, avhengig av hvilken type juvenil revmatisk sykdom det dreier seg om. Tabellen nedenfor viser variasjoner for [ulike typer JIA](#):

Tabell. Persisterende aktiv juvenil artritt (JIA) i voksen alder (Nilgrovic PA og White IH, 2006)

Type	N	Aktiv sykdom (%)
Pauci/Oligoartikulær JIA	1100	51
-Vedvarende <5 affiserte ledd	449	47
-Utvidet i forløpet med 5 eller flere affiserte ledd	163	80
Polyartikulær JIA	529	63
-Revma-faktor (RF) negativ	253	68
-Revma-faktor (RF) positiv	86	93
Systemisk JIA	333	54
Alle JIA totalt	1969	55

Komplikasjoner ved Revmatisk sykdom i voksen alder

Voksne som har hatt revmatisk sykdom fra barne- eller ungdomsalder kan ha utviklet komplikasjoner ut over den inflammatoriske sykdomsaktiviteten:

Problemstillinger en må være spesielt oppmerksom på blant voksne med juvenil revmatisk sykdom (Coulson EJ, Rheumatology 2014)

- [Amyloidose](#)
- [Feilstillinger /deformiteter](#)
 - Ledd, nakke, kjeve, svelg/stemmebånd
- [Inflammatorisk](#) sykdomsaktivitet
- Komplikasjoner fra indre organer
- [Immunsvikt](#) assosiert til sykdommen og medikamentene
- [Kardiovaskulære risikofaktorer](#) (vaskulitt, prematur aterosklerose)
- [Osteoporose](#)
- [Psykososiale komplikasjoner](#)
- [Svangerskaps- og fødselsrelaterte problemer](#)
- [Toksitet av langvarig medikasjon](#)
- [Øye-affeksjon](#) (uveitt, glaukom, redusert syn)

Behandling og oppfølging

Pasienten har rett til å motta informasjon og være fullt innforstått med behandlingsmålet. Det er viktig å informere om hensikten med behandlingen, hva den innebærer, og risikoen for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig medikament-informasjon. God informasjon øker sjansen for at pasientene tar medikamentene som forskrevet. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#). Informasjon, samtykke og oppfølging er spesielt viktig ved [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#).

Medikamenter. Prognosen for barn med de fleste typer artritt er betydelig forbedret med moderne medikamentell behandling. Ved perifer artritt har [csDMARDS](#), spesielt [metotreksat](#), vært viktig siden 1980-årene. For mange med alvorlig perifer artritt eller juvenil spondyloartritt har i tillegg TNF-hemmere vært revolusjonerende siden slutten av 1990-årene.

Valg av medikamenter hos voksne med juvenil revmatisk sykdom følger vanligvis de samme prinsippene som i voksenrevmatologien generelt. Metotreksat er det mest brukte [DMARD](#) mot [artritt](#), med eller uten kombinasjon med [biologisk behandling](#). [Kortikosteroider](#) unngås så langt det er mulig, og dosene minimaliseres. Behandlingen må imidlertid tilpasses den spesifikke typen juvenil revmatisk sykdom og kan skille seg betydelig fra behandling av klassisk [reumatoid artritt \(RA\)](#) hos voksne ([Onel KB, 2022](#)).

Tverrfaglig oppfølging. Noen pasienter vil fortsatt ha behov for [fysioterapi](#), [ergoterapi](#), [oppfølging fra sosionom og spesialsykepleiere](#). Disse fagpersonene er ikke alltid de samme som fulgte opp pasienten i barneårene, slik at revmatologen bør ved overgang til voksenrevmatologi vurdere behovet og henvise unge voksne ved behov.

Vekstforstyrrelser kan være en komplikasjon ved juvenile artrittsykdommer, og noen pasienter kan ha behov for korrigerende kirurgi i voksen alder.

Psykososiale forhold. Kronisk sykdom i oppveksten kan føre til psykososiale belastninger som kan kreve oppfølging også i voksen alder.

Behandlingssvikt og non-respondere. Behandlingssvikt og manglende respons på behandling (non-respondere) kan være et problem og er beskrevet nærmere i et eget kapittel.

Oppfølgingen under behandling vil generelt være den samme som ved annen revmatisk sykdom i voksen alder.

Svangerskap og fødsel ved juvenil revmatisk sykdom

Fertiliteten er vanligvis ikke påvirket, og de fleste svangerskap forløper uten komplikasjoner ([Østensen M, 1991](#)). Sammenlignet med friske kvinner har imidlertid kvinner med juvenil revmatisk sykdom, inkludert

[JIA](#), en økt risiko for tidlig fødsel, lav fødselsvekt (små for gestasjonsalder) og preeklampsi ([Remaesus K, 2017](#); [Feldman DE 2016](#); [Østensen M, 2000](#)). En svensk studie bekreftet at risikoen for for tidlig fødsel ved JIA var økt med en [oddsratio \(OR\)](#) på 1,74, og risikoen økte til OR 4,12 dersom sykdommen var aktiv inn i voksen alder. Risikoen for lav fødselsvekt var OR 1,8, mens risikoen for tidlig preeklampsi var OR 6,28 og for sen preeklampsi OR 1,96 ([Remaesus K, 2017](#)). Disse studiene viste ikke økt forekomst av spontan-aborter, noe en eldre britisk studie antydet ([Packhard JC, 2002](#)).

Uansett konkluderer både erfaring og studiene med at gravide med aktiv JIA bør følges nøye opp på grunn av økt risiko for preeklampsi og tidlig fødsel. Ved JIA går sykdomsaktiviteten ofte ned under svangerskap, men kan øke igjen etter fødsel.

Ved [systemisk bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) er det spesielt viktig at sykdommen er i en stabil fase i flere måneder før svangerskap, og at det ikke er alvorlige manifestasjoner i indre organer. Generelt er det viktig med revmatologisk konsultasjon i god tid før svangerskap for å avklare aktuell medisiner og andre risikofaktorer. Vennligst les mer om [svangerskap og revmatisk sykdom i eget kapittel](#). [Info fra NKSR](#).

Litteratur

[Currie GR, 2022](#) (overgang til voksen)

[Smith JA, 2021](#) (spondyloartritt)

[Oliveira-Ramos F, 2016](#)

[Piora M, 2019](#)

[Selvaag AM, 2017](#) (29 års oppfølging)

[Bohr A-H, 2016](#)

[Flatø B, 2006](#) (prognose før anti-TNF var tilgjengelig)

116.

UNGE MED REVMATISK SYKDOM. OVERGANG TIL VOKSENREVMATOLOGIEN (REV 062)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 062](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om utfordringer og muligheter for unge med revmatisk sykdom som går over til oppfølging i voksenrevmatologien.

Revmatisk sykdom hos barn er en heterogen gruppe sykdommer som debuterer før 16 års alder. [Juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#) utgjør en stor del av tilfellene, men selv innenfor denne diagnosen er undergruppene svær forskjellige, også når det gjelder grad av remisjon og konsitet. De som har [vedvarende sykdomsaktivitet inn i voksen alder](#), trenger å bli overført til voksenrevmatologisk oppfølging.

Utfordringer ved overgangen

Erfaring viser at mange sliter med å tilpasse seg overgangen til voksenrevmatologisk oppfølging. Dette kan øke risikoen for en dårligere prognose ([Conti F, 2018](#)).

Konflikten mellom pasientenes ønske om uavhengighet og samtidig å innordne seg systematisk oppfølging i helsevesenet, samt organisatoriske endringer med krav om å ta mer ansvar for egen helse, kan oppleves avstøtende og belastende ([Currie GR, 2022](#)). En nederlandsk studie viste imidlertid at systematiske tiltak for å forbedre pasientoppfølgingen i denne fasen reduserer risikoen for frafall, øker pasienttilfredsheten og gir pasientene bedre mestringsevne ([Walter M, 2018](#)).

Mental helse

Barn som får revmatisk sykdom i oppveksten, opplever ikke bare redusert fysisk utfoldelse, men også



Ungdom med revmatisk sykdom sliter ofte med å tilpasse seg overgang til voksenrevmatologisk oppfølging. [Stinson J, McGrath P, Hodnett E, Feldman B, Duffy C, Huber A, Tucker L, Hetherington R, Tse S, Spiegel L, Campillo S, Gill N, White M – Journal of medical Internet research \(2010\). CC BY 2.0 DEED](#)

en psykisk belastning. Årsakene inkluderer reaksjoner på smerte, redusert fysisk funksjon, [utmattelse](#) og usikkerhet rundt prognosen ([Adam V. St-Pierre Y, Fautrel B, 2005](#)). Sykdommen påvirker dermed både fysisk og mental modning. Forskning har vist en økt forekomst av [psykiske lidelser](#), spesielt blant ungdom med revmatisk sykdom. I tillegg kan sykdommen gå ut over skolegang og utdanning. Behandlingen i barne- og ungdomsårene bør derfor inkludere et [flerfaglig team](#).

Etterlevelse av behandling

Omkring 50% av barna med [inflammatorisk](#) revmatisk sykdom har fortsatt inflammatorisk sykdomsaktivitet når de med 16-18 år avsluttes fra barnerevmatologisk oppfølging og [overføres voksenrevmatologi](#). Erfaring og forskning har vist at mange pasienter i denne fasen ikke følger den anbefalte behandlingen ([behandlingssvikt](#)), faller ut av [kontrollprogrammet](#) eller mister støtte som skulle hjelpe dem inn i et normalt sosialt liv eller fast arbeid.

Årsaker til manglende etterlevelse:

- Tenåring og unge voksne er ikke alltid forberedt på livet som voksne og mangler erfaring i å ta vare på egen helse. Dette kan føre til at viktige avtaler glemmes eller avlyses, og at medisiner og kontrollopplegg ikke følges.
- Som voksne har pasientene i mindre grad et dedikert team som følger dem opp, og de har ikke lenger foreldre/foresatte som påser at de følger behandlingen.
- Unge voksne med revmatisk sykdom har også [aldersrelaterte behov](#) som krever spesiell oppmerksomhet ved revmatisk sykdom, som informasjon og tiltak rundt [svangerskap](#), interaksjoner mellom medikamenter og rusmidler, og valg av livsstil for å minimere risikoen for [kardiovaskulær sykdom](#) på sikt. Basert på den enkeltes diagnose foreligger også relaterte behov ([Currie GR, 2022](#)). Behovene kan variere avhengig av den spesifikke diagnosen ([Kelly A, 2020](#)).

Individuell tilpasning av oppfølgingen kan forbedre de unges motivasjon, etterlevelse og prognose.

Fysisk funksjon.

Ved [juvenil artritt \(JIA\)](#) er det viktig med fortsatt innsats for å begrense [artritt](#). Sekvele etter artritt er vanligst i hofter, håndledd og kjeveledd og kan påvirke valg av utdanning og yrke. Selv om rullestolbruk er blitt sjeldnere blant barn med JIA, viser undersøkelser at mer enn én av tre utvikler en form for nedsatt fysisk funksjon ([Østli IL, 2009](#)). Noen trenger tiltak også mot [uveitt](#) som rammer ca. 20% av barna med JIA og kan medføre synsnedsettelse.

Øyesykdom.

Ved [spondyloartritt \(SpA\)](#)/entesitt-relatert JIA, spesielt [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) hos unge, kan anterior uveitt debutere i tidlig voksen alder. Det er viktig med tiltak for å motvirke andre komp-

likasjoner av SpA i denne aldersgruppen. Ved [JIA](#), særlig ANA positiv type, kan [uveitt](#) fortsette inn i voksen alder ([Haasnoot A-M JW, 2016](#)).

Smerter

Smerter er vanlig hos [voksne med juvenil revmatisk sykdom](#). Årsakene kan være [reduisert eller asymmetrisk vekst](#) med påfølgende benlengdeforskjell ved artritt, fusjon av cervikale virvler, instabilitet i atlantoaksialledd eller artritt/artritt-sekvele i kjeveledd ([vekstforstyrrelser](#)). Tidlig utvikling av smertefull [artrose](#) som følge av bruskskader er heller ikke uvanlig. I tillegg antas de psykososiale belastningene å øke risikoen for [kroniske smertetilstander](#).

Indre organer.

En av fem med [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) utvikler sykdommen som barn ([Charras A, 2021](#)). [Juvenil lupus \(JSLE\)](#) er generelt mer aggressiv enn hos eldre personer. Det er økt risiko for [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#) med «cytokinstorm» som kan være livstruende med feber, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og multiorgansvikt. Utvikling av organskader som omfatter sentralnervesystemet (CNS- lupus) og [nyrene](#) (lupusnefritt) er også vanligere enn ved SLE med debut i voksen alder.

Tiltak for en vellykket overgang

Samlet sett er barn og unge med revmatisk sykdom en sårbar gruppe, spesielt i overgangen fra barnerevmatologisk til voksenrevmatologisk oppfølging ([Østli IL, 2009](#)). Målet er at pasientene skal oppnå en livskvalitet som er lik den i befolkningen generelt. Derfor anbefales det å iverksette spesielle tiltak i god tid før overgangen ([Minden K. Horm Res 2009](#)):

Tiltak før overgangen fra barne- til voksenrevmatologi

- Forberedelse til overføringen bør starte 1-2 år i forveien.
- Ungdommen og foresatte bør informeres grundig og gjentatte ganger.
- Barnerevmatologen bør skrive en oppsummering til voksenrevmatologen, der eventuelle individuelle behov tydeliggjøres.
- Voksenrevmatologisk avdeling bør sende et velkomstbrev til pasienten, der de viser at de er oppmerksomme på spesielle behov og informerer om hvordan pasienten kan kontakte dem ved behov utenom faste kontroller.

Litteratur

[Currie GR, 2022](#)

[Conti F, 2016](#)

[Moorthy LN, 2010](#)

[Østli IL, 2009](#)

117.

BARN SOM HALTER, HALTING (REV 056)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 056](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.

Halting, eller asymmetrisk gange, er en vanlig årsak til at barn blir henvist til revmatolog. Det kan være et symptom på en rekke underliggende tilstander, både revmatiske og ikke-revmatiske. Å identifisere den korrekte årsaken til halting er avgjørende for å sikre riktig diagnose og behandling. Anamnesen er alltid av betydning. Barnets alder og kjønn er alltid av interesse, samt omstendigheter omkring symptomdebut. De aller fleste tilfeller av halting hos barn, skyldes ufarlige og forbigående årsaker, men alvorlige tilstander må ikke overses ([Syed R, 2016](#)).

Vanlige årsaker til halting hos barn

For klinikerer er det viktig å kjenne de vanligste årsakene til halting blant barn. Det kan foreligge banale årsaker som en liten skade ved at barnet har:

- Skade etter å ha tråkket på torner, tegnestifter eller glasskår
- Serøs coxitt (forbigående betennelse i hofteleddet)

Andre mulige årsaker inkluderer:

- [Barneleddgikt \(JIA\)](#)
- [dermatomyositt](#)
- [non-inflammatorisk/genetisk myopati](#)
- Nevrologiske lidelser
- Infeksjoner

Symptomer

Barn uttrykker smerte ofte på andre måter enn voksne ([Pancehauskaite G, 2018](#)). Irritabilitet, redusert

appetitt og [vekttap](#) kan være tegn på smerte hos barn. Halting er en vanlig reaksjon på smerter i underekstremiteter.

Anamnese og undersøkelser

En grundig anamnese og klinisk undersøkelse er avgjørende for å avdekke mulige årsaker til halting.

Anamnese

- Barnets alder
- Akutt eller langsom debut
- Døgnvariasjoner (verst om morgenen?)
- Varigheten av symptomene.
- Mulige forutgående årsaker som traume eller forutgående infeksjon i øvre luftveier eller tarm.
- Symptomer som [feber](#), forbigående [erythem eller eksantem](#), [gastrointestinale plager](#) og vekttap.
- Ved [feberepisoder](#); Høyde på feber, døgnvariasjon og om febertoppene etterfølges av normalisering
- Tidspunkt for symptomdebut og utvikling
- Bevegelsesmønster og stivhet, særlig om morgenen eller etter hvile (kan indikere inflammatorisk sykdom).

Klinisk undersøkelse

- Observasjon av barnets gangmønster for å lokalisere årsaken til halting.
- Inspeksjon av føttene for fremmedlegemer (torner, tegnestifter, nåler, glasskår)
- Undersøk tegn til gjennomgått traume som hematom etter fall eller slag
- Kartlegging av smertegrad og lokalisering av smerte. Graden av smerter noteres
- Observasjon av om barnet holder den affiserte ekstremiteten bøyd (flekterte ledd, strekkedefisitt)
- Undersøkelse av knær, hoftelodd og føtter, avhengig av barnets alder
- [Artralgi](#) forsøkes avgrenses mot [myalgi](#) eller muskelsvakheter og [skjelettsmerter](#) eller tegn på [nevrologisk lidelse](#).
- Undersøkelse for [artritt](#), feilstillinger
- Undersøkelse av andre områder for ømhet, hevelse, økt varme, rødhet, overbevegelighet og nedsatt bevegelighet
- Undersøkelse av ryggen ([Syed R, 2016](#)).

Vennligst se også [kapittel om generell, revmatologisk undersøkelse av barn](#).

Laboratorieprøver og bildediagnostikk:

- **CRP:** Viktig for å utelukke systemisk inflammasjon eller infeksjon.
- **Andre blodprøver:** Kan vurderes ved behov, inkludert senkning (SR), hemoglobin (Hb), leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter (Na, K, Ca), lever- og nyrefunksjonsprøver,

revmatoid faktor ([RF](#)), [a-CCP](#), [ANA](#), [borrelia](#)-antistoff, [HLA-B27](#) og urin stiks.

- [Ultralyd](#): Av symptomatiske ledd og andre ledd som screening for å utelukke artritt
- [MR](#): Hvis mistanke om [osteonekrose](#), er MR aktuelt.
- [CT](#) og [PET/CT](#): Unngås så langt det er mulig på grunn av strålebelastning.

Differensialdiagnoser ved Halting hos Barn

Viktig å huske: De aller fleste tilfeller av halting hos barn skyldes ufarlige og forbigående årsaker, men det er viktig å være oppmerksom på at alvorlige tilstander ikke overses. En grundig utredning er nødvendig for å stille riktig diagnose og iverksette riktig behandling.

Inflammatoriske og infeksjøs årsaker

- [Borreliose-artritt](#) (Lyme artritt) er en komplikasjon som kan oppstå måneder etter et flåttbitt. Flåttbittet kan ha gått ubemerket hen, og ikke alle får erythem. Typisk er ett hovent, noe varmt, men ikke veldig smertefullt kneledd. Stivhet og ømhet kan medføre halting. Andre ledd kan også rammes, og feber, tretthet og hodepine kan forekomme. Vennligst les mer om [borrelia-artritt i eget kapittel](#).
- [Juvenil artritt/barneleddgikt](#) (JIA): Symptomene varierer avhengig av JIA-typen. Sykdommen kan starte brått, men vanligvis mer gradvis enn ved infeksjøs/[septisk artritt](#). Oligo-/pauciartikulær artritt er vanligst, særlig blant jenter. Stivhet i ledd kan forårsake halting, særlig om morgenen eller etter hvile. Oligo-/pauciartikulær artritt er vanligst, spesielt hos jenter. Stivhet i ledd, særlig om morgenen eller etter hvile, kan forårsake halting. [ANA](#) (antinukleære antistoffer) er ofte positive i blodprøver. Vær oppmerksom på at [uveitt](#) kan oppstå tidlig i forløpet. Blant gutter er entesitt-relatert spondyloartritt vanligst. Vennligst les om [juvenil artritt i eget kapittel](#).
- [Myositt, oftest juvenil dermatomyositt](#) kan svekke muskel- og gangfunksjonen.
- [Osteomyelitt](#): En infeksjon i skjelettet som kan være vanskelig å skille fra [septisk artritt](#), selv om leddet ikke nødvendigvis er affisert. Barnet kan få akutt [feber](#) og frostrier, lokaliserte smerter, halting eller nekte å gå ([Tse SML, 2006](#)). Ryggvirvler og andre deler av skjelettet kan også rammes. *Staphylococcus aureus* er en vanlig årsak, og infeksjonen kan nå skjelettet enten direkte gjennom en skade eller via blodbanen. Undersøkelse kan avdekke hevelse og ømhet i bløtvev. CRP er vanligvis markert forhøyet, blodkulturer er positive hos 60 %, og dyrkning fra benbiopsi er positiv hos 80 %. MR-undersøkelser viser tidlige forandringer (timer til dager), mens røntgen og CT kan vise senere forandringer som subperiostal hevelse og bendestruksjon (etter mer enn én uke) ([Herman MJ, 2015](#)).
- [Septisk/infeksjøs artritt](#) er en alvorlig tilstand som krever umiddelbar behandling. Den oppstår når bakterier eller andre mikroorganismer infiserer ledd hos et barn. *Staphylococcus aureus* og *streptokokker* er vanlige årsaker hos nyfødte og spedbarn. Ubehandlet kan infeksjonen føre til permanent skade på leddbrusken og beinvev etter bare 1-2 dager ([Fabry G, 1983](#)). Sykdomsårsaken er mikroorganismer i ledd, oftest bakterier. Knær, hofteledd, sjeldnere andre store ledd, mellomstore ledd, columna og små-ledd kan angripes. Symptomene kan oppstå plutselig og forverres raskt, og inkluderer smerte, hevelse, rødhet og varme i ett eller flere ledd, ofte i knær, hofter, håndledd eller ankler. Vanligvis er kun ett ledd affisert (monoartritt). Smertene er ofte så sterke at barnet ikke kan bevege

leddet. Ved hofteleddsinfeksjon (coxitt) er det ikke alltid synlige forandringer, men leddet holdes utadrotert og flektert, og barnet unngår belastning. Høy feber, tretthet, slapphet, irritabilitet, nedsatt bevegelighet i leddet og tap av matlyst er også vanlige symptomer. I noen tilfeller kan barnet ha utslett, kvalme og oppkast. Blodprøver viser vanligvis svært forhøyet CRP og leukocytose (høyt antall hvite blodceller). En kronisk, lavgradig infeksjon med lav eller normal CRP hos barn i alderen 3-36 måneder forårsakes ofte av bakterien *Kingella kingae*. Mykobakterier kan også forårsake lavgradig artritt. Hos seksuelt aktive ungdommer bør man vurdere gonoré eller reaktiv artritt etter klamydiainfeksjon (Wang C-L, 2003). Behandlingen består av antibiotika, smertestillende og avlastning. I noen tilfeller kan det være nødvendig med drenering av leddvæske. [Septisk/infeksiøs artritt er også omtalt i eget kapittel.](#)

- **Serøs coxitt («transistent synovitt»/”toksisk synovitt”)**; En vanlig årsak til halting hos barn, som rammer ca. 3 % av alle barn og er den vanligste årsaken til halting utenom traume. Tilstanden rammer oftest gutter mellom 3 og 10 år, men kan forekomme hos alle barn. Den kan utvikle seg akutt, vanligvis et par uker til noen måneder etter en luftveisinfeksjon, men noen ganger uten kjent forutgående infeksjon. Barnet begynner plutselig å halte, ofte med smerter i ett kne eller ett hofteledd. Allmenntilstanden kan være lett påvirket med lavgradig feber, men barnet er vanligvis mindre medtatt enn ved septisk artritt. Diagnosen stilles basert på symptomer, klinisk undersøkelse og utelukkelse av andre årsaker. Røntgen eller ultralyd av det berørte leddet kan utføres for å utelukke andre diagnoser. Prognosen er god, og symptomene går vanligvis over innen to uker. Symptomatisk behandling med hvile/avlastning, paracetamol, naproksen og ibuprofen kan være aktuelt i noen dager. Fysioterapi kan være nyttig i noen tilfeller. Tilbakefall ses hos 10 % (McCarthy JJ, 2008).

Symptomer som kan skille septisk artritt fra serøs coxitt/ transient synovitt (Sawyer JR, 2009)

1. Kroppstemperatur (oralt eller øret) > 38.5° C
2. Barnet kan ikke belaste
3. Blodprøver med CRP > 20 mg/L, SR > 40 mm, leukocytter > 12.0 x10⁹/ L)

Non-inflammatorisk tilstander med halting hos barn

- Apofysitt i calcaneus (Severs sykdom) er inflammasjon bak hælen blant barn i vekst.
- Benlengdeforskjell kan ha mange årsaker som utredes ved behov. En benlengdeforskjell på 2 cm eller mer kan påvirke gangfunksjonen (Vogt B, 2020).
- Cerebral parese er den vanligste nevrologiske årsaken til påvirket gangfunksjon. Milde former kan være udiagnostiserte og oppdages først når barnet ved 12-18 måneders alder skal begynne å gå (Santili C, 2009).

- **Deformiteter** i form av klumpfot, medfødt kort femur eller hofteldds dysplasi som er oversett ved screening ([Laborie LB, 2023](#))
- **Epifysiolyse/Slipped Capital Femoral Epiphysis (SCFE)**: Skyldes at femurhodet glir av vekstskiven. Symptomene er akutt hoftesmerte, og i alvorlige tilfeller kan barnet ikke belaste beinet. Rammer oftest gutter i alderen 10-14 år, spesielt ved overvekt. Omtrent en tredjedel får symptomer i begge hofter. Tilstanden bør vurderes raskt av ortoped. ([Peck DM, 2017](#)).
- **Femoroacetabulær inneklemming (femoroacetabular impingement, FAI)** kan mistenkes hos unge personer som halter med akutt hoftesmerte. Utredning med røntgen, MR og ortopedisk vurdering kan være aktuelt ([Schmaranzer F, 2021](#)).
- **Hoftelddysplasi** forekommer hos opptil 3 % av nyfødte og kan, hvis ubehandlet, føre til luksert hofteledd, artrose og senere behov for hofteprotese ([Laborie LB, 2023](#)).
- **Intraabdominal sykdom** som appendisitt, nevroblastom og psoasabscess.
- **Kreft**: Se Tumor nedenfor
- **Leddsykdom, ikke-inflammatorisk**: Uvanlige tilstander er kongenital diskoid lateral menisk og hemartrose ved hemofili.
- **Legg-Calve-Perthes sykdom** er en idiopatisk **avaskulær nekrose** i **epifysen** til femurhodet. Gutter i alderen 5-7 år rammes oftest (Fire ganger vanligere enn hos jenter). Tilstanden er selvbegrensende, fordi neoangiogenese sørger for å restituere blodtilførselen. De fleste får ikke varige sekveler, men destruert vev erstattes ikke, slik at epifysen kan miste høyde og medføre senere komplikasjoner. 90% er unilaterale tilfeller. Behandlingen er symptomatisk med NSAIDs, og fysioterapeut og ortoped bør involveres. ([Syed R, 2016](#)).
- **Leukemi**. Akutt leukemi er den vanligste kreftformen hos barn. Vanlige symptomer inkluderer vedvarende tretthet og slapphet, blekhet, feber og nattesvette, lett blåmerker og blødninger, hovne lymfeknuter, smerter i bein og ledd, tap av matlyst og vekt tap, samt hodepine og svimmelhet. I noen tilfeller kan barn med leukemi også ha hudutslett, pustevansker eller magesmerter. Selv om muskel- og skjelett-symptomer er vanlige og kan være det første tegnet på sykdom hos ca. en tredjedel av pasientene, er leukemi en sjelden årsak til halting eller smerter hos barn. Leukemi bør likevel vurderes dersom det foreligger sykdomstegn og årsaken til muskel- og skjelett-symptomene er uklare ([Hunger SP, 2015](#); [Mamman E, 2007](#); [Stubberud A, 2022](#)).
- **Muskeldystrofi**. Progredierende muskelsykdom kan hos barn medføre halting og annen svakket fysisk funksjon ([Aden P, 2017](#)).
- **Nevromuskulær sykdom** som cerebral parese eller **muskeldystrofi**.
- **Osteonekrose** ses også i føtter i form av Köhler I (os naviculare, tå 1), Köhler II (metatars 2 eller 3) 6-14 års alder. Vennligst se [kapitlet om osteonekroser](#).
- **Overbelastning ved idrett** kan medføre osteochondritis dissecans, stressfraktur, "jumpers knee" eller tibial periostitt.
- **Schlatters** er en apofysitt som skyldes inflammasjon av ukjent årsak i quadriceps-festet på tibia (tuberosis tibiae). Gutter i alderen 9-14 år angripes oftest, sjeldnere blant yngre jenter. Ømhet lokalt ved palpasjon og lett hevelse kan påvises ved undersøkelse. Behandlingen er NSAIDs, reduksjon av fysisk belastning og nedkjøling med is. Tilstanden går over ved 15 års alder ([Herman MJ, 2015](#); [Syed](#)

[R, 2016](#)).

- **Severs sykdom:** se apofysitt ovenfor
- **Skoliose** er den vanligste spinale deformiteten og har ofte en uklar årsak (idiopatisk skoliose). Prevalensen blant unge er beregnet til 0,47-5,2% ([Fan Y, 2020](#)).
- **Spinale sykdommer** inklusiv myelomeningocele, diskitt, [vertebral osteomyelitt](#) og spinale tumorer.
- **Toddlers fraktur** i distale tibia ses oftest mellom 3 måneder og 9 års alder.
- **Traume** kan være ukjent årsak til forbigående halting. Overstrekk av ligamenter, muskler, hematomer og frakturer kan foreligge, særlig blant unge idrettsutøvere ([Grady MF, 2010](#)). Apofysitt debuterer oftest subakutt eller er kronisk, mens avrivningsfraktur oppstår akutt. Løpere er særlig disponert for avrivningsfraktur i spina iliaca anterior superior ved festet til Sartoriusmuskelen. Kompartmentsyndrom er en fryktet komplikasjon ved fractur på grunn av hevelse og påvirket blodsirkulasjon ([Syed R, 2016](#)). Ved mindre bløtdelsskader forventes normalisering i løpet av et par dager. Ved mistanke om større skader anbefales ortopedisk vurdering og røntgenundersøkelser for å utelukke fraktur. Utelukk fremmedlegemer i fotsåler.
- **Tumor**
 - [Benigne tumorer](#) som [osteoblastom](#) og [osteoid osteom](#).
 - [Malignitet](#) ved [Ewing sarkom](#), [leukemi](#) og [osteosarkom](#).

Litteratur

[Syed R, 2016](#)

[Sawyer JR, 2009](#)

[Leet AI, 2000](#)

118.

AUTOINFLAMMATORISKE SYKDOMMER, PERIODISKE FEBERSYNDROMER. CAPS, CRMO, FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER, FMF, PFAPA, TRAPS (REV 076)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på autoinflammatoriske sykdommer

Små barn med gjentatte (regelmessige eller uregelmessige) episoder med høy feber uten påvisbar infeksjon

Familiære tilfeller

Variierende affeksjon med halssmerter, eksantem, konjunktivitt, artritt og/eller serositt

Høy CRP under anfall, ingen antistoff (ANA, CCP/ACPA er negative)

Gentestening er mulig for flere av tilstandene

Læringsmål: [REV 076](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer som kronisk residiverende multifokal aseptisk osteomyelitt, familiær middelhavsfeber og andre autoinflammatoriske febersykdommer.

ICD-10 M04.9 (uspesifisert autoinflammatorisk sykdom)

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet leddepunksjon: NXA10K. Intravenøs infusjon: [WBG00](#).

ATC koder: Anakinra : L04AC03. Canakinumab: L04AC08. Tocilizumab: L04AC07

Kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer er en viktig del av kompetansen til en revmatolog. Denne kunnskapen er avgjørende for å gi optimal behandling til pasienter med både revmatiske sykdommer og autoinflammatoriske sykdommer, for å forebygge komplikasjoner og for å forbedre kommunikasjon og samarbeid med andre spesialister. I tillegg kan symptomene ligne på klassiske revmatiske sykdommer, noe som kan gjøre diagnosen vanskelig. Revmatologer med kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer er bedre rustet til å skille mellom disse to tilstandene.

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen baseres på..

- Sykdom i nær slekt (første- og andregrads slektninger)
- Alder ved debut
- Feber-episoder, ev. avstand mellom episodene. Målt temperatur gjelder
- Hørsel og syn
- Sår hals (ev. relatert til feberepisoder)
- Residiverende munnsår, mage-tam symptomer
- Inflammatorisk øyesykdom
- Eksem (form, størrelse og utbredelse)
- Artritt / artralgi (hvilke ledd), clubbing
- Serositt (perikard, pleura, peritoneum)
- Skjelett-forandringer eller

Autoinflammatoriske sykdommer omfatter en gruppe [genetisk](#) betingede sykdommer som karakteriseres av tilbakevendende feber og ulike organmanifestasjoner, ofte omtalt som periodiske febersyndromer. Disse skyldes ofte en medfødt defekt i ett gen og aktivering av [det inate immunsystemet](#). Symptomer debuterer typisk i tidlig barnealder. Genom sekvensering har de senere år avdekket en rekke nye autoinflammatoriske sykdommer ([Miner JJ, 2023](#)).

I tillegg ses andre autoinflammatoriske sykdommer som kan skyldes *ervert* [mutasjon](#) og begynner senere i livet, slik som ved det nylig beskrevne [VEXAS syndrom](#). Typisk for autoinflammatoriske sykdommer er fravær av auto-antistoffer, relasjon til HLA-gener, og tilstandene ses omtrent like ofte hos begge kjønn.

De autoinflammatoriske sykdommene skiller seg patogenetisk fra [autoimmune sykdommer](#) ([Feist E, 2018](#)), men en viss patogenetisk overlapp kan foreligge. Ved flere revmatiske sykdommer foreligger dessuten en kombinasjon av autoinflammasjon og autoimmunitet i patogenesen. Det gleder blant annet for [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#), [arteritis temporalis](#) og [Behcets sykdom](#). Disse betegnes likevel ikke som autoinflammatoriske sykdommer vanligvis ([Doria A, 2012](#); [Szekanecz Z, 2021](#)).

Etiologi og patogenese

Autoinflammatoriske sykdommer kan inndeles etter gendefekt eller feil i patogenesen:

- MEFV-genet: familiær middelhavsfeber (FMF)
- NLRP3-genet: Cryopyrin assosierte febersyndromer (CAPS)
- Inflammosomopatier: FMF, FCAS, NLRC4 relatert MAS NAIAD
- Proteasom-assosierte sykdommer: PRAAS, CANDLE
- Interferonopatier: AGS, SAVI, Singleton-Mertens syndrom, COPA
- NF- κ B signalvei (ubiquitinerings): HA20, HOIL2-mangel, haploinsuffisiens av RELA, CRIA, [VEXAS](#).

feilstillinger

- Påfallende utseende
- CNS-symptomer (kognitivt, kramper, pareser, meningitt)
- Vekst som forventet (vekst- og vektkurver)
- Gentester
- Effekt av behandling (IL-1 eller IL-6 hemmer, annen)

Hensikten med konsultasjonen

De fleste periodiske febersyndromer skyldes [mutasjon](#) i ett enkelt gen. Unntaket er PFAPA (se nedenfor) som antas være multigenetisk betinget. Sykdommene medfører et dysfunksjonelt immunsystem som utløser eksessiv systemisk inflammasjon via det [innate / medfødte immunsystemet](#) og debuterer typisk tidlig i livet.

Genetiske tester: For informasjon om aktuelle gen-tester er [genetikkportalen.no](#) aktuell.

Historie

Begrepet “autoinflammasjon” har fått økt betydning innen revmatologi siden 1999, da tilstanden ble definert som “episoder med tilsynelatende uprovosert inflammasjon i fravær av autoantistoffer eller autoreaktive T-celler” ([McDermott MF & Kastner D, 1999](#)).

Denne definisjonen understreker at autoinflammatoriske sykdommer skiller seg fra autoimmune sykdommer, der immunsystemet feilaktig angriper kroppens egne vev. Ved autoinflammasjon er det en dysregulering av det [medfødte immunsystemet](#) som fører til ukontrollert betennelse, uten at det nødvendigvis foreligger spesifikke autoantistoffer eller autoreaktive T-celler.

Initialt ble sykdommene definert som utelukkende interleukin-1 relaterte, noe som endret seg fra 2009 da sammenhenger også med andre cytokiner ble beskrevet ([Masters SL, 2009](#)).

Symptomer

Typiske symptomer på autoinflammatoriske sykdommene inkluderer:

- [Feber](#): Høy feber, ofte over 38°C, er et vanlig symptom. Feberen kan være periodisk eller vedvarende.

- **Nattesvette:** Overdreven svetting om natten er et typisk symptom.
- **Smerte og betennelse:** Smerter og betennelse i ledd, muskler og andre vev kan forekomme.
- **Hudutslett:** Ulike typer hudutslett, som erythem og eksem (kløende utslett), kan være til stede.
- **Munnsår:** Sår og betennelse i munnslimhinnen ([stomatitt](#)) kan oppstå.
- **Serositt:** [Perikarditt](#), [pleuritt](#) eller peritonitt kan forekomme.
- **Artritt:** Betennelse i leddene kan føre til smerte, stivhet og hevelse.
- **Affeksjon av andre organer:** I noen tilfeller kan sykdommene også ramme andre organer, som milten, leveren, lymfesystemet eller nervesystemet.

Utbrudd kan provoseres frem av traumer, kirurgi, kulde og [infeksjoner](#).

Utbredelse og debutalder

autoinflammatoriske sykdommer rammer både menn og kvinner. Selv om sykdommene kan debutere i alle aldre, er barn oftere rammet, med unntak av FMF, PAPA, [Adult Stills](#), [Schnitzlers syndrom](#), [VEXAS](#).

Forskjeller på autoinflammasjon og autoimmune sykdommer (Krainer J, 2020)

	Autoinflammasjon	Autoimmunitet
Immunologisk dysregulering	Innate immunsystem	Adaptive immunsystemet
Predominante celletyper	Monocytt, makrofager, neutrofile	T-celler, B-celler
Cytokiner som er mål for behandling	TNF, IFN $\alpha\beta$, IL-1, IL-2, IL-12, IL-23, IL-18	IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23
Patogenese for organskade	Neutrofil- og makrofagmediert	Autoantistoff- eller autoantigen-spesifikk T-celle-mediert

Undersøkelser

Anamnesen omfatter alder ved debut, forløpet (episoder, varighet av intervall eller vedvarende), aktuelle symptomer. Er feber målt (metode) og er det laget en feberkurve?

Klinisk ses nedsatt allmenntilstanden med feber, utmattelse og smerter er typisk ved anfall og helt normale forhold i mellomtiden ved periodiske febersyndromer, mens vedvarende inflammasjonstegn kan prege de øvrige autoinflammatoriske sykdommene.

Laboratorieundersøkelser omfatter inflammasjonssprøver (SR og CRP) som forventes å være tydelig forhøyet ved sykdomsaktivitet. Også antall trombocytter og leukocytter og ferritin kan øke. Andre aktuelle prøver til dels av differensialdiagnostiske årsaker omfatter elektrolytter, lever-, nyre-, og thyroidea-funksjonssprøver, D-dimer, ferritin, fibrinogen, triglyserid, glukose og kreatin kinase CK. Løselig IL- reseptor, [ANA](#) og [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin- og beta-2 glykoprotein) også være aktuelt. Urin-stiks. Gentester er ofte avgjørende for diagnosen; se [genetikktalen.no](#).

Bilediagnostikk. Initialt tas ofte røntgen eller CT av lunger for å utelukke infiltrat og tegn til pleuravæske. Ved ultralyd kan patologiske tegn i nyrer, lever, lymfeknuter eller milt påvises. Ellers rettes undersøkelsene seg mot aktuelle symptomer og kliniske funn.

Ekkokardiografi kan være aktuelt med tanke på endokarditt, perikarditt eller klaffepatologi.

Behandling

Et tegn er også at autoinflammatoriske sykdommer responderer relativt dårlig på klassisk anti-inflammatorisk behandling med [kortikosteroider](#) og [csDMARDs](#).

Mange av de autoinflammatoriske sykdommene, særlig de periodiske febersyndromene kjennetegnes ved dysregulering av IL-1 signalering i immunsystemet. De kan behandles effektivt med [biologiske legemidler](#) i form av IL-hemmere som anakinra (Kineret) eller canakinumab (Ilaris), men det er unntak. TNF-hemmeren etanercept og IL-6 hemmeren tocilizumab brukes i noen tilfeller. For uspesifikke eller ervervede



Autoinflammatorisk febersyndrom i form av Haploinsuffisiens av HA20. Jenta hadde langvarig feber, hovne ledd, diare og var undervektig. Hudmanifestasjoner omfattet smertefullt erythematøst utslett med noduli og lipodystrofi, samt episoder med pustuløst utslett. [Ivona Aksentijevich og Qing Zhou, Fron immunol, 2017. CC BY-4.0 DEED](#)

autoinflammatoriske sykdommer brukes i større grad [kortikosteroider](#) og klassiske [DMARDS](#) ([Krainer J, 2020](#)).

Nedenfor er en del av de hittil kjente autoinflammatoriske sykdommene listet:

A20 Haploinsuffisiens (HA20), TNFAIP3 mutasjon

A20 Haploinsuffisiens er en monogen autoinflammatorisk sykdom med et [Morbus Behcets](#)-lignende forløp, første gang beskrevet i 2016 ([Zhou Q, 2016](#)).

Sykdomsårsak: Heterozygot arvelig mutasjon i TNFAIP3 som koder for NF- κ B regulerende protein A20. Lav A20 funksjon øker produksjonen av proinflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og TNF- α ([Zhou Q, 2016](#)).

Debutalder: Vanligvis barn før 10 års alder, men kan debutere fra spedbarnsalder til unge voksne.

Symptomer: Residiverende smertefulle [orale sår](#) med ulcerasjoner er vanligst, men også tilsvarende sår videre nedover i [gastrointestinal-tractus](#) er vanlig, og genitale sår forekommer. Abdominal smerte og i verste fall perforasjoner er sett. De fleste har [polyartritt](#), noen bare artralgi. [Hudlesjoner](#) kan omfatte pustler, follikulitt, patergi (hudreaksjon på stikk/skade), akne og abscesser. [Inflammasjon i øyne](#) av ulike typer som anterior uveitt/iridocyklitt og retinal vaskulitt.

Laboratorieprøver: Høye inflammasjonsparametere som CRP og SR. Hos noen er [ANA og anti-DNA](#) forhøyet.

Genetikk: Alle har mutasjon i TNFAIP3 gen. En assosiasjon med HLA-B51 som ved [Behcets sykdom](#) foreligger ikke.

Diagnose: Ved typisk anamnese og kliniske funn er genetisk undersøkelse avgjørende.

Differensialdiagnoser: [Behcets sykdom](#), [juvenil lupus \(JSLE\)](#), [JIA](#), PFAPA (se nedenfor), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#).

Behandling: [Biologiske legemidler](#) i form av IL-1 hemmere (anakinra, canakinumab) eller TNF-hemmere har effekt hos de fleste.

Litteratur: [Bitter H, 2023](#), [Zhou Q, 2016](#); [Aeschlimann AF, 2018](#)

Behcets sykdom

Sykdommen klassifiseres ofte som [vaskulitt](#), men en assosiasjon med autoinflammatorisk patogenese er sett. Debut oftest i 20-30 årene, fravær av antistoff og forverring som delvis er relatert til traumer (patergi) kjennetegner sykdommen. Respons fra det innate immunsystemet med økt produksjon av pro-inflammatoriske komponenter som TLR, neutrofile NK-celler eller $\gamma\delta$ T-celler ([van der Houwen TB, 2022](#)). Mindre typisk for autoinflammatorisk sykdom er assosiasjonen med HLA B51. Vennligst les mer om [Behcets i eget kapittel](#).

Blau syndrom

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Pediatrik granulomatøs artritt (familiære tilfeller kalles Blau syndrom, mens sporadiske benevnes neonatal sarkoidose)

Sykdomsårsak: Sykdommen skyldes mutasjoner i “caspase recruitment domain” (CARD 15) som også kalles NOD2 genet.

Debutalder: 2-4 år er vanligst

Symptomer: Triade av granulomatøs [uveitt](#) (ofte bilateral), [artritt](#) og utslett (brunaktige subkutane plakk, lichenoid-liknende). Leddsmerter, evt. synoviale cyster som kan føre til deformiteter. Erythematøst makulopapulært [utslett](#) og små subkutane gul-brune knuter som kan flasse (lichenoid) på overflaten. Histologisk ses granulomer med kjempeceller. Symmetrisk polyartritt kan omfatte håndledd, MCP, PIP, MTP1, ankler og albuer. Typisk utvikles kontrakturer i tidlig sykdomsfase (camptodaktyli) ([Wouters CH, 2014](#)). I tillegg medfører granulomatøs inflammasjon at periartikulære strukturer og sener kan hovne betydelig opp, særlig over håndrygg og håndledd (illustrasjonen) ([Pac Kisaarslan PA, 2020](#)). Illustrasjon: [Wouters CH, 2014](#). CC BY 4.0. Illustrasjon: [Hu J, Chin Med J, 2017](#). CC BY-SA 3.0.



Blau syndrom (en autoinflammatorisk sykdom) hos et barn med granulomatøs synovitt / polyartritt, dermatitt og uveitt. Sykdommen kan ligne polyartikulær [JIA](#),

Bilediagnostikk; Erosjoner ikke beskrevet, men håndledds-ankylose forekommer.

Biopsi: Blau syndrom er den eneste autoinflammatoriske sykdommen som danner granulomer. En påviser

epiteloide ikke-nekrotiserende granulomer med flerkjernede kjempeceller som ved [sarkoidose](#) (early-onset sarcoidosis).

Genetikk: Alle har mutasjoner i NOD2 genen, men ulik penetrans gjør at enkelte er asymptotiske.

Behandling: Behandles med IL-1 hemmere, TNF α -blokkere, sjeldnere med thalidomid.

Litteratur: [Punzi L, 2009](#); [Wouters CL, 2014](#)

CANDLE

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Kronisk atypisk neutrofil dermatose med elevert temperatur. CANDLE = Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature

Sykdomsårsak: Sykdommen skyldes mutasjon av PMSMB8-genet (proteasome subunit beta type-8). Proteasomer er store proteinkomplekser i cytoplasma og cellekjernen. Deres funksjoner er å degradere unødige eller ødelagte proteiner. Proteasomer destruerer proteiner som er merket med et lite protein som kalles ubiquitin.

Forekomst: Starter i barnets første leveår, ofte de 2-4 første leveukene.

Symptomer: Initialt sees anfall av daglig eller neste daglig feber. Utslett (erythematøst, annulært) som varer noen få dager eller uker. Senere utvikles periorbitalt erythem og ødem (differensialdiagnose: [juvenil dermatomyositt](#)), hevelse i fingre og tær, hepatomegali, nedsatt trivsel og utvikling, lipodystrofi og lymfadenopati. Sjeldnere manifestasjoner er perioral hevelse, parotitt, [konjunktivitt/episkleritt](#), acanthosis nigricans, hypertrikose, artralgi, [pannikulitt](#) og [alopecia areata](#).

Hudbiopsi viser tette interstitielle infiltrater av mononukleære celler.

Genetikk. Variable kombinasjoner mutasjoner. Oftest er pasientene homozygote eller delvis heterozygote for *PSMB8* mutasjoner, men andre forekommer også.

Behandling: Dessverre har en ikke funnet spesielt effektiv spesifikk terapi. Behandlingsmessig kan forsøkes med perorale [kortikosteroider](#) og metotreksat. Ved utilfredsstillende effekt responderer noen på IL-1 reseptor antagonist, TNF α -blokkere og IL-6 blokkere ([Liu Y, 2011](#)).

Litteratur: [Torrelo A, 2017](#)

CAPS (Cryopyrin assosierte febersyndromer)

ICD-10: M 04.2

CAPS omfatter tre tilstander som skyldes mutasjon i samme gen: [FCAS](#), [Muckle-Wells syndrom](#) og [NOMID/CINCA](#)

Sykdomsårsak: Mutasjon i NLRP3-genet som koder for cryopyrin. NLRP3 er en komponent av et multiprotein kompleks som kalles inflammasom som har til funksjon å aktivere IL-1B (“inflammasomopati”). Komplekset gjenkjenner NLRP3 gjennom sitt LRR (C-terminal leusin-rich repeats) domene til ulike mikrobielle substanser og endogene faresignaler. Inflammasomer er reseptorer i cellenes cytosol som regulerer aktiviteten av kaspase-1 som så påvirker omdannelsen av pro-IL-1B til aktiv IL-1B. Vanligvis kreves to signaler for å redusere produksjon av IL-1B. Ved de fleste autoinflammatoriske sykdommene er avhengigheten av signal 2 mindre. Av og til er imidlertid produksjon av IL-1B ikke vesentlig høyere enn normalt, men derimot raskere. Produksjonen av IL-1Ra (reseptor) antagonist er lavere. Dette er grunnen til at IL-1 hemmere (anakinra, canakinumab) ofte benyttes i behandlingen.

Prevalens: 1-3/million

Debutalder: Median alder ved debut er funnet å være 0,8 år, men med diagnose først ved 15 års alder er vanlig

Symptomer: Feber, urtikarielt utslett, røde øyne og artralgi. Varighet 1-2 dager. Nevrologiske manifestasjoner omfatter hodepine, nevralt hørselstap og nervus opticus-affeksjon.

Genetikk. Testing av *NLRP3* gen

Behandling: Ved cryopyrin-assosierte syndromer kan [biologiske legemidler](#) i form av IL-1 blokkere med lang halveringstid forsøkes: canakinumab (Ilaris) 150 mg sub-kutant hver 8. uke. Anakinra (Kineret) kan også gi effekt, men sentralnervøs sykdom kan kreve høye doser (3-10 mg/kg/d).

Litteratur: [Keddi S, 2018](#)

CAPS/ Familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Neonatal onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID/CONCA).

Symptomer: Konjunktivitt. Anfall etter eksposisjon for kulde.

CAPS/MWS: Muckle-Wells syndrom: Vennligst se Muckle-Wells syndrom nedenfor

CAPS/NOMID/CINCA: Vennligst se CINCA nedenfor

CINCA: Kronisk infantil neurologisk kutant og artikulært syndrom (CINCA)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: NLRP3 mutasjon. Autosomal dominant genetisk sykdom. Genet koder for nøkkelkomponenter for regulering av aktivering og sekresjon av pro-inflammatorisk interleukin (IL)-1 β . Imidlertid mangler 30-40% denne mutasjonen. Andre former omfatter mutasjoner i *NLRP12* gen (vennligst se *NLRP12* assosiert febersyndrom nedenfor).

CINCA er en undergruppe cryopyrin assosiert febersyndrom (CAPS) med alvorlig forløp, vennligst se ovenfor. Muckle Wells syndrom (se nedenfor) er en mildere variant av CAPS

Prevalens: 12/million

Debutalder: De fleste debuterer allerede de første dagene etter fødselen med et kronisk urtikarielt utslett, lavgradig feber og persisterende forhøyede inflammasjonsparametere.

Symptomer: Feber, utslett, uveitt, kronisk meningitt, cerebral atrofi, forsinket utvikling, ev. papilleødem. Karakteristisk ansiktsform med prominent panne forekommer.

Genetikk: Påvisning av *NLRP3* mutasjoner.

Behandling: IL-1 hemmer: Anakinra, canakinumab.

Litteratur: [Finetti M, 2016](#)

CRMO (chronic multifocal osteomyelitis), CNO

Synonym: Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO). Kronisk tilbakevendende multifokal osteomyelitt begynner oftest i barnealderen og blir ofte feiltolket som [infeksjon](#). Hos voksne klassifiseres tilstanden oftere som en undergruppe av [SAPHO syndromet](#).

Debutalder: Barn etter 2 års alder. De fleste er mellom 8 og 13 år. Median alder ved diagnose er 10 år.

Epidemiologi: Sjelden sykdom, men økende oppmerksomhet og bedre diagnostikk (MR) medfører at flere tilfeller er diagnostisert i senere tid.

Symptomer: Smerter i skjelett eller ledd med eller uten relatert hevelse. Mest symptomer om natten eller morgenen kan redusere nattesøvnen. Noen debuterer med patologisk fraktur. Hudforandringer med akne eller pustulose er sjelden hos barn. [Artritt](#) hos ca. 30%.

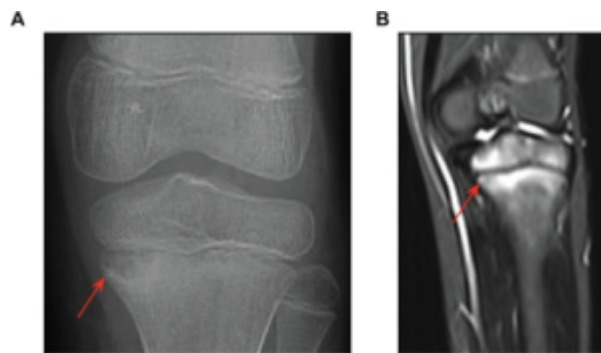
Laboratorieprøver: Normale eller lett økt CRP og SR. Andre prøver som sjekkes er celledtelling (hvite, trombocytter og hemoglobin/erytrocytter).

Bildedagnostikk: Ved konvensjonell røntgen eller CT kan osteolytiske eller cystiske lesjoner ses. Vanligste lokaliseringer er metafysen i lange rørknokler, bekken og vertebra. Også kjeveben kan affiseres, mens hodeskallen angripes nesten aldri. MR-undersøkelse er imidlertid mer sensitiv fordi også tegn til inflammasjon med ødem vises. For å avdekke omfanget av multifokal utbredelse er helkropp-MR aktuelt. Der som en vil utrede lokaliserte symptomer, gir derimot MR av aktuelt område best bilder og mest informasjon.

Genetikk: Heterozygot mutasjon i det filamin-bindende domenet på *FBLIM1* genen er påvist i noen tilfeller. Mutasjonen medfører økte mengder pro-inflammatoriske cytokiner som IL-1 β , IL-6, og TNF α .

Differensialdiagnoser: CRMO er en eksklusjonsdiagnose. I uklare tilfeller er biopsi fra skjelett-manifestasjoner aktuelt for å utelukke kronisk infeksjon, [malignitet](#) eller annen systemsykdom. Viktige differensialdiagnoser er leukemi, lymfom, primære og sekundære skjelett-tumorer. Infeksjoner omfatter bakteriell [osteomyelitt](#) og [tuberkulose](#) med eller uten samtidig [immunsvikt](#). [Langerhans histiocytose](#), PAPA, DIRA (se nedenfor) og Majeed syndrom (mutasjon i LIPIN2 genen) er sjeldne tilstander som også ligner CRMO.

Behandling. Initialt benyttes [NSAIDs](#) som ofte er tilstrekkelig. Hos noen er også [kortikosteroider](#), [DMARDs](#) (metotreksat eller sulfasalazin), TNF-hemmere eller bisfosfonater.



En 8 år gammel jente med sterke smerter i venstre kne, slik at hun ikke kunne belaste. Først mistanke om osteomyelitt, men normal CRP. Diagnostisert. Kronisk tilbakevendende multifokal osteomyelitt, CRMO, i proksimale tibia (Rtg og MR). MR helkropp viste multiple typiske skjelett-defekter også i clavícula, hofter, femur, tibia, fotrot og tær.

Forløp: Prognosen på lang sikt er god, selv om de fleste opplever flere residiv. Remisjonsraten er 40% i løpet av 1-5 år, men tilbakefall etter opp til 15 år er observert. Komplikasjoner i forløpet ses hos en av tre og omfatter vertebrale frakturer, skjelett deformiteter og kronisk smerte.

Illustrasjon: [Cox AJ PLoS One, 2017. CC BY 4.0.](#)

Litteratur: [Johnsson A, 2015](#); [Hofmann SR, 2017](#); [Koryllou A, 2021](#).

DEX (deficiency in ELF4, X-linked)

Gutter med inflammasjon i slimhinner, orale ulcera feber og abdominale smerter og diare.

Litteratur: [Tyler M, 2021](#)

DIRA (deficiency of the IL-1R antagonist)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Mutation i *IL1RN* genet som koder for interleukin-1 (IL-1) reseptor antagonist (IL-1Ra). IL-1Ra mangel medfører in høy inflammatorisk aktivitet via IL-1 og IL-1 reseptor (IL-1R1).

Forekomst: Debut mellom de første dager etter fødsel og innen få uker.

Symptomer: Eksem og multifokale osteolytiske lesjoner (ligner septisk [osteomyelitt](#)), periostitt, pustulose, evt. heterotrofisk bennydannelse i proksimale femur, trombose og en sjelden gang vaskulitt. Vedvarende forhøyede inflammasjonsparametere. Kronisk lungesykdom og tromboser rapportert ([Jesus AA, 2011](#)).

Genetikk. Diagnosen sikres ved påvisning av mutasjoner i *IL1RN* genet.

Behandling: IL-1 hemmer (anakinra, canakinumab) er ofte effektiv og viktig. Ved intoleranse, kan hyposensibilisering mot medikamentet være aktuelt.

Litteratur: [Mendonca LO, 2017](#)

DITRA (Deficiency of interleukin-36 receptor

antagonist)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Mutasjoner i *IL36RN* genet medfører mangel på IL-36 reseptor antagonist

Alder ved debut: Median 7 måneder

Symptomer: Feber og generalisert pustuløs palmoplantaris. Gutter angripes oftest.

Behandling: kortikosteroider, DMARDs, biologiske legemidler: TNF-hemmer og IL-1 hemmere er brukt

Litteratur: [Hospach C, 2019](#)

Disabling pansclerotic morphea (DPM)

DPM er en sjelden, systemisk autoinflammatorisk sykdom som kjennetegnes ved redusert sårtilhelning, fibrose, cytopenier, hypogammaglobulinemi og økt forekomst av SCC (Squamous celle carcinom). Sykdommen skyldes mutasjon i STAT4-genet ([Baghdassarian H, 2023](#)).

Early onseth enterocolitis (mutasjoner i IL-10R).

Sykdomsårsak. Homozygot mutasjoner i genene *IL10RA* og *IL10RB*. Mutasjonene medfører økt sekresjon av TNF- α og andre proinflammatoriske cytokiner.

Symptomer og debutalder: Alvorlig, [enterokolitt](#) som begynner i barnealder. Blodig diare, kolon-abscesser, perianale fistler, orale ulcera.

Behandling: Ved manglende effekt av immunsuppressive medikamenter, er allogen stamcelle transplantasjon en mulighet

Litteratur: [Glocker E-O, 2009](#)

Familiær Middelhavsfeber (FMF)

ICD-10 [E85.0 \(familiær amyloidose\)](#)

“Recurrent Hereditary Polyserositis”

Sykdomsårsak: Autosomal recessiv. Mutasjon i MEFV genen på kromosom 16. Genet koder for pyrin som kan danne pyrininflammasjoner (“inflammasomopati”) som kan aktivere interleukin 1-beta og medføre systemisk inflammasjon. Genetiske variasjoner er vanlig.

Debutalder: Fire av 5 er under 20 år, to av tre under fem år ved første symptom. Debut etter 30-års alder er uvanlig.

Forekomst: Den vanligste monogene autoinflammatoriske sykdommen. Mer enn 100,000 er angrepet på verdensbasis. FMF rammer først og fremst Non-Askenazi jøder, armenere, tyrkere, arabere og italienerne. En studie fra Danmark viste samlet prevalens på 1/11.680 personer (0,009%), omtrent likt fordelt mellom kvinner og menn. De fleste (41,8%) var av tyrkisk avstamning, etterfulgt av libanesere (15,8%), og syrere (6,5%). De øvrige var fra Asia og Nord-Afrika. Bare 0,8% var av Vest-Europeisk avstamning ([Mortensen SB, 2020](#)).

Symptomer: Typisk triade er residiverende episoder med feber, abdominal smerte og artritt i store ledd. Oftest mangler forutgående utløsende årsak. Varigheten er 1-3 dager. Forut for anfall kjenner de fleste pasientene prodromer. De aller fleste merker utmattelse. Forutfor peritonitt som er vanligste symptom oppstår kvalme hos 37%, appetitt-løshet hos 30%. Tilsvarende, før [pleuritt](#) (nest vanligste symptom, ofte unilaterale thoraks-smertor) merkes dyspne (34%, utstrålende ubehag i ryggen (17%) og hoste (13%), før artritt har 45% nummenhet og 26% leddsmertor. Erysipelas-lignende erythem er mer sjelden, men forutgående av en brennende følelse hos 64% ([Babaoglu H, 2020](#)). Anfall av 1-3 dagers varighet, 2-4 ukers intervaller, [monartritt](#) (store ledd), Obs! kronisk coxartritt, sakroiliitt, treningsutløst myalgi, erythem på legger (likner erysipelas), serositt (peritonitt 90%, pleuritt 45%, [perikarditt](#) 1 %), splenomegali. [Henoch-Schönleins purpura / IgA vaskulitt](#), [PAN](#) liknende [hudforandringer](#) er mulig. Kan debutere med bare feber. Asymptomatiske utenfor anfall.

[Amyloidose](#) er en fryktet komplikasjon etter flere års sykdomsforløp. Symptomer er progredierende [nevropati](#), proteinuri og [nyresvikt](#). Konsekvent behandling av FMF forhindrer utvikling av amyloidose.

Svangerskap: Kommentar til tabell nedenfor: Relativt høy andel med komplikasjoner og oppbluss under svangerskapet kan skyldes en lav andel som brukte kolkisin.

Svangerskap og fødsel blant 979 pasienter i Tyrkia (Bodur H, 2020)	Antall (%)
<u>Friske levende fødte</u>	396 (67,7)
Tidligfødsler	41 (7,0)
Spontanaborter	106 (18,1)
Dødfødsler	32 (5,5)
Fetale malformasjoner	10 (1,7)
<u>Forløp i svangerskapet</u>	154 (38,4)
-Oppbluss i svangerskapet	
-Kraftigere episoder enn før svangerskap	54 (13,5)
-Kolkisin under svangerskapet	62 (15,4)
-Lavere kolkisin-dose under svangerskapet	28
-Uendret kolkisin-dose	32
-Høyere kolkisin-dose	2
-Antall episoder med sykdomsoppbluss i svangerskapet (gjennomsnitt)	4,94

Behandling: [Kolkisin](#) er generelt trygt og fordelaktig å kontinuere i svangerskap ([Ben-Chetrit E, 2010](#)). Doseforslag kan være :Voksne 1,2-1,8 mg. Anfall: 0,6 mg/time i 4 timer, deretter hver annen time første dag. Barn < 5 år: Startdose maks 1,0 mg. > 10 år: Startdose maks 1,5 mg. Noen får bivirkninger som omfatter diare, abdominal smerte, utslett, leukopeni, trombocytopeni, nevropati, myopati og leverenzymstigning. IL-1 hemmer ([anakinra](#), canakinumab) kan brukes ved non-respons eller intoleranse. Alternativer er TNF-alfa hemmer eller IL-6 hemmer (tocilizumab). Behandlingen skal kontinueres i mange år.

Litteratur: [Kucuk A, 2014](#)

Hyper IgD syndrom (HIDS)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Autosomal recessiv. Mutasjon i MVK genet (mevalonat kinase). Alvorlig enzymmangel gir Mevalonsyre aciduri.

Forekomst: Hyppig i Nord-Europa, særlig hos franskmenn og nederlendere. Anfall over 5-7 dager med 4-8 ukers intervaller. Anfallene kan utløses av vaksinasjoner eller infeksjoner.

Debutalder: Småbarn.

Symptomer: Feber, utslett, artralgi, artritt (70 % non-erosiv og gjerne polyartikulær, symmetrisk og transiente), abdominalsmerter (ofte uttalte med oppkast og diare), lymfadenopati (cervikalt), hodepine, splenomegali, orale og genitale after. Alvorlige former også med nevrologiske-, synstap og hørselsutfall.

Laboratorieprøver: Økt IgD hos 78%, evt. også IgA. Høy SR og CRP, samt leukocytose. Anfallene avtar ofte i voksenalder. [Amyloidose](#) hos 3 %.

Behandling: NSAIDs, steroider, evt. kan TNF-hemmer (etanercept) eller IL-1 hemmer (anakinra, canakinumab) forsøkes.

Litteratur: [Steichen et al. J Rheumatol 2009](#), [van der Hilst & Frenkel. J Clin Rheum 2010](#)

JMP Joint contractures – muscle atrophy – microcytic anemia – panniculitis-induced lipodystrophy

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Sannsynligvis samme mutasjon som ved CANDLE syndrom, men JMP debuterer i voksen alder. Proteosom mutasjon.

Debutalder: JMP debuterer i voksen alder

Symptomer: Ledd-kontrakturer, muskelatrofi, microcytær [anemi](#), [pannikulitt](#) og [lipodystrofi](#).

Litteratur: [Agarwal AK, 2010](#)

Muckle Wells syndrom

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Dominant autosomal. Muckle Wells syndrom er en undergruppe av cryopyrin-assosiert periodisk syndrome (CAPS) der CINCA er en mer alvorlig form (vennligst se ovenfor).

Prevalens: 1-10 / million, oftest blant kaukasiere.

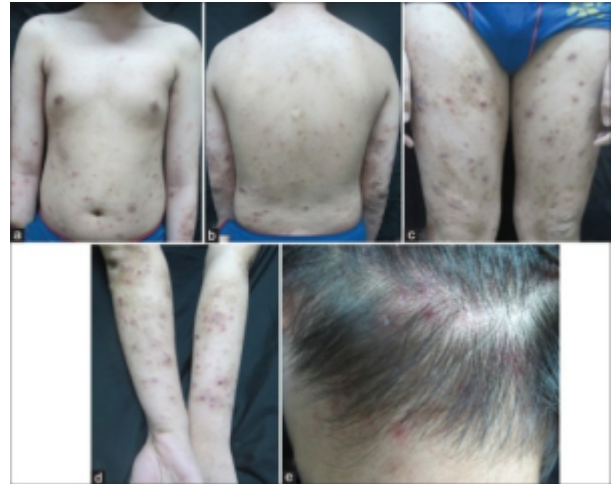
Debutalder: små barn, median alder 0, 8 år

Symptomer: Episoder med akutt urticaria, konjunktivitt, residiverende feber, artralgi og fatigue er de vanligste symptomene. [Oligoartritt](#), [clubbing](#), [episkleritt](#), hørselstap (70 %), abdominal smerte, migrerende cellulitt, [myositt](#), fasciitt og [amyloidose](#) (25 %) ses også. Feberanfallet varer 12-48 timer.

Genetikk: Mutasjon i CIA51 genot.

Behandling: IL-1 hemmer anakinra, canakinumab. Startes så tidlig i sykdomsforløpet som mulig.

Litteratur: [Tran TA, 2017](#)



Muckle Wells syndrom hos en 15 år gammel gutt med 10 års sykehistorie i form av feberepisoder hver 2. uke (varighet 4-5 dager). Feber-episodene ledsaget av leddsmerter, utmattelse og av og til med røde øyne (konjunktivitt). Siste 6 måneder hud-lesjoner. Ingen familie-historie i dette tilfellet.

Nakajo-Nishimuras sykdom (NNS)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Mutasjon i PSMB4 (proteasom). Autosomal recessiv arv, men ca. 50% har ikke lignende i familien.

Debutalder: Oftest omkring 2 års alder, men noen først i 6–12 års alder

Symptomer: Periodisk feber, pernio-liknende hudlesjoner, [lipodystrofi](#) særlig i øvre del av kroppen, led-
dkontrakturer og lange fingre med clubbing. Noen har heliotropt eksem (Differensialdiagnose: [Juvenil dermatomyositt](#)). En klinisk overlapp med CANDLE syndrom og delvis genetisk overlapp med JMP-syn-

drom (joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, og panniculitis-associated lipodystrophy) forekommer (se ovenfor).

Laboratorium: I blodprøver er CRP og SR alltid forhøyet. CK forhøyet hos noen. Hypergammaglobulin og forhøyet [ANA-test \(med DNA og SSA-antistoff\)](#), også [MPO-ANCA](#) forekommer.

Genetikk: Mutasjon i PSMB4 (proteasom).

Behandling: Kortikosteroider, DMARDs, biologiske legemidler

Litteratur: [Ohmura K, 2019](#)

NLRP12-assosiert syndrom (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak. Syndromet er relatert til CAPS (se ovenfor), men mutasjonen er i *NLRP12* genet, ikke *NLRP3*. [Dominant arv](#), men variable ekspressiv og penetrans.

Debutalder: Tidlige barneår.

Symptomer: Ligner CAPS (se ovenfor): Høy feber, anfall hver 3.-4. uke, varer 2-10 dager, ofte utløst av kulde, artralgi, myalgi, abdominal smerte og oppkast, evt. aftøse munnsår og lymfadenopati. Symptomer kan også være kuldeindusert.

Genetisk: molekylær screening av *NLRP12* gene brukes diagnostisk

Litteratur: [Borghini S, 2011](#)

PAPA syndrom (Akne, steril artritt eller abscess, pyoderma gangrenosum)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Skyldes mutasjoner i PSTPIP1 (eller CD2 bindende protein).

Andre autoinflammatoriske syndromer som er forårsaket av mutasjoner i PSTPIP1 genet eller har kliniske overlappende manifestasjoner med PAPA syndromet kan inkluderes i sykdomsgruppen PAPA-lignende sykdommer. Disse omfatter PASH (Pyoderma Gangrenosum [PG], akne og hidradenitis suppurativa), PAPASH (PASH assosiert med pyogen steril artritt), PsAPASH (PASH kombinert med psoriasis artritt, PASS (PG, akne, ankyloserende spondylitt, med- eller uten HS), PAC (PG, akne og ulcerøs kolitt) og PAMI syndromet (PSTPIP1-assosiert myeloid-relatert-proteinemi inflammatorisk syndrom).

Debutalder: Hud-manifestasjoner begynner blant barn og unge voksne, artritt i løpet av 10-30 års alder.

Symptomer

-**Hud** kan fremvise patergi fenomen som innebærer at pustler og ulcerasjoner utvikler seg etter små skader. [Pyoderma gangrenosum](#) og uttalt akne begynner oftest i tidlige ungdomsår og vedvarer inn i voksen alder. Pyoderma gangrenosum kan utvikle seg til å bli den mest alvorlige manifestasjonen.

-**Ledd:** Smertefull, residiverende [monoartritt](#) utløst av mindre skader. Oftest i albuer, knær og ankler. Symptomene fra ledd er vanskelig å skille fra [septisk artritt](#) før [leddvæske-analyser](#) avsluttet.

Genetikk: Mutasjoner i PSTPIP1

Behandling: Ciclosporin A kan ha god effekt på pyoderma gangrenosum ved denne tilstanden ([Kanameichi S, 2016](#)). IL-1 blokkere kan forsøkes mot artritt, evt. TNF-hemmer (etanercept). Leddpunksjon og kortikosteroid injeksjoner er aktuelt mot artritt.

Litteratur: [Genovese G, 2020](#)

PFAPA (Periodisk feber, aftøs stomatitt, pharyngitt of adenopati syndrom)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

PFAPA er det vanligste periodiske febersyndromet i barnealder (utenom FMF som oftere debuterer noe senere) ([Rigante D, 2009](#)). Sykdomsepisodene avtar i intensitet og antall utover i ungdomsårene. Enkelte har symptomer også i voksen alder.

Sykdomsårsak: Patogenesen er uklar, men familiære tilfeller tyder på en genetisk årsak. Blant aktuelle gener er *NLRP3* og *MEFV*, men ingen av disse variantene alene ser ut til å forårsake sykdommen som antas å ha en polygenetisk etiologi. en multigenetisk antas i motsetning til monogenetisk ved de fleste andre autoinflammatoriske sykdommene. En dysregulering av den inate immunsystemet og bakteriekolonier i tonsiller

kan være av betydning ([Esposito S, 2014](#)). PFAPA syndromet medfører en immunmediert cytokin dysfunksjon ([Stojanov S, 2011](#)).

Debutalder: Sykdomsdebut er før 5 års alder. Symptomene går vanligvis helt tilbake innen voksen alder.

Symptomer: Triaden av aftøs stomatitt, cervical adenitt og faryngitt er typisk. Periodisk feber kommer regelmessig hver 2-8 uke. Episodene varer 3-5 dager og omfatter after og sår i munn og svelg, ofte med hovne lymfeknuter på halsen. Hodepine og abdominale smerter. [Veksten](#) påvirkes ikke.

Blodprøver viser leukocytose med neutrofil, økt CRP, SR og fibrinogen. Enkelte har forhøyet IgD.

Genetikk: [Polygenetisk](#) til forskjell fra de andre autoinflammatoriske sykdommene som skyldes mutasjon i ett enkelt gen.

Behandling: Spesielt effektiv behandling har en ikke. Behandling med [kortikosteroider](#) i korte perioder kan være aktuelt, men risiko for bivirkninger begrenser bruken. Kolkisin har effekt hos noen ([Quintana-Ortega C, 2020](#)). H₂-blokker i form av cimetidin skal være effektiv hos ca. 30% av pasientene ([Feder H, 1992](#)). Il-1 hemmer (anakinra) kan utprøves. Også tonsillektomi kan vurderes.

Litteratur: [Vanoni F, 2016](#)

ROSAH syndrom (NF-κB-mediert)

ROSAH syndrom skyldes mutasjon i ALPK1-genet. Kliniske kjennetegn er retina-dystrofi, opticus-ødem, splenomegali og anhidrose, samt artritt, migrene og kalk i basalganglier ([Kozckli, 2022](#)).

Schnitzlers syndrom

Schnitzlers syndrom kjennetegnes ved urtikarielt, kløende utslett og økt mengde IgM-κ (sjelden IgG) paraprotein i serum ([Simon A, 2013](#)). Tilstanden er [omtalt i et eget kapittel](#).

Debutalder: Voksne, median 60 år.

Spondyloartritt

Denne sykdomsgruppen [spondyloartritt](#) som omfatter [Bekhterevs sykdom \(ankyloserende spondylitt\)](#), [psoriasisartritt](#), [reaktiv artritt](#) og [IBD-relatert artritt](#) har patogenetisk vist seg å ha både autoimmune og autoinflammatoriske trekk ([Sibley CH, 2016](#); [Bilgin E, 2022](#)).

Debutalder: Barne-voksen alder, sjelden debut etter 50 års alder

Stills sykdom i voksen alder (adult Stills)

Sykdommen har innslag av autoinflammasjon. Episoder med feber og høy inflammasjon. I patogenesen ses en [pro-inflammatorisk kaskade](#) der det [innate immunsystemet](#) er aktivert, men til en viss grad også det adaptive immunsystemet ([Feist E, 2018](#)). [Signalmolekylene \(interleukiner\)](#) IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF og IL18 er forhøyet ([Pascal V, 2005](#) ; [Kudela D, 2019](#)). Polygenetisk genese. Behandling med IL-1 hemmere (anakira, canakinumab) har ofte god effekt. Vennligst les mer om [Stills sykdom i voksen alder i eget kapittel](#).

Debutalder: Oftest unge voksne, selv om sjeldne tilfeller i høy alder er beskrevet

TNF reseptor assosiert periodisk syndrom (TRAPS) (Hibernian fever)

ICD-10 M04.8 (andre autoinflammatoriske sykdommer)

Sykdomsårsak: Autosomalt dominant arvelig sykdom som angriper barn. Tilstanden ble tidligere kalt Familial Hibernian Fever og skyldes mutasjon i TNFR1 (TNF reseptor-1) gen (kromosom 12). Tilstanden medfører økte nivåer av [proinflammatoriske cytokiner](#) inkludert IL-1 β , TNF α og IL-6.

Prevalens: 1 pr million

Debutalder: Sykdomsstart i tidlig barnealder er vanligst med median debutalder 4,3 år. Imidlertid diagnostiseres ca. 10% av tilfellene hos personer over 30 års alder, da vanligvis med mildere varianter av sykdommen.

Symptomer: TRAPS gir tilbakevendende feber, migrerende erythem (etterlater ofte ekkymoser), abdominal smerte (peritonitt, diare eller obstipasjon), artritt (store ledd), [konjunktivitt](#), [uveitt](#), periorbitalt ødem, myalgi, pleuritt-smerter, artralgi, evt. migrerende ødem pga. fasciitt og hodepine, oppkast og diare. Periodene kommer hver 4-6 uke og varer 4-21 dager. Noe økt risiko på sikt for [amyloidose](#).

Genetik. Diagnosen kan sikres ved gentest av *TNFRSF1A* genotype.

Behandling: [Biologiske legemidler](#) er aktuelle. TNF-hemmer (etanercept), IL-1 hemmer (anakinra, canakinumab) eller IL-6 hemmer (tocilizumab) har ofte effekt slik at sykdomsaktiviteten faller, risiko for amyloidose og progressiv organskade synker ([Cudrici C, 2020](#)).

Urinsyregikt

En kan definere urinsyregikt som en ervervet autoinflammatorisk sykdom. Autoinflammasjonen skyldes inflammasom aktivitet som utløses av urinsyrekrystaller. Anfall kommer anfallsvist, kan være ledsaget av feber og utløst av traume. Menn angripes hyppigere enn kvinner.

Debutalder: Oftest blant voksne. Ved sjeldne genetiske varianter kan sykdommen utløses hos barn.

Behandling med blant annet Kolkisin og IL-hemmere (anakinra, canakinumab). Vennligst les mer [om i urinsyregikt i eget kapittel](#).

VEXAS syndrom

Sykdommen er en autoinflammatorisk sykdom, men ikke et periodisk febersyndrom. VEXAS skyldes ervervet gen-mutasjon i somatiske celler (ikke arvelig) i voksen alder og preges av vedvarende inflammasjon hos eldre menn. [Vennligst les om VEXAS i eget kapittel](#).

Yao syndrom (YAOS)

Symptomer: YAOS ble først beskrevet i 2011 og kjennetegnes ved periodisk feber, dermitt, polyartritt, gastrointestinale symptomer og sicca med ødematrøse øyelokk.

Årsak. Syndromet er relatert til spesifikke varianter av NOD2. Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-2 (NOD2) er en NOD-lignende reseptor (NLR) i cytosol som ble påvist i 2001. Mutasjoner i NOD2 genet assosieres med [Crohns sykdom](#), Blau syndrome og Yao syndrome (YAOS)/ NOD2-associated autoinflammatory disease (NAID)

Debutalder: Voksne

Litteratur: [Yao Q, 2021](#)

Retningslinjer

[EULAR/ACR: Romano M, 2022](#) (diagnose og behandling av IL-1 relaterte tilstander)

Litteratur

- [Krainer J, 2020](#)
- [Szekanecz Z, 2021](#)
- [De Jesus AA, 2013](#)
- [Grateau G. Rheumatology 2004](#)
- [Yao & Furst. Rheumatology 2008](#)
- [Touiton. Best Pract Res Clin Rheum 2008](#)
- [Grateau & Durum. Best Pract Res Clin Rheum 2010](#)
- [Henderson & Goldbach-Mansky. Curr Opin Rheum 2010](#)

Podcast

- [Revmatologi/autoimmunitet ved Jens Vikse](#)

119.

TUMOR I LEDD OG LEDDNÆRE STRUKTURER. NON-MALIGNNE BENTUMORER, KONDRODYSPLASI, OSTEONEKROSE, SKLEROSERENDE SKJELETTSYKDOMMER / OSTEOPETROSE (REV 075)

Fibrøs Dysplasi, Non-maligne Bentumorer og Osteonekrose hos Barn og Unge

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn

Flere ulike både benigne og maligne tilstander som er karakterisert ved utvikling av fibrøse eller brusk-lesjoner, osteoid benformasjoner eller cyster i skjelettet.

Noen er asymptotiske og påvises tilfeldig på røntgenbilder.

De fleste er barn fra 10 års alder.

[Læringsmål REV 075](#). Revmatologen skal selvstendig kunne oppdage primærtumorer i ledd og leddnære strukturer.

Selv om maligne svulster i skjelett og leddnære strukturer er sjeldne hos barn og voksne, er det viktig at revmatologer er årvåkne og har kunnskap om disse tilstandene. Dette skyldes flere faktorer. For det første kan symptomene på maligne og non-maligne svulster, som smerte og hevelse, overlappe med symptomer

på revmatiske sykdommer, noe som kan gjøre diagnostiseringen utfordrende. Tidlig oppdagelse og behandling kan være avgjørende for prognosen, og revmatologer spiller en viktig rolle i å identifisere de alvorlige tilfellene. I tillegg kan revmatologer bidra med verdifull ekspertise i tverrfaglige team for å sikre optimal behandling og oppfølging av pasienter med svulster i muskel- og skjelettsystemet.

Ved klinisk undersøkelse kan i blant hevelser/tumorer utgående fra skjelettet palperes. For nærmere klassifisering er biopsi veldig viktig, selv om god bildediagnostikk kan gi mistanke om spesifikk diagnose ([Salom M, 2021](#); [Choi JH, 2021](#)).

Malignitet

Maligne tumorer som oppstår i skjelett, brusk og muskler kalles sarkomer. De tre vanligste maligne svulstene i skjelettet er osteosarkom, Ewing sarkom og kondrosarkom. Mistanke om malign sykdom kan vekkes ved lokaliserte skjelettsmerter uten inflammatorisk karakter, det vil si uten morgenstivhet eller bedring ved aktivitet. Konvensjonelle røntgenbilder kan vise strukturforandringer, og MR-undersøkelser er viktige for å avklare diagnosen og lokalisere områder for eventuell biopsi.



Ewing sarkom ved venstre skulder. Typisk er rask og destruktiv vekst i skjelettet. [Redini E, 2015, CC BY-4.0 DEED](#).

Ewing sarkom påvirker allmenntilstanden og medfører smertefull hevelse over angrepet del av skjelettet, oftest i underekstremiteter, bekken og vertebra. Diafysene angripes oftest og tilstanden er vanligst blant barn og tenåringer ([Durer S, 2021](#)).

Kondrosarkom er en gruppe maligne skjeletttumorer som har til felles at de produserer chondroid matrix (brusk). Kondrosarkom utgjør 20-27% av primære maligne skjelett-tumorer. Kvinner og menn angripes like ofte, oftest i 30-60 års alder. Typisk lokalisering er proksimal femur, proksimal humerus, distale femur og costa ([Dai X, 2011](#)).

Osteosarkom. Blant barn er osteosarkom vanligste type. De vanligste lokaliseringer er distale femur, proksimale tibia (nær kneet totalt hos ca. 50%) og proksimale humerus. De vanligste symptomer er smerter der svulsten sitter, ev. halting. Pasienten har lite allmennsymptomer. Aldersgruppen 10-20 år er mest utsatt ([Taran SJ, 2017](#)).

Synovialt sarkom oppstår leddnært hos barn og unge voksne. Sykdommen utvikler seg langsomt og kan initialt lett mistolkes som myositt, synovitt/artritt, bursitt eller tendinit ([Gazendam AM, 2021](#)).

Non-maligne / benigne tumorer i skjelettet

Aneurysmale bencyster, kondroblastomer og kondromykoide fibromer kan medføre litt smerte, men i mindre grad enn det som er vanlig ved maligne skjelett-tumorer. Ved mistanke om malign sykdom, utredes med MR-undersøkelser ([Mascard E, 2015](#)).

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (Tidligere kalt myositis ossificans progressiva eller Münchmeyer sykdom). En sjelden genetisk sykdom (mutasjon i ACVR1 gen) der kliniske symptomer og funn skyldes ektopisk ossifikasjon i bløtvev. Debutalder 0-10 år, men benigne varianter med debut i voksen alder er rapportert. Forløpet er preget av tiltakende forbening ("Stone man") hvor columna, første tå og skuldre alltid er affiserte. Kirurgi er kontraindisert da nye lesjoner kan utløses. Ingen spesifikk terapi ([Wentworth KL, 2018](#); [Kaplan FS, 2008](#)).

McCune – Albrights syndrom: Typisk er fibrøs dysplasi i skjelettet, café-au-lait flekker i huden, samt endokrine forstyrrelser (tidlig pubertet, hypertyreose, økt veksthormon) ([Spencer T, 2019](#)).

Osteoblastom er en benign tumor som typisk påvises i bakre deler av columna (prosessus spinosus og tilgrensende skjelett) hos barn fra 10 års alder. Kroniske rygg smerter er ikke uvanlig. CT- og/eller MR-undersøkelser utføres for nærmere kartlegging. Differensialdiagnoser ved radiologiske funn er stressfraktur, [osteomyelitt](#), andre osteoid osteom, aneurismal bencyste, men også malign sykdom som osteosarkom. Behandlingen er kirurgisk ([Limaiem F, 2021](#)).

Osteoid osteom er vanligvis <1 cm i diameter, men kan forårsake patologiske frakturer. Proksimal femur er vanligste lokalisering. Spontan tilhelning i løpet av noen år. Røntgenbilder brukes diagnostisk. MR gjøres dersom diagnosen er usikker ([Doochie AL, 2021](#)).

[Pigmentert villonodulær synovitt er omtalt i eget kapittel.](#)



Osteoid osteom i proksimale femur hos 19 år gammel mann med gluteale smerter. Ca. 25% er lokalisert proksimalt i femur, 5-10% affiserer også leddflater. Illustrasjon: [Hashemi J, Gharahdaghi M, Ansaripour E, Jedi F, Hashemi S – Iranian journal of radiology : a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society \(2011\). CC BY-2.5](#)

Kondrodysplasi

- Akondroplasi dvergvekst, hypermobilitet ([Pauli RM, 2019](#))
- Diastrofisk dysplasi korte ekstremiteter, små ører, skoliose, leddkontrakturer ([Honorio JC, 2013](#))
- Hypokondroplasi kortvokste ([Bober MB, 2020](#))
- Kniest dysplasi kortvokste, flatt ansikt, store ledd, evt. artrose, kontrakturer, hørselstap ([Sergouniotis PI, 2015](#))
- Kongenital spondyloepifyseal dysplasi: kort truncus, skoliose, artrose, myopi, netthinneløsning, kortvokste ([Sponer P, 2020](#))
- Metafyseale kondrodysplasier: korte ekstremiteter, store ledd, fleksjonskontrakturer ([Al Kassi A, 2018](#))
- Multippel epifyseal dysplasi vekstforstyrrelser, artrose, hypermobilitet ([Dahlqvist J, 2009](#))
- Sticklers dysplasi myopi, netthinneløsning, artrose, hørselstap, normal høyde ([Rishi P, 2015](#))

Skleroserende Skjelettsykdommer

-Van Buchems sykdom (*hyperostosis corticalis generalisata*): Svært sjelden sykdom. Progredierende overvekst av skalle, kjeveben, clavicula, ribben og diafysen i lange rørknokler. Tilbakevendende facialis-parese, Opticusatrofi ([Van Hul W, 1998](#))

-Hereditære lidelser med osteoklast dysfunksjon

-*Albers-Schönbergs sykdom* påvises vanligst i voksen alder (skoliose og multiple frakturer). Autosomal recessiv (alvorlig form), autosomal dominant (mild form), skyldes osteoklast dysfunksjon. Nesetetthet, Kranie-nervepareser, frakturer, retina-degenerasjon ([Keng Li-Ta, 2019](#)).

-*Karboanhydrase II (CA II) mangel*. Autosomt recessivt syndrom bestående av osteopetrose, renal tubulær acidose og cerebrale forkalkninger

-*Osteopetrose (“marble bone disease”)*. Osteopetrose er en form for arvelig (hereditær) osteosklerose. Genetisk sykdom med ulike mutasjoner. Infantile former og typer som debuterer i voksen alder ([Stark Z, 2009](#))

-*Pycnodysostose (lysosomal lagringssykdom)*. Autosomal recessiv arv. Kortvoksthet. Osteopetrose. ([LeBlanc S, 2020](#)).

-Hereditære lidelser med økt bendannelse

-*Camurati-Engelmann sykdom* (progressiv diafyse dysplasi): nydannelse av ben, lange rørknokler, skjelettømhet og vaggende gange. Raynauds, hepatosplenomegali. Osteosklerose ([Wallace SE, 2004](#))

-*Endosteal hyperostose (Worth hyperostose)*: Autosomal dominant arvegang (mutasjon i LRP5 gen). Osteosklerose i ganen og promenerende panne ansiktsdeformiteter ([Thomsen KS, 2018](#)).



Osteopetrose hos 4 år gammelt barn. Erlenmeyer flaske deformitet i distale femur. Illustrasjon til høyre: [Stark Z, Savarirayan R – Orphanet journal of rare diseases \(2009\). CC BY-2.0](#)

-Sporadiske former

-Fibrogenesis imperfecta. Svært sjelden defekt i mineraliseringen av anormalt kollagen ([Barron ML, 2017](#))

-Fluorose: For høyt inntak av fluor ([Dahr V, 2009](#))

-Melk-alkali syndrom: For høyt kalsiuminntak. Nedsatt appetitt, hodepine. Kalsium i blod er økt. Kan medføre nyresvikt ([Medarov BI, 2009](#)).

-Melorheostose: Genmutasjon (MAP2K1 gen). Begynner med skjelettsmerter og fortykket skjelett i barnealder ([Franca PM, 2015](#))

-Metafyseal dysplasi (Pyles sykdom). Mutasjon i SFRP4 genet forårsaker anormalt brede metafysyer i røknokler. Tynt kortikalt benvev forårsaker frakturer ([Soares DX, 2016](#)).

-Osteopathia striata (Horan-Beighton Syndrom): 2-3mm tykke radiologisk observerbare striper i metafysyer og diafysyer. Asymptomatisk. Spontan tilheling ([Gear R, 2021](#))

-Parathyroidea lidelser

-Renal osteodystrofi: Ved kronisk nyresvikt. Lav vit D3. Hyperparathyroidisme. Skjelett- og leddsmarter. Frakturer ([Shah, A, 2021](#))

-Touraine-Solente-Gole syndrom (pachydermoperiostosis): Idiopatisk hypertrofisk osteoartropati. Fingerclubbing (også tær), fortykket, furet hud (Pachydermi). Leddsmerter. Oftest menn. Prostaglandin E2 kan spille en rolle i patogenesen ([Gupta M, 2011](#))

-Tungmetallforgiftning ([Ravibabu K, 2020](#))

Differensialdiagnoser ved økt bendannelse (osteosklerose, osteopetrose)

- [Erdheim-Chester sykdom \(en histiocytose\)](#)
- Hypervitaminose D
- [Hypoparathyroidisme](#)
- [Lymfom](#)
- [Mastocytose](#)
- Myelofibrose (primær sykdom eller sekundær til intoksikasjon eller malignitet)
- Osteokondrose (se nedenfor)
- Osteosklerotiske [metastaser](#) (voksne: prostata-ca. og brystkreft)
- [Osteomyelitt](#) (osteoskleroserende form)
- [Osteonekrose](#)

- [Paget sykdom](#) (voksne)
- [Sarkoidose](#)
- [Schnitzlers syndrom](#)
- Tuberøs sklerose

Juvenil Osteochondrose / aseptisk bennekrose / osteonekrose

Osteokondroser skyldes endret blodtilførsel til epifyseskivene, noe som medfører nekrose av benvevet, senere omorganisering av benvevet og overvekst. Ostrokondrose kan deles inn i tre hovedgrupper ([Store Norske Leksikon, 2024](#)):

1. Spinal osteonekrose, det vil si at rygg søylen rammes (Scheuermanns sykdom)
2. Artikulære osteonekroser, det vil si at leddflater rammes (Calvé-Legg-Perthes' sykdom, Köhlers sykdom med flere)
3. Ikke-artikulære tilstander (Osgood-Schlatters sykdom, Kienbock's sykdom, med flere)

Dette er sykdommer i bruskvev og som tas hånd om av ortopeder. De skal her bare nevnes summarisk. De tas med fordi mange av disse på sikt gir sekundære ledd-problemer, bl.a. [artrose](#), som kan medføre at revmatolog involveres.

Diagnose	Lokalisering	Alder	Kjønn
Calve-Legg Perthes	Femurhodet	2-20 år, oftest 4-8 år	Gutter
Köhler I	Stortå	6-9 år	
Köhler II (Freibergs sykdom)	Metatarsalhodet av tå 2 eller 3	6-14 år	Begge
Osgood Schlatter	Aseptisk nekrose av tuberositas tibia	10-15 år	Begge
Severs sykdom	Hæl	6-10 år	Begge
Scheuermanns sykdom	Thorakal-columna (Type 1), thorako-lumbalt (Type 2)	Tenåringer	Begge
Osteochondritis dissecans	Ofte knær	10-20 år	Gutter

Andre årsaker til osteonekrose

Ahlbäck's sykdom (spontan osteonekrose i kne): Voksen alder ([Young JR, 2021](#))

[Antifosfolipid syndrom](#)

Aseptisk nekrose av femurhodet: bruk av [kortikosteroider](#), alkoholisme, [lever- og pankreassykdom](#), [metabolske sykdommer](#) (Gauchers), [revmatoid artritt](#), [Koagulopatii](#), sigdcelle [anemi](#) ([Mont MA, 2020](#))

Kjeveben med osteonekrose kan være relatert til medikamenter mot [osteoporose](#) eller skjelett-tumorer.

Tilstanden ble spesielt kjent i relasjon til bruk av bisfosfonater hos voksne ([Kawahara M, 2021](#)).

[Kortikosteroid-behandling \(ICD-10: M87.1\)](#)

Kummel Verneuille (Posttraumatisk vertebral nekrose). Voksen alder corpus vertebra ([Malzer U, 1992](#))

[Systemisk lupus hos barn \(JSLE\) og SLE hos voksne](#)

Litteratur

[Salom M, 2021](#)

[Choi JH, 2021](#)

[Özkan EA, 2015](#)

[Shah JN, 2017](#)

120.

IGA-VASKULITT - HENOCH-SCHÖNLEINS PURPURA (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Henoch-Schönlein IgA vaskulitt

Palpabel purpura på begge underekstremiteter.

Abdominale smerter og hematuri.

Biopsi fra hud, nyrer eller tarm-lesjoner viser IgA-nedslag.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for sykdommen IgA vaskulitt (Henoch-Schönlein purpura)

ICD-10; D69.0

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

IgA [vaskulitt](#) som tidligere ble kalt Henoch-Schönlein purpura (IgAV/HSP) er en immun kompleks-mediert småkarsvaskulitt som presenteres med kvartett av symptomer som ikke alle trenger å være til stede ved debut. Disse inkluderer; (1) [purpura budutslett](#) uten underliggende [trombocytopeni](#) eller koagulopati som i hovedsak rammer nærmest alle med IgAV/HSP. (2) [Artritt og/eller artralgi](#),

akutt innsettende kolikkpregete (3) [abdominalsmerter](#) og (3) [nyreaffeksjon](#) med hematuri eller proteinuri. Sykdommen rammer i hovedsakelig barn og er den hyppigste vaskulittsykdommen hos barn. Blant voksne er den mer sjelden.

Historikk

Sykdommen ble først beskrevet av den tyske barnelegen [Johannes L. Schönlein](#) og sykdomsbildet og ble ytterligere definert av hans elev [Edward-Heinrich Henoch](#) i 1874. Det beskrives sykdomsbilde med purpura hudforandringer, ledsmerter og abdominal kolikk smerter noen ganger med GI blødning hos barn. Senere ble nyreaffeksjon assosiert til dette sykdomsbilde. Tilstanden er fortsatt nevnt [Henoch-Schönlein purpura](#), men tilstanden blir i økende grad referert til som [IgA vaskulitt \(IgAV\)](#).

Epidemiologi

Hovedsakelig affeksjon av barn, der halvdel av pasientene er yngre en 5 år og $\frac{3}{4}$ yngre en 10 år gamle. Den oppstår hyppigst mellom 2-10 år med gjennomsnittsalder på ca. 4 år. En hyppig referert undersøkelse er fra Danmark publisert i 1988 viste annual insidens 18,0 per 100.000 per år men kun 0,8 per 100.000 per år for de som var 15 år og eldre (1). Flere undersøkelser bekrefter dette, inklusiv en studie fra England som så pasienter 16 år og eldre viste årlig insidens på 1,3 per 100.000 (2). De fleste studier viser økt hyppighet (1,2 – 1,8 x) hos gutter/menn i henhold til jenter/kvinner.

Henoch-Schönlein purpura /IgA vaskulitt hos voksne ses i aldersgruppen 20-75 år, oftest i de yngst av disse aldersgruppene, både blant kvinner og menn.

Diagnosen er basert på..

- Debutalder
- Purpura, hovedsakelig på underekstremiteter uten trombocytopeni
- Abdominale akutte, diffuse smerter, oppkast vekttap
- Tarmblødning
- Nefritt: erytrocytter og/eller proteiner i urin
- Artritt og/eller artralgi
- Testikkelsmerter hos gutter
- CNS-symptomer
- Blodtrykk
- Biopsi (nyre, hud) med IgA nedslag / immunkomplekser

Hensikten med konsultasjonen

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

American College of Rheumatology (ACR) kriterier for Henoch-Schönlein purpura ble publisert I 1990 og er over 30 år gamle (3) og der må to eller flere av følgende fire hovedkriterier (i) palpabel purpura, (ii) alder ved sykdomsdebut ≤ 20 år, (iii) akutte abdominalsmerter og (iv) biopsi med granulocytter i veggene i små arterioler og/eller venuler. Det er flere mangler ved disse kriteriene bl.a. inkluderer de ikke nyreaffeksjon, mangler IgA nedslag ved immunohistokjemi og inkluderer ikke bl.a. [ANCA](#), for eksklusjon.



Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt md purpura over begge ankler og føtter hos en 15 år gammel jente. Hun ble innlagt med abdominale smerter, kvalme, oppkast og vekttap på 6kg siste uken ved tarm-manifestasjon. Illustrasjon: [Kang HS, Chung HS, Kang KS, Han KH – Journal of medical case reports \(2015\). CC BY 4.0.](#)

Det har vært lansert kriterier rettet mot barn som utgjør hovedvekten av pasienter med IgAV/HSP. De er ofte referert til som *Ankara 2008 konsensus kriterier for vaskulitt*, som ikke kun inkluderer IgAV/HSP, men omhandler nærmest alle vaskulittsykdommer hos barn. De ble lansert av arbeidsgruppe innen *Pediatric Rheumatology European Society (PRES)* som tilhører *European League Against Rheumatism (EULAR)* samt og *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)* (4-6) og kalles *EULAR/PRINTO/PRES klassifiseringskriterier for Henoch-Schönlein purpura*.

[Hudutslett av purpura](#) type er obligatorisk med hovedaffeksjon av underekstremiteter, men ikke assosiert til lave blodplater eller økt blødningsrisiko. I tillegg til purpura hudutslett må pasienten tilfredsstillende minst ett av fire følgende kriterier:

Purpura (uten trombocytopeni) pluss ett av fire:

- (i) **Abdominal smerter** som oftest kommer akutt og er oftest diffuse og kolikksmerter som kan medføre til tarminvaginasjon og gastrointestinale blødninger.
- (ii) **Histologisk verifisering** av med leukocytoklastisk vaskulitt og/eller proliferativ glomerulonefritt med hovedsakelig IgA nedslag.
- (iii) **Artritt og/eller artralgi**.
- (iv) **Nyreaffeksjon** med enten

- a) proteinuri > 0,3 g/24 timer, eller > 30 mmol/mg albumin/kreatinin ratio på morgenurin.
- b) Mikroskopisk hematuri eller erythrocyttsylindreruri: > 5 erythrocytter eller erythrocyttsylindrer ved «high power field» mikroskopi. Eller urinstiks $\geq 2+$ blod.

De siste og reviderte *International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC)* [kriterier](#) ble utformet på internasjonal kongress på universitet i Chapel Hill i delstaten North-Caroline 2012 og ble presentert i 2013 ofte referert til CHCC2012 (7). Begrepet Henoch-Schönlein purpura ble erstattet med IgA vaskulitt basert på patofysiologi og IgAV/HSP ble klassifisert som immune kompleks småkarsvaskulitt (*small vessel vasculitis* (SVV)) med sykdommer som; hypersensitivitets vaskulitt, kryoglobulinemisk vaskulitt og hypokomplement urtikariell vaskulitt (HUV) (7).

Patogenese og patologi

IgAV/HSP er en immunmediert sykdom med felles patogenese der huden er ofte hovedmålorganet. Det foreligger immunkompleks dannelse med dominerende avleiringer av IgA1 antistoffer, men det finnes to former av IgA antistoffer (IgA1 og IgA2). Flere studier rapporterer endringer i glykosyleringen av IgA. Årsaken er ukjent men mye tyder på en enten infeksjøs eller kjemiske triggere, og flere mulige infeksjøs agens har vært påpekt, men ingen sikker avgjørende er verifisert. Sykdommen rammer i hovedsakelig barn med høyest insidens i alderen 4 til 7 år. Flere har funnet sammenheng med sykdomsdebut og årstider, der fleste har funnet lavest hyppighet om sommeren.

Det har vært funnet assosiasjon til forskjellige vevstyper (HLA) i forskjellige populasjoner, flere har funnet assosiasjon til HLA-DRB1. Det har også vært funnet assosiasjon til dels komplement mangel (C2 og C4). I tillegg har det vært funnet økt assosiasjon ved polymorfisme i gen (VEGF-634G/C) som koder for *vascular endothelial growth factor* (VEGF) og er assosiert til økt risiko for utvikling av IgAV. Det har også vært funnet sammenheng mellom IgAV og MEFV mutasjoner som finnes ved familiær middelhavsfeber.

IgAV/HSP rammer de små karene som består av kar vanligvis mindre en 50 μm i diameter og inkluderer i tillegg til kapillærer, postkapillær venuler og små arterioler i øvre del av epidermis. Mellomstore kar, som har diameter 50-150 μm , som ligger i dypere deler av dermis, er ikke i like grad rammet. Hudbiopsi av [purpura-lesjon](#) viser typisk affeksjon av postkapillære venoler i papillær dermis, med inflammatorisk infiltratet hovedsakelig stående av nøytrofile og monocytter. Immunfluoresce-analyse viser nedslag av i hovedsak av IgA, samt og komplement-komponent 3 (C3) og fibrinavsetning innenfor veggene til involverte kar. IgAV kan oppstå som tegn på enkeltorgan vaskulitt. Det er ikke mulig å skylle histologisk eller immunohistokjemisk IgA nefropati (IgAN) fra nyreaffeksjon ved IgAV/HSP.

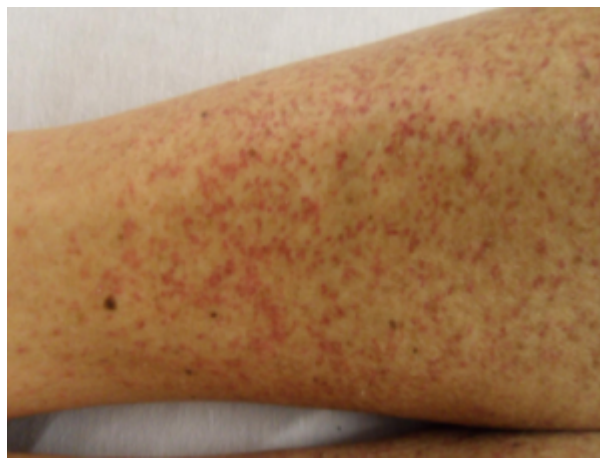
IgAV/HSP tilhører immunkompleks småkarsvaskulitt som også inkluderer bla. [hypersensitivitets vaskulitt](#),

[kryoglobulinemisk vaskulitt](#), hypokomplement urtikariell vaskulitt (HUV) og erythema elevatum diutinum (EED). I tillegg er det denne formen vanlig patogenesen ved vaskulitt sekundær til bla. [revmatoid artritt \(RA\)](#), [SLE](#) og [primært Sjögrens syndrom \(pSS\)](#).

Det at finne IgA nedslag ved immunhistokjemi i karvegg er ikke ensbetydende med at pasienten har IgAV, der dette kan finnes ved andre sykdommer, for eksempel leversykdom, [inflammatorisk tarmsykdom](#) og [ankyloserende spondylitt](#).

Klinikk

Hud: Erythematøse, makulopapuløst hudutslett, med palpabel purpura uten [trombocytopeni](#), er hyppigste første manifestasjonen ved sykdommen. De avblekes ikke ved trykk med glassplate eller objektglass. Hudutslettene er som regel symmetriske med affeksjon av nedre ekstremiteter som regel distalt og kan spres opp til lår og glutealt og nedre abdomen. Utslettene kan komme distalt på overekstremiteter, men er sjelden i ansikt og truncus. Man kan se nekrose-utvikling i del av utslettene.



Palpabel purpura ved IgA vaskulitt. Illustrasjon: [Bashawri LA, Ahmed MA – Journal of family & community medicine \(2007\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Tarm: Tarmaffeksjon opptrer hyppig ved IgAV/HSP og er inkludert i de to anvendte klassifikasjonskriteriene, (3, 6) og rammer opp mot $\frac{3}{4}$ av pasientene. De opptrer vanligvis akutt eller hyperakutt og noen ganger kan de komme forut hudutslett og utgjøre der diagnostisk utfordring. Abdominal smertene er som oftest kolikk smerter og kan være intensive og likne på akutt abdomen og kan være assosiert til kvalme og oppkast. GI blødning med blod i avføring, melena og haematemese rapportert i opp mot 15%-50%. Skopi-undersøkelser har vist submucosal blødning i øvre og nedre tractus. En sjelden men alvorlig komplikasjon er tarminvaginasjon som er rapportert å forekomme hos 1-5% av barn, lokalisert som oftest i ileum. Tarmperforasjon er heldigvis svært sjelden, men alvorlig komplikasjon. Aktuelle undersøkelser er i tillegg til endoskopier, radiologiske undersøkelser som CT abdomen og ultralyd kan påvise tykkelse i slimhinnen og ødem i mesenterium og går mer i å utelukke andre differensial diagnoser. [Gastrointestinale manifestasjoner ved revmatiske sykdommer er beskrevet i eget kapittel](#)

Ledd: Leddaffeksjon er rapportert hos 40-90% av tilfellene og er også inkludert i de to anvendte klassifikasjonskriteriene (3, 6). [Artralgi](#) oppstår oftere en artritt. De som ble rammet av artritt hadde som oftest [oligoartritt](#) med affeksjon av føtter, ankler og kne men sjeldnere i øvre ekstremiteter. Prognosen ved artritt er god og forløpet er som regel spontan remisjon uten skadeutvikling.

Nyre: [Nyreaffeksjon](#) ved IgAV opptrer i 20-80% av pasienter og ungdommer og voksne er mer affiserte enn yngre barn som har som gruppe som oftest god nyreprognose. Tilstanden opptrer som [nefrotisk syndrom](#) eller kombinasjon av nefrotisk/nefrittisk nyreaffeksjon med avtakende nyrefunksjon og terminal nyresvikt hos en del av pasientene. Nyreaffeksjon er en hovedårsak til morbiditet og mortalitet av sykdommen. Som oftest opptrer nyreaffeksjon tidlig i sykdomsforløpet og kan overses ved lav-grad nyreaffeksjon. Generelt er dårlig nyre prognose assosiert til mengde og varighet av proteinuri og assosiert til grad av histologisk nyreaffeksjon som har vært f. eksempel klassifisert etter *International Study of Kidney Disease in Children* (SKDC) histologisk klassifisering (8, 9). Vennligst les om [nyresykdom ved revmatiske sykdommer i eget kapittel](#).

Testis: Scrotal smerter er rapporterte ved IgAV/HSP som ved [polyarteritis nodosum \(PAN\)](#) der den komplikasjonen er mer kjent og er anført at 10-15% av gutter med IgAV/HSP kan bli rammet (10).

Neurologi: Det er av mange hevdet at [nevrologiske manifestasjoner](#) er undererkjente komplikasjoner ved IgAV. Nevrologiske komplikasjoner er per dags dato noe dårlig kartlagt og baseres i all hovedsak på enkeltkasuistikker og relativ små sykehuskohorter. Det er dokumentasjon om at det kan foreligge fare for både perifer nerveaffeksjon og central nervøs system (CNS) affeksjon. Det er anført at CNS manifestasjon kan gi rekke uklare og diffuse kliniske manifestasjoner i form av; udefinerte atferdsforstyrrelser, humørsvingninger, til redusert bevissthet, kramper samt fokale nevrologiske funn til symptomer i form av hodepine og svimmelhet. Det er rapporter om den vanligste patologien ved CNS affeksjon er subdural hematom og intrakraniell og parenkyma blødninger. Det er rapportert om både [posterior reversible encephalopathy syndrome \(PRES\)](#) og hypertensiv encefalopati ved IgAV. Dokumenterte vaskulittforandringer i hjerneparenkym er svært sjeldne dokumenterte. Det er viktig at være klar over potensiell neurologisk affeksjonen ved primær vurdering og ved oppfølging og da igangsette aktuelle diagnostiske tiltak som MRI, CT, spinalvæskeundersøkelse etc. hvis indisert.

Lunger: Det foreligger eldre rapporter om [lungeaffeksjon](#) ved tilstanden med redusert [diffusjonskapasitet](#) (DLCO) og det foreligger enkeltstående ende rapporter om [alveolar blødninger diffuse alveolar hemoragi](#) (DAH) som en livstruende men svært sjelden komplikasjon (11, 12).

Differensialdiagnoser

Andre immunkompleks vaskulitter er viktigst å utelukke dette inkluderer; [hypersensitivitets vaskulitt](#), [kryoglobulinemisk vaskulitt](#), [hypokomplement urtikariell vaskulitt](#) (HUV) og [erythema elevatum diutinum](#) (EED). I tillegg er immunkompleks vaskulitt den vanlige patogenesen ved vaskulitt sekundær til bla. [revmatoid artritt \(RA\)](#), [SLE](#) og primært [Sjögrens syndrom \(pSS\)](#). I tillegg er det ANCA assosierte vaskulitter som [GPA](#), [MPA](#) og [EGPA](#). Andre viktige differensialdiagnoser er bla. bakteriell endokarditt, atrialt myxom, [antifosfolipid antistoff syndrom](#) og [trombotisk trombocytopen purpura](#) (TTP).

[Schamberg's sykdom som også kalles purpura pigmentosa progressiva \(PPP\)](#). Idiopatisk immunmediert trom-

bocytopenisk purpura (ITP) og *disseminert intravaskulær koagulasjon* (DIC) er ofte assosiert til bakteriell sepsis.

Undersøkelser

Ved IgAV/HSP er det kliniske bildet relativt typisk for IgAV/HSP ved mønstergjenkjenning.

Det er allikevel viktig å utelukke reaksjon på medikamenter og evt. alternative medikamenter.

At få frem om pasienten har vært utsatt for hepatitt C (HCV) evt. B virus infeksjon. I tillegg anamnese på medikamenter evt. stoffmisbruk. Få evt. frem familie anamnese, samt anamnestiske opplysninger om det har vært symptomer på infeksjon eller symptomer på [systemisk bindevevssykdom](#) som; [SLE](#), primært [Sjögrens syndrom](#), [dermatomyositt](#) etc. Viktig å få frem om det foreligger symptomer på perifer eller central nervøse manifestasjoner.

Vanlig primær «work-up» undersøkelse er å ta blodprøver går å utelukke andre årsaker for [vaskulitt](#). Dette inkluderer vanlige biokjemiske undersøkelser som hematologiske-, lever- og nyrefunksjons-parametere med albumin og elektrolytter og inflammasjons-parametere (CRP og SR). [ANA IIF og ENA](#), [reumatoid faktor \(RF\)](#), [anti-CCP](#) og [ANCA](#) samt komplement-faktorer C3 og C4. Serum proteinelektroforese, [kryoglobulin-analyse](#) samt hepatittanalyser (HCV og HBV).

Urinanalyse er viktig får å kartlegge om det foreligger nyreaffeksjon med urinstiks og mikroskopi samt og urin/protein eller albumin kreatinin ratio og evt. urin proteinelektroforese. I tilfelle utalt urinfunn bør nyrebiopsi vurderes og svært viktig med immunohistokjemi og evt. elektromikroskopi samt oppfølging av nyrefunksjon og blodtrykk.

Man bør ha lav terskel for å dokumentere utslett og ta hudbiopsi helst av ferske lesjoner og analysere med både histologi og immunfluorescens undersøkelse med spørsmål om det foreligger IgA nedslag.

Andre undersøkelser kan vurderes avhengig av organaffeksjon som CT/ultralyd abdomen, endoskopi. etc.

Behandling

Det finnes ingen dokumentert behandling ved IgAV/HSP og i fleste tilfeller er sykdommen selvbegrensende.

Behandlingen er støttebehandling med væsketilførsel, hvile og smertedempende behandling og næring. Det må vise forsiktighet ved bruk av [NSAID](#) hos pasienter med [nyreaffeksjon](#). Nylig Cochrane oversikt så på IgAV/HSP hos barn og voksne med fokus på effekt på nyreaffeksjon, der 13 studier var inkluderte med til sammen 1403 deltakere med overvekt av barn. Konklusjonen er at verken [steroid](#) behandling, antikoagulasjonsbehandling eller cyklofosamid behandling har dokumentert effekt. I tillegg er det foreløpig uklart om mykofenolat eller ciclosporin har effekt (13).

[Glukokortikoider \(GC\)](#) har vært brukt, men dokumentasjonen på nytteeffekt er dessverre svak og svært uklart om dette forandrer sykdomsutvikling, men mange opplever man en klinisk bedring under behandlingen. Pasienter med alvorlig gastrointestinal (GI) affeksjon og pasienter med alvorlig nyreaffeksjon er oftest behandlet med høydose steroid behandling. Pasienter med artritt blir som oftest bedre. Det er enighet om at hvis man skal igangsette GC behandling må man gi den i høydose for å oppnå behandlingseffekt og bruke behandlingen over en tid der man faser ut behandlingen med nedtrapping ofte over 2-8 uker. Vanlig dosering av per oral Prednisolon er da mellom 1-2 mg/kg/dag, der den maksimal Prednisolon doseringen ikke overstiger 80 mg i døgnet. Mange velger da å innlede behandling med intravenøs GC behandling for eks. med intravenøs SoluMedrol®/metylprednisolon for å forsikre absorpsjon ved uttalt GI affeksjon. og fleste legger da seg opp til doseringer på rundt 1-1,5 mg/kg/dag, men metylprednisolon har ca.20% mer glukokortikoid effekt sammenlignet med prednisolon. Ved hissig halvmånenefritt vil fleste bruke høydose metylprednisolon pulser som brukes bl.a. ved [ANCA vaskulitter](#) 250-1000mg/d over 3 dager, der man tror at dette kan ha effekt på skadeomfanget der makrofaginvasjon og komplement kaskaden er involvert, men klinisk dokumentasjonen på dette er per dags dato fraværende.

[DMARDs](#). Som anført tidligere er nyreaffeksjon av IgAV/HSP den mest alvorlige komplikasjonen og histologisk skyller den seg ikke fra IgA nefritt. Det er ingen dokumentasjon på bruk av cyklofosamid ved IgAV/HSP. Viser bl.a. til den franske CESAR studien, en randomisert kontrollert undersøkelse som inkluderte 54 voksne IgA/HSP pasienter med alvorlig organaffeksjon. Pasientene ble randomisert til IV cyclofosamid (6 ganger x 0,6mg/m²) på toppen av steroidbehandling som viste ingen sykdomsmodifiserende effekt med oppfølgingstid på 60 måneder (14).

[Biologiske legemidler](#). Rituximab (RTX) behandling har feilet i randomiserte studie på IgA nefropati (IgAN) (15), som har den helt samme nyrepatologien som IgAV/HSP. Dette gjør at fleste ikke vil anvende RTX til tross enkelte kasuistiske meddelelser på en viss effekt, men som kjent foreligger positiv publikasjonsbias som gjør det alltid vanskelig å basere behandling på slike rapporter. Det foreligger per dags dato ingen god dokumentasjon for bruk av kalsineurin hemmere (cyclosporin eller takrolimus) og verken azathioprin eller mykofenolat, intravenøst gammaglobulin (IVIg) eller plasmaferese ved IgAV/HSP eller IgAN (13, 16). Det at det per dags dato ikke foreligger dokumentert effekt betyr ikke at det ikke foreligger mulighet for slik effekt.

[Andre](#). Hos pasienter med uttalt nefrotisk syndrome er det rasjonale for behandling med angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) hemmer og/eller angiotensin reseptor blokker (ARB) for å redusere proteinurien. Dette til tross uten særskilt dokumentert ved IgAV/HSP.

Prognose

IgAV/HSP i voksen alder har dårligere prognose en de som får sykdommen som barn. Generelt er prognosen svært god hos de uten nyreaffeksjon. Sykdommen varer vanligvis inntil 6 uker hos aller fleste forekommer spontan bedring uten behandling. Hos ca. 1/3 forekommet tilbakefall og det er økt fare hos

de med nyreaffeksjon og de med betydelige ledd og GI affeksjon. I tillegg er tilbakefallsfaren økt hos de som fikk glukokortikoid-behandling men det er da hovedsakelig de som har alvorlig nyre, GI og evt. leddaffeksjon.

Langtidsprognosen avhenger om det foreligger nyreaffeksjon. Generelt er det de som har mest hissige nyrefunksjon ved debut de som har dårligst nyreprognose. Over 90% av de som får nyreaffeksjon får det innen 6 uker fra debut og 97% innen 6 måneder (17). Det foreligger aldri redusert nyrefunksjon hos de som har normal urinfunn, men hos 19,5% får redusert nyrefunksjon av de som får nefrotisk eller nefrittisk nyreaffeksjon (17). Det er viktig å følge pasienten opp med urinprøver og blodtrykksmålinger, men det er ikke ansett nødvendig med ytterligere rutinekontroller hvis det ikke foreligger urinfunn etter 6 måneder oppfølging.

Fordypningslitteratur:

Oxford Textbook of Vasculitis 3ed.

Referanser:

1. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1988 Jan;77(1):125-31. PubMed PMID: 3369292.
2. Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population—clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):920-4. PubMed PMID: 9598892.
3. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1114-21. PubMed PMID: 2202310.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):936-41. PubMed PMID: 16322081. PMCID: PMC1798210.
5. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):790-7. PubMed PMID: 20388738.
6. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):798-806. PubMed PMID: 20413568.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. PubMed PMID: 23045170.

8. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J.* 1977 Jul 2;2(6078):11-4. PubMed PMID: 871734. PMCID: PMC1631306.
 9. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Dec;10(12):2637-44. PubMed PMID: 10589705.
 10. Søreide K. Surgical management of nonrenal genitourinary manifestations in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug;40(8):1243-7. PubMed PMID: 16080926.
 11. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Feb;42(4):391-400. PubMed PMID: 22985708.
 12. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin Proc.* 2004 Sep;79(9):1151-7. PubMed PMID: 15357037.
 13. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 07(8):Cd005128. PubMed PMID: 26258874.
 14. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010 Sep;78(5):495-502. PubMed PMID: 20505654.
 15. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1306-13. PubMed PMID: 27821627. PMCID: PMC5373458.
 16. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 12;3(3):Cd003965. PubMed PMID: 32162319. PMCID: PMC7066485 analysis.
 17. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of disease in childhood.* 2005 Sep;90(9):916-20. PubMed PMID: 15871983. PMCID: PMC1720564.
-

121.

JUVENIL DERMATOMYOSITT, JDM (REV 021, REV 054)

Dermatomyositt hos barn (JDM)

Øyvind Palm

Kjennetegn på juvenil dermatomyositt

Ødematøst ansikt, særlig periorbitalt

Eksantem: heliotropt, Gottrons, sjal, V-tegn. Kalsinose

Muskelsvakhet i underekstremiteter (gangvansker)

Blodprøver med forhøyet CK, myositt-spesifikke antistoff

MR lår viser muskelødem, biopsi bekrefter dermatomyositt

Polymyositt (uten hud-affeksjon) er uvanlig hos barn

[REV 021](#), Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder dermatomyositt.

[REV 054](#) Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

ICD-10: [M33.0](#); [J99.1](#) (lunge-manifestasjon)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#).

Definisjon

Juvenil dermatomyositt (JDM) er en autoimmun [bindevevssykdom](#) som angriper hud og muskler hos barn (18 år eller yngre). Kalsinose er også vanlig. Sykdomsbildet er svært varierende og kan deles inn i subgrupper, basert på sykdomsforløp og antistoffprofil (se tabell nedenfor). Til forskjell fra dermatomyositt hos voksne er juvenil type ikke assosiert med maligne sykdommer ([Meyer A, 2015](#); [Li D, 2019](#)).

Epidemiologi og Genetikk

JDM er svært sjelden med insidens på 2-4 tilfeller per million barn per år, men er likevel den vanligste inflammatoriske muskelsykdommen i barneårene ([Meyer A, 2015](#)).

JDM er en kompleks tilstand, også genetisk, der flere gener i HLA-regionen er involvert i sykdomsutviklingen ([Miller FW, 2013](#)).

Patogenese

Det antas at dendrittiske celler aktiveres av virale komponenter fra cellekjerner eller av vårt eget DNA. Dette utløser store mengder av type I interferoner (IFN α og IFN β) som igjen aktiverer [immunceller](#) og fører til vaskulopati ([Lee PY, 2007](#)).

Symptomer

JDM er en heterogen sykdomsgruppe med ulike kliniske kjennetegn. Fenotype og forløp kan også bestemmes også være avhengig av antistoffmønsteret ([Li D, 2019](#)).

Hud: Dermatomyositt (med [hud-symptomer](#)) er vanligere

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen bygger på

- Debutalder
- Typisk eksantem
 - Heliotropt eksantem (over øyne)
 - V-tegn (hals/thoraks)
 - Sjal-tegn (nakke)
 - Gottrons tegn/papler (over PIP, MCP, albuer og/eller knær)
- Kalsinose subkutant
- Muskelsvakhet (kan være fraværende): symmetrisk, progressiv, proksimal, mest i under-ekstremiteter, men også nakke (tendens til drop-head)
- Dysfagi, dysmotilitet i øsofagus
- Forhøyde muskelenzymer (maksimal CK og siste verdier) i serum: CK, ASAT, LD, men også amy-

opatiske former forekommer.

- MR med ødem i lårmuskler
- EMG (hvis utført): patologisk som ved myositt
- Muskelbiopsi; Degen-
erasjon, regenerasjon,
nekrose, fagocytose og
interstitielle mononukleære
infiltrater. Perimysial infil-
trasjon ved dermato-
myositt. Polymyositt md
endomysial infiltrasjoner
sjelden i barnealder

Behandling (kortikosteroider,
DMARDs, Immunglobuliner, biol-
ogiske legemidler)

Hensikten med konsultasjonen

enn polymyositt (uten hudsymptomer) hos barn. Hudmani-
festasjonene omfatter:

- [Heliotropt eksantem](#) (lilla misfarging over øyne)
- [Gottrons tegn](#) (lilla over MCP, albuer, knær) og [Gottrons papler](#) (lilla knuter).
- [V-tegn](#) og [Sjal-tegn](#) er mindre vanlig enn hos [voksne med dermatomyositt](#).

Anti-TIF γ -antistoffer disponere for alvorlig hud-manifestasjoner. Anti-Mi2-antistoffer er også assosiert med hudsykdom, men i liten grad med annen organmanifestasjon.

- [Ødem](#). Ved sykdomsdebut kan huden være ødematøs, spesielt rundt øynene. Ved debut hos spebarn eller små barn med ødem på hender, bør man tenke på [CANDLE syndrom](#) som differensialdiagnose.
- Hypertrichose (økt hårvekst) er også beskrevet ([Kayani M, 2023](#)).
- [Kalsinose](#) under huden og langs muskler oppstår hos mange pasienter og kan utvikle seg til å bli hovedmanifestasjonen. Kalsinose oppstår vanligvis omtrent tre år fra sykdomsdebut. Pasienter med anti-NXP2-antistoffer er spesielt utsatt

([Balin SJ, 2012](#)).

Muskler: Ikke alle med dermatomyositt har muskelaaffeksjon (amyopatisk dermatomyositt), og myositt uten hudsykdom (polymyositt) er sjelden hos barn. Ved muskelsymptomer foreligger ofte [symmetrisk](#), progredierende muskelsvakhet som kan objektiviseres. Underekstremiteter rammes oftere enn overekstremiteter. Pasienter med anti-NXP2-antistoffer kan få alvorlig myositt. Anti-SRP- og anti-HMGCR-antistoffer kan tye på [immunmediert nekrotiserende myositt](#) som har et annet forløp enn klassisk polymyositt ([Li D, 2019](#)).

Hjertemuskelen kan også angripes. Ved uttalt muskelaaffeksjon bør hjerterfunksjon- og -rytme vurderes. Troponin forventes å stige med myokarditt ([Mondal S, 2022](#)).

Svelgefunksjon: Dysfagi og/eller dysmotilitet i øsofagus medfører redusert svelgefunksjon, som også kan sees hos voksne med myositt ([Ebert EC, 2010](#)).

Lungemanifestasjoner sees typisk ved [antisyntetase syndrom](#), der en kombinasjon av interstitiell lungesykdom (ILD) og anti-Jo-1 eller ander typiske [antistoffer](#) (anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-KS, anti-EJ, anti-Zo, anti-Ha) er til stede. MDA5-antistoffer disponerer også for lungemanifestasjoner ([Palmucci S, 2022](#)).

Utredning

Anamnesen kartlegger typiske symptomer i hud, muskler og andre organer (se ovenfor), samt [feber](#), [vektttap](#) og generell helsetilstand.

Klinisk gjøre en generell statusundersøkelse med fokus på hjerte, lunger, blodtrykk, hud og muskler.

Laboratorieprøver. [Inflammasjonsparametere](#) er ikke alltid forhøyet, men kreatinkinase (CK), LD og ASAT er vanligvis moderat forhøyet. ALAT kan også stige litt. Noen pasienter utvikler myositt etter hud-manifestasjonene. CRP, SR, elektrolytter, nyrefunksjonsprøver, celletellinger og prøver for infeksjonsscreening anbefales for å utelukke tegn til andre diagnoser ([Enders FB, 2017](#)).

-Immunologiske prøver. Totalt har 60–95% av pasientene positive antistoffprøver. [Antistoffmønsteret](#) kan, sammen med det histologiske bildet, bidra til å karakterisere subgrupper av sykdommen og dermed være av behandlingsmessig og prognostisk betydning. Se tabellen nedenfor for en oversikt over kliniske undergrupper og relaterte antistoffer.

Juvenil dermatomyositt med kliniske subgrupper og relaterte antistoff i blodet (Li D, 2019)

<u>Kliniske subgrupper</u>	<u>Typiske antistoff (andel)</u>	<u>Kliniske kjennetegn</u>
Dermatomyositt		
-Hud og muskel-manifestasjon. Godt karakterisert ved muskelhistologi. Klinisk prognose og behandlingsrespons på behandlingen er variabel.	Anti-TIF γ (18-32%)	Alvorlig hud-sykdom, ulcerasjoner, lipodystrofi,. Muskelsykdommen kan være mild. Ofte et kronisk forløp.
	Anti-NXP2 (1-23%)	Alvorlig muskelsykdom, gastrointestinal blødning og kalsinose. Remisjonsraten er lav.
	Anti-MDA5 (7-38%)	Artritt, ulcerasjoner. Raskt progredierende lunge-manifestasjoner (ILD). Økt mortalitet er påvist i Øst-Asiatisk kohorte.
	Anti-Mi2 (4-10%)	Lav risiko for organ-manifestasjoner eller alvorlig myositt. Responderer godt på behandling.
Amyopatisk dermatomyositt		
-Typiske dermatomyositt hud-manifestasjoner <u>uten</u> muskel-affeksjon.	Anti-MDA5 (7-38%)	Se Anti-MDA5 ovenfor
-Minimal eller progressive myositt er mer vanlig enn fravær av muskelsykdom	Anti-TIF1 γ (18-32%)	Se Anti-TIF1 γ ovenfor
	Anti-SAE (1%)	Muskelsykdommen kan utvikle seg senere i forløpet
Immun-mediert nekrotiserende myositt		
-Alvorlig muskelsykdom der histologi viser nekrose i myofibre, men med minimale inflammatoriske celleinfiltrater. Utslett er rapportert, men kan være atypisk.	Anti-SRP (2%)	Alvorlig myositt. Hjertemuskel-affeksjon. Behandlingsresistent.
	Anti-HMGCR (1%)	Alvorlig muskelsykdom. Behandlingsresistens.
Antisyntetase syndrom		

<p>-Myositt, ILD, Raynauds fenomen, artritt, feber og mekaniker hender</p>	<p>Anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-KS, anti-EJ, anti-Zo, anti-Ha (til sammen <5%)</p>	<p>De ulike antisynthetase autoantistoffene er assosiert med muskel-dominant eller lunge-dominant sykdom hos voksne. For juvenil sykdom mangler data.</p>
<p>Overlappsykdom</p>		
<p>-Pasienter fyller klassifikasjonskriterier for myositt, men i tillegg også for en annen revmatisk sykdom. Vanlig overlapp er systemisk sklerose, artritt og systemisk lupus (JSLE)</p>	<p>Anti-PmScl (4–5%) Anti-U1RNP (4–6%) Anti-Ku, anti-U3RNP og anti-Scl70</p>	<p>Som primær-diagnose velges ut i fra de kliniske sykdomstrekk som dominerer.</p>

Bilediagnostikk. Ulikw [bilediagnostiske](#) metoder er aktuelle vd utredning av JDM.

- **Røntgen.** Kalsinose kan identifiseres ved vanlig røntgen.
- **MR** er den foretrukne metoden for å påvise myositt, vanligvis i lårmusklene ([Enders FB, 2017](#)).
- **Dynamisk røntgen av spiserøret eller manometri:** Kan avdekke eventuell affeksjon av øsofagus
- **HRCT (Høyoppløselig CT)** av lunger kan brukes for å vurdere ev. [lungemanifestasjoner](#) ([Enders FB, 2017](#)).



Kalsinose på røntgen og MR bilder hos jente med JDM. Illustrasjon: [Doh EJ, Moon J, Shin S, Seo SH, Park HS, Yoon HS, Cho S – Annals of dermatology \(2016\). CC BY-NC 4.0](#)

Muskelbiopsi. I typiske tilfeller der diagnosen JDM er klar, er det ikke nødvendig med biopsi. Ved uklare eller atypiske tilfeller anbefales imidlertid biopsi for å bekrefte diagnosen ([Enders FB, 2017](#)).

Biopsien kan vise generelle tegn på muskelskader som degenerasjon, regenerasjon, nekrose og fagocytose, samt interstitielle ansamlinger av hvite blodceller. Ved dermatomyositt, som er den vanligste formen hos barn, ses også perimysial infiltrasjon (betennelse i bindevevet rundt muskelfibrene). Immunmediert nekrotiserende myopati viser nekrose i muskelfibrene, men med minimal betennelse. Polymyositt med endomysial infiltrasjon (betennelse i bindevevet mellom muskelfibrene) er sjelden hos barn.

Klassifikasjonskriterier

EULAR/ACR-klassifikasjon for JDM og myositt er de samme som for voksne og inkluderer undergrupper basert på kliniske manifestasjoner og antistoffprofil ([Lundberg E, 2017](#)).

Behandling av JDM

Behandlingen av JDM bør baseres på publiserte retningslinjer og veiledere ([Enders FB, 2017](#)). Behandling er ofte krevende, men avgjørende for prognosen. Det er viktig å balansere behovet for tilstrekkelig immunsuppresjon med håndtering av bivirkninger, inkludert [infeksjonsrisiko](#).

Medikamenter. Initial behandling består ofte av høydose [kortikosteroider](#), enten intravenøst eller peroralt (tabletter). For å redusere behovet for kortikosteroider på sikt og forbedre effekten, kombineres behandlingen ofte med [DMARDs](#) som metotreksat (førstevalg), ciclosporin eller mykofenolat. Cyclofosamid (Sendoxan) brukes i noen alvorlige tilfeller. Utprøvende behandling med [biologiske legemidler](#) som rituksimab eller TNF-hemmere kan også være aktuelt.

Tverrfaglig behandling. Fysioterapi er viktig for å tilpasse og følge opp et treningsprogram for å opprettholde muskelstyrke og funksjon.

Solbeskyttelse. For alle pasientene med hudsymptomer og/eller immunsuppressiv behandling anbefales solbeskyttelse.

Oppfølging

Oppfølging bør skje i samarbeid med et spesialisert senter. Medikamentdosene trappes gradvis ned, og seponering kan forsøkes dersom kortikosteroider er seponert og sykdommen har vært i remisjon i minst ett år.

Prognose

Høy sykdomsaktivitet kan føre til økt risiko for skader ([Sanner H 2009](#)). Selv etter 16 år har pasienter med



Juvenil dermatomyositt (JDM) med smertefri utvikling av kalsinose over knær siste 3 år. (A). Ingen muskel-manifestasjon. Uvanlig nok hadde hennes mor Gottrons papler (B). Begge ble diagnostisert med amyopatisk JDM. Illustrasjon: [Doh EJ, Moon J, Shin S, Seo SH, Park HS, Yoon HS, Cho S – Annals of dermatology \(2016\). CC BY NC-4.0](#)

JDM svakere muskler enn friske kontroller ([Sanner H, 2010](#)). I motsetning til dermatomyositt hos voksne er JDM ikke assosiert med malignitet.

Retningslinjer

[Nasjonale retningslinjer for utredning, oppfølging og behandling](#)

[SHARE: Enders FB, 2016 \(Utredning og behandling\)](#)

Litteratur

[McCan LJ, 2022](#)

[Li D, 2019](#)

[Gupta R, 2019](#)

[Enders FB, 2017](#)

122.

JUVENIL IDIOPATISK ARTRITT, JIA, BARNELEDDGIKT (REV 054)

Barneleddgikt-Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på juvenil artritt (JIA)

Mistenkes ved stivhet, halting eller leddhevelser uten at infeksjon, skade eller annen årsak påvises blant barn som er under 16 år.

Oligo-/pauciartikulær form angriper fire eller færre ledd, polyartikulær form minst fem ledd, entesitt-relatert har sene- og ryggmanifestasjoner og systemisk form kjennetegnes ved feberepisoder og eksantem.

Blodprøver kan vise økt CRP og SR. ANA ved oligoartikulær type, CCP antistoff ved "voksen type" polyartikulær JIA. HLA-B27 ved entesitt-relatert form og høy ferritin ves systemisk type.

[Læringsmål REV 053](#) Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere og behandle barn og unge med revmatisk sykdom i samarbeid med relevant spesialist.

[Læringsmål: REV-054](#) Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

ICD10: M08.0-

Prosedyrekode: Leddpunksjon/artrocentese (klikk for å spesifisere ledd:) [TN_10](#). UL veiledet led-
dpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: [NXFT05](#).

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A_B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A_A](#)
etanercept: L04AB01, adalimumab: L04AB04, triamcinolon (Lederspan): H02AB08, betametason
(Celeston Chronodose): H02AB04, rituksimab: L01XC02, abatacept: L04AA24, tocilizumab: L04AC07,
infliksimab: L04AB02.

Definisjon av JIA

Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA, barneleddgikt), tidligere kalt juvenil revmatoid artritt (JRA) og juvenil kornisk artritt (JCA), er en samlebetegnelse for ulike inflammatoriske sykdommer som rammer ledd og rygg hos barn under 16 år ([Garner AJ, 2021](#)). Basert på klinisk forløp og til dels på anti-stoffer og genetik, kan sykdommen deles inn i seks hovedgrupper ([Tatayatikom A, 2023](#)):

1. **Oligoartikulær artritt:** Inntil 4 angrepne ledd første 6 månedene. Vanligst, spesielt hos jenter. Ofte positive ANA-tester.
2. **Polyartikulær artritt:** Fem eller flere affiserte ledd de første seks månedene. Noen har positiv revmatoid faktor (RF) eller anti-CCP-antistoffer ("seropositive").
3. **Entesitt-relatert artritt:** Rammer store ledd, senefester og ryggsøylen med iliosakralledd. Oftest hos gutter som er [HLA-B27](#)-positive.
4. **Juvenil psoriasisartritt:** Psoriasis i nær familie er vanlig.
5. **Systemisk JIA (Stills sykdom):** Kjennetegnes av høy feber og høyt ferritinnivå i blodet.
6. **Udifferensiert type:** Passer ikke inn i de andre gruppene eller overlapper flere grupper.

Historikk

De første beskrivelsene av kronisk artritt hos barn ble gjort i 1864 (Cornil MV, 1864 Comptes rendus Med Soc Bio Series, Paris). Før dette skilte en ikke sykdommen fra [revmatisk feber](#). Til å begynne med ble sykdommen ofte oppfattet å

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen baseres på:

- Anamnese
 - Familieanamnese (JIA, psoriasis, annen inflammatorisk sykdom)
 - Alder ved debut (<16 år) og debut-symptomer
 - Forutgående symptomer (differensialdiagnoser) som infeksjon (svelg, tarm, flåttbitt, sårt svelg)
 - Feber (>39 grader), febertopper eller kontinuerlig
 - Stivhet/halting om morgenen, bedre av aktivitet

- Tarm-symptomer (inflammatorisk tarmsykdom)
- Antall affiserte ledd i sykdommens første 6 måneder (for klassifisering)
- Klinisk
 - Påvirket allmenntilstand, eksem/erythem, artrittvarighet (≥ 6 uker)
 - Svelg, øyne (rødt, lysskyhet), hud (eksantem), lymfeknuter (hovne)
 - Kjeve (gapeevne, vekstforstyrrelser), nakke (stivhet, smerter), perifere ledd (artritt, kontraktur), symmetrisk/asymmetrisk affeksjon, benlengdeforskjell
 - Hepatosplenomegali, serositt
 - Ryggsmerte (inflammatorisk), entesitt (Akilles), daktylitt. HLA-B27
 - Ultralyd og/eller MR-bekreftede artritt-funn

være identisk med artritt hos voksne, selv om [George Fred-eric Still](#) (Hospital for sick Children, Great Ormond Street, London) allerede i 1897 beskrev forskjellene (Still GF 1897, On a form of.. reprinted in Am Dis Child 1978). Begrepene Stills sykdom, juvenil revmatoid artritt og juvenil kronisk artritt har vært brukt om barneleddgikt for å beskrive til dels overlappende pasientgrupper. “International League of Associations of Rheumatologists” (ILAR) oppnådde i 1997 enighet om å bruke samlebetegnelsen juvenil idiopatisk artritt (JIA) og definerte en rekke undergrupper. I 2019 kom forslag om ny klassifisering ([Martini A, 2019](#)). (Historisk litteratur: [Schaller JG, 2005](#))

Etiologi og genetikk

Årsaken til JIA er i hovedsak ukjent. Basert på opphopning av familiære tilfeller og konkordans blant monozygote tvillinger på 25-40% vet vi at genetiske faktorer er av betydning ([Giancane G, 2017](#)); [Hersh AO, 2015](#)). Genetiske predisposisjoner er funnet, særlig i gener på kromosom 6 som koder for visse HLA molekyler. HLA DR8 er økt ved alle subtyper av JIA bortsett fra ved den systemiske formen. Det foreligger en 11,6 ganger økt risiko for JIA dersom et søsken har sykdommen ([Pralhad S, 2010](#)). Entesitt-relatert JIA er sterkt knyttet til [HLA-B27](#). Hvilken rolle mikroorganismer som parvovirus B19, Epstein-Barr virus, enteritt-bakterier, klamydia pneumonia og streptokokk [infeksjoner](#) er fremdeles omdiskutert ([Rigante D, 2014](#)).

Patogenese

Gjeldende hypotese for patogenesen ved [oligo- og polyartritt](#) er at HLA molekyler som sitter på celleoverflaten, binder seg til ukjente utløsende faktorer (muligens fragmenter av virus, bakterier, andre faktorer i omgivelsene eller auto-peptider derivert fra brusk eller annet leddrelatert vev). HLA bundet antigen binder seg til T-lymfocytter og aktiverer disse. Det fører til øket produksjon av [signal molekyler](#),

[cytokiner](#), Th1 (IFN-gamma utsondrende T celler) og Th17 (interleukin -17 utsondrende T celler) fra det adaptive immunsystemet adaptive er av størst betydning for de fleste IJA subtypene. IL-17 induserer proinflammatoriske cytokiner og matriks metalloproteinaser, som medfører led-dskade ved oligoartritt, polyartritt og [psoriasis artritt](#) ([Lin Y-T, 2011](#)). Ved entesitt relatert artritt er IL-23 et viktig cytokin som medfører inflammasjon via IL-17 og tumor nekrose faktor (TNF), mens ny benformasjon initieres av IL-22. ([Kehl S, 2015](#)). Ved systemisk JIA er derimot aktivering av det innate immunsystemet. Aktivererte monocytter, makrofager og neutrofile leukocytter forårsaker utsondring av proinflammatoriske i form av IL-1 beta, IL-6, og IL-18 ([Mellins ED, 2011](#)). Kronisk inflammasjon i leddene medfører akkumulering av synovial væske og fortykkelse av synovialt vev. Histologisk foreligger synovial hyperplasi og infiltrasjon av ulike inflammatoriske celler. Prosessen medfører at pannus dannes med påfølgende skade på brusk og ben-vev ([McMahon A-M, 2011](#)).

- Annet
 - CRP, SR, ferritin, celletellinger (leukocytose, trombocytose, anemi), anti-CCP/ACPA og RF, ANA \geq 1/160. Urin stiks.
- Gjennomgått og aktuell medikamentell behandling

Hensikten med konsultasjonen

Epidemiologi

JIA er den vanligste kroniske revmatiske sykdommen blant barn. Epidemiologiske studier fra Norge og andre skandinaviske land har vist en årlig [insidens](#) på 14-23 tilfeller per 100 000 barn under 16 år. Internasjonalt er det funnet i gjennomsnitt 13 nye tilfeller per 100 000 barn per år, noe som tilsvarer 140-200 nye per år i Norge, og at omtrent 1-2 av 1000 (0,1-0,2%) barn får JIA ([Horneff G, 2022](#)). Sykdommen kan oppstå i alle aldre, men de ulike subgruppene har typiske debutalder. Generelt er det en topp ved 1-3 års alder og en annen ved 9 års alder. Jenter rammes samlet sett oftere enn gutter.



I tillegg til anamnese og klinisk undersøkelse er bruk av ultralyd standard og aksepteres vanligvis lett av barna og av deres foresatte. Illustrasjon: Ultralydundersøkelse ved JIA. [Magni-Manzoni S, 2016. CC BY 4.0.](#)

Foredlingen av subgrupper av JIA er ([Weiss JE, 2007](#)):

1. Oligoartritt: Utgjør 50-80% av JIA)
2. Polyartrikulær
 1. [Revmatoid faktor \(RF\)](#) positive polyartritt: 2% – 7%

2. RF negativ polyartritt: 11% -28%
3. Entesitt-relatert artritt; 1% -7%
4. [Psoriasis artritt](#): 2% -15%
5. Systemisk artritt: 4%-20%
6. Udifferensiert type er ikke med i denne oversikten

Symptomer

Artritt ved JIA gir vanligvis smerte, hevelse og stivhet som varer i mer enn 30 minutter. Symptomene er mest fremtredende om morgenen og bedres ved fysisk aktivitet. Debutsymptomer kan være halting, spesielt om morgenen. Sykdommen utvikler seg gradvis, og plutselig symptomdebut er ikke typisk. [Entesitt](#), [uveitt](#) og [feber](#) kan også være tidlige symptomer ([Garner AJ, 2021](#)).

Debut-symptomer. Smerte er et vanlig debutsymptom, men barn kan ha problemer med å beskrive og lokalisere smerten. Ofte starter sykdommen med [halting, vegring mot å bruke en ekstremitet](#) eller redusert bevegelighet i ett ledd. Hevelse, oppdrivning og feilstilling kan forekomme. Knær og/eller ankler er hyppigst affisert. Barnet kan også ha allmennsymptomer som [feber](#), utilpasshet og irritabilitet. Høy feber med toppe over 39 grader ses ved den systemiske formen (systemisk JIA), mens lavgradig, vedvarende feber kan sees ved polyartritt. Omtrent 20% av barna utvikler en asymptomatisk [uveitt](#). JIA kan også medføre generelle eller lokaliserte [vekstforstyrrelser](#) med kortvoksthet, benlengdeforskjell, deformiteter eller nedsatt [bentetthet](#).

[Uveitt](#) er en relativt vanlig komplikasjon hos barn med JIA i Nord-Europa, men sjelden hos barn med afrikansk, latinamerikansk eller asiatisk opprinnelse ([Consolaro A, 2019](#)). Uveitt kan oppstå før, samtidig eller etter artrittdebuten og gir ikke alltid åpenbare symptomer. Oligoartritt med [ANA antistoff](#) (uten subgrupper) er en disponerende faktor for uveitt. På grunn av ofte fraværende symptomer, må barn med økt risiko screenes regelmessig av øyelege, vanligvis hver 4.-6. måned.

Kjeveledd: Kjeveleddene rammes hos over 30 % av barn med oligoartikulær eller polyartikulær JIA. Jenter, barn med oligoartritt og de som er [ANA-positive](#) ([von Schuckmann L, 2020](#)). Typiske symptomer er smerte ved tygging og ømhet ved undersøkelse av leddet. Gapeevnen (for eksempel avstanden mellom tannekkene) er redusert, og underkjeven kan ved gaping deviere mot den siden som er mest affisert. MR med kontrast er gullstandarden for å undersøke kjeveleddene. Systemisk behandling og i noen tilfeller injeksjoner i leddet kan forebygge utvikling av [vekstforstyrrelser](#) med mikrognati i kjeven.

JIA-undergrupper

Alder ved debut, antistoffer (ANA, a-CCP, RF), genetik (HLA-B27) og kliniske manifestasjoner variere mellom de ulike undergruppene av JIA. Disse er omtalt i egne avsnitt nedenfor og sammenfattet i tabellen nedenfor:

JIA subtyper (etter [Stoll ML og Cron RQ, Pediatric Rheum, 2014](#))

	Systemisk JIA	Oligoartikulær	RF- Polyartikulær	RF+ Polyartikulær	Entesitt relatert	Juvenil Psoriasis artritt
Vanligste alder v. debut	2-3 år	1-3 år	To topper	Tenåringer	Tenåringer	To topper
Kjønn	Lik	Jenter>Gutter	Jenter>Gutter	Jenter>Gutter	Gutter>Jenter	Jenter>Gutter*
ANA+	Sjelden	De fleste	De fleste	Sjelden	Sjelden	Blant de yngste
RF/CCP+	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei
HLA-B27+	Nei	Nei	Nei	Nei	De fleste	De eldste
Uveitt	Sjelden	Ja, asymptomatisk	Ja, asymptomatisk	Sjelden	Typisk akutt	Ja, asymptomatisk
Entesitt	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Blant de eldste
Daktylitt	Nei	Sjelden	Nei	Nei	Ja	Ja
Feber	Høye febertopper	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
						*gjelder de yngste

Utredning

Anamnes: En grundig sykehistorie er viktig for å kartlegge aktuelle symptomer (se ovenfor). Symptomdebut, alder, [feber](#)forløp, erythem, eksantem og antall affiserte er spesielt relevant informasjon.

Klinisk undersøkes systematisk i henhold til retningslinjer og rutiner for barn (vennligst se eget kapittel om [undersøkelser hos barn og unge](#)). Antall og lokalisering av affiserte ledd noteres. Kjeveledd, hud og øyne undersøkes nøye.

Laboratorieprøver. Ved nyoppstått artritt hos barn tas ofte: CRP, SR, Hb, hvite med differensialtelling, trombocytter, ferritin, [Borrelia](#)-antistoff, AST, ANA, RF, anti-CCP, blodkultur ved høy feber eller annen mistanke om sepsis, samt urin stiks.

-Ved aktuelle tarmsymptomer tas antistoff mot yersinia og avføringsprøve til dyrkning. Antistreptolysin titer (AST) er relevant ved mistanke om streptokokk-indusert sykdom. HLA-B27 rekvireres ved mistanke om entesitt-relatert JIA eller [reaktiv artritt](#) (som er sjelden hos små barn). Ferritin, fibrinogen og triglyserid kan være aktuelle ved spørsmål om [makrofag aktiverings syndrom \(MAS\)](#).

-Immunologiske tester. Omtrent 30% av barna med JIA har [antistoffer mot egne cellekjerner \(ANA\)](#), som ikke lar seg spesifisere nærmere. Positiv [revmatoid faktor og/eller anti-CCP](#) påvises hos under 10%.

Leddvæskeanalyse. Ved nylig oppstått monoartritt eller ved behov for å utelukke infeksjon, tas leddvæske til dyrkning og PCR-undersøkelser. Mer om [leddvæske-undersøkelser i eget kapittel](#)

Bilddiagnostikk. Ulike former for [bilddiagnostikk](#) benyttes.

- **Konvensjonell røntgen** fremstiller skjelettet godt, men tidlige artritt-forandringer påvises ikke. Røntgen av affiserte ledd kan likevel være viktig for differensialdiagnostisk vurdering, med tanke på tidlig leddskade (særlig ved [infeksiøs artritt](#)) og [vekstforstyrrelser](#). Inflammatorisk artritt kan initialt føre til en overvekst av affiserte epifyser som kan ses radiologisk. Senere kan epifyseskivene lukkes for tidlig, noe som stopper benveksten.
- **-Ultralyd** er en rask, skånsom og enkel metode som brukes mye for å påvise økt væskemengde og/eller synovitt og for å veilede injeksjoner. Undersøkelsen er godt egnet for barn, og alle perifere ledd kan evalueres. Et leddspesifikt skåringssystem med et klinisk nyttig referanseatlas for juvenil artritt er tilgjengelig ([Sande NK, 2021](#)).
- **-MR-undersøkelser** er sensitiv for påvisning av hydrops og den mest nøyaktige metoden for visualisere [synovitt](#) ([Dimitrou C, 2017](#)). Benmargsødem er tidlig tegn på artritt, og usurer/erosjoner kan påvises tidligere enn ved konvensjonell røntgen ([Kirkhus E, 2011](#)). MR kan også være viktig for å påvise fordelingen av benmargsødem, for eksempel ved [osteomyelitt](#) eller [leddnære svulster](#).

Biopsi. Dersom en tar vevsprøve fra synovialmembranen i et JIA-ledd, forventes det histologisk en høy forekomst av infiltrerende inflammatoriske celler som [T- og B lymfocytter](#), [plasmaceller](#), [makrofager og dendrittiske celler](#). [Leddhinnen](#) beskrives som villøs hypertrofisk med hyperplasi av synoviocytter, endotelhyperplasi og med tegn til økt vaskularisering. Disse funnene er ikke spesifikke og gjenfinnes også ved [revmatoid artritt](#) hos voksne ([Maggi L, 2019](#)).

Differensialdiagnoser

Inflammasjon/infeksjon

- [Borrelia-artritt](#)
- [Myositt, oftest dermatomyositt blant barn](#)
- [Osteomyelitt](#)
- [Septisk artritt](#)
- Serøs coxitt («transistent synovitt»)/toksisk synovitt

Non-inflammatorisk tilstander

- Epifysiolyse / Slipped Capital Femoral Epiphysis
- Femoroacetabulær inneklemming (femoroacetabular impingement)
- Hofteleddsdysplasi
- Legg-Calve-Perthes
- Leukemi
- Osteonekrose
- Severs sykdom (apofysitt i calcaneus)
- Traume

Vennligst les mer om differensialdiagnoser i kapitlet om [Barn som halter](#)

Behandling

Nye [behandlingsmuligheter](#) de siste 15-20 årene har betydelig forbedret sykdomsforløpet for barn med JIA. Behandlingsmålet er å oppnå remisjon (inaktiv sykdom) med eller uten medikamenter. Remisjon defineres som fravær av artritt, feber, utslett, serositt, [splenomegali](#), [uveitt](#), [hovne lymfeknuter](#) assosiert med JIA og normal CRP, SR, og legens vurdering av fraværende sykdomsaktivitet ([Wallace CA, 2011](#)). Omtrent 50 % av barna med JIA oppnår remisjon ([Shoop-Worrall SJW, 2017](#)). Tidlig behandlingsstart er fordelaktig, forutsatt at andre lignende sykdommer er utelukket.

Medikamentell behandling

[NSAIDs](#). Ikke-steroid antiinflammatoriske midler ([NSAIDs](#)) som ibuprofen og naproksen brukes fortsatt, men sjeldnere enn før innføringen av [csDMARDs](#) som metotreksat og [biologiske legemidler](#). [Paracetamol](#) og NSAIDs lindrer symptomer, men vil ikke endre forløpet ved JIA.

[Kortikosteroider som prednisolon](#) brukes vanligvis ikke lenger på grunn av bivirkninger som [redusert vekst](#) og [osteoporose](#) hos barn.

[csDMARDs](#). I motsetning til tidligere praksis, starter man nå raskt med et sykdomsmodifiserende legemiddel (DMARD), vanligvis metotreksat, dersom det er risiko for leddskade.

[Biologiske legemidler](#). Som tredjelinje behandling ved utilstrekkelig effekt av [csDMARDs](#), brukes biologiske legemidler, oftest anti-TNF-hemmere ved artritt eller spondyloartritt og IL-1 hemmere som anakinra og canakinumab mot systemisk JIA.

[Leddpunktikon/artrocentese og injeksjon](#) med langtidsvirkende kortikosteroid (triamcinolon hexacetonide, = Lederspan) er en viktig behandling av JIA. Denne behandlingen fjerner synovitt, lindrer smerte og letter [fysioterapi og andre tverrfaglige tiltak](#). Injeksjonene gjøres ofte [ultralydveiledet](#) og fører til remisjon av artritt i aktuelle ledd i mer enn 6 måneder hos ca. 80%.

Svangerskap

Fertiliteten hos kvinner med JIA er vanligvis ikke påvirket, og de fleste svangerskap forløper ukomplisert ([Østensen M, 1991](#)). Sammenlignet med friske kvinner har imidlertid kvinner med JIA økt risiko for tidlig fødsel, lav fødselsvekt (små for gestasjonsalder), og preeklampsi ([Remaesus K, 2017](#); [Feldman DE 2016](#); [Østensen M, J Rheumatol 2000](#)). En svensk studie viste en økt risiko for for tidlig fødsel på 1,74 ganger, og risikoen økte til 4,12 ganger dersom sykdommen var aktiv inn i voksen alder. Risikoen for lav fødselsvekt var 1,84 ganger høyere, mens risikoen for tidlig preeklampsi var 6,28 ganger høyere og for sen preeklampsi 1,96 ganger høyere ([Remaesus K, 2017](#)).

Disse studiene viste ikke økt forekomst av spontanaborter, noe en eldre britisk studie antydte ([Packhard JC, 2002](#)). Samlet sett indikerer studier og erfaring at gravide med aktiv JIA bør følges nøye opp i forhold til økt forekomst av preeklampsi og tidlig fødsel. Ved JIA går ofte sykdomsaktiviteten ofte ned under svangerskap, men kan blusse opp igjen etter fødsel.

Hos voksne som har hatt sjeldne juvenile former for [systemisk bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) er det spesielt viktig at sykdommen er i en stabil fase i flere måneder før svangerskap, og at det ikke er alvorlige manifestasjoner i indre organer. Generelt er det viktig med konsultasjon i god tid før svangerskap for å avklare aktuell medikasjon og øvrige risikofaktorer. Vennligst les mer om [svangerskap og revmatisk sykdom i eget kapittel](#). [Info fra NKSR \(Norsk kompetansesenter for revmatologisk rehabilitering\)](#).

Retningslinjer

ACR (American College of Rheumatology)

- [Onel KB, 2022](#)
- [Ringold S, 2019](#): Non-systemisk polyartritt, sakroiliitt og entesitt)
- [Ringold S, 2013](#): Systemisk JIA
- [Angeles-Han ST, 2019](#): Uveitt ved JIA
- [Wallace CA, 2011](#) (kriterier for remisjon)

[Helsebiblioteket: Pediatriveileder](#)

Norsk Revmatologisk Forening:

- [Uveitt-screening](#)
- [Vaksinasjon](#)
- [Metotreksat-oppfølging](#)

Prognose

Prognosen for JIA varierer og kan være vanskelig å forutsi, avhengig av undergruppe og individuelle faktorer. Som en generell regel oppnår omtrent 50 % av pasientene varig remisjon i løpet av oppveksten ([Hersh AO, 2015](#)). Forskjeller i prognose kan delvis forutses basert på spesifikke fenotyper, genetiske predisposisjoner, sykdomsmekanismer, laboratoriefunn og sykdomsforløp.

Noen pasienter utvikler alvorlig sykdom med ødeleggende konsekvenser for fysisk utvikling, fremtidig funksjon og aktivitetsnivå. Forebygging av [vekstforstyrrelser](#) og [psykisk belastning](#), samt tidlig diagnose av [uveitt](#) er derfor viktig. IA kan vedvare med aktiv inflammasjon inn i voksen alder hos en betydelig andel av pasientene ([Hersh AO, 2015](#)).

Klassifikasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA) er en samlebetegnelse for ulike inflammatoriske sykdommer som rammer ledd og rygg hos barn under 16 år.

For å stille diagnosen må leddbetennelsen ha vart i minst seks uker, og alle former for JIA må debutere før 16-årsalderen. [Artritt](#) defineres som hevelse i ledd eller nedsatt leddbevegelighet kombinert med ømhet/varme, som ikke kan forklares av annen sykdom eller skade. Sykdommen karakteriseres av synovitt (betennelse i [leddhinnen](#)) og kan ha ekstraartikulære manifestasjoner (symptomer utenfor leddene).

Klassifiseringssystemer

Klassifisering av JIA er viktig for å forstå sykdomsmekanismer, velge riktig behandling og vurdere prognosen. Ulike klassifiseringssystemer har blitt brukt over tid, og de vanligste er:

- [American College of Rheumatology \(ACR\)](#): Deler JIA inn i tre hovedgrupper: systemisk, polyartikulær og pauciartikulær JIA.
- [EULAR \(European League Against Rheumatism\)](#): Bruker betegnelsen juvenil kronisk artritt (JCA) og deler sykdommen inn i systemisk, polyartikulær, pauciartikulær JCA, juvenil psoriasisartritt og juvenil ankyloserende spondylitt.
- [International League of Associations for Rheumatology \(ILAR\)](#): Klassifiserer JIA i syv undergrupper: systemisk, polyartikulær RF-negativ, polyartikulær RF-positiv, oligoartikulær persisterende, oligoartikulær utvidet, psoriasisartritt og entesitt-relatert artritt ([Petty RE, 2004](#)).
- **2019-kriterier**: Siden 2019 foreligger forslag til ny klassifikasjon der “early onset ANA positiv artritt” er definert som en egen gruppe ([Martini A, J Rheum 2019](#)). Vennligst les mer om klassifiseringene nedenfor i dette kapitlet.

ILAR-klassifikasjonen har vært mest brukt de siste årene, men det forventes at de nye kriteriene fra 2019 gradvis vil overta.

Betydningen av klassifisering

Klassifiseringen av JIA har betydning for å forstå sykdommens underliggende mekanismer, velge riktig behandling og forutsi sykdomsforløpet. Ulike undergrupper av JIA kan ha forskjellige prognoser og respons på behandling, og derfor er det viktig å klassifisere sykdommen nøyaktig for å kunne tilby optimal behandling og oppfølging.

Systemisk Juvenil Artritt (sJIA)

ICD-10: [M08.2](#)

Definisjon: Systemisk form for JIA (sJIA) skiller seg vanligvis fra de andre gruppene barneleddgikt når det gjelder patogenese, symptomer, sykdomsforløp og behandling. Det har blitt forslått å klassifisere sJIA blant de [autoinflammatoriske sykdommene \(periodiske febersyndromer\)](#). Debut hos voksne omtales som [adult Stills sykdom](#).

Historikk: sJIA ble opprinnelig omtalt som Stills sykdom, etter den britiske pediater og patologen [Georg Frederic Still](#) som i 1897 beskrev hvordan artritt hos barn skilte seg fra tilsvarende hos voksne. Mange av tilfellene han beskrev hadde høy feber og lite destruktiv artritt, forenelig med sJIA med dagens klassifisering av sJIA.

Genetikk: Genetiske variasjoner ved sJIA overlapper med tilsvarende for genetiske [autoinflammatoriske sykdommer](#) ([Hinks A, 2013](#); [Lotfy HM, 2014](#)). Disse omfatter genetiske varianter i interleukin-1 ligand cluster, TNFRSF1A og MVK-gener.

Patogenese: Det innate [immunsystemet](#) spiller en sentral rolle i sykdomsutviklingen av sJIA, slik som ved de autoinflammatoriske sykdommene/periodiske febersyndromer. Interleukin-1 og 6 (IL-1 og IL-6) bidrar betydelig til systemisk inflammasjon og er sentrale mål i systemisk behandlingen av sJIA ([Zaripova LN, 2021](#)).

Epidemiologi: sJIA utgjør 4-15% av tilfellene med juvenil artritt. Forekomsten er likt for jenter og gutter, og sykdommen kan debutere i alle aldre ([Glancane G, 2016](#)).

Symptomer: Høye febertopper, oftest over 39 grader Celsius, 1-2 ganger daglig i minst tre dager, med



Systemisk JIA: Flekket, flyktig rødt-rosa (lakse-farget) utslett som følger febertopper ved systemisk JIA. Vanligste lokalisering er på truncus og proksimalt på ekstremitetene. Illustrasjon: [Barut K, 2017. CC BY2.5](#)

spontan normalisering av temperaturen mellom toppene (uten febernedsettende medikasjon), er typisk. Feberen varer vanligvis i minst to uker.

- [Artritt](#) kan være mindre fremtredende ved debut, men utvikler seg ofte til symmetrisk og polyartikulær artritt senere i forløpet.
- [Eksantem](#). Et lyst, laksefarget, flyktig, flekkete utslett kan sees under feberepisoder hos noen pasienter.
- [Andre symptomer](#): Noen pasienter opplever sterke abdominale smerter (peritonitt forekommer), thorakssmerter ([pleuritt](#), [perikarditt](#) kan sees) og [myalgi](#), ofte i forbindelse med feberstigning.

Kliniske kjennetegn: Feberepisoder, forstørrede, uømme [lymfeknuter](#) hos mer enn 25%, hepatosplenomegali og/eller perikarditt, pleuritt eller peritonitt kan påvises ved høy inflammasjon. Artritt i store og mellomstore ledd er vanlig, men forekommer ikke alltid. Sårt svelg er et vanlig symptom hos de eldste barna.

Laboratorieprøver: Det finnes ingen spesifikk test for sJIA- Høye inflammasjonsparametere (SR, CRP, [trombocytose](#)) og økt antall (neutrofile) [leukocytter](#) ($20\text{-}30.000/\text{mm}^3$) er ikke uvanlig, samt høyt ferritin. Det forventes ingen [autoantistoffer](#) i blodprøver. Mikrocytær [anemi](#) er ofte mer uttalt enn ved andre kroniske inflammatoriske sykdommer.

[Makrofag Aktiverings-Syndrom \(MAS\)](#)

Omtrent 10 % av barna med sJIA utvikler makrofagaktiveringssyndrom (MAS). Denne komplikasjonen ses også ved [juvenil SLE](#) og når sykdommene kompliseres av virusinfeksjon, spesielt Epstein-Barr virus (EBV). Vennligst [les om MAS i eget kapittel](#).

Differensialdiagnoser til sJIA: Ved sykdomsdebut er det vanskelig å stille en sikker diagnose, og det er viktig å utelukke andre mulige årsaker til symptomene. Spesielt må en utelukke [bakterie- eller virusinfeksjon](#), [malignitet \(leukemi\)](#) og [Kawasaki sykdom](#). Her er en huskeliste (Tilpasset etter [Giancane G et al, Rheum & Therapy 2016](#)):

- [Autoinflammatoriske sykdommer](#): TNFAIP3 mutasjon, PFAPA PFAPA (periodisk feber, aftøs stomatitt, faryngitt, adenitt) med flere.
- [Castleman sykdom](#)
- [DaDA2, polyarteritis nodosa](#)
- [Inflammatorisk tarmsykdom](#): Crohns sykdom
- [Infeksjoner](#): [Bakterier/sepsis](#). mykoplasma, bakteriell endokarditt, Tyfoid feber. Malaria. Leishmaniasis. Brucellose. [Virale infeksjoner](#)
- [Malign sykdom](#): [Leukemi](#). [Lymfom](#). Nevroblastom
- [MIS-C](#): Multiorgan inflammatorisk sykdom ved SARS-CoV-2. Se også differensialdiagnoser ved [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#) ([Hu Y, 2021](#))
- [Revmatisk feber](#)

- [Systemiske bindevevssykdommer: Juvenil SLE](#)
- [Systemisk vaskulitt: Kawasaki syndrom](#)

Behandling av SJIA: Behandlingen av sJIA har endret seg de siste årene. Tidligere var neste steg etter [NSAIDs](#) (som naproksen eller ibuprofen) å gi [glukokortikoider](#) (prednisolon) og [csDMARDs](#) (metotrek-sat). En mer effektiv strategi har vist seg å være [biologisk behandling](#) i form av IL-1 hemmeren anakinra eller canakinumab. Et annet alternativ er IL-6 hemmer (tocilizumab). Man forventer ofte rask (nesten umiddelbar) effekt av disse behandlingene. Ved mistanke om [MAS](#) (se ovenfor) suppleres med glukokortikoider i høye doser og andre anbefalte tiltak.

Bivirkninger: Behandling med IL-6-hemmere (tocilizumab) eller IL-1-hemmere (anakinra, canakinumab) kan i noen tilfeller føre til overfølsomhetsreaksjoner med nytt utslett, lungepåvirkning, eosinofili (økt antall eosinofile granulocytter), lymfopeni (lavt antall lymfocytter) og høyt ferritin i blodet ([Saper VJ, 2019](#)).

Sykdomsforløp og prognose: Sykdomsforløpet kan være monosyklisk (ett enkelt utbrudd) eller persisterende (vedvarende), og over 50 % av pasientene opplever persisterende sykdom. Artritt følger ofte feberepisodene, og langtidsprognosen er vanligvis god. I noen tilfeller går feberen tilbake, men artritten blir kronisk og kan føre til betydelige leddskader.

Klassifikasjonskriterier: Vennligst se nederst i dette kapittelet.

Oligoartikulær / pauciartikulær JIA

ICD-10; [M08.4](#)

Definisjon: Oligoartikulær JIA kjennetegnes ved at fire eller færre ledd er affisert i løpet av de første seks månedene av sykdommen ([Zaripova LN, 2021](#)). ILAR (International League of Associations for Rheumatology) definerer to undergrupper:

- **Ekstendert oligoartikulær JIA:** Flere ledd angripes etter seks måneder.
- **Persisterende oligoartikulær JIA:** Sykdommen begrenses til fire eller færre ledd.

Oligoartikulær/pauciartikulær JIA tilsvare i stor grad "tidlig debut [ANA-positiv JIA](#)" i henhold til Martini-klasifikasjonen fra 2019. Denne formen for artritt debuterer ikke hos voksne.

Genetikk: RF (revmatoid faktor)/CCP (anti-cyklisk citrullert peptid)-negativ oligoartikulær JIA er assosiert med HALDRB1:11:03/04 og DRB1:08:01 og genet DRB1:15:01 har en beskyttende effekt ([Hersh AO, 2015](#)).

Epidemiologi: Oligoartikulær JIA utgjør 50-80% av alle med JIA. De fleste er jenter. Jenter rammes oftere enn gutter. Sykdommen kan debutere i alle aldre, men er hyppigst ved 2-3 års alder og sjelden etter 10-årsalderen. Omtrent 50 % utvikler ekstendert sykdom. (se ovenfor).

Symptomer på Oligoartikulær artritt

- Sykdomsdebuten kan vise seg ved at barnet [halter](#) om morgenen.
- Smerter er mindre fremtredende, selv om ett kne, ankel eller annet ledd kan være hovent og noe varmt.
- [Artritt](#) i ett kne (30-50%) eller en ankel er vanligst. Asymmetrisk affeksjon er vanligst.
- Artritt i håndledd og ankler kombinert med høy senkningsreaksjon (SR) og CRP indikerer økt risiko for ekstendert sykdom ([Al-Matar MJ, Petty RE, 2002](#)).
- Hofteldd angripes sjelden (differensialdiagnose: [infeksjon](#)) og feber er uvanlig.

Klinisk undersøkelse ved Oligoartikulær artritt



Artritt i høyre kne ved oligoartikulær JIA. Små barn klager lite, men [halting](#) og stivhet, særlig om morgenen er typisk. Ved uttalte smerter i ledd og skjelett bør andre diagnoser mistankes, inklusiv infeksjon og malignitet. Illustrasjon: [Kim JG, 2010. CC BY-NC 3.0](#)

Undersøkelsen fokuserer på tegn til artritt i ett eller flere ledd, inkludert kjeveledd (gapeevne) og nakke (cervicalcolumna). Redusert bevegelighet i ledd kan påvises. Vurder også [vekstforstyrrelser](#) som benlengdeforskjell, skoliose og mikrognati. Regelmessige kontroller hos øyelege er viktig.

-Øyelege. [Uveitt/iridocyklitt](#) (regnbuehinnebetennelse) er ofte asymptomatisk, men rammer 20-25% av pasientene og kan være til stede fra debut. Øyelegekontroller er derfor nødvendige. ANA-positive tilfeller kontrolleres initialt hver fjerde måned, mens ANA-negative kontrolleres sjeldnere, ofte hver sjette måned. Øyelegekontroller bør fortsette gjennom hele oppveksten.

Mer om [anamnese og undersøkelser er beskrevet i et eget kapittel](#)

Laboratorieprøver: CRP, SR og trombocytter kan være moderat forhøyet. ANA foreligger hos ca. 80% og er assosiert med risiko for uveitt. [Spesifikke ANA-undergrupper](#) forventes ikke.

Bilddiagnostikk:

- [Ultral lydundersøkelser](#) er godt egnet for diagnostikk og kontroll i tillegg til klinisk vurdering.
- MR dersom behov for nærmere avklaring.
- Røntgen ved vurdering av [vekstforstyrrelser](#).

Differensialdiagnoser ved Oligoartikulær artritt

- Artrogryposis multiplex congenita (en gruppe medfødt genetiske tilstander med ledd kontraktur i to eller flere kroppsregioner ([Dahan-Oliel N, 2019](#)))
- Barnemishandling (ved mistanke om traumatiske leddskader)
- [Borreliose](#)
- [Hemofili](#) (blødning, hemartros)
- Idrettsskader
- [Infeksjoner](#): Tuberkulose, annen [septisk artritt, osteomyelitt](#)
- Juvenil artritt, andre typer
- [Leukemi](#) (ALL) eller annen [malign sykdom](#) (nevroblastom, [lymfom](#))
- [Osteoid osteom](#)
- [Osteonekrose](#), [steroid](#)-indusert
- [Pigmentert villonodulær synovitt](#)
- [Reaktiv artritt](#) etter streptokokk-infeksjon
- [Revmatisk feber](#)
- [Sigdcelle anemi](#)
- Skjørbuk (C-vitamin mangel)

- Toksisk synovitt
- [Tumor i skjelett](#) (leddnært: osteosarkom)

Behandling

Sykdomsaktivitet og behandlingsmål defineres før behandlingsstart. Barnet og foresatte informeres også om medikamentene, for eksempel ved hjelp av [pasientinformasjonsark](#).

- [Leddpunksjon / artrocentese og injeksjon av kortikosteroid](#) (Lederspan) har god effekt.
- [NSAIDs](#) forventes å ha supplerende effekt. Ved god behandlingseffekt kan begrenses til disse.
- [csDMARDs](#) som metotreksat eller andre sykdomsmodifiserende legemidler gis ofte dersom fem eller flere ledd angripes eller sykdommen ikke er tilstrekkelig behandlet med DMARDs og artrocentese.
- [Biologiske legemidler](#) brukes sjelden ved oligoartikulær sykdom, men kan suppleres ved et aggressivt forløp (oftest der mange ledd er angrepet i forløpet: ekstendert type) eller når [uveitt](#) foreligger (etanercept har ikke effekt på uveitt, adalimumab foretrekkes).
- [Prednisolon](#) og andre systemiske [kortikosteroider](#) er ikke en etablert del av behandlingen.

Prognose: Over 50% av tilfellene er selvbegrensede innen fem år ([Guzman J, 2015](#)). Ekstendert sykdom har generelt dårligere prognose enn persisterende type. [Veksthemming](#) forekommer. Blant barn med øyekomplikasjoner/uveitt kan ca 15% få varig redusert syn ([Consolaro A, 2015](#)).

Klassifikasjonskriterier: Vennligst se nederst i dette kapittelet.

Polyartikulær JIA

ICD-10: [M08.3 \(seronegativ\)](#)

Definisjon: Polyartikulær JIA kjennetegnes ved at fem eller flere ledd er affisert i løpet av de første seks månedene av sykdommen. Sykdommen deles inn i to undergrupper:

- **Seronegativ polyartikulær JIA:** Uten revmatoid faktor (RF) og [anti-CCP \(anti-cyklisk citrullert peptid\) antistoffer](#).
- **Seropositive polyartikulær JIA:** Med RF og/eller anti-CCP antistoffer. Denne typen ligner mest på [reumatoid artritt \(RA\)](#) hos voksne.



Polyartikulær JIA med affeksjon av små fingerledd. Dette er en potensielt alvorlig manifestasjon som bør behandles raskt. Illustrasjon: [Kim JG, 2010. CC BY-NC 3.0.](#)

Seronegativ polyartikulær JIA

Denne formen utgjør ca. 25% av JIA-tilfellene og debuterer oftest i alderen ved 2-5 år. [Revmafaktorer \(RF\) og CCP antistoffer](#) er fraværende, men [ANA](#) (antinukleære antistoffer) uten subgrupper påvises hos mange. Sykdommen har likhetstrekk med oligoartikulær artritt (se ovenfor), da jenter angripes hyppigst og det er høy forekomst av [uveitt/iridocyklitt](#). Artritten rammer imidlertid flere ledd, er ofte symmetrisk og kan ramme fingre og tær. ([Genetiske](#) studier (GWAS) har ikke påvist forskjeller i sykdomsdisposisjon mellom seronegativ polyartikulær JIA og oligoartikulær JIA, noe som styrker hypotesen om at de er to varianter av samme sykdom. Øyelegekontroller anbefales som ved oligoartikulær form.

Seropositiv polyartikulær JIA

Denne formen debuterer oftest etter ti års alder og er hyppigst hos jenter. En påviser RF og CCP-antistoffer i blodprøver, og sykdommen ligner på [revmatoid artritt](#) hos voksne. Små ledd i fingre og tær, håndledd, albuer, skuldre, nakke, kjeveledd, hofter, knær og ankler angripes, ofte symmetrisk. [Uveitt/iridocyklitt](#) opptrer ikke så ofte som ved oligoartikulær og seronegativ type, men regelmessig øyelegekontroll (hver sjettede måned) anbefales likevel. Sykdommen og forløpet er som ved [revmatoid artritt hos voksne](#), og en må forvente behov for langvarig medikamentell behandling.



Polyartikulær artritt. Uvanlig alvorlig forløp. Illustrasjon: [Barut K, 2017. CC BY2.5.](#)

Differensialdiagnoser:

- Barnemishandling (ved mistanke om traumatisk leddskade)
- [Borreli](#)
- [CRMO](#) (non-bakteriell multifokal osteomyelitt)
- Farber lipogranulomatose ([metabolsk lagringssykdom](#))
- [Hypermobilitetssyndrom](#)
- [Inflammatorisk tarmsykdom med artritt](#)
- [Revmatisk feber](#)
- [Sarkoidose/Blau syndrom](#)
- Skjorbuk (C-vitamin mangel)
- [Smertesyndromer](#)
- Systemiske bindevevssykdommer ([Juvenil SLE](#), [Sjögrens syndrom hos barn](#))

[Behandlingen](#) av både for seronegativ og seropositiv polyartikulær JIA inkluderer [NSAIDs](#), [kortisoninjeksjoner](#) (Lederspan) i affiserte ledd, [csDMARDs](#) (metotreksat) og ofte [biologiske legemidler](#).

[Prognosen](#) er vanskelig å forutsi. Høy sykdomsaktivitet de første to år etter debut, hyppige feberepisoder, mange affiserte ledd og anti-CCP-antistoff er risikofaktorer for et alvorlig forløp ([Prieur A-M, 2001](#)). Behandlingsresponsen er også avgjørende for prognosen.

Klassifikasjonskriterier: Vennligst se nederst i dette kapittelet.

Entesitt-Relatert Artritt (eRA)

ICD-10: [M08.1](#)

Definisjon: Entesitt-relatert artritt (ERA) kalles også juvenil [ankyloserende spondylitt](#) (Bekhterevs) og er en type juvenil idiopatisk artritt (JIA) som rammer senefester (enteser) og iliosakralledd. De fleste pasienter har [vevstypen HLA-B27](#).

Epidemiologi: eRA utgjør 10-20% av JIA-tilfellene og 60-80% av pasientene er gutter. De fleste er over 12 år ved debut, men tilstanden kan forekomme fra seks årsalderen.

Patogenese og genetik: Det er en sterk assosiasjon mellom eRA og den genetiske faktoren [HLA-B27](#). Risikoen for ERA er betydelig høyere dersom det er ankyloserende spondylitt i nær familie (foreldre, søsken). Noen pasienter har også [ulcerøs kolitt](#), [Crohns sykdom](#) eller psoriasis.

Symptomer på eRA

- [Artritt](#) omfatter vanligvis knær, ankler og hofter. Omtrent halvparten får artritt i fire eller færre ledd.
- [Daktylitt](#); Betennelse i fingre eller tær (“pøsefingre”/”pølsetær”).
- [Entesitt](#): Betennelse i senefester, oftest ved akillessenen på hælen, patellarsenen ved kneet og plantarfascien under foten.
- [Halting](#): Vanlig ved entesitt eller artritt.
- [Uveitt / iridocyklitt](#): Kan være asymptomatisk (uten symptomer), derfor anbefales øyelegeundersøkelse.
- [Inflammatorisk ryggsmerte](#): Kan indikere begynnende affeksjon i iliosakralledd og columna.
- [Iliosakralledd \(IS-ledd\)](#): Rammes ofte, men symptomer er vanskelige å påvise før i tenårene.
- [Columna](#): Affeksjon med syndesmofytter (beindannelser mellom ryggvirvlene) og ankylose (stivhet i rygg søylen) oppstår senere i forløpet og ses sjelden i barneårene.



Illustrasjon: Daktylitt og entesitt (hovne tær og Akillessene), samt eksem hos et barn med uddifferensiert spondyloartritt. Utslett er ikke typisk for entesitt-relatert JIA. [Burgos-Vargas R, 2012. CC BY 2.0.](#)

Bilediagnostikk: Inflammasjon i enteser og IS-ledd kan påvises tidligst med ultralyd (enteser) og MR

(enteser og IS-ledd). MR ikke skiller imidlertid ikke alltid godt mellom normale vekstprosesser og artritt i IS-ledd, så tidlige forandringer kan lett feiltolkes/overdiagnostiseres. Patologiske forandringer ses først på iliumsidene av IS-leddene. Typiske funn er ødem i leddnære skjelettområder og utvikling av usurer/erosjoner i leddflatene. Inflammatoriske forandringer i columna og ankylose i IS-ledd og columna kan utvikle seg senere i sykdomsforløpet. [Vennligst les mer om bildediagnostikk i eget kapittel](#)

Differensialdiagnoser:

- Barnemishandling (ved tegn på traumer)
- [CRMO](#) (kronisk residiverende multifokal osteomyelitt)
- [Inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\) med artritt](#)
- [Halting](#) av andre årsaker
- Overbelastning av patellarsener
- [Schlatters sykdom](#) (apofysitt og osteonekrose)

Behandling

- [NSAIDs](#): Ibuprofen eller naproxen brukes for symptomlindring.
- [Leddpunksjon](#) og [kortikosteroid-injeksjon](#) (Lederspan): Aktuelt ved perifer artritt.
- [csDMARDs](#) (metotreksat): Kan vurderes ved overveiende perifer artritt, men har ikke forventet effekt på det aksiale skjelettet (inkludert IS-ledd).
- [Biologiske legemidler](#) som adalimumab, etanercept eller infliximab forventes å ha god effekt også på columna og IS-ledd når det foreligger aktiv inflammasjon.
- [tsDMARDs](#) (JAK-hemmere) kan brukes hos barn etter to års alder dersom csDMARDs eller bDMARDs ikke kan brukes
- Fysioterapi: Viktig for å forbedre og opprettholde bevegelse, styrke og kroppsholdning.
- Annen [tverrfaglig behandling](#) kan være nødvendig, avhengig av pasientens individuelle behov.

Klassifikasjonskriterier: Vennligst se nederst i dette kapittelet.

Juvenil Psoriasisartritt (JPsA)

ICD-10: [M09.0](#); [L40.5](#) (psoriasis med artropati)

[Psoriasisartritt](#) hos barn er en utfordrende diagnose som kan overlappe med andre former for juvenil idiopatisk artritt (JIA). Relativt spesifikke symptomer inkluderer [psoriasiseksantem](#), negleforandringer (pitting) og daktylitt.

Noen pasienter har entesopati, men det er da en uklar grense mot entesitt-relatert JIA. Artritten kan være asymmetrisk og assosiert med ANA-positive tester i blodet, noe som er felles med oligoartikulær JIA (se ovenfor). Dersom revmatoid faktor ([RF](#)) og [CCP-antistoffer](#) er tilstede, er sykdommen forenelig med seropositiv polyartritt. [Psoriasisartritt hos voksne](#) er beskrevet i eget kapittel.

Klassifikasjonskriterier: Vennligst se nederst i dette kapittelet.



Psoriasis (utbredt, kløende plakk-psoriasis) hos et 14 år gammelt barn før behandling. Illustrasjon: [Smith RL, 2016. CC BY-NC-ND 4.0.](#)

Udifferensiert juvenil artritt

ICD-10: [M08.9](#)

I den tidlige sykdomsfasen kan det være vanskelig å klassifisere JIA hos mange barn, men etter hvert som sykdommen utvikler seg, vil de fleste kunne plasseres i en spesifikk undergruppe. Når JIA er påvist, men tilstanden ikke passer inn i noen av de definerte subgruppene på grunn overlappende symptomer og funn, kan sykdommen klassifiseres som udifferensiert JIA. Dette tilsvarer de udifferensierte former for revmatisk sykdommer blant voksne.

Håndteringen av udifferensiert JIA krever en individuell tilpasset tilnærming. Behandling og oppfølging rettes mot den JIA-undergruppen som best samsvarer med de viktigste symptomene og undersøkelsesfunnene.

Klassifikasjonskriterier for udifferensiert JIA er beskrevet nederst i dette kapittelet.

ILAR-klassifisering av JIA

Systemisk JIA

Artritt i minst ett ledd og forutgående feber dokumenterbart i minst tre dager over minst to ukers varighet.

I tillegg skal minst ett av følgende være assosiert:

- Flyktig utslett
- Generalisert lymfadenopati
- Hepato/splenomegali
- Serositt
- Eksklusjon ABCD: se nedenfor

Oligoartikulær

Persisterende eller ekstendert oligoartritt:

- Artritt i 1-4 ledd de første 6 måneder av sykdomsforløpet
 - Persisterende: Inntil 4 affiserte ledd gjennom hele sykdomsforløpet
 - Ekstendert: Mer enn 4 ledd etter 6 måneders forløp
- Eksklusjon: ABCDE (se nedenfor)

Polyartikulære former

-RF-negativ polyartritt

- RF-
- Artritt i 5 eller flere ledd i løpet av de første 6 måneders sykdomsforløp
- Eksklusjon ABCDE (se nedenfor)

-RF positiv polyartritt

- RF+
- Artritt i 5 eller flere ledd i løpet av sykdommens 6 første måneder
- Eksklusjon ABCE (se nedenfor)

Juvenil Psoriasis-artritt

Artritt + psoriasis eller artritt og minst to av følgende assosierte funn:

1. Daktylitt

2. Negle-pitting
 3. Onycholyse
 4. og/eller psoriasis hos første-grads slektning (foreldre, søsken)
- Eksklusjon BCDE (se nedenfor)

Entesitt-relatert artritt

Artritt og/eller entesitt med minst to av følgende

1. Påvist eller anamnese på smerter i iliosakralledd med- eller uten inflammatorisk ryggsmerte
2. HLA-B27+
3. Sykdomsdebut med artritt hos en over 6 år gammel gutt
4. Akutt (symptomatisk) anterior uveitt
5. Sykehistorie blant første grads slekt (foreldre, søsken) på følgende:
 - Bekhterevs/ankyloserende spondylitt
 - Entesitt-relatert artritt
 - Sakroiliitt med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns)
 - Reiters syndrom
 - Akutt uveitt
6. Eksklusjon: ADE (se nedenfor)

Udifferensiert JIA

Artritt som ikke fyller noen av de ovenfor nevnte kriterier eller som samtidig fyller to eller flere av kriteriene

Eksklusjoner (gjelder alle ILAR-kriteriene ovenfor)

- A. Psoriasis eller sykehistorie på psoriasis hos pasienter eller deres første grads slektninger.
 - B. Artritt blant HLA-B27 positive gutter med debut etter 6 års alder
 - C. Bekhterevs / Ankyloserende spondylitt, entesitt-relatert artritt, sakroiliitt med IBD, Reiters syndrom, akutt anterior uveitt eller en sykehistorie på disse blant første gards slektninger
 - D. Forekomst av IgM revmatoid faktor (RF) ved minst to anledninger med minst tre måneders avstand E.
- Påvist systemisk JIA

Foreslått ny JIA- Klassifisering av 2019

([Martini A, J Rheum 2019](#))

[A. Systemisk JIA](#)

Feber av ukjent årsak (utelukke infeksjoner, neoplasmer, autoimmune eller autoinflammatoriske sykdommer). Feberen skal dokumentert opptre minst en gang daglig $\geq 39^{\circ}\text{C}$ og falle til $\leq 37^{\circ}\text{C}$ mellom toppene og feberen skal opptre på minst tre påfølgende dager i løpet av en to ukers periode.

I tillegg kreves enten to major kriterier eller ett major og to minor-kriterier.

Major kriterier

- (1) Flyktig (nonfiksert) erythematøst utslett
- (2) Artritt

Minor kriterier

1. Generalisert forstørrede lymfeknuter og/eller hepatomegali og/eller splenomegali
2. Serositt
3. Artralgi (ikke artritt) over minst to uker
4. Leukocytose ($\geq 15,000/\text{mm}^3$) med neutrofil

[B. RF \(Revmafaktorer\) -positive JIA.](#)

Denne formen ligner mest på [revmatoid artritt \(RA\)](#) hos voksne. De fleste barn som angripes er jenter som nærmer seg voksen alder.

Foreslåtte klassifikasjonskriterier ([Martini A, J Rheum 2019](#)):

1. Artritt i ≥ 6 uker og
2. Assosiert med to positive tester for RF som tas med minst tre måneders mellomrom eller minst en positiv antistoff-test for cyklisk citrullinert peptid (CCP)

[C. Entesitt/spondyliitt \(SpA\) -relatert JIA.](#)

Artritten kan også være assosiert med økt risiko for rygg-afleksjon (sakroiliitt), betennelse i

senefester (entesitt) og vevstypen HLA-B27 (entesitt relatert JIA). Hos noen er sykdommen assosiert med psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom.

Foreslåtte klassifikasjonskriterier ([Martini A, J Rheum 2019](#)):

1. Perifer artritt ≥ 6 uker og entesitt eller
2. Artritt ≥ 6 uker eller entesitt pluss ≥ 3 måneder med inflammatorisk ryggmerter og sakroiliitt ved bildediagnostikk eller
3. Artritt ≥ 6 uker eller entesitt pluss minst to av følgende
 - 1) Smerter i iliosakralledd
 - [2\) Inflammatorisk ryggsmerte](#) (jfr. definisjon av [Sieper J et al, 2009](#))
 - 3) HLA-B27
 - 4) Akutt (symptomatisk) anterior uveitt
 - 5) SpA blant førstegradsslektning (foreldre, søsken, barn)

[D. Early-onset ANA-positiv JIA.](#)

1. Artritt ≥ 6 uker og
 2. Early-onset (≤ 6 år), og
 3. To positive ANA tester med titer $\geq 1/160$ (ved Immunfluorescens) tatt med minst tre måneders avstand.
- Eksklusjon av systemisk JIA, RF-positiv JIA og entesitt/SpA relatert JIA

[E. Annen JIA](#)

1. Artritt ≥ 6 uker
2. Fyller ikke kriteriene A-D ovenfor

E. Uklassifisert JIA

1. Artritt \geq 6 uker
2. Oppfyller flere av av klassifikasjonene A-D

Litteratur

- [Thatayatikom A, 2023](#)
- [Garner AJ, 2021](#)
- [Ringold S, 2019 \(behandling\)](#)
- [Ravelli A, Lancet 2007](#)
- [Prakke B, Lancet 2011](#)
- [Nigrovic PA, 2018](#)
- [Baruk K, 2018](#)
- [Stoll ML, 2014 \(behandling\)](#)
- [Martini A, 2019 \(ny klassifisering\)](#)

123.

JUVENIL MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (JMCTD). REV 021, REV 054

Øyvind Palm

Kjennetegn på MCTD

Raynauds fenomen, hovne (“puffy”) fingre er tidlige symptomer.

Overlappende symptomer med andre bindevevssykdommer som eksantem (SLE), sklerodaktyli (systemisk sklerose) og lavgradig myositt med eksantem (juvenil dermatomyositt)

ANA er oftest positiv, og sub-gruppen RNP er obligatorisk.

[Læringsmål REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder systemisk lupus (SLE).

[Læringsmål REV 054](#). Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

Diagnosekoder ICD-10: [M35.1](#)

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive legemidler](#)

Definisjon

Dersom [Mixed Connective Tissue Disease \(MCTD\)](#) er en variant av Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) som debuterer før 18 års alder. Denne tidlige sykdomstarten kan medføre et annet sykdomsforløp enn hos voksne. Alle pasienter med JMCTD har anti-RNP (ribonukleoprotein) [antistoffer](#) ([Badu ED, 2023](#)).

Forekomst

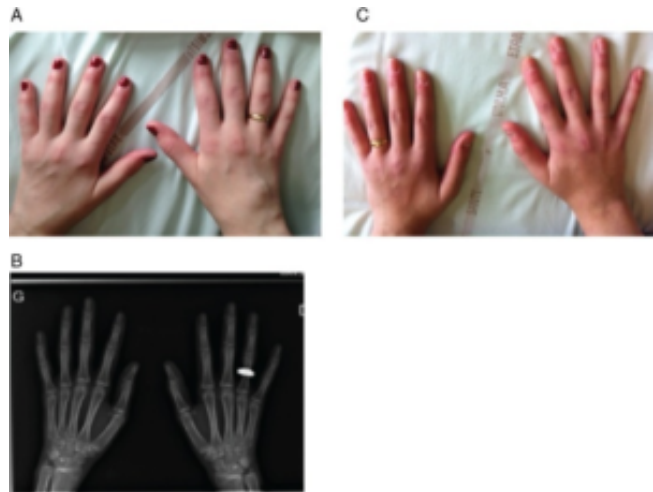
JMCTD er en sjelden tilstand, med en årlig insidens på 0,8-5 tilfeller per million barn ([Pelkonen PM, 1994](#)). Juvenil debut observeres hos 7-23 % av alle med MCTD ([Kotajima L, 1996](#); [Burdt MA, 1999](#)).

Symptomer

De første sykdomstrekk ved JMCTD er vanligvis [Raynauds fenomen](#) og hovne (puffy») hender. Ved høy inflammatorisk aktivitet kan allmenntilstanden være påvirket med [feber](#), [utmattelse](#) og [hovne lymfeknuter](#).

En omfattende litteraturgjennomgang viste følgende fordeling av symptomene ([Terminello A, 2024](#)):

- [Raynauds fenomen](#) (69.7%)
- [Artritt](#) (60.9%)
- Muskelpåvirkning (53.5%)
- Hudmanifestasjoner (39.5%)
- “Puffy fingers/ hands” (29.3%)
- [Artralgi](#) (25.6%), feber (22.3%)
- Lungemanifestasjon (14.4%)
- Sklerodaktyli (13.5%)
- [Lymfadenopati](#) (10.7%)
- Serositt (10.2%)
- Øsofagusmanifestasjon (6.9%),
- Nervesystemmanifestasjon (6.9%)
- Tørre øyne (3.7%)
- Tørr munn (3.7%)
- Hepatosplenomegali (2.8%)
- Kardial manifestasjon (2.8%)
- Hepatitt (2.3%)



Juvenil MCTD med “puffy fingers” før og etter behandling med tocilizumab. [Natalia Cabrera, RMD Open, 2016. CC BY-NC 4.0 DEED.](#)

- Parotitt (betennelse i spyttkjertler) (2.3%)
- Hashimotos thyreoiditt (0.9%)
- Øyemanifestasjon (0.9%)

Undergrupper av JMCTD

Man kan dele symptomene inn i tre hovedgrupper:

1. [SLE-lignende](#) type. Dette er den vanligste formen ved debut og kjennetegnes ved [artritt](#), ansikts-erythem og feber. Blodprøver viser ofte [leukopeni](#) og/eller [trombocytopeni](#)
2. [Systemisk sklerose-lignende](#) type kjennetegnes ved sklerose / fibrose i hud. I forløpet utvikler ca. 1/3 lungefibrose, noe som er uvanlig ved SLE-lignende type. Forekomst av pulmonal hypertensjon er noe økt i denne gruppen, men antakelig ikke høyere enn 3-4% ([Gunnarsson R 2013](#)).
3. [Polymyositt/dermatomyositt-lignende](#) type er den mest sjeldne formen. Typisk er myositt, artritt og serositt ([pleuritt](#) og [perikarditt](#))

I sykdomsforløpet endrer symptomene av de tre hovedgruppene seg noe. SLE- og myositt lignende typer får mindre fremtrede symptomer, mens systemisk sklerose-typen har progredierende symptomer.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) bør dekke de mest aktuelle symptomer (se ovenfor). Spør spesielt etter tegn på [Raynauds fenomen](#), [hudforandringer](#), [lungetegn](#) og tegn til redusert muskelstyrke.

[Klinisk undersøkelse](#): Vurder hjerte, lunger, blodtrykk, hår, hud, ledd og muskulatur.

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, elektrolytter, IgG, glukose, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, CK, albumin, samt [antistoff](#) (se mer nedenfor) ANA, anti-DNA, komplement C3, C4 og urin stiks.

- Høy CRP ses ved serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#)), uttalt artritt og kompliserende infeksjoner.
- [Cytopenier](#) påvises ofte ved SLE-lignende type. Mild [leukopeni](#) (og lymfopeni) er vanligst.
- Forhøyet CK indikerer myositt.
- [Urin-undersøkelser](#) er viktige for å utelukke tegn på aktiv [nefritt](#), men dette er sjelden. Urinen undersøkes for proteiner, erytrocytter og ved utslag gjøres mikroskopi (sylindre) og protein/kreatinin ratio estimeres.

Immunologiske undersøkelser. [ANA](#) forventes å være positiv hos nesten alle og anti-RNP subgruppen er obligatorisk (pr. definisjon). [Antifosfolipid antistoffer](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin og beta-2 glykoprotein antistoff) forekommer hos enkelte og disponerer da for [tromboembolier](#) / [antifosfolipid syndrom](#).

Bilediagnostikk

- [Ultralyd](#) eller MR av ledd kan gjøres for å verifisere artritt eller annen synovitt.
- [CT av lunger](#) bør gjøres for å vurdere om lungemanifestasjoner foreligger.
- [EKG](#) kan utelukke tegn til arytmi.
- Ved systemisk sklerose-form er [ekkokardiografi](#) aktuelt for å utelukke (sjeldne) tegn til [pulmonal hypertensjon \(PAH\)](#).

Komorbiditet

Det er økt forekomst av andre [autoimmune](#) sykdommer som: [hypothyreose](#) (Hashimoto), autoimmun hepatitt, autoimmun pankreatitt og [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLAH\)](#) ([Parvaneh JC, 2019](#)). Kronisk sykdom øker forekomsten av [psykiatriske tilstander](#), inklusiv alvorlig depresjon, psykose.

Klassifikasjonskriterier

Det finnes ikke separate kriterier for juvenil MCTD. Man bruker kriteriene for [MCTD](#) som for voksne (Kasukawa-kriteriene, Alarcon-Segovia er mest brukt)

Retningslinjer

[Nasjonale anbefalinger \(NAKBUR\)](#)

Behandling

Behandlingen er tverrfaglig og involverer leger fra ulike spesialiteter, [fysio- og ergoterapeuter](#).

- [NSAIDs](#). Brukes mot smerter, spesielt leddsmerter.
- [Kortikosteroider](#) (Prednisolon) brukes ved behov i korte perioder ved myositt, alvorlig serositt eller uttalt artritt.
- [csDMARDs](#). Hydroksyklorokin (Plaquenil) kan muligens beskytte mot komplikasjoner, men god dokumentasjon mangler. Metotreksat er mest brukt mot artritt eller myositt. Azathioprin (Imurel) virker mot cytopenier, serositt, vaskulitt og interstitiell lungesykdom. Mykofenolat kan brukes ved interstitiell lungesykdom.
- [Biologiske legemidler](#) er sjelden indisert.

Prognose

Systemisk sklerose-lignende type har generelt dårligere prognose enn SLE- og myositt-formene. Likevel er

dødeligheten samlet sett ikke funnet å være signifikant økt sammenlignet med normalbefolkningen. En norsk studie fant en mortalitetsrate på 5,1% over en periode på 16,8 år (3 per 1000 pasienter) ([Hetlevik SO, 2017](#)).

Litteratur

[Terminello A, 2024](#)

[Hetlevik SO, 2017](#)

[Tarvin SE, 2018](#)

124.

JUVENILT SJØGRENS SYNDROM (REV 054)

Øyvind Palm

[REV 054](#) Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulik alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

ICD-10. [M35.0 \(Sjøgrens\)](#)

Definisjon

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen basert på

- Hovne spyttkjertler, parotitt
- Purpura
- Artritt
- Utmattelse/fatigue
- Daglig tørr i øyne og/eller øyne (uvanlig blant barn)
- Schirmer \leq 5mm på minst ett øye
- Øyelege-funn ved fargeskår
- Leppebiopsi med

Sjøgrens syndrom er ganske lik den tilsvarende sykdommen blant voksne (se: [Sjøgrens syndrom](#)), men færre har tørrettsymptomer (sicca). Det er i begge tilfeller en [autoimmun systemisk bindevevssykdom](#) der lymfocytter infiltrerer eksokrine kjertler, noe som fører til typiske symptomer med hovne kjertler og etter hvert redusert funksjon, som tørrhet i øyne, munn og andre slimhinner. Antistoffene [SSA](#) (anti-Sjögren's syndrome-related antigen A) og/eller [SSB](#) (anti-Sjögren's syndrome-related antigen B) er tydelig forhøyet i blodprøver hos nesten alle. Diagnosen kan imidlertid stilles selv om det ikke foreligger subjektive symptomer på tørre slimhinner, noe som ofte er tilfellet hos barn. ([Ramos-Calsals M, 2021](#)).

Epidemiologi

De fleste er jenter i 10-års alder, men debut ned i 2-års alder er sett ([DeOliveira MA, 2011](#)).

Symptomer og undersøkelsesfunn

- **Parotitt.** Parotis-kjertelen er det organet som oftest fremviser symptomer hos barn med Sjøgrens syndrom. Hele 65-75% får hovne parotisglandler, selv om de færreste er plaget med tørr munn ([Mizyuno Y, 1989](#)). Biopsi-studier kan tyde på at parotis angripes tidligere enn små spyttkjertler i leppene hos barn ([McGiuric WF, 2002](#)).
- **Artralgi** er vanligere enn artritt. Uansett forventes ikke spesielt aggressiv leddsykdom.
- **Myositt** er ikke en del av juvenil Sjøgrens, i motsetning til hos voksne der en liten gruppe har lavgradig myositt assosiert med Sjøgrens.
- **Hud-manifestasjoner** i form av palpabel purpura/ petekkier er vanlig. Symmetrisk fordeling på begge underekstremiteter ses, slik som ved [Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt](#). Det histologiske bildet med [leukocytoklastisk vaskulitt](#) med IgA nedslag er også likt. Sjeldnere ses granuloma annulare og [erythema nodosum](#).
- **Lymfeknuter** er ofte hovne, tydeligst på halsen.
- **Hematologisk** ses ofte mild [anemi](#). Pancytopeni er uvanlig. ([Akiyama M, 2005](#)). **Lymfom** er uvanlig ved juvenilt Sjøgrens syndrom, men økt forekomst ses senere i livet. Pasienter med høye [SSA/B antistoff](#), høy IgG, [leukocytose](#) og lave C3 og C4 komplementfaktorer har høyest risiko.
- **Pulmonale funn;** Diffus interstitiell lymfocytose ses, som også hos voksne ([Vermylen C, 1985](#)). Differensialdiagnostisk er det viktig å utelukke [HIV infeksjon](#) i utsatte grupper.
- **Renalt** forekommer renal tubulær acidose (nyretubuliernes evne til å skille ut syre er svekket) ([Pessler E, 2006](#)).

fokusskår ≥ 1

- Nevropati
- Pulmonale symptomer eller funn
- Non-Hodgkins lymfom
- SSA / SSB antistoff (titer)
- IgG økt, lymfopeni, C3 og/ eller C4 lave
- Ultralyd av parotiskjertler med typiske funn

Hensikten med konsultasjonen

Ved klinisk undersøkelse vurderes gl.parotis, submandibularis og andre halsglandler, hud, ledd og lunger. Inspeksjon av øyne og munn.

- [Nevrologisk](#) er sensorisk nevropati rapportert. CNS-manifestasjoner er svært uvanlige ([Kumon K, 2000](#)).

Laboratorieprøver. SR er ofte forhøyet, noe som kan skyldes høy polyklonal IgG. IgG-subklasser med IgG4, blodsukker og infeksjonsutredning av differensialdiagnostiske grunner. CRP forventes å være normal. Immunologisk har mer enn 80% utslag i [SSA \(Ro\)](#) eller [SSB \(La\) antistoff](#). Revmafaktorer (RF) er ofte positiv, men uten at [anti-CCP antistoff](#) foreligger.

Schirmers test indikerer redusert ekskresjon av tårevæske hos ca. to av tre med juvenil Sjøgrens syndrom, sjeldnere i tidlig sykdomsfase.

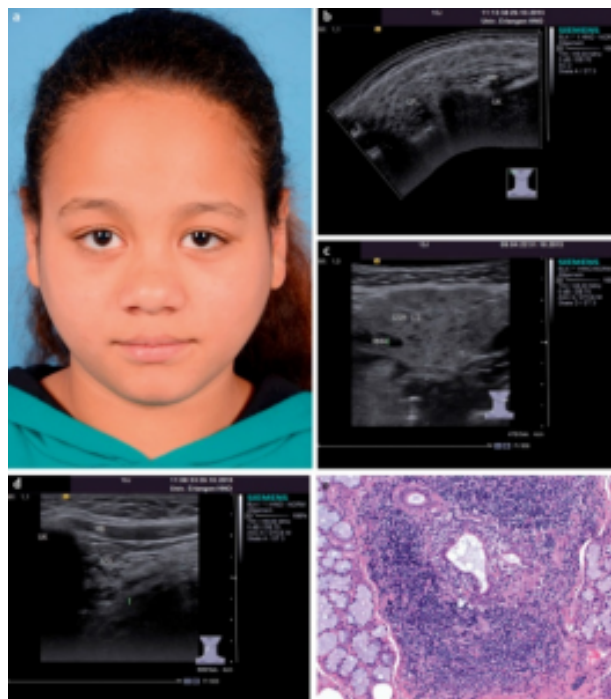
Sialometri som mål for spyttproduksjon (saliva) er vanligvis ikke gjennomførbar hos barn, og en forventer heller ikke spesifikke funn.

Ultralyd av spyttkjertler kan vise multiple hypoekko-gene områder. Disse er ikke helt spesifikke og ses også ved residiverende idiopatisk parotitt hos barn. Undersøkelsen kan også avdekke lymfom-suspekterte tumorer som eventuelt utredes videre med MR og biopsi.

Biopsi er ikke alltid nødvendig, men histologisk fokusskår ≥ 1 styrker diagnosen. Det er enklest å ta biopsi fra små spyttkjertler i underleppen. Likevel, komplikasjoner må en regne med, slik en har registrert blant voksne: En italiensk studie fant at 10 av 50 pasienter (20%) som fikk gjort spyttkjertelbiopsi fra underleppen hadde lokalt ubehag etter inngrepet. Tre av dem (6%) rapporterte sensorisk defekt på biopsistedet i opp til noen få ukers varighet. Tre (6%) følte såpass smerte at de brukte [analgetika](#), mens en hadde forbigående brennende følelse i et par dager. Tre pasienter (6%) hadde et hematom i leppen og hos to forelå tegn til mild inflammasjon på biopsistedet ([Varoni EM, 2020](#)). Biopsi fra gl. parotis er et alternativ, men krever god kirurgisk kompetanse, spesielt fordi en ikke må skade facialis-nerven.

Diagnosen

Juvenil Sjøgrens syndrom bør mistenkes ved residiverende hovne parotiskjertler, spesielt hos unge jenter. Diagnosen er sikker dersom det også er purpura og påvisning av SSA- og/eller SSB-antistoffer. Tørrettsplager (sicca-symptomer) utvikler seg ofte senere i forløpet, men redusert tåreproduksjon (Schirmers test) er ikke uvanlig. Biopsi av spyttkjertler, fortrinnsvis fra underleppen, gjøres dersom diagnosen ellers er



10 år gammel jente med juvenil Sjøgrens syndrom. Hovne parotis-kjertler bilateralt som eneste kliniske symptom. Ultralyd (sort-hvitt) viser typiske sky-lignende hypo-ekkoiske områder i store spyttkjertler. Histologi med tette lymfocytt-infiltrater forenelig med Sjøgrens syndrom. Illustrasjon: [Iro H, Zenk J – GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery \(2014\), reproduced with the kind permission of Prof. Agaimy, Department of Pathology, and Erlangen, Germany. CC BY-NC-ND 3.0](#)

usikker. Klassifikasjonskriteriene for voksne egner seg ikke for tidlig diagnose i barnealder. Vennligst se også i kapittelet om [Sjøgrens syndrom blant voksne](#).

Differensialdiagnoser

Parotissevelse

- -Residiverende parotitt (juvenil parotitt). Viktig å skille fra Sjøgrens-relatert parotissevelse. Gir ikke-purulent uni- eller bilateral parotitt hos barn, hyppigst hos gutter i alderen 3-7 år. Ultralyd viser multiple hypoekogene områder i begge tilstander ([Tomar RPS, 2012](#)).
- - Spiseforstyrrelser/bulimi
- -Lymfom
- -[IGG4 relatert sykdom](#)
- -Infeksiøs parotitt
 - Bakteriell: streptokokker og stafylokokker
 - Viral: paramyxovirus (kusma), Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, influensa- og parainfluenza og parvovirus.
- -Diffuse infiltrativ lymfocytose syndrom ved [HIV infeksjon](#)

Sicca-symptomer

- -[Diabetes](#)
- -[Ektodermal dysplasi](#)
- -[Sarkoidose](#)
- -Sekundært til [systemisk sklerose](#) og andre [autoimmune sykdommer](#).

Behandling

Det finnes ingen standardbehandling for juvenilt Sjøgrens syndrom. Behandlingen baseres på erfarne legers observasjoner og retningslinjer for voksne med Sjøgrens syndrom ([Doolan G, 2021](#)).

- Medikamenter til systemisk behandling har ikke vist effekt mot utmattelse og sicca-symptomer hos voksne. Kunstig tårevæske anbefales ved tørre øyne. God munnhygiene, eventuelt sukkerfrie tyggegummier eller pastiller, kan lindre tørr munn.
- [Paracetamol](#) eller [NSAIDs](#) mot leddsmerter ved behov.
- [Kortikosteroider](#) brukes vanligvis ikke, unntatt ved betydelig vaskulitt i huden eller CNS-manifestasjoner.
- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) kan redusere artralgi og lavgradig artritt, men effekt på hovne parotiskjertler, sicca-fenomener eller utmattelse er ikke godt dokumentert. Bivirkninger inkluderer hyperpigmentering i huden og øyekomplikasjoner.

- [Metotreksat](#) brukes mot artritt.
- [Immunglobuliner](#) intravenøst brukes ved behov mot cerebrale manifestasjoner.
- [Rituximab](#) brukes mot nevrologiske komplikasjoner og ved MALT-[lymfom](#).

Prognose

De fleste med juvenil Sjøgrens syndrom utvikler tørrhetsplager senere i forløpet, slik som blant voksne med Sjøgrens. Tilsvarende, må en regne med en økt risiko for utvikling av non-Hodgkin lymfom ([Collado P, 2018](#)).

Oppfølging

Pasienter med økt risiko for [lymfom](#) bør følges opp regelmessig, hver 6-12 måned, hos fastlege eller spesialist. Aktuelle undersøkelser kan omfatte anamnese på B-symptomer (nattesvette, [feber](#), nedsatt appetitt, vekttap), palpasjon av glandula parotis- og submandibularis, [lymfeknuter](#) på hals og i aksiller, lever og milt, auskultasjon av lunger, vurdering av ledd, blodprøvekontroller (SR, Hb, trombocytter, leukocytter med differensialtelling, ASAT, ALAT, CK, IgG, C3, C4). Urin stiks.

Litteratur

[Ramos-Calsals M, 2021](#)

[Doolan G, 2021](#) (behandling)

[DeOliveira MA, 2011](#)

[Singer NG, 2008](#)

125.

JUVENIL SYSTEMISK SKLEROSE, JSSC, SKLERODERMI HOS BARN, LINEÆR SKLERODERMI, MORFEA (REV 053, REV 054)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 053](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere og behandle barn og unge med revmatisk sykdom i samarbeid med relevant spesialist.

[REV 054](#) Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

Diagnosekoder: ICD-10: [M34.8](#) Systemisk sklerose (andre former), [L94.1](#) (lineær sklerodermi), [L94.0](#) Lokalisert sklerodermi

Definisjon

Juvenil systemisk sklerose er den tredje vanligste revmatiske sykdommen i barnealder etter [juvenil artritt](#) og [juvenil systemisk lupus](#). Den kan deles inn i to hovedgrupper ([Foeldvari I, 2018](#)):

1. *Systemisk* sklerose Den mest alvorlige formen, som kan deles videre inn i diffus kutan form, begrenset kutan form og overlapp mellom disse.
2. *Lokalisert* sklerodermi/morfea: Den vanligste formen.

Tidlig diagnostisering og behandling er viktig for en god prognose, og det er aktuelt å samarbeide med ulike

pediatriske subspesialiteter og hudleger i oppfølgingen av pasientene. Lokalisert sklerodermi/morfea følges vanligvis opp av hudleger ([Zulian F, 2018](#)).

1. Juvenil systemisk sklerose: En multiorgansykdom

Juvenil *systemisk* sklerose er en multiorgan sykdom hos barn som medfører hard og stram hud, i tillegg til at andre organer kan angripes. Sykdommen skiller seg likevel fra [systemisk sklerose hos voksne](#) ved at indre organer angripes noe sjeldnere (se tabell nedenfor). Derimot kan forekomsten av samtidig [artritt](#) og myositt/[dermatomyositt](#) være noe vanligere ([Stevens AM, 2019](#)). Det anbefales at pasientene henvises avdeling med spesialkompetanse innen pediatrik revmatologi ([Foeldevari I, 2021](#)).

Epidemiologi

Årlig insidens er i Storbritannia funnet å være 0,27-0,50 per million barn under 16 år ([Herric AI, 2010](#); [Pelkonen PM, 1994](#)) og med en prevalens på 3 per. million ([Beukelmann T, 2018](#)). Sykdommen utgjør ca. 3% av systemisk sklerose når man også regner med den adulte formen. Jenter og gutter angripes like ofte før 8 års alder, deretter debuterer sykdommen tre ganger oftere blant jenter. Familiær forekomst er veldig sjelden ([Mayes MD, 2003](#)).

Symptomer

Sykdommen begynner aldri akutt, men utvikler seg over uker til måneder. Isolert Raynauds fenomen er typisk første symptom, etterfulgt av ødematøse fingre. Måneder til år senere kan pasientene oppleve stram hud, særlig på fingre og i ansiktet, teleangiaktasier og symptomer relatert til andre organmanifestasjoner ([Stevens AM, 2019](#)).

Hud: Vanligste debutsymptom er [Raynauds fenomen](#). Flere måneder senere ses hudforandringer som kan omfatte:

- Hovne («puffy») fingre
- Hoven og stram hud særlig på fingre (sklerodaktyli) og i ansikt.
- [Kalsinose](#) ses hos 20-25%, oftest over albuer, MCP-ledd og knær.
- Teleangiaktasier er sjeldnere.
- Ulcerasjoner, oftest på fingre.
- I ansiktet kan glatt, litt hoven og uttrykksløs hud være symptomer som leder en mot diagnosen ([Zulian F, 2018](#)).



Juvenil systemisk sklerose med mindre enn to års varighet. Glinsende, glatt hud med litt depigmentering over leddene. [Russo RA, Katsicas MM – Pediatric rheumatology online journal \(2007\). CC BY-2.0 DEED](#)

[Leddsmerter og artritt](#) er ikke uvanlig og kan ses i tidlig sykdomsfase hos en av tre pasienter ([Martini G, 2006](#)).

[Myositt](#) er også vanligere enn blant voksne. Til sammen angripes 30% av barna av artritt og/eller myositt som kan forutgå sklerodermasymptomene ([Scalapino K, 2006](#)).

[Gastrointestinale symptomer](#) Øsofagusdysfunksjon kan påvises hos en av tre, men mange er asymptomatiske. Malabsorpsjon, diare og alvorlig [vekttap](#) kan ses ved langvarig sykdomsforløp ([Martini G, 2006](#)).

[Kardiale symptomer](#): Fibrose kan medføre arytmier, og [perikardvæske](#) og kardial svikt forekommer også. Kardiale manifestasjoner kan påvises initialt hos 8,4 %, og senere i forløpet hos 24 %. Alvorlig kardial sykdom er ansvarlig for noen fatale forløp ([Martini G, 2009](#)).

[Pulmonalt](#) kan tørrhoste og belastningsdyspne indikere lungemanifestasjon. [Pulmonal hypertensjon](#) er en sjelden komplikasjon i barnealder ([Martini G, 2006](#)).

[Nyreaffeksjon](#) oppstår hos færre enn 5%, og da oftest som asymptomatisk proteinuri eller økt serumkreatinin som tegn på nyresvikt. Renal krise er uvanlig, men pasienter med [anti-RNA polymerase III antistoffer](#) og/eller topoisomerase I / Scl-70, samt de som får [kortikosteroider](#) er utsatt og må følges tett med blodtrykkskontroller og nyrefunksjon ([Martini G, 2006](#)).

Tabell. Kliniske forskjeller mellom juvenil og voksen/adult debut av systemisk sklerose ([Stevens AM, 2019](#))

	Juvenil systemisk sklerose
	% (kumulativt i hele forløpet)
Hud	66–86
Sklerodaktyli	46–84
Induration i hud	64–86
Perifert vaskulært	84–100
Raynauds fenomen	84–100
Digitale ulcera	29–50
Lunger	36–55
Pulmonal arteriell hypertensjon	2–13
Pulmonal fibrose	9–26
Kardiovaskulært	5–18
Hypertensjon	3–8
Kardial patologi	2–17
Muskelskjelett	31–42
Muskel svakhet	20–32
Artritt	10–35
Leddkontrakturer	30–45
Tendon friction rubs	8–11
Gastrointestinalt	42–74
Øsofagus	24–60
Mage	16–30
Ileum-kolon	10–15
Nyrer	3–5
Proteinuri	3–5
Renal krise	0–4

Undersøkelser ved juvenil systemisk sklerose

Anamnesen. En bør kartlegge tegn til [Raynauds fenomen](#) (med ev. tid for debut), hovne fingre, sår på fingerpulpa, stramhet i huden på hender, ansikt og ellers på kroppen, samt [svelgevansker](#), [magesyre-oppstøt/refluks](#), [fordøyelsesbesvær](#), [vekttap](#) og tegn til [dyspne](#) eller tegn til [perifere ødemer](#). Spør også om tørrhet-splager fra øye eller munn ([sekundært Sjögrens syndrom](#)). Følelse av hovne fingre og stramhet i ansikt er vanlige symptomer etter hvert.

Klinisk undersøkelse kartlegger aktuelle symptomer og mulige manifestasjoner i hud på fingre, tær, ansikt og truncus, samt indre organer. “Rodnan skin score” (se [systemisk sklerose hos voksne](#)) kan brukes til å estimere utbredelsen og omfanget av manifestasjonene.

-Initialt gjøres også en generell statusundersøkelse, som kan omfatte måling av blodtrykk, puls og vekt, samt auskultasjon av hjerte og lunger og palpasjon av abdomen. Huden på hender inspiseres og palperes for hevelse/«puffy fingers», sklerodaktyli, Ulcera/sår eller substansdefekter på fingertuppene, [kalsinose](#) og [teleangiektasier](#). Kontrakturer beskrives. Ekstremiteter undersøkes for hudmanifestasjoner og bevegelighet.

Kapillarskopi av neglefolder viser vanligvis tydelig patologi allerede tidlig i forløpet. Utvidede kapillærer (megakapillærer), dreide kapillærer og blødninger er vanlige patologiske funn ([Ingegnoli F, 2015](#)).

Blodtrykk og puls (regelmessig/arytmi) og systematisk kartlegging av hjerte, lunger, abdomen gjøres.

Blodprøver omfatter CRP, SR, Hb, leukocytter, trombocytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter, ANA med eventuelle subgrupper, inklusiv skleroderma-spesifikke [antistoff](#) (centromer/CENP, topoisomerase-1 (Scl 70), fibrillarin, PM-Scl 70/100, RNA-polymerase I eller III). Ved artritt suppleres med anti-CCP. Ved mistanke om kardial manifestasjon kan NT-Pro-BNP være nyttig markør. Urinstiks suppleres med kvantitering av protein og mikroskopi ved proteinuri.

Kardialt. EKG gjøres for å vurdere om arytmi foreligger. Ekkokardiografi brukes for å undersøke for ev. [pulmonal hypertensjon](#) eller økt [perikardvæske](#). Ved mistanke om myokardfibrose (kardial svikt) kan MR med kontrast (late enhancement) gjøres.

Pulmonale undersøkelser.

- [Lungefunksjonen](#) kan testes blant eldre barn.
- **CT eller HRCT av lunger** er generelt en mer spesifikk undersøkelse for å påvise relatert interstitiell lungesykdom som kan være inflammatorisk eller fibrøs.

Gastrointestinalt kan øsofagus-dysfunksjon vurderes ved røntgen med kontrast-svelging eller manometri.

Kriterier for klassifikasjon

PRES/ACR/EULAR her utarbeidet foreløpige klassifikasjonskriterier som krever minst ett major og to minor kriterier for diagnosen. Sensitivitet 90%, spesifisitet 96% (Zulian F, 2007).

ORGANSYSTEMER

KRITERIER

MAJOR kriterium

Sklerose/indurasjon i huden proksimalt for MCP leer MTP-ledd

MINOR kriteria

-Hud

Sklerodaktyli

-Vaskulært

Raynauds fenomen

-Patologisk kapillarskopi

-Gastrointestinalt

Dysfagi

-

Refluks

-Renalt

Renal krise

-

Ny hypertensjon

-Kardialt

Arytmi

-

Hjertesvikt

-Respiratorisk

Pulmonal fibrose (CT lunger eller røntgen)

-

DLCO nedsatt

-

Pulmonal hypertensjon

-Muskel-skjelett

Tendon friction rub (senekrepitasjoner)

-

Artritt

-

Myositt

-Nevrologisk

Nevropati

-Serologi

ANA (Systemisk sklerose spesifikke antistoff (centromer/CENP, topoisomerase- 1 (Scl 70), fibrillarin, PM-Scl 70/100, RNA-polymerase I eller III)

Behandling

[Raynauds fenomen](#) og [digitale ulcera/sår på fingre](#) kan behandles symptomatisk med varmhjelpemidler som hansker med varmetråder. Medikamentelt kan kalsiumblokkere, oftest nifedipin, forsøkes (OBS! hypotoni). Ved [digitale ulcera](#) eller behandlingsrefraktært alvorlig Raynauds fenomen er fosfodiesterase type 5 (PDE-5)-hemmere som sildenafil aktuelle. Alternativt kan bosentan brukes mot fingerulcera ([Kowal-Bielecka O, Fransen J, 2017](#)).

[Sklerodaktyli og artritt](#). Ved progredierende, betydelig sklerodaktyli benyttes [metotreksat](#), særlig ved samtidig artritt. [Mykofenolat \(CellCept\)](#) kan også ha effekt på slike hudmanifestasjoner, men neppe på artritt.

Lungemanifestasjoner. Ved alvorlig lungemanifestasjoner er mykofenolat aktuelt ([Taskin DP, 2016](#)), alternativt [cyklofosamid \(Sendoxan\)](#) intravenøst månedlig i opptil 6 måneder eller utprøvende behandling med rituksimab. [Hematopoetisk autolog stammcelle transplantasjon HMAS](#) benyttes sjelden blant barn.

Gastrointestinale symptomer. Mot magesyre (refluks) benyttes protonpumpehemmere (PPI) som omeprazol eller lansoprazol. Ved alvorlig malabsorpsjon og bakteriell overvekt i tarm kan alternerende antibiotikabehandling med metonidazol, ciprofloksasin og doksycyklin være aktuelt i noen tilfeller.

Hypertensjon og nyreaffeksjon. Mot hypertensjon er ACE-hemmere (angiotensin converting enzyme-hemmere) aktuelle, også ved hypertensiv renal krise. Kortikosteroider som prednisolon skal brukes med forsiktighet fordi de kan utløse [renal hypertensiv krise ved systemisk sklerose](#). Dersom myositt eller uttalt artritt preger sykdomsbildet, kan likevel prednisolon i lave doser være indisert.

Prognose

Indre organer angripes sjeldnere enn hos [voksne med systemisk sklerose](#), og prognosen er derfor generelt bedre. En langsam progresjon av kutane manifestasjoner må likevel forventes. Ved overlappsformer kan graden av myositt og av artritt være av betydning. Hjerter- og lunge-komplikasjoner er generelt de mest alvorlige.

Oppfølging

Det anbefales at alle barn med systemisk sklerose følges minst hver 6. måned med kontroll av [lungefunksjon](#) (inkludert DLCO), kardial ekkokardiografi, nyrefunksjon. Huden bør også vurderes regelmessig ved hjelp av Rodnan hudskår ([Foeldevari I, 2021](#)).

2. Lokalisert sklerodermi

Definisjon

Lokalisert sklerodermi er en sykdom begrenset til hud og underhud, eventuelt også underliggende muskler, skjelett, nerver og annet vev. Indre organer som hjerte, lunger, nyrer og tarm angripes ikke. Sykdomsårsaken er ukjent, men dysregulering av fibroblaster og produksjon av kollagen spiller en sentral rolle i patogenesen. Komorbiditet med klassiske [autoimmune sykdommer](#) som autoimmun tyreoiditt, vitiligo og [diabetes mellitus](#) type 1 indikerer en autoimmun årsak ([Leitenberger JJ, 2009](#)).



Lineær sklerodermi (en coup de sabre). Illustrasjon: [Fain ET, Mannion M, Pope E, Young DW, Laxer RM, Cron RO – Pediatric rheumatology online journal \(2011\) CC-BY 2.0](#)

Epidemiologi

I Storbritannia er den årlige insidensen 2,5-3,4 per million barn.

Prevalensen er beregnet til en per 100.000 ([Beukelmann T, 2019](#)). Denne begrensede formen er dermed omtrent ti ganger vanligere enn den systemisk sklerose blant barn. De fleste har den lineære typen (se nedenfor). Tilstanden er noe vanligere blant jenter enn gutter (ratio 2,4:1), og gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut er 7,3 år ([Herrick AL, 2010](#)). Det finnes også en medfødt/kongenital form ([Zulian F, 2006](#)).

Klassifikasjon

Lokalisert sklerodermi kan deles inn i fem undertyper ([Zulian F, 2007](#));

1. **Cirkumskript morfea** er begrensede ovale eller runde indurerte, gulhvite områder med fiolett halo, oftest på truncus, sjeldnere på ekstremiteter eller ansikt.
2. **Generalisert morfea** består av fire eller flere lesjoner som er over 3 cm i diameter og fordelt på minst tre av syv anatomiske områder (hode-hals, høyre arm, venstre arm, høyre ben, venstre ben, anteriore truncus og posteriore truncus).
3. **Lineær skleroderma** er vanligste subtype blant barn og ungdom. Typisk ses en lineær, atrofisk strek i huden over panne, hodeskalle ("en coup de sabre"), ekstremitet og/eller truncus. Subkutan hud, fettvev og andre underliggende strukturer angripes ofte, noe som kan føre til redusert lokal vekst og skjevheter. **Parry-Romberg syndrom** er en variant der ansiktet kaudalt for pannen er angrepet, noe som lett medfører asymmetri og problemer med kjevefunksjonen ([Arif T, 2020](#); [E-Kehdy J, 2012](#)).
4. **Pansklerotisk morfea** er svært sjelden, men alvorlig fordi så store deler av huden angripes, slik som truncus, ekstremiteter, ansikt og hodebunn. Til forskjell fra systemisk sklerose spares hender og føtter. Raynauds fenomen er heller ikke vanlig. I forløpet kan likevel dype strukturer som blodårer skades, slik at blodsirkulasjonen kan bli alvorlig redusert.
5. **Blandet subtypeav morfea** har innslag av to eller flere av de ovenfor nevnte subgruppene.

Ekstrakutane manifestasjoner ved lokalisert sklerodermi

Selv om lokalisert sklerodermi/morfea primært rammer hud og underhud, kan det også oppstå manifestasjoner utenfor huden. [Artritt](#) forekommer hos 20% av pasientene, ofte i andre områder enn der huden er affisert. [Neurologiske manifestasjoner](#) ses særlig ved lineær sklerodermi, i form av [hodepine, kramper](#) og læringsvansker. MR-undersøkelse av hjernen kan vise lesjoner i hvit substans, vaskulære malformasjoner og kalsinose.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) fokuserer på sykdomsdebut og utbredelse over tid. [Raynauds fenomen](#) og andre symptomer fra hender og føtter er uvanlige. Spør om symptomer fra ledd ([artralgi, artritt](#)) og [nervesystemet](#).

[Klinisk undersøkelse](#) vurderer utbredelsen i huden i henhold til klassifikasjonen nevnt ovenfor, ledd- og muskel-symptomer, samt neurologiske kjennetegn.

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre og thyreoidea-funksjonsprøver, IgG, samt ANA og anti-CCP. Urin stiks. Forhøyet IgG og/eller [ANA](#) forekommer. Blant ANA-subgrupper er anti-histon antistoff, særlig ved generalisert morfea. [Antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta-2 GP) er uvanlig.

[Bilddiagnostikk](#): MR av angrepet hud viser hvor dypt lesjonen går og om annet vev er angrepet. MR av hjernen er viktig dersom ansikt eller skalpen er angrepet, for å kartlegge eventuelle forandringer i hjernen, øyne og kjeve. Andre metoder som infrarød termografi, laser Doppler flowmetri og høyfrekvent ultralyd kan også benyttes, men disse har varierende spesifisitet og tolkning av resultater er avhengig av undersøkernes erfaring.

Behandling av lineær sklerodermi

Lokaliserte, benigne, langsomt progredierende former behandles med lokale [steroider](#). Mer aktive, økende forandringer bør vurderes for systemisk behandling der [metotreksat](#) oftest brukes. Prednisolon i en kort periode for metotreksat virker kan også være aktuelt. [Mykofenolat](#) er et alternativ til metotreksat. [Utprøvende behandling](#) med takrolimus og [biologiske legemidler](#) (TNF-hemmere eller IL6 hemmere) er prøvd i behandlingsrefraktære tilfeller.

Prognose

Lokalisert sklerodermi har generelt en god prognose. Typisk er en tidlig inflammatorisk fase med senere stabilisering. Gradvis spontant mykere hud er deretter ikke uvanlig, men pigmentforandringer kan bestå. En



Lokalisert juvenil skleroderma med depigmentering på abdomen langs Blaschkos linjer. Lokalisert juvenil skleroderma med depigmentering på abdomen langs Blaschkos linjer. Illustrasjon: [Hiremath NC, Madan Mohan NT, Srinivas C, Sangolli PM, Srinivas K, Vrushali VD –Indian journal of dermatology \(2010 Jul-Sep\). CC BY-2.0 DEED](#)

studie viste at 3,8 år etter diagnosen hadde 50% mykere hud ([Peterson LS, 1997](#)). Likevel vil over 50% med lineær sklerodermi ha vedvarende redusert funksjon på grunn av sykdommen ([Piram M, 2013](#)).

Differensialdiagnoser

- [Borreliose](#) (sen manifestasjon av hud-manifestasjon)
- [Darier's disease \(DAR\)](#)
- [Dermatomyositt \(Juvenil\)](#)
- [Eosinofil fasciitt](#)
- [Fenylketonuri](#)
- [Graft-versus-host sykdom \(kronisk GVHD\)](#)
- [Juvenil artritt](#)
- [Lipodystrofi](#)
- [MCTD](#)
- [Melorheostose](#)
 - Mutasjon i [MAP2K1 gen](#)
- [Nefrogen systemisk fibrose \(NSF\)](#)
- Overlapp syndrom med innslag av flere [bindevevssykdommer](#)
- [Palmopantar keratoderma/skleroatrofisk syndrom/Huriez syndrom](#)
- [Pannikulitt](#)
- Prematur aldring syndromer (inkludert [Progeria](#) og [Werner syndrom](#))
- [Sarkoidose](#) i huden
- [Systemisk Lupus \(SLE\)](#)

Retningslinjer

[SHARE; Foeldevari I, 2021 \(management\)](#)

[Nasjonale retningslinjer for lokalisert sklerodermi \(fra NAKBUR\)](#)

Litteratur

[Foeldevari I, 2021 \(management, SHARE konsensus\)](#)

[Stevens AM, 2019](#)

[Zulian F, 2018](#)

[Foeldvari I, 2018](#)

[Zulian F, 2007 \(Juvenil systemisk sklerose\)](#)

[Piram M, 2013 \(morfea, prognose\)](#)

[Arif T, 2020 \(Parry-Romberg syndrom\)](#)

126.

KAWASAKI SYKDOM (REV 034)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Kawasakis sykdom

Akutt debut. De fleste er under fem års alder.

Etter noen dager med intermitterende eller konstant feber opptrer konjunktivitt, hovne lepper, munnslimhinner, halslymfeknuter og utslett.

Risiko for koronararterie-affeksjon.

[Læringsmål REV 034](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, patogenese, kliniske manifestasjoner, genetikk, behandlingsalternativer, potensielle komplikasjoner og prognose for Kawasakis sykdom

ICD-10: [M30.3](#)

Prosedyrekode: EKG: [FPFE15](#)

Definisjon

Kawasaki sykdom (KD) som også har vært kalt *mucocutaneous lymph node syndrome*, forekommer hovedsakelig hos spedbarn og småbarn. KD er den nest hyppigste vaskulittsykdommen hos barn (etter [Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt](#)) hos kaukasiere, men relativt hyppigere hos barn med øst-asiatisk opprinnelse, spesielt fra Japan og Korea. KD er en akutt, monofasisk selvbegrensende vaskulitt av ukjent etiologi. Ved ubehandlet KD utvikler omtrent en av fem affiserte barn koronararterieaneurismer. Nesten all morbiditet og mortalitet relatert til KD forekommer hos pasienter med store koronararterieaneurismer. Året etter COVID-19 pandemien begynte, forårsaket av *coronavirus type SARS-CoV2*, kom økende rapporter om en tilstand som likner Kawasakis sykdom og [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)/HLH](#) blant barn med SARS-CoV2 infeksjon (1, 2). Denne betegnes nå som MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) og kjennetegnes av alvorlig sykdom med [feber](#), sykdomstegn i mange organer og høy [inflammasjon](#) / “cytokinstorm” som minner om MAS/HLH. Røde, betente [øyne](#), såre lepper, hovne lymfeknuter på halsen, [utslett](#) og [magesmerter](#) ([Diorio C, 2020](#))([Hu Y, 2021](#)). Disse nyere erfaringene har på en mange revitalisert hypotesen om at KD er en virusindusert sykdomstilstand til tross man foreløpig ikke har funnet en sikker årsak (1, 3, 4). Illustrasjon: [Rossi Fde S, Silva MF, Kozu KT, Camargo LF, Rossi FF, Silva CA, Campos LM – Einstein \(São Paulo, Brazil\) \(2015\). CC BY-NC 3.0](#)



Kawasakis syndrom hos gutt, 7 år gammel med feber 39-40 grader, hovne lymfeknuter og cellulitt. Svært høye inflammasjons-parametere. God effekt av immunglobuliner iv. Etter 2 uker kom i 10 dager. med hudavskalling på fingre.

Historikk

Sykdomstilstanden er nevnt etter den japanske barnelegen [Tomisaku Kawasaki](#), som i 1967 beskrev sykdomstilstanden i femti barn (5). Dette er ikke den første rapporten om KD, men knapt 9 år tidligere beskrev Munro-Faure nekrotiserende arteritt i koronararterier hos et spedbarn (6). Tidligere har vært en rekke rapporter om spedbarn med det som var referert til infantile [polyarteritis nodosa](#) som døde av rupturer av koronarkar. Eldste rapporten om tilstanden som foreløpig er blitt funnet, er fra 1871 fra Storbritannia av dr. [Samuel Gee](#).

Epidemiologi

Det er meget stor variasjon av årlig [insidens](#) av KD. Sykdommen opptrer betydelig hyppigere hos personer

med øst-asiatisk opprinnelse, spesielt hos de som kommer fra Japan og Korea, men noe færre i Kina, inklusiv Taiwan. I Japan er en særskilt oppmerksomhet om sykdommen og har opprettet et nasjonal KD register. Det anslås at hele 1% av Japanske barn får sykdommen før fem års alder, og der er registret over 250.000 pasienter som har gjennomgått KD de siste 50 årene. I Japan er årlig insidens hos barn yngre en 5 år på 215 per 100.000. Kina inklusiv Taiwan kommer nærmest Japan i henhold til insidens, men de finner færre en 1/3 – 1/4 del av insidensen i Japan på mellom 41-69 per 100.000 per år. Det er vanskelig å sammenligne tall fra Japan med andre land der de virker å ha særskilt fokus på KD men epidemiologiske tall fra England, Israel og USA viser henholdsvis 8, 7, og 12 årlige tilfeller per 100.000 barn yngre en fem år. KD opptrer hyppigere hos gutter (1,4 – 1,6 ganger oftere en jenter) og forekomsten er høyest i alderen 6 – 12 måneder. Sykdommen er sjelden før ½ års alder og opp mot 90% er under 5 år gamle. Det er referert enkelte voksne pasienter som fyller kriterier for KD men det er svært sjelden og da mange som ikke fyller 2004 KD kriterier som er utviklet for barn (11). I Japan har man observert tre særskilte epidemiske episoder på KD i 1979, 1982 og 1986 og har observert at sykdommen opptrer noe hyppigere om vinteren. Det omtrent 10-30 dobbelt økt risiko for å få KD hvis søsken har fått sykdommen og dobbelt risiko hvis ene av foreldrene har blitt affisert.

Patogenese og patologi

En mistenker at KD er i hovedsakelig en infeksjonsutløst tilstand. Selvbegrenset sykdomstilstand med høy feber, utslett, lymfadenopati og hevelse i slimhinner (mukositt) er symptomer ofte assosiert til infeksjon. Både er det sykdomsmanifestasjonen i tillegg til forløpet og behandlingen som skiller seg fra andre [vaskulittsykdommer](#). Relatert til coronavirus sykdom 2019 (COVID-19) har dette fått økt oppmerksomhet pga. betydelig økt sykdomsbilde hos barn smittet av coronavirus (SARS-CoV2) med multisystem inflammatorisk syndrom som har flere likhetstrekk med KD og er tidligere kalt «*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS- CoV-2*» (PIMS- TS) (12, 13), nå MIS-C (multi-system inflammatory syndrome in children). Som anført er det over 10 dobbelt økt risiko hos pasienter av japansk herkomst å få KD i henhold til kaukasiere. Flere gener er blitt identifisert gjennom giga-genstudier («genome-wide») både med assosiasjon (GWAS) og kobling (GWLS). Genene som er assosiert til KD kan klassifiseres i fire hovedgrupper. Gener som har med T-celle-aktivering (ITPKC, ORAI1, STIM1), gener assosiert til dysregulert B-cellesignalering (CD40, BLK, FCGR2A), gener assosiert til redusert apoptose (CASP3), og gener som er assosiert til endret transformasjonsvektfaktor beta-signalering (TGFB2, TGFB2, MMP, SMAD)(14, 15). [Immunresponsen](#) assosiert med Kawasaki sykdom er kompleks og involverer aktivering og infiltrasjon av koronararterieveggen av både medfødte og adaptive immunceller. Forskning har avdekket tilstedeværelse av IgA-plasmaceller og en oligoklonal IgA-respons i arterievev fra pasienter med KD som kan antyde at dette er immunrespons blir drevet av inntreden av et patogen fra slimhinne og sannsynligvis fra luftveiene, men kan også være fra tarm via «tarm-vaskulær» akselen (4, 15). Histologi av koronarkar hos barn som døde av sykdommen viser fibrinoid nekrose med ødeleggelse av lamina elastica og aneurismedannelse i karet. Den tidlige uttalte infiltrasjonen av neutrofile i karvegg av koronararteriene, som oppstår i de første 1-2 ukene av sykdom er bli fulgt av forskyvning av nøytrofile med

mononukleære celler, med avtakende inflammasjon innen 2 måneder etter sykdomsdebut. Det ses aktivitetsstegn fra endotelceller. «*Neutrophil extracellular traps*» (NETs) er nettverk av ekstracellulære fibre, som er sammensatte av DNA-fibre, histoner og nøytrofile granula proteiner som neutrofil elastase og myeloperoksidase der hovedoppgaven er å fange patogen. Serum fra KD pasienter ser ut til å stimulere NET-dannelse i menneskelige nøytrofile in vitro. NET-dannelse krever konvertering av histon arginin til citrullin med PAD4 og musemodell har viste betydelig PAD4-ekspressjon hos mus med KD-liknende vaskulitt, men ikke i kontrollmus. Dette kan tolkes med at nøytrofile, som har infiltrert kar i KD-lignende mus, er direkte involverte i patogenesen med økt produksjon av NETs (15, 16).

Symptomer

Sykdomsutvikling ved KD deles ofte ned tre sykdomsfaser. Det er akutt febril fase, subakutt og rekonvalesensfase.

Akutt febril fase varer oftest opp mot 2 uker med høy og oftest vedvarende feber som ofte over 40°C og responderer dårlig på febernedssettende. Da utvikles andre symptomer som forkjølelse, oftest bilateral konjunktivitt uten pussdannelse, mukositt ofte med tørrhetsforandringer i lepper og jordbæraktig tunge. Hudutslett med eksantem med rubor som starter på truncus etter hvert bleieområde i perineum med etter hvert hudavskalling («desquamation») der. Det utvikles lymfadenopati som oftest begynner med forstørrelse av lymfeknuter på hals. Lymfadenopatien avtar spontant etter noen få dager. Leddsmerter eller artritt og tar dager.

Neste fase er subakutt fase som rekker frem i uke 3-4 der symptomer avtar og uten behandling vil tilstanden roe seg. Barnet blir afebril og bedring i mukositt og konjunktivitt men oftest økende hudavskalling bla. fra finger, hender og føtter og i denne fasen av sykdommen er oftest første tegn på **aneurisme** dannelse på koronararterier som forekommer hos rundt 25%. Koronararterieaneurismer utvikles dynamisk over tid og er vanligvis fult utviklet ca. 6 uker etter sykdomsdebut og viktig med ny screening med ekkokardiografi etter 6-8 uker. Risikoen for **hjerteinfarkt** fra **blodpropp** i hjertearterien er størst de første 2 årene etter sykdomsdebut, mens stenose og okklusjon utvikler seg imidlertid over flere år (17-19). Hvis intravenøst immunglobulin administreres innen 10 dager etter begynnelsen av **feber**, reduseres risikoen ca. femdobbel fra ca. 25% til mindre en 5%.

Myokarditt og CNS. Det er rundt 1/3 del av pasienten som har grad av myokarditt, men som oftest er det lavgradig. Det er rapporter om sentralnervøse manifestasjoner i form av aseptisk meningitt, kranial nevropati.

Leddsmerter, artralgi er relativ vanlig, men det er beskrevet artritt i færre en hos 10% tilfelle og der det vanligvis er enten oligoartikulær eller polyartikulær leddaffeksjon av vanligvis; ankler, kne, hofte, handledd og albue. Artritten avtar innen få uker og som regel uten permanent leddskade.

Forkjølelessymptomer med symptomer fra øvre luftveier er vanlig tidlig i fasen.

Tarm. Symptomer fra tarm forekommer hos omtrent ¼ av pasientene oftest da med vanntynn diare og sterke smerter og utspilt abdomen. Og fortykkelse i tarmvegg og også galleblærevegg og i sjeldne tilfeller kan invaginasjon forekomme.

Nyrer. Det er beskrevet nyreaffeksjon med nefritt men det er sjelden og det er også sjeldent med nyresvikt og går da mistanken ofte mer mot behandlingen en sykdommen. Svært høye doser av NSAID og eller intra-venøs immunglobulin (IVIg) kan gi nyrekomplikasjoner (20). Det er sjeldne rapportert om orkitt

Tredje og siste fasen er rekonvalesensfase der symptomene gradvis forsvinner og langtidskomplikasjonen hos del av pasientene er som følge av skader på koronararterier under sykdomsforløpet.

Undersøkelser

Anamnese. En grundig anamnese og [kartlegging av feber](#) samt en grundig klinisk undersøkelse. Infeksjon-sutløst tilstand er hoveddifferensiell diagnose se her over.

- **SARS-CoV2.** Per dags dato er viktig å utelukke coronavirus SARS-CoV2, med PCR utstryk fra øvre luftveier og SARS-CoV2 antistoffer. I tillegg viktig med undersøkelser for å utelukke ovenstående differensial diagnoser med andre virus PCR fra øvre luftveier inklusiv adenovirus og eventuelt meslinger, samt antistoffanalyser og PCR for bla. EBV og Parvovirus B19.

Blodprøver. Inflammatoriske parameterne senkning (SR) og C-reaktivt protein (CPR).

-[Anti-nukleær antistoffer \(ANA IIF/EliA\)](#), komplement faktorer C3 og C4 samt [anti-neutrofil cytoplasma antistoffer \(ANCA\)](#). I tillegg hematologiske parametere med maskinell differensial telling og ha lav terskel for å undersøke blodutstryk. Lever- og nyrefunksjonsparametere og elektrolytter. I tillegg ta albumin, ferritin, triglyserid og fibrinogen med tanke på [hemofagocytisk lymfoblastiocyttose \(HLH\) som også kalles makrofag aktivering syndrom \(MAS\)](#) når dette rammer pasienter med [juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#).

-Urin stiks, mikroskopi og dyrkning.

Halsutstryk for gruppe A beta-hemolytiske streptokokker samt antistreptolysin O (ASO) og/eller anti-deoxyribonuclease B (ADB). Blodkulturer er oftest indisert som del i differensial diagnosen sepsis/endokarditt.

Gjentatt elektrokardiografi (EKG) og ekkokardiografi (EKKO cor) bør utføres hvis mistanke om KD og gjentas etter 6-8 uker og evt. ytterligere undersøkelser med koronarangiografi evt. CT koronarangiografi og MRI av hjerte kan vurderes.

Koronaraffeksjon medfører til aneurisme-dilatasjon og basert på ekkokardiografi. Dette er oftest presentert som Z-poengsum, som antall standardavvik under eller over indre lumendiameter normalisert for kroppsoverflate. Hvis det foreligger koronaraffeksjon forverres den vanligvis i løpet av de første fire til seks

ukene fra sykdomsdebut. Aneurisme utvidelse er usannsynlig når det foreligger normal lumen diameter (Z-score <2). Dette økes med økt Z-score og diameter av utvidelse. Store koronararterieaneurismer (definert som Z-score > 10 eller diameter ≥8 mm) er assosiert med den høyeste risikoen for sykkelighet og dødelighet (21).

Diagnosen

Diagnose av klassisk eller komplett KD eller ukomplett KD baserer seg på mønstergjenkjenning. Konferert med aktuelle blodprøver og i visse tilfeller med karforandringer.

Kriterier for klassifikasjon og mål på sykdomsaktivitet

Det ble i 2004 lansert diagnostiske kriterier for KD som baserer seg på at det er minst fem døgn med feber og minst fire av fem følgende kriterier (7, 8).

Det forutsetter at flere mulige differensialdiagnoser er ekskluderte (-> Tabell 2) (9, 10).

[Tabell 1 Diagnostiske kriterium for Kawasaki sykdom.](#)

Feber i fem døgn og tilstedeværelse av minst fire av fem følgende:

1. Endringer i ekstremiteter:

akutt fase: erythem av håndflater og såler, og ødem av hender og føtter

subakutt fase: hudavskalling på fingre og tær.

2. Polymorf eksantem.
3. Bilateral konjunktivinjeksjon.
4. Endringer i lepper og munnslimhinne: erythematøse og sprukne lepper, «jordbær tunge», og oral og faryngal hyperemi.
5. Cervikal lymfadenopati (> 1,5 cm i diameter)

Inkomplett KD når det 2-3 kliniske kriterier uten forklaring (tabell 2).

Differensialdiagnoser ved Kawasaki sykdom

Tabel 2: Differensial diagnoser ved Kawasaki sykdom.

- Adenovirus, parvovirus B19 eller herpesvirusinfeksjoner (HHV) inkl. Herpes simpleks, HHV-6 og -7 samt og cytomegalovirus
- Meslinger
- Mononukleose (Epstein-Barr virus infeksjon (EBV))
- Coronavirus SARS CoV2 infeksjon COVID-19 er assosiert til «*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with*” SARS- CoV-2» (PIMS- TS) / MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children)
- Streptokokker. Reaksjon på streptokokker ev. stafylokokker
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)/DADA2](#)
- [Revmatisk feber](#)
- Rickettsiose som forårsakes av en rekke (over 20) underarter av *Rickettsia* bakterien, som forårsaker flekkfeber «*spotted fever group*» (SFG)) (Her er reiseanamnese er viktig der dette er importsykdommer i Norge)
- Skarlagensfeber
- Steven Johnson syndrome
- Systemisk form av [juvenil idiopatisk artritt \(sJIA\)](#) – Stills sykdom.
- [Systemisk lupus erythematosus blant barn \(JSLE\)](#)
- Toxic shock syndrome

Behandling

[Intravenøst immunglobulin \(IVIg\)](#): Hos pasienter med sikker KD eller stor sannsynlighet for KD er indikasjon for IVIg. Behandlingen er en kur med IVIg 2 g/kg administrert i løpet av 8 til 12 timer. IVIg er mest effektiv hvis administreres i løpet av de første 10 dagene fra sykdomsstart som er før aneurismer i koronarkar vanligvis utvikles. IVIg administreres selv utover 10-dagers vinduet hos pasienter med bevis på vedvarende vaskulitt eller systemisk betennelse.

[Kobayashi score](#) brukes til prognostisk vurdering i Japan og indikerer manglende effekt på intravenøst gammaglobulin (IVIg) og de som vil ha tilleggseffekt på ytterligere behandling. *Kabayashi score* er lite kartlagt hos kaukasiere. Scoret baseres på rekke parametere inkludert; hyponatriemi ≤ 133 mmol/L [2 poeng], forhøyet ASAT ≥ 100 U/L [2 poeng], CRP ≥ 100 mg/L [1 poeng], neutrofil $\geq 80\%$ [2 poeng], trombocytter ≤ 300.000 m³ [1 poeng], alder ≤ 12 måneder [1 poeng] og tidlig diagnose med klart sykdomsbilde [2 poeng]

(22). De som har 0-1 poeng har under 3% sjanse ikke å respondere på IVIg, mens de som har 6 poeng har nesten 50% sjanse ikke å responder og de som er 10 poeng respondere nesten aldri på IVIg alene.

Aspirin (NSAID): Det foreslås administrering av Aspirin i den akutte sykdomsfasen til tross det er dårligere dokumentert en IVIg. Det er et bredt spekter av aspirindoser (30 – 50 mg/kg/dag), vanligvis i fire delte doser (maksimal dose 4 g per dag).

Glukokortikoid (GC) behandling: har vist seg å redusere frekvensen av koronarkomplikasjoner hos japanske KD pasienter med høyt (≥ 5) Kobayashi score for IVIG-resistens (22). Det foreslås at GC tilsettes hos kaukasiske barn som oppfyller ett eller flere av høyrisikokriteriene for IVIG-resistens som alder < 6 måneder eller Z-score for koronardilatasjon på $\geq 3,0$ (21). Som oftest gis intravenøst metylprednisolon 2 mg/kg/d over 5 dager. Deretter byttet til per oral dosering med 2 mg/kg/dag i fem dager, deretter 1 mg/kg/dag i fem dager, og til slutt 0,5 mg/kg/dag i fem dager eller inntil afebril og normalisering av CRP. Hvis pasienten ikke blir feberfri kan høydose intravenøs metylprednisolon 30 mg/kg daglig opp mot 3 dager vurderes.

Ciklosporin behandling: En nylig publisert japansk multisenter randomisert undersøkelse som inkluderte 175 barn med KD og Kobayashi-score ≥ 5 . Der ble sammenlignet behandlingsgruppe som fikk p.o. ciclosporin 5 mg/kg/d i fem dager med placebo fant statistisk signifikant forskjell uten økt bivirkningsprofil på koronararterie affeksjon. Forekomsten av koronararterieaffeksjon halvert i behandlingsgruppen 14% (12/86) sammenlignet med 31% (27/87) som fikk placebo (23).

Prognose

KD er en akutt, monofasisk selvbegrensende sykdom med relativt kort sykdomsforløp. Det rapportert at 2 prosent av tilbakefall av KD i Japan og oftest innen 12 måneder fra sykdomsdebut.

Den rapporterte dødeligheten av KD har vært lav (0,1 til 0,3%) siden tidlig IVIg-terapi har blitt innført. I akutt fasen er uttalt [myokarditt](#), [arytmier](#) og aneurisme rupturer og [hjereteinfarkt](#) er den hyppigste dødsårsaken.

Pasienter uten koronaraffeksjon har en utmerket prognose. Pasienter med koronar sekvele trenger oppfølging og får ofte antikoagulasjon og blodplatehemming.

Litteratur

[Kim, KY, 2016](#)

[Diagnose \(AHA scientific statement, 2001\)](#)

Referanser

1. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD open*. 2020 Jun;6(2). PubMed PMID: 32611651.
2. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2094. PubMed PMID: 32493739. PMCID: PMC7500538.
3. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European journal of pediatrics*. 2020 Aug 15:1-16. PubMed PMID: 32803422. PMCID: PMC7429125.
4. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2015 Aug;11(8):475-82. PubMed PMID: 25907703.
5. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967 Mar;16(3):178-222. PubMed PMID: 6062087.
6. Munro-Faure H. Necrotizing arteritis of the coronary vessels in infancy; case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1959 May;23(5):914-26. PubMed PMID: 13645127.
7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 2004;114(6):1708-33.
8. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How Should We Classify Kawasaki Disease? *Frontiers in immunology*. 2018;9:2974. PubMed PMID: 30619331. PMCID: PMC6302019.
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2747-71. PubMed PMID: 15505111.
10. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:113-7. PubMed PMID: 24485156.
11. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, et al. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May;89(3):149-58. PubMed PMID: 20453601.
12. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. PubMed PMID: 32386565. PMCID: PMC7204765.
13. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisys-

- tem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):999-1006. PubMed PMID: 32527868. PMCID: PMC7299653.
14. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020 Aug;59(1):122-39. PubMed PMID: 32200494.
 15. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nature reviews Rheumatology*. 2020 Jul;16(7):391-405. PubMed PMID: 32457494. PMCID: PMC7250272.
 16. Yamashita K, Takaori-Kondo A, Mizugishi K. Exaggerated neutrophil extracellular trap formation in Kawasaki disease: a key phenomenon behind the outbreak in western countries? *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 21;annrheumdis-2020-218593. PubMed PMID: 32826275.
 17. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 2016/04/12/;67(14):1738-49.
 18. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Scientific reports*. 2018 Jan 31;8(1):1994. PubMed PMID: 29386515. PMCID: PMC5792468
 19. Kuo HC, Guo MM, Lo MH, Hsieh KS, Huang YH. Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC pediatrics*. 2018 Jun 22;18(1):200. PubMed PMID: 29933749. PMCID: PMC6015467.
 20. Abbas A, Rajabally YA. Complications of Immunoglobulin Therapy and Implications for Treatment of Inflammatory Neuropathy: A Review. *Curr Drug Saf*. 2019;14(1):3-13. PubMed PMID: 30332974.
 21. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e99. PubMed PMID: 28356445.
 22. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2606-12. PubMed PMID: 16735679.
 23. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-37. PubMed PMID: 30853151.

127.

LYSOSOMALE LAGRINGSSYKDOMMER. FABRY, GAUCHER, KRABBE, NIEMANN-PICK, SANDOHOFF, TAY-SACHS, POMPE, MUKOPOLYSAKKARIDOSE, MUKOLIPIDOSE (REV 056)

Øyvind Palm

[REV 056](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.

ICD-10: [E75](#)

Definisjon

Lysosomer er intracellulære, membranbundne organeller som inneholder en rekke enzymer essensielle for nedbrytning og resirkulering av proteiner. Ved lysosomale lagringssykdommer fører gendefekter til mangel på disse enzymene, noe som resulterer i akkumulering av ufordøyede makromolekyler.

Lysosomale lagringssykdommer omfatter omtrent 50 diagnoser, hvorav de fleste er svært sjeldne. Blant de mest kjente er mukopolysakkaridoser, mukolipidoser, oligosakkaridoser, Pompe sykdom, Gaucher sykdom, Fabry sykdom, Niemann-Pick sykdommer og neuronal ceroid lipofuscinoser ([Sun A, 2018](#)). Disse sykdommene påvirker ofte fysisk funksjon, vekst og allmenntilstand fra barnealder. Selv om de ikke er preget av systemisk inflammasjon, kan revmatologer støte på symptomene, og det er derfor viktig å kunne skille disse [differensialdiagnostisk](#) fra [artritt](#)-, systemiske bindevevssykdommer, vaskulitt og andre primære revmatiske tilstander.

Tidligere ble lysosomale lagringssykdommer klassifisert og diagnostisert basert på kliniske manifestasjoner. Med nyere teknikker kan sykdommene og deres undergrupper påvises og klassifiseres mer nøyaktig ved hjelp av genanalyser og biomarkører. Til dels gjøres dette også i screening av nyfødte ([Parenti G, 2021](#)). De mest alvorlige tilfellene oppdages ved prematur fosterdød eller neonatalt, mens andre påvirker helsen i min-

dre grad og oppdages i senere barnealder. Symptomer fra ledd og muskulatur er også vanlige i sykdomsforløpet. Ubehandlet medfører sykdommene likevel progressiv skade på lever, milt og hjerte, i noen tilfeller også hjernen.

Lysosomale lagringssykdommer kan inndeles basert på substratet som primært akkumuleres i lysosomene: cystinoser, gangliosidoser, glykoprotein/glykogenlagringssykdommer, leukodystrofier, mukopolysakkaridoser, mukolipidoser og sfingolipidoser ([Martina JA, 2020](#)).

Relevans for revmatologi

Enkelte av lagringssykdommene, som glykogen- og lipidlagringssykdommer, medfører uttalt myopati og er også omtalt i kapitlet om [non-inflammatoriske muskel-sykdommer](#). [Fabrys sykdom](#), en sfingolipidose, har et eget kapittel. Ervervet lysosomal lagringssykdom med (kardio)myopati kan i sjeldne tilfeller ses ved bruk av [hydroksyklarokin \(Plaquenil\)](#) ([Muthukrishnan P, 2011](#)).

Historikk

De første tilfellene av lysosomale lagringssykdommer ble beskrevet på 1800-tallet basert på klinisk observasjon. Cellenes lysosomer ble påvist i 1955/56. De biokjemiske defektene som ligger bak sykdommene ble kartlagt fra 1963 og fremover. Pompes sykdom var den første av sykdommene som ble identifisert som en lysosomal lagringssykdom ([Hers HG, 1963](#)). De første forsøkene på å behandle ved å supplere med manglende enzymer begynte i 1990-årene. Senere forskning fokuserer på lysosomenes oppgaver i cellemetabolismen med tanke på å utvikle nye behandlingsmetoder ([Parenti G, 2021](#)).



Pompes sykdom, infantil form med progressiv svekkelse av ansiktsmuskulatur hos to barn ved 4 måneders alder (a+c) og senere. [Takashi Matsuoka, Molecular Genetics and Metabolism Reports, 2016. CC BY-NS 4.0](#)

Patogenese

Lysosomale lagringssykdommer er en gruppe arvelige sykdommer forårsaket av genfeil som påvirker lysosomenes funksjon. Lysosomer er cellulære organeller ansvarlige for nedbrytning og resirkulering av ulike biomolekyler, som proteiner, nukleinsyrer, karbohydrater og lipider. Ved lysosomale lagringssykdommer fungerer ikke disse nedbrytningsprosessene som de skal, noe som fører til opphopning av ufordøyede makromolekyler i cellene. Denne opphopningen kan gradvis svekke organfunksjonen ([Parenti G, 2021](#); [Scerra G, 2022](#)).

Epidemiologi

Lysosomale lagrings sykdommer er sjeldne, og anslås å angripe omtrent 1 av 7-8000 nyfødte globalt. Noen diagnoser er mer utbredt i spesifikke etniske grupper eller geografiske områder ([Mistry PK, 2022](#)).

Symptomer

[Symptomer på lagrings sykdommer](#) varierer avhengig av hvilket substrat som lagres og hvilke organer som affiseres. Sykdommene kan debutere prenatalt, neonatalt, i barnealder eller, sjeldnere, hos voksne. Tidlig debut indikerer ofte et mer alvorlig forløp, med hyppigere affeksjon av nervesystemet hos de yngste pasientene.

Symptomene kan ligne på andre kronisk progredierende tilstander, med appetittmangel, forsinket fysisk og/eller mental funksjon og [vekstforstyrrelser \(muskel-skjelett\)](#) med kyfose og kontrakturer i ledd. Organmanifestasjoner kan omfatte dyspné (tung pust) ved belastning, hepatosplenomegali (forstørret lever og milt), [hjertesvikt](#), ørebetennelse (otitis media) og nedsatt [hørsel](#) og syn (uklar kornea). [Nyresvikt](#) og kramper (epilepsi-lignende) kan forekomme sent i forløpet ([Kiely BT, 2017](#)).

Undersøkelser

Prenatal screening er mulig for flere av sykdommene. Senere kan serum- og urintester for lysosomale lagrings sykdommer utføres.

[Anamnesen](#) omfatter typiske symptomer (se ovenfor), tidligere spontanaborter og arvelige disposisjoner. Tilfeller i nærmeste familie er sjelden, selv om det foreligger genetisk disposisjon.

[Klinisk undersøkelse](#): Vurdering av tegn til avvik fra normal utvikling og sykdomstrekk, samt funn fra øyne, hørselsorgan, ansikt, hud, ledd, skjelett, rygg, hjerte, lunger og abdomen (lever og milt).

[Laboratorieprøver](#): CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, kreatin kinase CK. Differensialdiagnostisk kan [ANA](#) være aktuelt. Urin-stiks. Spesialdiagnostikk ved gen-panel ([genetikportal.no](#)).

[Bildedagnostikk](#) som ultralyd abdomen (lever, milt, nyrer), røntgen- og MR-undersøkelser ved symptomer.

[Andre undersøkelser](#): [Kardiologisk](#) er EKG og ekkokardiografi aktuelt. [Hørsel](#) kan vurderes ved audiometri. [Øyelege](#) kan vurdere synet. [Lungefunksjonstester](#) kan gjøres hos eldre barn.

Diagnose

Ved mistanke om lagringssykdom eller arvelig disposisjon, gjøres blodprøver som undersøkes for enzymdefekt (genpanel).

Behandling

Behandlingsmulighetene varierer for de ulike lagringssykdommene ([Rajkumar V, 2023](#)).

Enzymerstatningsterapi (ERT). Den mest brukte behandlingen, men ikke tilgjengelig for alle typer. Kan brukes ved Gaucher, Fabry, Pompe og Wolman sykdom, α -mannosidose, NCL type 2 og mukopolysakkaridose type I, II, IV, VI og VII. ERT er ikke helbredende, men kan bremse sykdomsprogressjonen.

Benmargstransplantasjon. I noen tilfeller brukes stamcelletransplantasjon (celler fra benmarg eller navlestrengsblod), særlig ved forventet alvorlig CNS-affeksjon. Dette er en behandling med risiko for betydelige bivirkninger.

Forskning på genterapi som potensielt kan kurere sykdommene pågår.

Lysosomale lagringssykdommer. Ulike typer

Mukopolysakkaridoser ICD-10: [E76.0 \(Type 1\)](#)

Definisjon: Mukopolysakkaridoser er en gruppe sykdommer karakterisert ved patologisk opphopning av mukopolysakkarider (glykosaminoglykaner). Sykdommene medfører skade på skjelett, brusk, sener, nervesystem, øyne (hornhinner), hud og bindevevet generelt i kroppen. Type I (Hurler, Scheie), type II (Hunter), type III (Sanfilippo), type VI (Maro-Teaux-Lamy), type VII (Sly) og type IX (hyaluronidasemangler) kjennetegnes alle av stivhet og kontrakturer av ledd. Type IV (Morquio) domineres av hypermobilitet. Mukopolysakkaridose er genetisk forårsaket og skiller fra [autoimmune](#) bindevevssykdommer. Sykdomsforløpet er ulikt mellom de forskjellige typene.



Gutt på 14 år med raskt progredierende mukopolysakkaridose type V. Karakteristiske ansiktstrekk, vekstforstyrrelser, ledds-kontrakturer og hepatosplenomegali. Illustrasjon; [Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R – The application of clinical genetics \(2015\).](#)

- **-Mukopolysakkaridose I:** Omfatter Hurlers sykdom (mest alvorlig), Hurler-Scheies sykdom (intermediær form) og Scheies sykdom (minst uttalt).
- **-Sykdomsårsak:** Hurler og Gauchers sykdommer skyldes svikt i de lysosomale enzymene. Disse er å finne i lysosomene i Golgi-apparatet. Organismen inneholder flere andre degraderende substanser slik som proteasomer som er multiple protease-komplekser som fordøyer proteiner etter at de er bundet til det evolusjonsbevarte proteinet ubiquitin
- **-Sykdomsdebut:** Debuterer i første dekad.
- **-Symptomer:** Korneaforandringer, [triggerfinger](#), klohånd, nedsatt leddbevegelighet, myopati, [karpaltunnesyndrom](#), radikulopati, hørselstap, hjerteklaffsykdom, lungeinfeksjon og diare. Ingen inflammasjon.
- **-Behandling:** Behandling med enzym-substitusjon (laronidase).

-Andre typer polysakkaridose

Det finnes også andre typer mukopolysakkaridoser (type II-IX), som har ulike kliniske presentasjoner og sykdomsforløp.

- [Mukopolysakkaridose Type II](#), (Hunters syndrom)
- [Mukopolysakkaridose Type III](#), (Sanfilippo syndrom), deles inn i tye A-D.
- [Mukopolysakkaridose Type IV](#), (Morquio syndrom)
- [Mukopolysakkaridose Type V](#), tilsvare Type I i form av Scheies syndrom
- [Mukopolysakkaridose Type VI](#), (Maroteaux-Lamy syndrom)
- [Mukopolysakkaridose Type VII](#), (Sly syndrom)
- ([Mukopolysakkaridose, Type VIII](#) er tatt ut av klassifikasjonen fordi den dekkes av de andre til-

standene)

- [Mukopolysakkaridose, Type IX](#), (Hyaluronidase-mangel)

-Differensialdiagnoser:

- Mukolipidose: Lagring av fettstoffer. Lignende utseende som mukopolysakkaridose
- Andre lagringsykdommer: Gaucher, [Niemann Pick](#)
- Legg-Calve-Pertes sykdom (CLP): Symptomer fra hofter
- Spondyloepifyse dysplasi (SED)

-Litteratur: [Muenzer J, 2011](#)

Glykoproteiner (Mukolipidoser) ICD-10: E77.0

Mukolipidoser består av flere typer som har kliniske og biokjemiske trekk som ligner både mukopolysakkaridoser og sfingolipidoser. Årsaken er akkumulering av glykoproteiner og glykolipider.

Type I (sialidose) forårsakes av mangel på sialidase som kodes av genet *NEU1* (6p21.33). Type II (I-celle sykdom) og III (pseudo-Hurler) skyldes mangel på N-acetylglucosaminyl fosfotransferase som kodes av genet *GNPTAB* (12q23.2). Type IV skyldes mutasjoner i *MCOLN1* genet (locus 19p13.2-13.3) som koder for lysosomal membran kanal og er involvert i Ca^{2+} signalisering ([Kahn SA, 2020](#)).

Pompe sykdom (Glykogen lagringsykdom type II). ICD-10: E74.0

Pompe er en genetisk nevromuskulær sykdom som også kan påvises hos voksne, til dels på grunn av forsinket diagnostikk. Årsaken er mangel på enzymet sur α -glukosidase, noe som medfører at glykogen ikke metaboliseres i cellene og lagres intracellulært i lysosomene, spesielt i muskelceller. Feilen ligger i *GAA* genet (17q25.3). Symptomene omfatter muskelsvakhhet med kardial- og pulmonal svikt ([Meena NK, 2020](#)). Muskel-symptomer gjør at sykdommen også er omtalt i kapitlet om [non-inflammatorisk myopati](#).

Sphingoidmetabolisme: Ganglosideroser/sphingolipidoser

- **-Fabry sykdom.** Innlagring av glykolipider. X-kromosomal lysosomal lagringsykdom med mangel på alfa-galactosidase aktivitet. [Vennligst les om Fabrys sykdom i eget kapittel](#)
- **-Gauchers sykdom ICD-10: 75.2 Gaucher:** Lagring av glukocerebrosider. Dette er den vanligste av

de lysosomale lagringsykdommene. Mutasjon i kromosom 1 (locus 1q21) gir nedsatt aktivitet av enzymet β -glykocerebrosidase som gir akkumulering av glykocerebrosid i lever, milt og benmarg. Sykdommen angriper lever, milt og benmarg og forekommer i tre varianter. Type 1 er mest vanlig og angriper ikke sentralnervesystemet, men medfører organomegali, skjelett-manifestasjoner og cytopeni. **Debut:** Debuterer og diagnostiseres oftest i barnealder. **Symptomer:** Artralgi ofte med led-dhevelse. Smerter i hofte, kne eller skulder. Økt tendens til blødninger og blåmerker, forstørret lever og milt. Hos yngre kronisk smerte rundt proksimale tibia eller hofte. Ben-krise gir ømhet, hevelse og erythem over femur eller tibia. **Utredning:** Senkningsreaksjon (SR), CRP, hvite, perifert blodutstryk, trombocytter, Hb, TSH, T₄, Se Fe, TIBC, ferritin, eosinofile, Ca, P, serum elektroforese. Thyreoidea antistoffer, anti-mitokondrie antistoffer, gliadin og endomysium antistoffer. Gen-panel for å sikre diagnosen. Rtg av hender og føtter. **Undersøkelsesfunn:** Anemi, trombocytopeni (50 %), osteopeni (81 %) og [avaskulær nekrose](#). Splenomegali (95 %), hepatomegali (87 %), vekstretardasjon (34 %), bensmerter og ben-kriser. Økt serumnivå av chitotriosidase og makrofag inflammatorisk protein 1 (MIP-1). Økt insidens av myelom ([Weinreb NJ, 2022](#)).

- **-Niemann-Pick type A og B:** Hel eller delvis mangel på enzymet sur sfinngomyelinase. Type A er vanligst og rammer nyfødte, mens type B ofte diagnostiseres hos litt eldre barn. **Niemann–Pick Type A** er vanligst type. Nyfødte har ikterus, redusert næringsinntak hepatomegali og symptomer på progressiv hjerneskade. **Niemann–Pick Type B** kjennetegnes ved vekstretardasjon, hepatosplenomegali, redusert lungefunksjon, høye kolesterol/lipid-verdier, men lavt antall trombocytter i blod. Ikke cerebral affeksjon. Diagnostiseres ofte hos litt eldre barn ([Schuchman EH, 2017](#)).
- **-GM1 gangliosidoser og Tay–Sachs og Sandohoff sykdom (GM2 gangliosidoser) ICD-10; E 75.0; E.75.1:** Sykdommene skyldes mangel på enzymene sur β -galaktosidase som kodes av gen *GLB1* (3p22) (GM1) og β -hexosaminidase (GM2) som kodes av genene *HEXA* (15q23) og *HEXB* (5q13). Sykdommen medfører akkumulasjon av gangliosider. GM1 og GM2 gangliosidoser medfører svært alvorlige neurologiske symptomer. GM2 gangliosidoser kalles også Tay–Sachs (mangel på hexosaminidase A) og Sandohoff sykdom (mangel på hexosaminidase B) ([Cachon-Gonzales MB, 2018](#)).

-Leukodystrofier

En gruppe sykdommer som påvirker hvit substans i hjernen og ryggmargen, forårsaket av feil i dannelse eller vedlikehold av myelin.

–**Krabbe sykdom ICD-10: 75.2.** Innlagring av glykolipider. Sykdomsårsaken er mutasjon i *GALC* gen (locus 14q31.3) som koder for enzymet galactocerebrosidase. Krabbe sykdom medfører lagring av galaktolipider inklusiv psykosine. Ubehandlet medfører sykdommen demyelinisering av nerveceller og motorisk og kognitiv svikt ([Jain M, 2023](#)).

–**Andre typer leukodystrofier:** (E71.3) Adrenomyeloneuropati; (E75.2) Alexander sykdom; (E75.5) Cerebrotendinøs xanthomatose; Hereditær CNS demyeliniserende sykdom; (E75.2) Metachromatisk leukodystrofi; (E75.2) Pelizaeus–Merzbacher sykdom; (E75.2) Canavan sykdom; (E75.2) Hypomyelinis-

erende leukodystrofi type 7 (4H syndrom); G93.49) Leukoencefalopati med tap av hvit substans: (E71.3) Adrenoleukodystrofi: (G60.1) Refsum sykdom.

Niemann–Pick type C- ICD-10: [75.2](#)

Årsaken er mangel på enzym som skal transportere kolesterol i lysosomene forårsaket av mutasjon i genene *NPC1* (18q11.2) og *NPC2* (14q24.3). Niemann–Pick type C medfører patologisk lagring av intralysosomal kolesterol og sphingolipid og gir alvorlige nevrologiske og viscerale symptomer ([Newton J, 2018](#)).

Cystinose (aminosyredefekt)

Sykdommen medfører redusert transport av aminosyren cystin ut av lysosomene i cellene. Blant barn er cystinose den vanligste årsaken til [Fanconis syndrom](#) (en sjelden nyresykdom). Cystinose finnes i tre ulike former, hvorav nefropatisk type starter i løpet av første leveår, intermediær type begynner i tenårene og en voksen-type som bare har øyne-manifestasjoner ([Elmonem MA, 2016](#)).

Neuronal ceroid lipofuscinose (NCLs) (Batten sykdom)

Dette er en gruppe på minst 14 genetisk ulike sykdommer som alle skyldes mutasjon i gener som koder for lysosomale løselige og membranbundene proteiner og ett endoplasmatiske reticulum protein. Sykdommene medfører akkumulering av autofluorescerende pigment og ceroid lipofuscin og gir nerveskader og blindhet ([Kohlschütter A, 2019](#)).

Litteratur

[Rajkumar V, 2023](#)

[Parenti G, 2021](#)

[Martina JA, 2020](#)

[Marques ARA, 2019](#)

[Sun A, 2018](#)

[Alroy J, 2014](#)

[Pastores GM 2010 \(Behandling\)](#)

128.

MAKROFAG AKTIVERINGS-SYNDROM (MAS), HEMOFAGOCYTISK LYMFOHISTIOCYTOSE (HLH) (REV 029)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på makrofag aktiveringssyndrom (MAS) / HLH

Komplikasjon ofte utløst av virus-infeksjon, ofte EBV hos disponerte som også har systemisk JIA og juvenil SLE, sjeldnere Kawasakis sykdom og malign sykdom blant barn. Stills i voksen alder (adult Stills) og malign sykdom er blant bakenforliggende årsak hos voksne. Kan .

Vedvarende høy feber, adenopati, hepatosplenomegali uten infeksjonstegn og somnolens

Blodprøver med cytopeni, skyhøy ferritin, økte leverenzymmer, D-dimer og fallende fibrinogen og SR

Diagnose ved biopsi fra benmarg

[Læringsmål REV 029](#) Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer.

ICD-10 D76.1 Hemofagocytær lymfocytose

Definisjon

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er også kjent som hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) og er en akutt og alvorlig komplikasjon preget av høy systemisk inflammasjon (“cytokinstorm”). MAS kan være en komplikasjon til inflammatoriske sykdommer, spesielt [systemisk juvenil artritt \(sJIA\)](#) ([Minoia F, 2015](#)), men ses også blant voksne sekundært til [systemisk lupus](#) og andre alvorlige inflammatoriske sykdommer, [infeksjoner](#), [malignitet](#) og medikamenter. MAS kjennetegnes av høy [inflammasjon](#) (“cytokinstorm”) og [feber](#) er et nærmest obligatorisk kjennetegn. Makrofager, som kalles histiocytter når de migrerer til vev, spiller en sentral rolle i sykdomsprosessen. Dermed kan MAS klassifiseres som histiocytt-sykdommen hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) ([Grom AA, 2016](#)).



16 år gammel jente med makrofag aktiveringssyndrom (MAS) ved udiagnostisert [juvenil artritt](#). Hun var preget av høy feber (39,6 grader), lymfeknuter, utslett og leddsmerter. Forhøyet CRP, SR og ferritin (1145). Leukopeni (3,0) og litt lavt antall trombocytter (150). Hepatosplenomegali. Ikke påvist aktuell virus eller bakterieinfeksjon i dette tilfellet. Illustrasjon: [Jain D, Aggarwal HK, Rao A, Mittal A, Jain P – Reumatologia \(2016\)](#). CC BY-NC-SA 4.0

Historikk

Begrepet makrofagaktiveringssyndrom (MAS) ble introdusert i 1985 av Claude Gricelli og medarbeidere som beskrev syv pasienter med [systemisk juvenil artritt \(sJIA\)](#) som utviklet akutt encefalopati, koagulopati og hepatitt. Aktiverte makrofager ble påvist i leverbiopsier, og det ble spekulert i om makrofagaktivering var utløst av medikamenter eller interkurrent infeksjon ([Hadchouel M, 1985](#)).

Epidemiologi

Tidligere anslag tyder på at 7-13 % av barn med systemisk form av [juvenil artritt \(sJIA\)](#) utvikler MAS, men subkliniske varianter er sannsynligvis vanligere, spesielt tidlig i sykdomsforløpet. MAS ses også ved [juvenil SLE](#), ved [Kawasakis sykdom](#) (1-2%) ([Sen ES, 2016](#)), og blant de [autoinflammatoriske sykdommene \(febersyndromene\)](#). Hos voksne er MAS oftest assosiert med [adult Stills sykdom](#).

Patogenese

Tilstanden kan deles inn i to hovedgrupper: 1. [Genetiske defekter](#) (primær HLH, familiær HLH). 2. I revmatologi er tilstanden oftere relatert til komplikasjoner slik som [infeksjoner](#), [malignitet](#) ved aktiv revmatisk sykdom og betegnes oftest MAS.

MAS kan utløses blant disponerte barn med høy sykdomsaktivitet ([juvenil artritt \(sJIA\)](#), [juvenil SLE](#)) og av [infeksjoner](#), særlig Epstein-Barr Virus (EBV) og influensa-virus. Heterozygote genmutasjoner i arvelige HLH-assosierte cytolytiske gener (*PRF1*, *UNC13D*) er påvist i noen tilfeller. Hos voksne ses MAS ved maligne sykdommer i 45% av tilfellene ([Allen CE, 2015](#)), mens mange av de øvrige utløses ved [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [adult Stills sykdom](#), [antifosfolipid syndrom \(APLs\)](#), [infeksjoner](#) (inkludert EBV), medikamenter ([NSAID](#), acetylsalisylsyre), enkelte tilfeller av [revmatoid artritt](#) og ved NLRC4 inflammasom mutasjon mediert sykdom. MAS kjennetegnes av “cytokinstorm” med høye nivåer av [interleukin -1 \(IL-1\)](#), IL-6, IL-18, TNF interferon gamma (IFN γ), men også andre immunologiske mekanismer og signalsubstanser er involvert ([Crayne CB, 2019](#)).

Inflammasjonen ved MAS består hovedsakelig av T-lymfocytter og høyt differensierte makrofager som angriper hematopoetiske celler i ulikt bindevev, benmarg, milt, lever og nervesystemet. Disse makrofagene betegnes som histiocytter når de migrerer til vev. Dermed kan MAS klassifiseres som histiocytt-sykdommen hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) ([Grom AA, 2016](#)).

Symptomer

- Betydelig endret allmenntilstand med hodepine, irritabilitet, tachykardi/hjertebank og vedvarende høy [feber](#) (ikke febertopper med spontan normalisering i mellom, til forskjell fra [systemisk JIA](#)).
- Søvnighet, sløvhet, forvirrethet, irritabilitet og endret mental funksjon viser at hjernen er påvirket (meningoencefalitt).
- Abdominale smerter kan stamme fra hepatomegali eller splenomegali.
- Dyspne ved adult respiratory distress syndrome (ARDS).
- Koagulopati med blødninger, kritisk anemi og manifestasjoner fra CNS (encefalopati, slag) eller hjertet (hjerteinfarkt) kan utvikle seg i forløpet ([Al-Samkari H, 2018](#)).

Undersøkelser

[Anamnesen](#) kartlegger symptomer (se ovenfor), særlig blant barn med [juvenil arteritt](#) eller [juvenil systemisk lupus \(JSLE\)](#). Hos voksne etterspørres bakenforliggende malign sykdom og inflammatoriske sykdommer.

[Klinisk undersøkelse](#): Utelukker andre årsaker så langt som mulig ved [rutinemessig undersøkelse](#). Spesielt vurderes allmenntilstand, kroppstemperatur og om det foreligger lymfadenopati, hepatosplenomegali, koagulopati med blødninger eller [nervesystem-manifestasjoner \(encefalopati\)](#).

[Laboratorieprøver](#) kan rutinemessig omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensieltellinger, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, D-dimer, ferritin, fibrinogen, triglyserid, glukose og kreatin kinase CK. Løselig IL- reseptor, [ANA](#) og [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin- og beta-2 glykoprotein) også være aktuelle. Urin-stiks.

Patologiske blodprøver ved MAS/HLH kan omfatte:

- Anemi
- D-dimer er økt
- Ferritin er svært høy (ofte >1000- 50.000 eller høyere), noe som er mer enn ellers forventet ved [systemisk JIA](#)
- Ferritin/SR ratio >80
- Fibrinogen lav
- Leverenzymmer er økt
- Leukopeni
- Løselig IL-2 reseptor. Markør for makrofagaktivering er løselig CD163 og tilsvarende for lymfocytaktivering er *løselig IL-2 reseptor* som kan rekvireres fra Immunologisk lab OUS. Referanseverdier der er 158-620U/ml. Verdier over 2400U/ml er typisk for HLH/MAS. Løselig IL-2 reseptor inngår i diagnostiske kriterier, men er ikke spesifikk: Økt nivå av *løselig IL-2 reseptor* ses også ved andre inflammatoriske sykdommer ([revmatoid artritt](#), [SLE](#), [sarkoidose](#), psoriasis), [infeksjoner](#) og [kreft](#) (særlig lymfom).
- Natrium er lav
- Pancytopeni (brått fall i antall [leukocytter](#) og [trombocytter](#))
- Senkningsreaksjonen (SR) *faller* (fibrinogen-relatert)
- Triglyserider er høye
- Trombocytopeni

Klassifikasjonskriterier for MAS er utarbeidet av EULAR og ACR ([Ravelli A, 2016](#))

Ferritin >684 ng/ml og minst to av følgende:

1. Trombocytter $\leq 181 \times 10^3/\text{mL}$
2. ASAT > 48 u/L
3. Triglyserider > 156 mg/dL
4. Fibrinogen $\leq 360 \text{ mg/dL}$

Benmargsundersøkelse. Aktiv fagocytose av hematopoietiske celler påvises hos de fleste (60%), men ikke hos alle.

Diagnose

Diagnosen stilles på bakgrunn av symptomer, undersøkelser, inklusiv laboratorieprøver og benmargsbiopsi.

Differensialdiagnoser

- [Adult Stills sykdom](#) (primær-sykdom med høy inflammatorisk aktivitet)
- [Infeksjon](#), særlig sepsis.
- [Kawasakis sykdom](#)
- [Medikamenter: bivirkning, DRESS](#)
- **MIS-C: En sjelden, men alvorlig komplikasjon hos barn etter COVID-19.** Multisystem inflammatorisk syndrom hos barn (MIS-C) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon som kan oppstå hos barn etter en COVID-19-infeksjon.
- Typiske symptomer inkluderer røde, betente øyne, såre lepper, hovne lymfeknuter på halsen, utslett og magesmerter. På grunn av likhetstrekk i symptombildet hos noen pasienter, ble MIS-C tidligere vurdert som en del av [Kawasakis syndrom](#), men den anses nå som en egen tilstand ([Diorio C, 2020](#); [Hu Y, 2021](#)).
- [Systemisk juvenil artritt](#) (primær-sykdom med høy inflammatorisk aktivitet)

Behandling

Behandlingen gjøres ved MAS ofte i samarbeid mellom revmatolog og hematolog (ev. også infeksjonsmedisin og pediater). Andre former for HLH håndteres vanligvis av hematolog, infeksjonsmedisin og onkolog. Utløsende faktorer, spesielt infeksjon behandles så effektivt som mulig. Likevel er supplerende immunsuppresjon ofte nødvendig.

[Glukokortikoider](#) er viktige. Også ciklosporin A og immunglobuliner har vist effekt. De siste årene har data på [biologisk behandling](#) med IL-1 reseptor antagonisten anakinra (Kineret) eller canakinumab (Ilaris) demonstrert god, til dels dramatisk virkning og er nå førstelinje-behandling ved MAS assosiert til [sJIA](#) eller ved [adult Stills sykdom](#). En velger ofte høye doser. Virkningen forventes raskt, innen 24-48 timer. Imidlertid responderer ikke alle pasientene. Utenom IL-1 β er også IL-6 av patogenetisk betydning. Behandling med IL-6 hemmeren tocilizumab har vist effekt i noen tilfeller. I likhet med IL-1 hemmere er ikke behandling med IL-6 hemmer en garanti mot å utvikle MAS i sykdomsforløpet ([Grom AA, 2016](#)).

I behandlingsresistente tilfeller må en på ny gjøre differensialdiagnostiske vurderinger. Det mangler ennå tilstrekkelig erfaring med annen [biologisk medikasjon](#) (emapalumab) og [JAK-hemmere](#).

Litteratur

- [Konkol C, 2023](#)
- [Crayne CB, 2019](#)
- [Hendersson LA, 2019](#)
- [Yokota S, 2015](#)
- [Crayne CB, 2020](#)

129.

REVMATISK FEBER, FEBRIS REVMATICA, GIKTFEBER (REV 056)

Øyvind Palm

Kjennetegn på revmatisk feber

- Forutgående streptokokk-infeksjon, oftest tonsillitt eller faryngitt
- Migrende artritt/artragi i store ledd (knær, ankler, håndledd)
- Høy feber og utmattelse er vanlig, mens erythema marginatum og subkutane knuter er relativt sjeldne manifestasjoner
- Kardial affeksjon med myokarditt og endokarditt med mitral- og aortaklaffinsuffisiens
- CNS manifestasjon med Choreiforme bevegelser (chorea Sydingham) med TICS og endret oppførsel etter 1-6 måneders latenstid

[Læringsmål 056](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om de viktigste differensialdiagnostiske overveielser ved revmatisk sykdom hos barn i ulike aldre.

ICD-10: [I00](#) (uten hjerte-manifestasjon)

Definisjon

Revmatisk feber (febris rheumatica, giktfeber) er en akutt, smertefull, migrerede [artritt](#) som oppstår hos barn fra 5 års alder, 2-3 uker etter ubehandlet halsbetennelse (faryngitt/tonsillitt) med gruppe A-streptokokker. Sykdommen var tidligere en vanlig dødsårsak blant barn, men er nå sjelden i vår del av verden. Karditt er en fryktet komplikasjon ([Liang Y, 2023](#)). Tilstanden følges vanligvis opp av pediater, eventuelt i samarbeid med revmatolog, kardiolog, hudlege og nevrolog.



Erythema marginatum på truncus ved revmatisk feber. Typisk ringformet med sentral avblekning. Illustrasjon: [Binotto M, Guilherme L, Tanaka A – Images in paediatric cardiology \(2002\)](#). CC BY-NC-SA 3.0.

Sykdomsårsaker

Revmatisk feber skyldes en immunologisk reaksjon på β -hemolyserende streptokokker Gruppe A (GAS) som utløser faryngitt/tonsillitt og infeksjoner i huden. En autoimmun reaksjon med antistoffproduksjon antas oppstå via “molecular mimicry” mellom bakteriespesifikke epitoper og lignende strukturer hos pasienten. Immunkomplekser dannes mellom antistoffene og vevet med påfølgende aktivering av inflammatorisk kaskade og vevskade. Tilstanden er således en følge av [immunsystemets](#) hyperreaksjon på infeksjonen hos disponerte personer. Tvillingstudier viser en konkordanse for sykdommen på 40% ([Engel LE, 2011](#)). Sykdomsmekanismene er likevel ikke fullstendig forstått ([Carapetis JR, 2016](#)).

Epidemiologi

Revmatisk feber er sjelden i Skandinavia. Data fra Danmark viste en insidens i 1980 og 1983 på 0,3 per 100 000 innbyggere årlig ([Flottorp S, 2000](#)). De fleste er hos barn mellom 5 og 14 år gamle, og jenter angripes litt oftere enn gutter. Andelen som utvikler revmatisk feber etter GAS-infeksjon er svært lav, og det anbefales derfor ikke rutinemessig antibiotikabehandling ved tonsillitt/faryngitt i Norge ([Flottorp S, 2000](#)). I områder med tett populasjon, dårlige sanitære forhold og høy forekomst av streptokokkfaryngitt, impetigo og obstruktiv søvnapne syndrom er risikoen økt ([Liang Y, 2023](#)).

Symptomer

Streptokokktonsillitt. Utløsende sykdomsårsak med typiske symptomer: Feber over 38,5 °C. Forstørrede tonsiller, tonsiller rødere enn bakre svelgvegg, belegg på tonsiller og hovne ømme fremre cervikale lymfektler. Fravær av rennende nese, hoste eller heshet (SATS, 1999).

Revmatisk feber er en inflammatorisk tilstand (uten infeksjon) som foruten ledd, kan angripe flere organer. Symptomene oppstår 2-3 uker etter streptokokktonsillitt og varierer betydelig fra person til person. I sjeldne tilfeller kan tilstanden forløpe nesten ubemerket frem til hjertekomplikasjoner oppstår. Det vanligste er:

- **Allmennsymptomer** som frostrier, [feber](#) og utmattelse.
- **Artritt** er ofte den første manifestasjonen, i form av hissig, migrerende [artritt](#) og [leddsmerte](#) kombinert med høy feber. Knær, ankler og håndledd angripes vanligst ([Chowdhury S, 2024](#)). Typisk er migrerende [artritt](#) fra ledd til ledd og [leddsmerte](#) (35–88%). Knær, ankler, albuer og håndledd angripes oftest. Artrittene er smertefulle og flytter seg fra ledd til ledd (migrerende). Hvert ledd angripes i 1-14 dager.
- **CNS**. Et sjeldnere forløp domineres av langsommere debut av sykdom i CNS (Sydenhams chorea med ukontrollerte bevegelser; chorea), uten høy feber, og andre manifestasjoner ([Zülke LJ, 2017](#)). Symptomene begynner 1-6 måneder etter bakteriell halsinfeksjon. Endret oppførsel. Omtrent 2–19% angripes ([Zülke LJ, 2017](#)).
- **Hjertet**: Arytmi, myokarditt, hjerteklaffer (oftest mitralklaffen), kardial svikt kan forekomme. Ved residiverende revmatisk feber utvikler 50 -75% hjertesykdom ([Carapetis JR, 2000](#)). Endokarditt og/eller myokarditt, erythema marginatum og subkutane [noduli](#).
- **Hud og underhud** (ca. 5%). Erythema marginatum, noduli under huden som histologisk er som ved [revmatisk knuter \(RA-knuter\)](#). ([Webb RH, 2015](#))

Utredning

Anamnesen kartlegger symptomer på forutgående tegn på infeksjon i øvre luftveier med latenstid (2-3 uker) før feber og debut av [leddsymptomer](#) (migrerende artralgi og/eller artritt) og 1-6 måneder for CNS-manifestasjoner.

Klinisk gjøres en [generell undersøkelse](#) som omfatter svelg, [hud](#) (eksantem, [noduli](#)), ledd (artritt), hjerte (klaffesykdom), [nervesystem](#) (encefalitt), nyrer og andre organer. Angrepne ledd som knær, ankler og håndledd er ofte røde og varme i huden over leddene, hovne og ømme.

Laboratorieprøver: CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, kreatin kinase CK, antistreptolysin titer (AST), anti-CCP, [ANCA](#) og [ANA](#). Urin stiks.

Bilddiagnostikk med [ultralyd og MR-undersøkelser](#) av ledd er aktuelt.

Kardiologiske undersøkelser med EKG og ekkokardiografi være aktuelle ([Abernethy M, 1994](#)). Kardial manifestasjon med typisk mitral-insuffisiens kan iblant gjenkjennes auskultatorisk ved holosystolisk bilyd tydeligst over apex og med utstråling til venstre aksille. Aortainsuffisiens kan gjenkjennes ved diastolisk bilyd basalt over hjertet, særlig når en sittende pasient bøyer seg fremover ([Chowdhury S, 2024](#)).

Nevrologisk vurdering gjøres ved symptomer, hvorav Sydenham chorea er typisk etter 1-6 måneders latentstid. Ledd- og hud-manifestasjoner er da ofte ikke lenger til stede. Barnet har i våken tilstand uregelmessige TICS/grimaser i ansikt, rykninger i hender eller føtter, ofte mer på en side av kroppen/asymmetrisk. Symptomene er vanligvis ikke til stede under søvn. Endret oppførsel med agitasjon, angst, upassende latter eller gråt forekommer. Ved klinisk undersøkelse kan “milkmaid’s sign” påvises ved at grepet om undersøkers finger ikke kan holdes konstant på grunn av intermitterende muskelkontraksjoner. CNS-manifestasjonene er vanligvis selv-begrensende ([Chowdohury S, 2024](#)).

Hudlege kan vurdere ev. eksantem, erythem og subkutane noduli. Erythema marginatum er slyngede flyktige røde områder. Eldre barn er mest utsatt ([Minic LL, 1997](#)). Noduli kjennetegnes ved myke, smertefrie hevelser over ledd, særlig på ekstensorsidene .

Diagnostiske kriterier

Jones (2015): Enten minst to hovedkriterier eller ett hovedkriterium + to minorkriterier ([Szylgjeska I, 2018](#))

Hovedkriterier

1. Polyartritt (oftest i store ledd)
2. Hjertemuskelbetennelse (peri-, myo-, endo-karditt) og hjerteklaff-manifestasjon
3. Chorea minor (Sydenham) (ekstrapyramidal hyperkinesi, hypotoni)
4. Erythema anulare (blekt rødt, ringformet, vanligst på truncus, flyktig)
5. Revmaknuter (knuter, noduli under huden)

Minorkriterier

1. Leddsmerter (artralgi)
2. Feber
3. EKG forandringer med forlenger PR intervall
4. CRP eller senkningsreaksjon (SR) forhøyet

Differensialdiagnoser

- Andre tilstander med [leddsmerter](#) hos barn
- [Borrelia artritt](#)
- [Halting av andre årsaker](#)

- [Juvenil idiopatisk artritt, JIA](#)
- [Lymfom](#)
- [Reaktiv artritt](#)
 - Angriper ikke hjertet, nerver eller hud.
 - Høy feber er uvanlig
- [Septisk, infeksiøs artritt](#)

Behandling

Behandlingen av revmatisk feber består av eradikasjon av streptokokker, symptomlindring og profylakse for å hindre residiv. Initial behandling gjøres på sykehus. Inflammasjonsmarkører som CRP i blodet brukes for å overvåke sykdomsprogresjon, og et primært behandlingsmål er normalisering av disse ([Chowdohury S, 2024](#)).

Medikamentell behandling

- [Acetylsalisylsyre](#), kortikosteroider eller IVIG vurderes ved kardial manifestasjon ([Cillers A, 2015](#)).
- [Antibiotika](#):
 - [-Akutt-behandling](#): Penicillin i minst 10 dager.
 - [-Residivprofylakse](#) med langtidsvirkende intramuskulært Penicillin én gang per måned i 10 år eller lenger ved hjerteaffeksjon ([Webb RH, 2015](#)). Ved god [etterlevelse](#) kan tabletter være et alternativ til injeksjoner. Residiv er mindre vanlig etter 25-30 års alder, og noen anbefaler derfor å avslutte profylakse etter 7 år dersom pasienter er fylt 25 år. Ved hjerteaffeksjon anbefales imidlertid lengre profylakse, til 30-35 år ved moderate manifestasjoner og til 40 år ved gjennomgått alvorlig hjertesykdom ([Carpentis JR, 2005](#)).
- [IVIG](#) er brukt i noen tilfeller av chorea.
- [Kortikosteroider](#) ved karditt [og](#) ved CNS-manifestasjoner eller dersom allergi mot NSAIDs som ved artritt-behandling foreligger.
- [Paracetamol](#) eller [Naproxen](#) mot smerte.

Prognose

Ledd- og hudsymptomene går vanligvis over etter noen uker. Også CNS-manifestasjoner er selvbegrensende. Hjertesykdommen kan være problematisk og er årsaken til langvarig forebygging med Penicillin ([Chowdohury S, 2024](#)).

Litteratur

- [Chowdohury S, 2024](#)
- [Heard MA, 2021](#)
- [Zühlke LJ, 2017](#)
- [Carpetis JR, 2016](#)
- [Web RH, 2015](#)

130.

SYSTEMISK LUPUS ERYTHEMATOSUS HOS BARN (JUVENIL LUPUS, JSLE) (REV 021, REV 054)

Øyvind Palm

Kjennetegn på juvenil lupus

Barn fra 5 års alder, oftest unge jenter

Feber, utmattelse, eksantem, leddsmerter, munnsår, alopeci. Lymfadenopati og hepatosplenomegali, vekttap og anoreksi. Nefritt (urin-undersøkelse)

Symptomer og kliniske funn korrelerer med sykdomsaktivitet.

Høy SR, lav CRP. Alltid utslag i ANA, vanligvis med en eller flere av sub-gruppene: DNA-, C1q-, Sm-, SSA-, SSB- eller RNP-antistoff

[REV 021](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for systemiske bindevevssykdommer, herunder systemisk lupus (SLE).

[REV 054](#). Revmatologen skal ha gode kunnskaper om presenterende symptomer, funn og sykdomskarakteristika hos barn i ulike alder, og om forskjeller mellom revmatisk sykdom hos barn og liknende sykdommer hos voksne.

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen basert på

- Alopesi
- Orale ulcera
- Sommerfugl-eksantem
- Generalisert, utslett, sub-akutt kutant lupus-eksem
- Serositt (pleura, perikard)
- Artritt
- Nefritt (biopsi: nefritt klasse)
- Feber
- CNS-manifestasjoner
- Fotosensitivitet
- Raynauds fenomen
- Antistoff: ANA, DNA, Sm, SSA, andre og kombinasjoner.
- Antifosfolipid antistoff (lupus antikoagulant, kardiolipin- og beta2-glykoprotein)
- Tromboembolier

Gjennomgått behandling

Hensikten med konsultasjonen

Juvenil Systemisk Lupus Erythematosus (JSLE) er en av de vanligste [systemiske bindevevssykdommene](#) som oppstår blant barn, spesielt unge jenter. Totalt debuterer 15-20% av SLE-tilfellene i barne- eller ungdomsårene. Sykdommen er en klassisk [autoimmun](#) tilstand som kan ramme mange organsystemer. Sammenlignet med [systemisk lupus \(SLE\)](#) hos voksne, krever relativt høy sykdomsaktivitet og økt risiko for organskade ved JSLE ofte en mer aggressiv behandling ([Charras A, 2021](#)).

Epidemiologi

Forekomsten av juvenil systemisk lupus erythematosus (JSLE) varierer betydelig mellom ulike etnisiteter og geografiske områder. [Insidensen](#), altså antall nye tilfeller per år, er estimert til å være mellom 0.28 og 0.48 per 100,000 barn. [Prevalensen](#), som angir det totale antallet tilfeller i en befolkning, varierer mellom 6.3 og 24.0 per 100,000 barn ([Hiraki LT, 2009](#)).

Barn med asiatisk, afrikansk eller sør-amerikansk etnisitet er mer utsatt enn barn med nordeuropeisk bakgrunn. Til sammenligning er insidensen av SLE hos voksne i Oslo-området beregnet til 3,0 per 100 000, med en prevalens på 51,8 per 100 000 ([Lerang K, 2012](#)).

Selv om det ikke finnes spesifikke norske epidemiologiske data for JSLE, tyder tallene på at forekomsten er omtrent ti ganger lavere enn hos voksne. Sykdommen rammer jenter 3-5 ganger hyppigere enn gutter, og de fleste utvikler sykdommen i tenårene, med en median debutalder på 12,1 år ([Kamphuis S, 2010; Chiewchengchol D, 2015](#)).

Symptomer

De vanligste symptomer ved JSLE er [feber](#), [fatigue](#), [alopeci](#) og [artralg](#)i. I sykdomsforløpet kan [vekttap](#) og [anoreksi](#) forekomme. Disse symptomene korrelerer med den generaliserte [inflammasjonen](#) i kroppen.

Ved aktiv sykdom er det vanlig å finne forstørrede lymfeknuter ([lymfadenopati](#)) og hepatosplenomegali. Symptomer fra nyrer eller sentralnervesystemet (CNS) kan tyde på et alvorlig sykdomsforløp ([Habibi S, 2011](#)). Forekomsten av kliniske manifestasjoner ved JSLE er beskrevet i tabellen nedenfor:

Tabell Deborah M. Levy og Sylvia Kamphuis, 2012	
Kliniske manifestasjoner ved JSLE	Forekomst
Feber	37-100%
Lymfeknutesvulster	13-45%
Vekttap	21-32%
Mukokutant	60-90%
Muskel/skjelett	60-90%
Nefritt	48-78%
Nevropsykiatrisk	15-95%
Gastrointestinalt	24-40%
Hematologisk	50-100%
Kardiovaskulær	25-60%
Pulmonal	18-81%

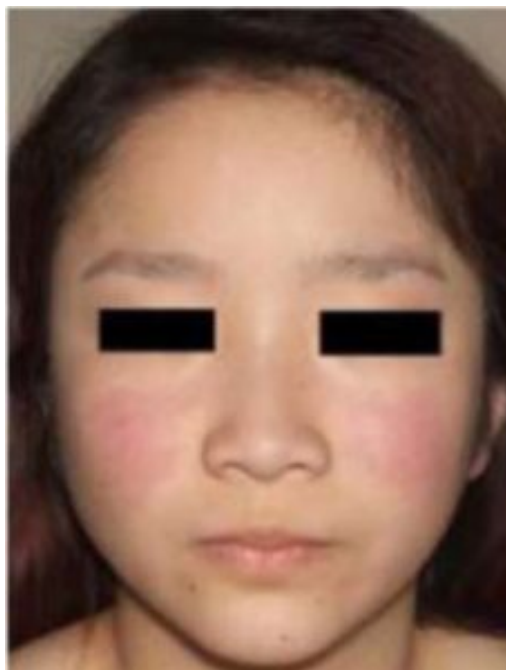
Feber, leddsmerter og utmattelse

Barn med JSLE blir ofte først utredet for andre årsaker til redusert allmenntilstand, spesielt infeksjoner, da disse kan ha lignende debutsymptomer. Feber, utmattelse, leddsmerter og muskelsmerter er vanlige debut-symptomer, og kan også ses ved sykdomsoppblussing. Det er ikke uvanlig at pasienter med [feber av ukjent årsak](#) henvises til revmatologisk utredning ([Habibi S, 2011](#)).

Hud og slimhinner

[Hudsymptomer \(kutant\)](#) er hyppige ved JSLE, men kan variere i uttrykk. Vanlige manifestasjoner inkluderer:

- [Alopeci](#) (hårtap) forekommer oftest som generalisert hårtap uten tegn til lokalisert inflammasjon i hodebunnen. Symptomene er ofte relatert til aktiv sykdom, men kan oppstå inntil tre måneder etter en sykdomsoppblussing (lupus-flare). Andre former for hårtap som kan sees ved JSLE er alopecia areata (flekkvis hårtap) eller såkalt "lupus hår", som er tynt og svakt hår lokalisert i utkanten av hodebunnen ([Trüeb RM, 2010](#)).
-
- [Annulære lesjoner](#) (ringformede utslett)
- [Bulla](#): (blemmer, sjelden)
- [Diskoid lupus](#) (røde, skjellende flekker som kan etterlate arr)
- [Fotosensitivitet](#) (overfølsomhet for sollys, særlig ved SSA/B [antistoff](#))
- [Livedo retikularis](#) er et blålig, marmorert utslett som oftest sees på lårene. Det er assosiert med økt forekomst av sekundært (eller primært) [antifosfolipidsyndrom](#), som bør utelukkes ved mistanke om livedo retikularis ([Ravelli A, 1994](#)).
- [Makulopapulært utslett](#) (små, røde flekker som kan være hevet over huden)
- [Palmart og periungualt erythem](#) (Rødme i håndflatene og rundt neglene)
- [Raynauds fenomen](#) (Nedsatt blodsirkulasjon i fingre og tær ved kuldeeksponering)
- [Sommerfugleksantem](#) (et karakteristisk rødlig utslett over kinnene og neseryggen)
- [vaskulitt, kutan](#) (petekkier, palpabel purpura, chilblains). Sjeldnere kan det også oppstå noduli og sår på fingrene ([digitale ulcera](#)). Disse hudmanifestasjonene er ofte lokalisert i ansikt, håndflater og fot-såler. Histologisk undersøkelse viser immunkomplekser og infiltrasjon av nøytrofile granulocytter. Forekomsten av hudsymptomer er sterkt knyttet til generell sykdomsaktivitet, og ved uttalte manifestasjoner kan det være nødvendig med vurdering av hudlege ([Bouaziz, JD, 2017](#); [Smith EMD, 2019](#)).



Systemisk lupus erythematosus (SLE) med lett sommerfugl-eksantem (begge kinn) hos et barn (Juvenil lupus). Illustrasjon: [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\). CC BY-4.0](#)

[Akutt kutan lupus](#) er en form for JSLE som er spesielt sensitiv til sol og lys. Pasienter med ACLE har ofte antistoffer mot SSA/B ([Sjögren syndrom](#)-relaterte antigener A og B). Typiske symptomer er lokaliserte utslett eller sommerfugleksantem.

[Subakutt kutan lupus erythematosus \(SCLE\)](#) med annulære eller polycykliske lesjoner og [psoriasis](#)lignende lesjoner er svært sjelden blant barn, i motsetning til hos voksne. Ved mistanke om SCLE hos barn bør man derfor vurdere om symptomene kan være del av en mer omfattende SLE-sykdom ([Berry T, 2012](#)).

[Kronisk kutan lupus i form av diskoid lupus \(CCLE\)](#), som vanligvis manifesterer seg som diskoid lupus, er sjelden i barnealder, spesielt før 10 års alder.

[Orale eller nasofaryngeale ulcera](#) kan forekomme i to former: Klassiske, histologisk diskoide forandringer og uspesifikke ulcera som ligner after. Begge formene opptrer ved aktiv lupus-sykdom og responderer på generell behandling av tilstanden ([Talacko AA, 2010](#)).

Nyreaffeksjon ved JSLE

[Nyreaffeksjon](#) er vanlig og kan utvikle seg hos 50-70% og 90% av pasientene med JSLE i løpet av sykdommens første to år ([Hiraki LT, 2008](#)). Selv om lupusbehandling ofte primært rettes mot nyremanifestasjoner, vil en av tre pasienter oppleve tilbakefall av nyresykdommen.

For å sikre best mulig behandlingsgrunnlag bør terskelen for nyrebiopsi være lav. Vedvarende proteinuri > 0.5 g/24 timer eller urin protein/kreatinin ratio > 50 mg/mmol i morgenurin er indikasjoner for biopsi ([Bertias GK, 2012](#)). Histologisk er det vanligst å se klasse IV lupusnefritt. Histologisk aktiv sykdom og tegn til kronisitet indikerer alvorlig prognose for nyrefunksjonen ([Oni L, 2021](#)).

CNS og nervesystemet

Symptomer fra sentralnervesystemet (CNS) kan være vanskelige å oppdage ved JSLE, da de ofte manifesterer seg som uspesifikke plager som hodepine, humørsvingninger, kognitive vansker eller angst. Imidlertid kan alvorlige komplikasjoner som generaliserte kramper, [psykose](#) eller andre åpenbart nevropsykiatriske symptomer ([Natoli V, 2023](#)). Disse symptomene er ofte relatert til patologi i cerebrale blodkar, enten i form av vaskulitt eller cerebral venetrombose. Sist nevnte ses spesielt ved [antifosfolipid antistoffer](#), særlig lupus antikoagulant ([Levy DM, 2003](#)).



Chilblain lupus med eksantem og sår på fingre hos en 13 år gammel jente med lupus. Debut med rødlige, hovne hudlesjoner på pekefingre, etter hvert på andre fingre, håndflater og føtter. Illustrasjon (Chilblain lupus): [Bansal S, Goel A – Indian dermatology online journal \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Undersøkelser

Ved undersøkelse av JSLE påvises hematologiske forandringer med cyopeni vanligst (50-100%), etterfulgt av artralgi/artritt (60-90%) og mukokutane manifestasjoner (60-85%).

[Anamnesen](#) bør være grundig for å dekke alle relevante symptomer (se ovenfor). I motsetning til voksne med lupus, er det uvanlig at barn kun har hud- og slimhinnemanifestasjoner ([Chiewchengchol D, 2015](#)). Derfor bør man spesifikt spørre om symptomer som kan tyde på affeksjon av andre organer. Klassifikasjonskriteriene for JSLE (se nedenfor) kan være et nyttig utgangspunkt for å kartlegge potensielle symptomer, selv om de ikke er egnet for tidlig diagnose. De egner seg ikke for en tidlig diagnose, men peker likevel på en del aktuelle sykdomstrekk som en bør være oppmerksom på.

Følgende symptomer og tegn bør kartlegges: [alopesi](#), [orale](#) ulcera, sommerfugl-eksantem, generalisert utslett, subakutt kutant lupus-eksem, serositt ([pleura](#), [perikard](#)), [artritt](#), [nefritt](#) (biopsi: nefritt klasse), [feber](#), [CNS-manifestasjoner](#), fotosensitivitet, [Raynauds fenomen](#), [antistoff-profil](#): ANA, DNA, Sm, SSA, andre og kombinasjoner, [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolin- og beta2-glykoprotein) og [tromboembolier](#), spontanaborter og dødfødsler.

Klinisk bør en generell undersøkelse som omfatter hjerte, lunger, blodtrykk, hår, hud, ledd og neurologisk vurdering gjennomføres, spesielt ved aktuelle symptomer.

Laboratorieprøver. Rutineprøve kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, elektrolytter, IgG, glukose, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, CK, albumin, samt [antistoff](#) (se mer nedenfor) ANA, anti-DNA og komplement C3, C4.

Urinstiks er også viktig for å utelukke tegn på aktiv nefritt, som er en vanlig komplikasjon ved JSLE. Hematuri og/eller proteinuri er de vanligste tegnene på nefritt.

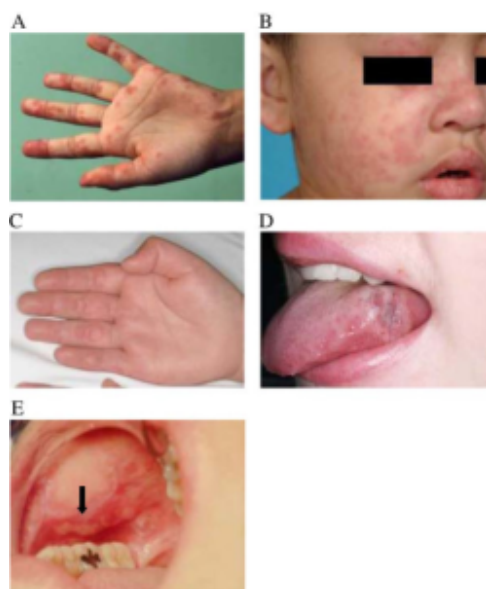
Senkning og CRP. Høy senkningsreaksjon (SR) og lav C-reaktivt protein (CRP) er vanlig ved juvenil systemisk lupus erythematosus (JSLE). Forhøyet CRP kan imidlertid sees ved serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#)), uttalt [artritt](#), [infeksjoner](#) og [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\)](#).

Cytopenier i minst en cellerekke påvises hos mer enn 50% med JSLE. Mild [leukopeni](#) og lymfopeni er vanligst. Vedvarende lymfopeni kan være et tegn på pågående sykdomsaktivitet.

Anemi. Ved anemi bør det vurderes om hemolyse foreligger. Dette kan indikeres ved lav haptoglobin, positiv Coombs test og høye retikulocyttdverdier. Hemolytisk anemi ses hos 10-15% av pasienter med JSLE ([Ramirez Gomez LA, 2008](#)).

Urin-undersøkelser er essensielle for å utelukke tegn på aktiv [nefritt](#), som er en komplikasjon ved JSLE. Urinen undersøkes for proteiner og erytrocytter. Ved positive utslag gjøres mikroskopi (sylindre), og protein/kreatinin ratio estimeres for å vurdere graden av proteinuri.

Immunologiske undersøkelser. Antinukleære antistoffer ([ANA](#)) forventes å være positive hos mer enn 95% av pasienter med JSLE. Det er også karakteristisk å finne flere andre antistoffer rettet mot ulike antigener, som anti-dsDNA, anti-ENA, anti-Sm, anti-C1q, anti-RNP, anti-SSA/Ro og anti-SSB/La. Anti-SSA og anti-SSB er assosiert med neonatal lupus, en sjelden tilstand der mor overfører antistoffer til fosteret, noe som kan føre til hudutslett, leverproblemer eller hjerteblokk hos den nyfødte.



Mukokutane manifestasjoner ved JSLE. Vaskulitt i hud (A), blemme-lignende utslett i ansikt (B), kløende eksem (C), sår på tunge (D) og i ganen (E). Illustrasjon (mukokutane manifestasjoner): [Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW – Pediatric rheumatology online journal \(2015\) CC BY-4.0](#)

[Antifosfolipid antistoffer](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolin og anti-beta-2 glykoprotein) forekommer hos ca. 40% med JSLE, men bare omtrent halvparten av disse utvikler [tromboembolier](#) eller et [antifosfolipid syndrom](#) (Levy DM, 2003).

Spesielle former for juvenil systemisk lupus

SLE hos små barn

Alvorlig SLE hos små barn kan skyldes [genetisk defekt](#), som homozygot C1q-mangel, C1r-mangel, C4-mangel eller C2-mangel. Disse manglene påvirker komplementsystemet, en viktig del av [immunforsvaret](#), og kan føre til økt risiko for infeksjoner og autoimmune sykdommer (se illustrasjon nedenfor).

Neonatal lupus

Neonatal lupus er en sjelden tilstand som kan oppstå hos fosteret til [gravide](#) kvinner med [SSA/Ro og SSB/La antistoffer](#). Disse antistoffene kan krysse morkaken og påvirke fosteret. Omtrent 1-2% av fostre eksponert for disse antistoffene utvikler føtal hjerteblokk, som vanligvis oppstår mellom 16. og 26. [svangerskapsuke](#). Screening for føtal hjerteblokk i denne perioden anbefales derfor. Ved påvist hjerteblokk kan barnet behandles med pacemakerimplantasjon umiddelbart etter fødselen.

I tillegg kan overførte antistoffer forårsake et lupuslignende utslett hos den nyfødte i løpet av de første månedene etter fødselen. Utslettet kan forverres av lyseksponering, for eksempel ved lysbehandling av gulsott (ikterus). Prognosen for neonatal lupus er generelt god, og utslettet forsvinner vanligvis av seg selv i løpet av noen måneder. Vennligst les mer om neonatal lupus i kapitlene om [SLE blant voksne](#) og [Sjögrens syndrom](#).

Medikamentindusert lupus

En rekke medikamenter kan utløse en lupuslignende sykdom. Dette kalles medikamentindusert lupus erythematosus (DILE). Symptomene er ofte milde og inkluderer hudutslett (kutan vaskulitt), [polyartralgi eller artritt](#), forhøyede leverenzymmer og positive antinukleære antistoffer (ANA). Alvorlig organaffeksjon er sjelden.

Typiske laboratoriefunn ved DILE inkluderer positive [ANA](#) (80%), antihiston-antistoffer, anti-dsDNA



JSLE. (A) Homozygot C1q-mangel hos en gutt med hud-infeksjon, diskoid lupus (øvre bilde). Arr-dannelse i ansikt ved 22 års alder (nedre bilde). (B) En 16 måneder gammel gutt med homozygot C1r-mangel. Han utviklet generaliserte kramper, spastisitet, tå-gage, og svakhet i underekstremiteter. 18 år gammel påvist lupus nefritt klass IV rom progredierte til terminal nyresvikt. (C) En 3 år gammel jente med komplett C4-mangel med sommerfugleksantem og betente lepper (chelitt). 10 år gammel fikk hun osteomyelitt (nedre bilde). Hun døde 12 år gammel av pneumoni og kardial svikt. (D) Homozygot C2-mangel hos ung kvinne med akutt kutan lupus. Sommerfugleksantem (øvre bilde) og fotosensitive lesjoner på sol-eksponerte områder (nedre bilde). Illustrasjon: [Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY – Frontiers in immunology \(2016\). CC BY 4.0](#)

(16%), pANCA (ikke [PR3](#) eller [MPO-ANCA](#)) (65%) og hypergammaglobulinemi (60%). Symptomene går vanligvis tilbake etter seponering av det utløsende medikamentet, men det kan ta opptil to måneder.

Blant antirevmatiske legemidler er [TNF-hemmere](#) ofte rapportert å gi lupuslignende bivirkninger. Andre vanlige utløsere inkluderer enkelte legemidler mot [psykose](#), [hjerterytmeforstyrrelser](#) og [hypertensjon](#) ([He YA, 2018](#)).

Klassifikasjon

Selv om de fleste med JSLE fyller klassifikasjonskriteriene (ACR/EULAR 2019) som er utarbeidet for [voksne med SLE](#), har sykdommen hos barn sine særtrekk. SLICC-2012-kriteriene (SLICC=Systemic Lupus International Collaborating Clinics) har vist seg å ha bedre sensitivitet (evne til å identifisere de som faktisk har sykdommen) enn ACR-1997-kriteriene, men ACR-1997-kriteriene bedre spesifisitet (evne til å utelukke sykdommen hos de som ikke har den) ([Chang L-S, 2022](#)).

Det er imidlertid mulig at egne, spesifikke klassifikasjonskriterier for JSLE ville vært det mest optimale for å diagnostisere sykdommen hos barn. Slike kriterier er under utvikling, og vil kunne bidra til en mer presis og tidlig diagnose av JSLE i fremtiden.

Differensialdiagnoser

- [Autoinflammatorisk sykdom](#): TNFAIP3 mutasjon (HA20). PFAPA
- [Borreliose](#)
- [Encefalitt, autoimmun](#)
- [Infeksjoner](#): Virale CMV, EBV, Parvovirus B19, [HIV](#). [Sepsis](#) (Streptokokker, salmonella), Brucella, Leptospirose, Q feber (coxiella), [Tbc \(mykobakterier\)](#), [Borrelia](#), Toksoplasmose.
- [Langerhans histiocytose](#)
- [Malignitet](#)
 - [Leukemi, Lymfom](#) (Hodgkins/Non-Hodgkins), nevroblastom
- [PRES \(posterior reversibelt encefalopati syndrom\)](#)
- Andre inflammatoriske: [Antifosfolipid Syndrom](#), [Juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#), [Juvenil dermatomyositt \(JDMS\)](#), Juvenilt [Sjøgrens Syndrom](#), [Mixed connective tissue disease \(MCTD\)](#), Systemisk [vaskulitt](#), [Crohns sykdom](#), [Akutt reumatisk feber](#), [Sarkoidose](#), Hemolytisk uremisk syndrom (HUS), Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS), [Common variable immunodeficiency \(CVID\)](#), Andre primære immundefekter, [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/Hemofagocytisk lymfohistiocytose/HLH\)](#)
- Ikke-inflammatorisk: [Kronisk smertesyndrom/fibromyalgi](#)

Komorbiditet

Autoimmunt: [Hypothyreose](#) (Hashimoto), autoimmun hepatitt, autoimmun pankreatitt, ikke-infeksiøs [endokarditt](#), [immunmediert trombocytopenisk purpura \(ITP\)](#), autoimmun hemolytisk [anemi](#) (AIHA), Evans syndrom (ITP + AIHA). [Primær CNS-vaskulitt \(PACNS\)](#). [Kikuchi-Fujimoto sykdom](#)

[Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLAII\)](#)

Andre: Primære [psykiatriske tilstander](#) (alvorlig depresjon, psykose)

Behandling

Barnets foresatte og eldre barn har rett til å motta informasjon om, og være innforstått med, behandlingsmålet for JSLE. Det er viktig å gi grundig informasjon om hensikten med behandlingen, hva den innebærer, og hvilke bivirkninger som kan oppstå. Skriftlig informasjon om medikamentene, for eksempel fra [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#) kan være et godt supplement. God informasjon øker sannsynligheten for at medikamentene tas som foreskrevet. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#).

Behandlingen av JSLE må alltid tilpasses individuelt, basert på barnets alder, vekt, mentale og kliniske tilstand. Dette kan medføre at behandlingsvalgene avviker noe fra behandlingen av [voksne med SLE](#). Likevel er det mange overlappende prinsipper, både når det gjelder generelle tiltak, medikamentvalg og oppfølging. Dette er mer omfattende omtalt i [kapitlet om systemisk lupus blant vokse](#) som vi viser til. Nedenfor er en kort oppsummering:

Tverrfaglig tilnærming

Behandlingen av JSLE krever ofte en tverrfaglig tilnærming, der leger fra ulike spesialiteter, [fysioterapeuter](#) og [ergoterapeuter](#) samarbeider for å gi barnet best mulig oppfølging og støtte.

Medikamentell behandling

Medikamentell behandling av JSLE inkluderer flere hovedgrupper:

- Antiflogistika ([NSAIDs](#)) eller [analgetika](#) Brukes for å lindre smerter, spesielt leddsmerter. Paracetamol er et vanlig valg.
- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) beskytter mot komplikasjoner og bedrer prognosen. Ofte kombineres hydroksyklorokin med DMARDs (se nedenfor)
- [Kortikosteroider](#) (Prednisolon) brukes ved behov i korte perioder med høy sykdomsaktivitet og/eller alvorlige komplikasjoner.

- [DMARDs](#) (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler)
 - Metotreksat brukes ofte mot artritt.
 - Azathioprin (Imurel) brukes mot cytopenier, serositt og vaskulitt.
 - Mykofenolat (CellCept) ved lupus-nefritt.
 - Cyclofosfamid (Sendoxan) gis (intravenøst) i de mest alvorlige tilfellene, slik som ved alvorlig glomerulonefritt eller CNS-lupus (lupus med affeksjon av sentralnervesystemet).
- [Biologiske legemidler](#)
 - Belimumab (Benlysta) er godkjent for barn fra fem års alder.
 - Rituximab brukes i spesielle tilfeller, utenfor godkjent indikasjon ([utprøvende behandling](#)).

Behandlingsvarighet og behandlingssvikt

Medikamentell behandling av JSLE må ofte vare i mange år. Kortikosteroider reduseres og avsluttes først, mens [DMARDs](#) kan forsøkes seponert etter 24-36 måneder i remisjon. Hydroksyklorokin beholdes vanligvis lengst.

Det er viktig å være oppmerksom på at [behandlingssvikt](#) kan forekomme, spesielt hos [ungdommer med kronisk sykdom](#). Derfor er det viktig med tett oppfølging og god kommunikasjon med pasienten og familien.

Prognose

Prognosen for barn med JSLE har bedret seg betydelig de siste tiårene. På 1980-tallet var ti års overlevelse over 85% ([Lehman TJ, 1991](#)), men 61% av pasientene opplevde irreversible skader. Likevel medførte sykdommen og ([Lilleby V, 2005](#)). I tillegg fikk mange pasienter økt fettmasse og en ugunstig lipidprofil, noe som kan øke risikoen for hjerte- og karsykdom i voksen alder ([Lilleby V, 2006](#)). Økt fokus på disse aspektene antas å ha forbedret prognosen ytterligere de senere årene.

Retningslinjer

- [Oslo Universitetssykehus har laget anbefalinger for utredning og behandling av juvenil lupus](#)
- For behandling av SLE og lupus-nefritt hos voksne er det utarbeidet spesifikke anbefalinger blant annet av EULAR. Det vises til retningslinjer i publisert litteratur ([Fanpourakis A, 2019](#)) ([Thomas Dörner, Richard Furie, 2019](#)) ([Fanouriakis A, 2020](#)) og veilederen til [Norsk revmatologisk forening/legeforening](#).

Litteratur

- [Charras A, 2021](#)
- [Harry O, 2018](#)
- [Levy DM, 2012](#)
- [Habibi S, 2011](#)

PART VI

ANDRE SYKDOMMER (REV 063-REV 077)

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

[Læringsmål REV 063-REV 077](#)

En rekke inflammatoriske sykdommer har autoimmun patogenese, er [systemisk multiorgan-sykdommer](#) som ofte medfører revmatiske symptomer. Mange av disse responderer på antirevmatiske legemidler. Revmatologer er derfor ofte involvert i diagnostisering, behandling og oppfølging.



[Dupuytren's kontraktur](#). Illustrasjon: Chan SW, Vorobiof DA – [Journal of medical case reports](#) (2015). CC.BY 4.0

[REV 063 Ikke-inflammatoriske ledd-, muskel og skjelettsymptomer. Innledende behandling](#)

- Beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder:
 - [Lumbago](#)
 - [Isjias](#)
 - [Karpal tunnel syndrom](#)
 - [Bakers cyste](#)
 - [Entesopati](#)
 - [Peritendinitt \(seneskjedefbetennelse\)](#)
 - [Kapsulitt i skulder](#)

[REV 064 Differensialdiagnostikk av muskel-skjelettsykdommer](#)

- Ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

[REV 065 Artrose. Bildediagnostikk og henvisningspraksis](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av degenerative leddsykdommer/artrose, med ultralyd og annen relevant bildediagnostikk, samt kjenne til kriterier for å henvise til annen relevant spesialist.

[REV 066 Artrose Behandling](#)

- Selvstendig kunne igangsette medikamentell behandling ved artrose, og ha kunnskap om og kunne henvise til ikke-medikamentell behandling av artrose.

[REV 067 Krystallartritter](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne og igangsette aktuell behandling av krystallartritter, herunder urinsyregikt og kalsiumpyrofosfatartritt.

[REV 068 Arthritis urica \(Urinsyregikt\) og komorbiditet](#)

- Beherske igangsetting av behandling og oppfølging av pasient med arthritis urica og betydelig kompliserende komorbiditet.

[REV 069 Urinsyrekrystaller og kondrokalsinose krystaller; mikroskopi av leddvæske](#)

- Beherske utførelse av mikroskopi av leddvæske med tanke på undersøkelse for urinsyrekrystaller og chondrocalcinosekrystaller.

[REV 070 Smertetilstander](#)

- Beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

[REV 071 Fibromyalgi](#)

- Selvstendig kunne diagnostisere fibromyalgi og gi behandlingsråd til primærhelsetjenesten.

[REV 072 Regionalt Smertesyndrom](#)

- Ha kunnskap om og under supervisjon bidra til diagnostikken ved regionalt smertesyndrom.

[REV 073 Metabolske tilstander i revmatologi](#)

- Ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[REV 074 Løfgrens syndrom og annen sarkoidose](#)

- Selvstendig kunne gjenkjenne og igangsette diagnostikk og behandling ved Løfgrens syndrom. Selvstendig kunne gjenkjenne andre sykdomsmanifestasjoner ved sarkoidose og henvise til relevant spesialist.

[REV 075 Primær-tumorer, leddnære](#)

- Selvstendig kunne oppdage primærtumorer i ledd og leddnære strukturer.

[REV 076 Autoinflammatoriske sykdommer](#)

- Ha god kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer som kronisk residiverende multifokal aseptisk osteomyelitt, familiær middelhavsfeber og andre autoinflammatoriske febersykdommer.

[REV 077 Septisk artritt](#)

Selvstendig kunne gjenkjenne septisk artritt, og bistå i diagnostikk og behandling av tilstanden.

Andre revmatiske og relaterte sykdommer (alfabetisk)

[114. Algodystrofi, Refleksdystrofi, Komplekst regionalt smertesyndrom CRPS \(REV 070, REV 072\)](#)

[115. Amyloidose \(REV 073\)](#)

[116. Artritt-Dermatitt syndrom \(BADAS\)](#)

[117. Artrose, osteoartrose \(REV 065, REV 066\)](#)

[118. Bakers cyste \(popliteal cyste\) \(REV 063\)](#)

[119. Cøliaki, glutenintoleranse og Revmatisk sykdom \(REV 155\)](#)

[120. Diabetes mellitus, Diabetisk hånd](#)

[121. Differensialdiagnoser \(REV 023, REV 038, REV 056, REV 064\)](#)

[122. DISH, Diffus Idiopatisk Skjelett Hyperostose \(Forestier -Rotes -Querol sykdom\) \(REV 065\)](#)

[123. Dupuytren's kontraktur, palmar fibromatose \(REV 063\)](#)

[124. Ehlers-Danlos Syndrom \(EDS\). Hypermobilitet \(REV 063-REV 76\)](#)

[125. Entesopati / Entesitt \(REV 063\)](#)

[126. Erythema nodosum \(knuterosen\)](#)

[127. Erythromelalgi \(REV 080\)](#)

- [128. Fabrys sykdom \(REV 073\)](#)
- [129. Fibromatose, Fibroblastisk Revmatisme \(REV 063, REV 073\)](#)
- [130. Fibromyalgi \(REV 071\)](#)
- [131. Frozen Shoulder, Adhesiv kapsuslitt \(REV 063\)](#)
- [132. Gastrointestinal \(GI\) sykdom \(munn-mage-tarm\) og revmatiske manifestasjoner \(REV 151-REV 161\)](#)
- [133. Hemokromatose](#)
- [134. Hjerter-manifestasjoner ved Revmatiske sykdommer, aterosklerose, arytmier, endokarditt, myokarditt, Takotsubo, \(REV 110-124\)](#)
- [135. Histiocytose. Langerhans, Erdheim-Chesters, Multisentrisk retikulohistiocytose, Rosai-Dorfman \(REV 063, REV 073\)](#)
- [136. HIV og Revmatisk sykdom \(REV 183\)](#)
- [137. Hud-/ kutane manifestasjoner ved revmatiske sykdommer \(REV 080\)](#)
- [138. Immunsvikt: ervervet \(sekundær\) \(REV 183\) og primær immunsvikt \(REV 056\)](#)
- [139. IgG4 Relatert sykdom \(multifokal fibrosklerose\) \(REV 073\)](#)
- [140. Interstitiell pneumoni med autoimmune kjennetegn/features \(IPAF\) \(REV 021, REV 125\)](#)
- [141. Kalsinose, Calcinose, subkutan kalk](#)
- [142. Karpaltunnel syndrom, Carpal tunnel syndrom, Canalis carpi \(REV 063\)](#)
- [143. Lungeblødning og Hemoptyse. Pulmonal kapillaritt \(REV 029, REV 045, REV 096, REV 125\)](#)
- [144. Lunger og Revmatisk sykdom. Pulmonale manifestasjoner. NSIP, UIP, Lungecyster \(REV 125-REV 131\)](#)
- [145. Malignitet /Kreft og revmatiske sykdommer. Sjekkpunkthemmere \(REV 075, REV 201, REV 200\)](#)
- [146. Marfans syndrom \(REV 063, REV 076\)](#)
- [147. Metabolske og endokrine tilstander med revmatologiske symptomer \(REV 073, REV 162-167\)](#)
- [148. Myopati \(non-inflammatoriske\). Muskeldystrofier, Infeksiøs myopati, Toksisk myopati, Metabolsk myopati, Mitokondrie-myopati \(REV 073, REV 022\)](#)

[149. Muskelsmerter / myalgi og muskelsvakhet: Differensialdiagnoser \(REV 021, REV 034, REV 064, REV 070, REV 071\)](#)

[150. Myopati ved Lipidsenkende medikamenter. Statinmyopati \(REV 022, REV 073, REV 082\)](#)

[151. Nevrologiske manifestasjoner ved revmatisk sykdom. Nervesykdommer \(REV 194- REV197\)](#)

[152. Noduli, revmatiske knuter i hud og underhud \(subkutant\)](#)

[153. Nyrer og Revmatisk sykdom \(REV 027, REV 132-REV 149\)](#)

[154. Osteoporose og osteomalasi / rakitt \(REV 165, REV 167\)](#)

[155. Paget Sykdom \(Osteitis deformans\) \(REV 073\)](#)

[156. Paratyreoidea-sykdommer](#)

[157. Perikarditt ved revmatisk sykdom \(REV 117\)](#)

[158. Pigmentert Villonodulær Synovitt \(REV 064, REV 075\)](#)

[159. Pleuritt og Pleuravæske \(REV 129\)](#)

[160. POEMS Syndrom \(REV 023, REV 189, REV 197\)](#)

[161. Polyneuropati \(REV 197\)](#)

[162. Porfyri](#)

[163. Pulmonal hypertensjon \(PH\), Pulmonal Arteriell Hypertensjon \(PAH\) \(REV 123\)](#)

[164. Raynauds Fenomen \(REV 022\)](#)

[165. Relapsing / residiverende polykondritt \(REV 023\)](#)

[166. Retroperitoneal fibrose \(REV 038, REV 144\)](#)

[167. Rhabdomyolyse, rbdomyolyse \(REV 023, REV 144\)](#)

[168. Ryggsmerte og Nakkesmerte. Lumbago, Prolaps og Isjas \(REV 063, REV 064\)](#)

[169. SAPHO syndromet, \(Synovitt – Akne- Pustulose – Hyperostose – Osteomyelitt\). CRMO. \(REV 006, REV 056, REV 080\)](#)

[170. Sarkoidose \(REV 074, REV 080\)](#)

[171. Schnitzlers syndrom \(REV 076, REV 080, REV 189\)](#)

[172. Smertetilstander, non-inflammatorisk revmatisk smerte \(REV 070\)](#)

[173. Stiff person syndrom, stiff man syndrom \(REV 038, REV 197\)](#)

[174. Sweets syndrom \(akutt febril neutrofil dermatose\) \(REV 038, REV 080, REV 201\)](#)

[175. Thyreoidea sykdommer, hypothyreose, Hashimotos, hyperthyreose, Graves](#)

[176. Triggerfinger \(stenoserende tendosynovitt, digitus saltans\)](#)

[177. Vogt-Koyanagi-Harada syndrom \(REV 038, REV 080, REV 197\)](#)

[178. Whipples sykdom \(REV 008, REV155\)](#)

[179. Øre-, nese- og hals manifestasjoner ved revmatisk sykdom \(REV 021, REV 030, REV 038, REV 073\)](#)

131.

AKUTT INDREMEDISIN (REV 094, REV 095, REV 096, REV 097, REV 098, REV 099, REV 100, REV 101, REV 102, REV 104, REV 105, REV 107, REV 108,

Øyvind Palm

Innledning

Revmatologer er spesialister på sykdommer som påvirker ledd, muskler og bindevev. Selv om det primære fokus er på kroniske tilstander, er det viktig at revmatologen også har en solid forståelse av akutte indremedisinske tilstander. Her er noen grunner til dette:

1. **Overlappende symptomer:** Mange akutte tilstander, som infeksjoner eller tromboembolier, kan ha symptomer som ligner på revmatiske sykdommer. Revmatologer må kunne skille mellom disse for å sikre riktig diagnose og behandling.
2. **Komplikasjoner av revmatiske sykdommer:** Pasienter med revmatiske sykdommer kan være mer utsatt for akutte komplikasjoner, som hjerteproblemer eller respirasjonssvikt. Revmatologer må kunne gjenkjenne og håndtere disse komplikasjonene raskt.
3. **Bivirkninger av medisiner:** Mange medisiner som brukes til å behandle revmatiske sykdommer kan ha alvorlige bivirkninger, som påvirker organer som nyrer, lunger eller lever. Revmatologer må være oppmerksomme på disse bivirkningene og kunne håndtere dem.
4. **Samarbeid med andre spesialister:** Revmatologer jobber ofte tett med andre spesialister, som lunge-, nyre-, infeksjonsmedisinere og kardiologer. En god forståelse av akutte indremedisinske tilstander er viktig for effektiv kommunikasjon og samarbeid.
5. **Helhetlig pasientbehandling:** Revmatiske sykdommer kan påvirke hele kroppen, og pasienter kan ha andre helseproblemer i tillegg. Revmatologer må ha en helhetlig tilnærming til pasientbehandling og ta hensyn til alle aspekter av pasientens helse.

Læringsmål og noen akuttmedisinske tilstander er listet opp nedenfor

[Læringsmål REV 094](#). Revmatologen skal beherske resuscitering ved hjertestans med bruk av gjeldende AHLR-algoritme. Selvstendig kunne lede hjertestansteam sammen med andre faggrupper i tråd med etablerte retningslinjer.

- **Hjertestans**. Vennligst se [avsnittet om resuscitering i kapitlet om hjertesykdommer](#)
-

[Læringsmål REV 095](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om årsaker, patofysiologi og behandling av de ulike typer sirkulasjonssvikt (sjokk): kardiogent sjokk, hypovolemisk sjokk, septisk sjokk, anafylaktisk sjokk

- **Sjokk**. Vennligst se [avsnitt om sjokk i kapitelet om Hjertesykdommer](#)
-

[Læringsmål REV 096](#). revmatologen skal beherske behandling av akutt respirasjonssvikt i samråd med fagspesialitetene (lungeleger og anestesileger).

- **Respirasjonssvikt**. Vennligst se [avsnittet om dyspne i kapitlet om lungesykdommer](#).
-

[Læringsmål REV 097](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling av akutt koronarsyndrom.

- **Akutt koronarsykdom**. Vennligst se [avsnittet om koronar hjertesykdom i kapitelet om hjertesykdommer](#).
-

[Læringsmål REV 098](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved akutt lungeødem.

- **Akutt lungeødem**. Vennligst se [avsnitt om Lungegødem i kapitlet om Hjertesykdommer](#)
-

[Læringsmål REV 099](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utrede symptombilder med brystmerter og dyspne med henblikk på kardiale og ikke-kardiale årsaker.

- **Brystmerter og dyspne**. Vennligst se avsnitt om [koronar hjertesykdom under hjertemanifestasjoner](#).
-

[Læringsmål REV 100](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og akuttbehandling av arytmier.

- **Arytmier**. Vennligst se avsnittet om [arytmier i kapitlet om hjertesykdommer](#)
-

[Læringsmål REV 101](#). Revmatologen skal selvstendig kunne behandle akutte forgiftninger. Ha kunnskap om ABCDE-behandlingsprinsipp. Beherske samhandling med Giftinformasjonen.

Forgiftninger kan være årsak til [koma](#), [metabolsk acidose](#) (metanol, etylenglykol, ASA, CN, metformin, andre) og uro/forvirring og ataksi (f.eks ved inntak av fenytoin, karbamazepin, “partydop” og abstinens).

Omtrent to tredjedeler av alle av alle innleggelser for forgiftning skyldes inntak av flere stoffer samtidig. Ved alvorlig tilstand eller usikkerhet om behandling, kontaktes medisinsk bakvakt eller Giftinformasjonen (tlf. [22 59 13 00](tel:22591300), døgnåpent). Ytterligere informasjon finnes i [Helsebibiloteket](#) og lokale metodebøker, som [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin, Forgiftninger\)](#).

[Læringsmål REV 102](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne behandle de vanligste allergiske sykdomstilstandene. Selvstendig kunne gjenkjenne og initiere behandling av akuttallergiske reaksjoner, herunder anafylaksi og angioødem. Kjenne gjeldende behandlingsalgoritmer.

Allergi, anafylaksi og angioødem

Allergi er en [immunrespons](#) på fremmede substanser, der kroppens Immunsystem feilaktig angriper ufarlige [antigener](#). Atopisk dermatitt og rhinitt er relativt milde allergiske reaksjoner, mens [astma](#), anafylaksi og angioødem kan være livstruende.

Vanlige utløsende årsaker inkluderer medisiner, insektstikk, nøtter og lateks.

[Anafylaksi, også kalt allergisk sjokk](#) er en alvorlig klinisk tilstand. Symptomer omfatter akutt flushing, kløe, urticaria, hovne lepper, tunge og uvula, pustevansker, sterke magesmerter og oppkast. Fallende blodtrykk/hypotoni kan progrediere til sjokk. Respiratorisk kan bronkospasme prege tilstanden. Gastrointestinalt kan sterke abdominale smerter og oppkast oppstå.

[Klinisk](#) undersøkelse fokuserer på hjerte- og lungefunksjon, sirkulasjon og hud.

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever og nyre-funksjonsprøver, IgE og [tryptase](#). Ved mistanke om vaskulitt suppleres med [ANCA \(EGPA\)](#) og anti-c1q (hypokomplementær urtikariell vaskulitt HUVS) undersøkes.

[Bilddiagnostikk](#) som røntgen eller CT thoraks kan være nødvendig for å utelukke andre diagnoser.

[Behandling](#) utføres av et team. Pasienten legges flatt med eleverte ben, og adrenalin injiseres straks intramuskulært (0,5 ml adrenalin 1mg/ml for voksne). Dosen kan gjentas hvert 5. minutt til effekt. Frie luftveier og oksygentilførsel sikres, og intravenøs væske gis (voksne 1000 ml). Ved dyspne med obstruksjon kan inhalasjon med salbutamol på forstøver, ev kombinert med ipratropiumbromid være aktuelt. Hydrokortison (100-250 mg) i.v. og deksklorfeniramin i.m eller i.v. kan også gis ([Felleskatalogen, 2024](#)). Supplerende informasjon kan leses i [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin\)](#).

Litteratur: [Dogherty JM, 2023](#)

[Læringsmål REV 103](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om de tre hovedformer for hjerneslag – kardiale, småkarsykdom og storkarsykdom. Selvstendig beherske diagnostikk, og under supervisjon kunne iverksette trombolysebehandling av hjerneslag og TIA. Selvstendig kunne henvise videre til nevreradiologisk intervensjon når indisert.

- **Hjerneslag og TIA.** Vennligst se [kapitlet om nevrologi](#) og om [iskemiske CNS manifestasjoner](#)
-

[Læringsmål REV 104](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og håndtering av komatøse pasienter.

- **Koma.** Vennligst se [kapitlet om nevrologi](#)
-

[Læringsmål REV 105](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved krampeanfall/epilepsi.

- **Kramper.** Vennligst se [kapitlet om nevrologi](#)
-

[Læringsmål REV 106](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere

forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, og initialt behandle med intravenøs væske, diuretika og elektrolytter. Ha kunnskap om følgende forstyrrelser: hyponatremi, inklusive kronisk hyponatremi, hypernatremi, hypokalemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi.

- **Elektrolytter.** Vennligst se [avsnitt om elektrolyttforstyrrelser i kapitlet om metabolske sykdommer](#)

[Læringsmål REV 107.](#) revmatologen skal ha kunnskap om og vurderingskompetanse ved ulike syre-/baseforstyrrelser, herunder: respiratorisk acidose, respiratorisk alkalose, metabolsk acidose, metabolsk alkalose, «blandede typer».

- **Syre/base.** Vennligst se [kapitlet om metabolske sykdommer.](#)

[Læringsmål REV 108.](#) Revmatologen skal under supervisjon kunne gi intravenøs væskebehandling og bruke parenteral ernæring hos alvorlig syke pasienter.

Væskebehandling

Definisjon. Intravenøs væskebehandling gis på sykehus til pasienter som ikke kan drikke nok væske selv. Målet er å gjenopprette normal væskebalanse.

Kliniske mål er enkle og viktige parametere:

Vekt: Økende vekt kan tyde på overvæsking. Pasienten bør veies daglig. Det er en fordel å kjenne pasientens premorbide vekt.

Hjertefrekvensen Økt hjertefrekvens kan skyldes dehydrering, men også smerte, [feber](#) og [angst](#).

Blodtrykk. Fallende blodtrykk og økende puls kan indikere dehydrering, mens høyt blodtrykk kan ses ved overhydrering.

Respirasjonsfrekvens: Økt respirasjonsfrekvens kan være et tegn på metabolsk acidose på grunn av dårlig vevsgjennomblødning, som kan være et tidlig tegn på [hyopvolemisk sjokk](#).

Urinproduksjon. Urinmengden observeres. Hos voksne forventes normalt over 1 ml/kg per time.

Kapillærfylling: Kapillærfylling på fingertupper eller tær sjekkes (normalt under 2 sekunder). Tørre slimhinner, stående hudfolder og innsunkne øyne ses ved alvorlig dehydrering. Hevelser og synlige halsvener kan indikere overhydrering (eller [kardial svikt](#)).

Laboratorieprøver: Elektrolytter, nyre- og leverfunksjonstester, samt hematokrit, bør tas.

Behandling: Initial behandling er ofte med 5% dekstrose i 0,9% NaCl, eventuelt med kaliumtilskudd eller Ringer-laktat. Ved langvarig intravenøs behandling bør ernæringsfysiolog involveres for å sikre tilstrekkelig tilførsel av næringsstoffer og sporstoffer.

132.

ALGODYSTROFI, REFLEKSDYSTROFI, KOMPLEKST REGIONALT SMERTESYNDROM CRPS (REV 070, REV 072)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på CRPS / refleksdystrofi

Hevelse og smerte distalt i ekstremitet (hånd, fot) med glatt, atrofisk hud.

Smerten overstiger det en forventer ut i fra kliniske undersøkelsesfunn.

Forhistorie med skade (særlig fraktur), operasjon, slag eller perifer nerveskade. Myokardinfarkt.

Blodprøver er normale

Læringsmål: REV 070. Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Læringsmål REV 072. Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon bidra til diagnostikken ved regionalt smertesyndrom.

Diagnosekoder ICD-10: [G90.5](#)

Definisjon

Algodystrofi/komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS)/Sudecks atrofi er en tilstand preget av sterke smerter i en arm eller et ben, ofte etter en skade eller operasjon. Tilstanden ledsages av endringer i hud, hårvekst, temperaturregulering og ofte også [osteopeni](#) og muskelatrofi i det affiserte området. CRPS kan ligne [inflammatorisk](#) revmatisk sykdom, men inflammasjonssprøver som CRP og SR er vanligvis normale.

Klassisk algodystrofi betegnes også som refleksdystrofi, Skulder-hånd syndrom og Sudecks atrofi ([Shim H, 2019](#)).

Andre former er transistent [osteoporose](#), nevropatisk artropati (Charcot ledd) og «clenched fist syndrom» som er en psykiatrisk tilstand. Den knyttede neven kan minne om kontrakturene som kan sees sent i forløpet av algodystrofi. Transistent osteoporose og nevropatisk artropati er beskrevet nedenfor.

Historikk

Tilstanden ble først beskrevet under den amerikanske borgerkrigen av [Silas Weir Mitchell](#) som smertefulle følgetilstander etter skuddskader. Begreper som refleksdystrofi, algodystrofi, kausalgi og Sudecks atrofi har blitt brukt om hverandre for å beskrive CRPS.

Epidemiologi

Prevalensen er estimert til å være mellom 5.4 og 26.2 per 100 000 personer per år ([Petersen P.B. 2018](#)). Tilstanden er like hyppig blant kvinner som menn og de fleste er voksne.

Sykdomsårsaker og risikofaktorer

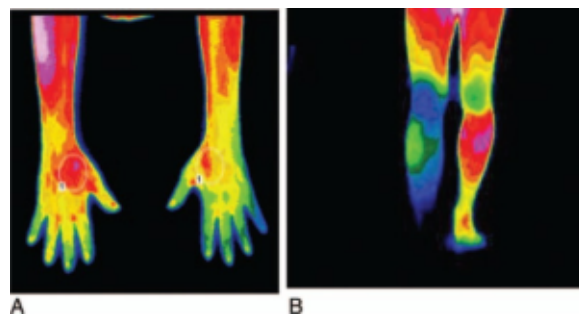
Årsakene til CRPS er uklare og komplekse (slik begrepet CRPS indikerer), men tilstanden oppstår vanligvis som en følgetilstand etter annen akutt lidelse. I nesten 90 % av tilfellene er det en forutgående skade, som kan være svært liten. CRPS er også beskrevet etter operasjoner, nerve- og hjertesykdommer, bruk av visse medikamenter (som astmamedisiner og ACE-hemmere) og graviditet. Man antar at initial skade på perifere nerver og påfølgende sensibilisering av sentralnervesystemet (CNS) spiller en rolle. Genetisk disposisjon og psykologiske faktorer kan også bidra til utviklingen av CRPS ([Shim H, 2019](#)).

Symptomer og stadier



Komplekst regionalt smertesyndrom i høyre legg og fot hos en 31 år gammel kvinne som fikk utført senoplastikk tre måneder tidligere for instabilitet i ankelen. Hun utviklet glatt, kald hud og ekstrem hyperalgesi i leggen, uvanlig stort ødem og hyposensibilitet i foten. Illustrasjon: [Voet C, le Polain de Waroux B, Forget P, Deumens R, Masquelier E – F1000Research \(2014\). CC BY 4.0.](#)

Typiske tidlige symptomer inkluderer sterk, brennende smerte som er ute av proporsjon med den utløsende årsaken. Smerten starter vanligvis skadestedet og sprer seg deretter regionalt uten å følge spesifikke dermatomer. Økt hudtemperatur, negle- og hårvekst, og erythem kan observeres. Dersom sykdommen progredierer, kan hårveksten avta, negler blir sprø og musklene svekkes. Hudtemperaturen kan synke, noe som medfører en “kald” hånd eller fot. Noen pasienter utvikler irreversibel muskelsvakhet, tapt muskelmasse og intraktable smerter ([Shim H, 2019](#)).



CRPS. Termografi viser tegn til ulik sirkulasjon i ekstremitetene. Illustrasjon: [Cho CW, 2016. CC BY-NC-ND 4.0.](#)

Forløpet deles ofte inn i tre stadier, men grensene mellom stadiene kan være uklare.

Stadium 1 (Akutt/Varme stadium): Akutte smerter, ofte mer intense enn forventet ut fra skaden. Smertene beskrives ofte som brennende. Huden er overfølsom for berøring. Undersøkelse kan avdekke lokal hevelse, økt svetting, varme i huden og økt eller redusert hårvekst. Hos noen kan huden flasse av. Dette stadiet kan vare lenge.

Stadium II: (Dystrofisk/Kalde stadium): Symptomene fra stadium I avtar gradvis, spesielt smertene. Huden blir ofte kjølig og kan bli blålig.

Stadium III: (Sekvele): Preges av atrofi og nedsatt funksjon

Diagnose og utredning

Diagnosen CRPS kan være utfordrende, da det ikke finnes spesifikke tester. Ofte foreligger det inkomplette former av tilstanden. Diagnosen baseres på kliniske funn og sykehistorie. Supplerende undersøkelser kan bidra til å støtte diagnosen:

- Termografi: Viser sideforskjell i overfladisk temperatur, men korreler ikke med graden av smerte.
- Røntgen Viser ofte tidlig [osteoporose](#) nær leddene.
- Skjelettscintigrafi viser ofte diffust økt opptak i de affiserte områdene.
- DEXA-scanning kan påvise redusert beinmasse tidlig i forløpet.
- Elektromyografi (EMG) kan vise myoklonus (ufrivillige muskelrykninger) hos noen pasienter (11-36%).

Klassifikasjonskriterier

Budapest Kriterier for CRPS, 2003 ([Urits I, 2018](#))

Vedvarende smerte som er disproportjonal til den utløsende skade

Pasient-rapporterte ett symptom i tre av de fire følgende kategorier:

Sensorisk: allodynii eller hyperalgesi

Vasomotorisk: temperatur asymmetri, hudfarge forandringer

Sudomotorisk: ødem, forandring i svette-mønster

Motorisk/trofisk: nedsatt bevegelsesutslag, motorisk dysfunksjon, forandringer i hår- og negle-vekst

Må fremvise ett tegn ved evalueringen i minst to av de følgende kategorier:

Sensorisk: påvist hyperalgesi og allodynii

Vasomotorisk: påvist temperatur asymmetri eller fargeforandring i huden

Sudomotorisk: påvist ødem eller hevelse

Motorisk: motorisk svakhet/ dysfunksjon

Det skal ikke være en annen diagnose som forklarer symptomene og funn.

CRPS 1 – Uten påvist vesentlig nerveskade

CRPS 2 – Med tegn til vesentlig nerveskade

Behandling

Tidlig og [tverrfaglig](#) behandling er avgjørende for å håndtere CRPS ([Iolacon C, 2024](#)). Smertebehandling med fokus på nevropatisk smerte er sentralt. Både gabapentin og amitriptylin har vist effekt, mens nytten av [NSAIDs](#) og [kortikosteroider](#) er usikker ([Taylor S-S, 2021](#)). Bisfosfonater kan potensielt redusere smerte, men solide studier som bekrefter dette ([O'Connell N.E, 2013](#)).

Prognose

Forløpet av CRPS er vanskelig å forutsi. De fleste tilfeller (98%) er monofasiske. Noen pasienter opplever spontan bedring, mens andre får betydelige følgetilstander. Seks år etter sykdomsdebut vil omtrent 30 % være i full remisjon.

Det er viktig å merke seg at algodystrofi/CRPS omfatter flere ulike syndromer. Beskrivelsen ovenfor gjelder den klassiske typen, tidligere kalt refleksdystrofi.

Litteratur

[Taylor S-S, 2021](#)

[Shim H, 2019](#)

[Gianotti S, 2016](#)

[Weissmann R, 2016 \(Pediatrik CRPS\)](#)

133.

ALOPECI, HÅRTAP, HÅRAVFALL (REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på alopeci

Alopecia areata betegner flekkvis hårtap (ofte myntformet) som kan være assosiert med SLE eller annen revmatisk sykdom. Soppinfeksjon er en differensialdiagnose

Alopecia totalis/universalis beskriver mer omfattende håravfall som kan omfatte øyebryn, øyevipper, armhuler og perigenitalt. også negler kan angripes.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

Diagnosekoder ICD-10: L 63

Definisjon

Alopeci, eller hårtap, er relevant for revmatologer på grunn av sammenhengen med [systemisk lupus](#) og andre revmatiske sykdommer. Alopecia areata, en autoimmun tilstand som forårsaker flekkvis hårtap, er spesielt viktig å kjenne til. Denne tilstanden kan ramme hodebunnen og andre deler av kroppen, inkludert øyebryn, øyevipper, armhuler og kjønnsorganer. Selv negler kan påvirkes ([Rudnika L. 2024](#)).

Epidemiologi



Alopeci ved [systemisk lupus \(SLE\)](#).
Illustrasjon: Kole AK, Ghosh A – [Indian journal of dermatology \(2009\)](#). CC BY 2.0

Omtrent 2% av befolkningen opplever sykkelig alopeci, og hos 1% blir tilstanden kronisk. Alopecia areata forekommer i alle aldre og etnisiteter, med en prevalens på 0,2 %. Ved [SLE](#) ses alopeci hos 27-64 % av pasientene og er inkludert i klassifikasjonskriteriene for sykdommen. Androgen alopeci, den vanligste formen for hårtap, er ikke en sykdom, men en genetisk betinget tilstand som rammer 50 % av menn og 15 % av kvinner, spesielt etter overgangsalderen ([Sorbellini E, 2018](#)).

Sykdomsårsaker

Årsakene til alopeci er mange og alopeci inndeles i ulike subgrupper, til dels relatert til årsak. Omfattende oversikt finnes i supplerende litteratur ([Pratt CH, 2017](#)).

- **Alopecia areata.** Denne formen er relevant for revmatologi fordi den antas å være en [autoimmun prosess](#). I noen tilfeller er den assosiert med autoimmune sykdommer som thyreoideasykdommer, psoriasis, vitiligo, [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#), samt lupus ([SLE](#) og diskoid lupus), [sarkoidose](#), [amyloidose](#) og [revmatoid artritt](#).
- **Androgen type.** Denne formen er hormonelt betinget og den vanligste årsaken er genetisk. Miljøfaktorer som fysisk og psykisk stress, infeksjoner, medikamenter og forgiftninger kan også bidra. Hos små barn kan alopecia areata være en del av [CANDLE syndromet](#).
- **Andre årsaker til alopeci:**
 - **-Endokrinologisk:** Endokrinologiske sykdommer: [Hypo-/hypertyreose](#), [hyperparatyreose](#), [diabetes](#), hypopituitarisme, hyperprolaktinemi. Testikulær underfunksjon ved genetiske sykdommer (for eksempel Klinefelter syndrom). Samtidig tap av kroppshår er vanlig.
 - **-Medikamenter:** Heparin, kumarin (Marevan), cytostatika, androgener, folinsyre antagonist (metotreksat), leflunomid., amfetamin, salisylater, Vitamin-A overforbruk.
 - **-Infeksjoner:** Etter alvorlig febersykdom. Soppinfeksjoner i form av tinea capitis, favus og telogen effluvium (se mer utredning, klinisk undersøkelse). Sjelden: syfilis, tyfus.
 - **-Avlæring av mucin** i huden: Alopecia mucinosa.
 - **-Svangerskap:** Postpartum hårtap
 - **-Diverse:** Kirurgi, jernmangel, underernæring. Alopecia mucinosa (follikulære papler/plakk på hodebunn, ansikt og nakke) kan hos eldre være uttrykk for mycosis fungoides eller lymfom. Idiopatisk (uten kjent årsak). Arr-dannende: Diskoid lupus, lichen ruber planus, infiltrerende metastaser.

Symptomer

Diagnosen og bakenforliggende årsak til alopeci baseres på en grundig anamnese og klinisk undersøkelse supplert med laboratorieprøver. I noen tilfeller er biopsi nødvendig. Revmatologen kan gjøre en innledende vurdering, men uttalte og progredierende symptomer bør utredes i samarbeid med hudlege. Alvorlig diffust hårtap (diffus telogen effluvium) oppstår vanligvis 3-4 måneder etter utløsende årsak.

Utredning

Anamnese.

Det er viktig å kartlegge forløpet. Ved alopecia areata kan hårtapet skje raskt, mens andre former utvikler seg over måneder. Utover eventuell revmatisk sykdom er pasientens allmenntilstand, [kosthold](#), tegn på jernmangel, [skjoldbruskjertelsykdom](#), hormonmangel, stress og uro relevante faktorer. Ved ukjent årsak kan også hårpleierutiner være av betydning. Arvelige tilstander med hårtap bør også undersøkes.

Klinisk undersøkelse.

Alopecia areata kan gi hårtap i et enkelt område, over hele hodebunnen og øyebrynene (alopecia totalis), eller over hele kroppen (alopecia universalis). Androgen alopeci gir hårtap frontalt og på tinningene hos menn, og sentralt på hodebunnen hos kvinner. Soppinfeksjoner (tinea capitis) gir flekkvis hårtap med rødt, kløende utslett, mens favus gir hårtap med tykke, gule skorper. Telogen effluvium gir diffus uttynning av håret, ofte etter stress. Alopecia mucinosa kjennetegnes av hudforandringer på hodebunnen.

Laboratorieprøver: Celletellinger inkludert differensialtelling av leukocytter, transferinreseptor (jern), TSH, f-T₄, [autoantistoffer inklusiv ANA](#). Hormonprøver kan omfatte testosteron, ovarialhormoner (østrogen, progesteron), luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH). Soppdiagnostikk er ofte en del av utredningen.

Bilediagnostikk kan differensialdiagnostisk omfatte røntgen eller CT thoraks, MR- undersøkelser av lokale resistenser som ved mistanke om bakenforliggende mycosis fungoides (ved alopecia mucinosa).

Alvorlighetsgradering

Alvorlighetsgraden av alopecia kan vurderes klinisk og ved hjelp av Severity of Alopecia Tool (SALT) og Alopecia Areata Scale (AAS). SALT-skår ≥ 20 indikerer behov for systemisk behandling ([Rudnika L. 2024](#)).

Behandling

Behandling bør skje i samarbeid med hudlege/dermatolog. Ved autoimmun alopecia areata brukes ofte lokalbehandling med kortikosteroider (f. eks. klobetasol) over 3-6 måneder. Tidlig behandling er spesielt viktig ved mistanke om arrdannende alopeci, som ved diskoid lupus i hodebunnen. Ved behov brukes også systemisk [kortikosteroider](#) (f. eks. prednisolon) i nedtrappende dose over 6 uker. Annen lokal- eller systemisk behandling kan være aktuelt etter vurdering av dermatolog. For voksne kan systemisk behandling med JAK-hemmeren baracitinib (Olumiant) eller ritlecitinib (Litfulo) være indisert. Andre medikamenter som brukes er ciclosporin, metotreksat og azathioprin ([Rudnika L. 2024](#)). Ved soppinfeksjon (tinea capitis) brukes antifungal medikasjon.

Litteratur

[Al About AM, 2024](#)

[Pratt CH, 2017](#)

[Thiedke CC, 2003](#)

134.

AMYLOIDOSE, AMYLOID AVLEIRINGSSYKDOM (REV 073)

Amyloidose

Øyvind Palm

Kjennetegn på amyloidose

Uspesifikke symptomer som polynevropati, kardial svikt, nyresvikt, "drop-head".

Glatt, fortykket og lett-blødende hud.

Makroglossi, hepatomegali.

Proteinuri.

Biopsi er diagnostisk (spesialfarging).

AL amyloidose ble tidligere kalt *primær* type, AA amyloidose *sekundær* type.

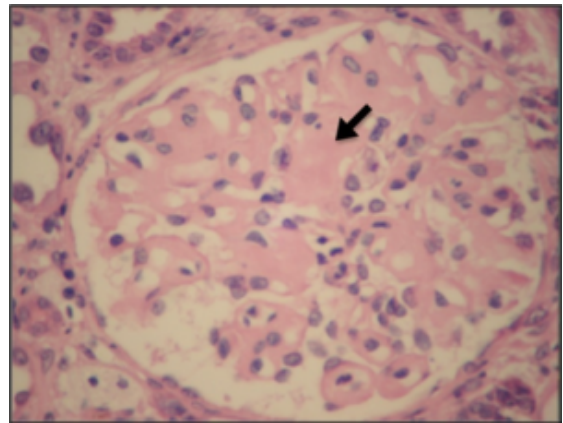
[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Diagnosekoder ICD10: E85.8

Definisjon

Systemisk amyloidose er en gruppe sykdommer karakterisert ved ekstracellulær avleiring av amyloid, et uoppløselig stoff med en fibrillær struktur. Amyloid akkumuleres i vev og organer, da det ikke kan brytes ned enzymatisk. Nesten alle vev og organer kan affisere. Amyloidose kan klassifiseres i flere undergrupper:

- **AA-Amyloidose** (*sekundær amyloidose*) kan oppstå ved kronisk [inflammasjon](#) ved revmatiske sykdommer. AA-amyloidose er dermed relatert til langvarig [systemisk inflammasjon](#) ved sykdommer som [familier middelhavsfeber](#), [juvenil artritt](#), [reumatoid artritt](#), [Bekhterevs](#), [Muckle Wells syndrom](#) og [inflammatorisk tarmsykdom](#).
- **AL-amyloidose** er en primær form (systemisk lettjede-amyloidose), som kan ha sykdomstrekk som kan forveksles med revmatisk sykdom (vennlignst se differensialdiagnoser nedenfor).
- **Lokalisert amyloidose** er sjelden og defineres ved at amyloid produseres og avleires i et isolert område av kroppen. Det finnes ikke monoklonale lette kjeder i blodet, og prognosen er god.
- **Andre typer:** vennligst se tabellen nedenfor.



31 år gammel kvinne med AA amyloidose i nyrer. Hun ble nylig diagnostisert med [familier middelhavsfeber \(FMF\)](#). Hun hadde hatt symptomer med residiverende feber og abdominale smerter av ukjent årsak fra barnealder. Manglende effektiv behandling av FMF er vanligste årsak til utvikling av AA (sekundær) amyloidose. Illustrasjon: [Balbo BE, Silva AA, Amaral AG, Malheiros DM, Onuchic LF, Barros RT – Clinics \(São Paulo, Brazil\) \(2012\). CC BY-NC 3.0.](#)

Utredning og oppfølging av amyloidose gjøres av spesialist innen det/de mest berørte organene, eventuelt også hos hematolog. Reumatologen bør kunne gjenkjenne symptomene og skille dem fra [revmatiske bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#) og [artritt](#).

Historie

[Rudolf L. K. Virchow](#) (1821-1902, Berlin og Würzburg). Den første som beskrev leukocytose, leukemi og embolisme utgått fra trombose. Han betegnet i 1854 strukturer som amyloid ("som ligner stivelse"). Tidligere tilfeller av amyloidose er likevel antakelig beskrevet ([Kyle RA, 2001](#)).

Patogenese

Ved amyloidose syntetiseres unormale ekstracellulære, misfoldede proteiner som aggregerer og avleires i ulike organer. AL amyloidose stammer vanligvis fra en plasmacellesykdom hvor en liten klon i benmargen langsomt og progressivt utskiller ustabile lette kjeder av immunoglobuliner ([Al Hamed R, 2021](#)). M-komponenten er vanligvis lav, men amyloidose kan også forekomme ved [myelomatose](#). Ved AA-amyloidose er amyloid protein A (et akutfaseprotein) en forløper (prekursorprotein) som kan påvises i serum i form av SAA ([Chiti F, 2017](#); [Husby G, 1992](#)).

Epidemiologi

En svensk studie fant en årlig [insidens](#) på 1-2 per 100 000, med AL-amyloidose som den vanligste typen. Forekomsten er høyest blant 60-80-åringer ([Hemminki K, 2012](#)). Fordeling av amyloidose har endret seg de siste tiårene, med en reduksjon i AL-amyloidose og en relativ økning i AA-amyloidose ([de Asua D, 2014](#)). Familiær transthyretin-assosiert amyloidose (ATTR) er en sjeldnere type som utgjør 10- 20% ([Bustamante JG, 2021](#)).

Klassifikasjon

Amyloidose klassifiseres etter amyloidproteinets misfoldning i patogenesen, sykdomsforløpet og den kliniske presentasjonen. Det finnes nær 40 ulike typer, men hovedgruppene er primær AL-amyloidose, sekundær amyloidose (AA), familiær amyloidose og β 2-mikroglobulin-relatert amyloidose. Noen vanlige typer er vist i tabellen nedenfor (modifisert etter [de Asua D, 2014](#)). Dessuten er det ved [inklusionslegeme myositt](#) funnet amyloid-avleiringer av Alzheimer-type (A13) i inklusionslegemer og vakuoler.

Betegnelse	Amyloid-protein	Klinisk syndrom
AL (primær)	Monoklonale lette immunoglobulin-kjeder	Monoklonal gammopati: myelomatose (kappa eller lambda)
AA (sekundær): RA, JIA, Bekhterevs, familiær middelhavsfeber, Behcets	Serum amyloid A protein (Apo-SAA)	Inflammasjons-assosiert
Cerebral amyloid	β -protein	Alzheimer demens, trisomi-21 (Downs syndrom), iatrogen Creutzfeldt Jakobs sykdom
Familiær amyloidose	Mutant transthyretin, A1-apoprotein, gelsolin, fibrinogen, lysozym med flere	Familiær polyneuropati, kardiomyopati eller nefropati
Transthyretin-relatert amyloidose	Vill-type transthyretin	Senil restriktiv kardiomyopati
Islet amyloid polypeptide (IAPP)	Islet amyloid peptid	Diabetes type II
Hereditær	beta2- mikroglobulin	Kronisk dialyse

Symptomer

Amyloidose kan gi en rekke ulike symptomer, avhengig av hvilke organer som er rammet. Sykdommen kan derfor være vanskelig å diagnostisere i tidlig fase, da symptomene ofte er uspesifikke og kan forveksles med andre tilstander. Dette kan føre til forsinket diagnose og behandling ([Vaxman I, 2020](#)).

Vanlige symptomer omfatter blant annet [kardial svikt](#) med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF) og proteinuri ([nyremanifestasjon](#)). I tidlig fase kan hjerteproblemer som angina pectoris, ortostatisk hypotensjon og

hjerterytmeforstyrrelser (arytmier) forekomme ([Deshai HV, 2010](#)). Amyloidavleiring i organer kan føre til hepatomegali, makroglossi og redusert funksjon i spyttkjertler ([sicca-symptomer](#)). [Perifer nevropati](#), [vekttap](#) (på grunn av tarmaffeksjon) skyldes amyloidavleiringer. Hevelse over skulderledd (amyloide skulderputer) skyldes også amyloid-avleiringer ([Liepnieks JJ, 2008](#)). [Utmattelse](#) er også vanlig ([Al Hamed R, 2021](#)).

Andre symptomer kan være voksaktig fortykkede fingre og ekkymoser under en lett-blødende hud, spesielt rundt øynene. Hjernen affiseres vanligvis ikke av amyloidose.

Tabell over symptomer ved amyloidose, avhengig av organaffeksjon: ([Ihne S, 2020](#)):

Hjerte/kardialt	Dyspne, perifere ødemer, anasarka, pleuravæske, perikardvæske, palpitasjoner, rytmeforstyrrelser synkoper, hypotensjon eller regress av hypertensjon, bradykardi
Nyrer	Ødem, skummende urin / proteinuri (eventuelt nefrotisk syndrom), nyresvikt
Lever	Hepatomegali, forhøyet alkalisk fosfatase, ascites
Mage-tarm	Dysfagi, redusert appetitt, vekttap, kvalme, postprandial metthetsfølelse, meteorisme, diare, obstipasjon, gastrointestinal bløding
Nevrologisk; perifere og autonome nerver	Polyneuropati med progressiv, symmetrisk, affeksjon av aksonale / små fibre, varierende manifestasjoner. Vegetativ dysregulering (ortostatisk hypotensjon). Intestinal motilitets forstyrrelser, urin retensjon, erektil dysfunksjon
Øye	Tørre øyne, uklart syn, glaukom, retinal angiopati
Hud, bløtdeler og andre manifestasjoner	Makroglossi, heshet, koagulasjonsforstyrrelser, purpura/kutan hemoragi (ofte periorbitalt), karpal tunnel syndrome , hovne ledd (ikke artritt), splenomegali, myasteni, fatigue, biceps sene ruptur, lumbal spinal stenose. "Dropped-head syndrome" (svakhet i nakke-ekstensorer) rapportert som debutsymptom (Differensialdiagnose: myositt).

Diagnose

Hos pasienter med AL-amyloidose har 69% allerede manifestasjoner i flere organer ved diagnosetidspunktet. Tidlig diagnose er derfor avgjørende for å kunne behandle den underliggende plasmacelledyskrasien og som for AA-amyloidose, forhindre progressiv organskade ([Obici L, 2005; Al Hamed R, 2021](#)).

Amyloidoses varierte og ofte uspesifikke symptomer gjør det utfordrende å diagnostisere tilstanden tidlig. Klinisk mistanke vekkes gjerne på bakgrunn av symptomer og påvisning av proteinuri. For å bekrefte diagnosen er det nødvendig med biopsi og histologisk undersøkelse.

Blodprøver kan gi viktig informasjon om organfunksjon og forekomst av proteiner assosiert med amyloidose. Følgende prøver kan være aktuelle: celletellinger, lever – og nyrefunksjonsprøver, albumin, samt NTPro-BNP og troponin T. Proteinelektroforese.

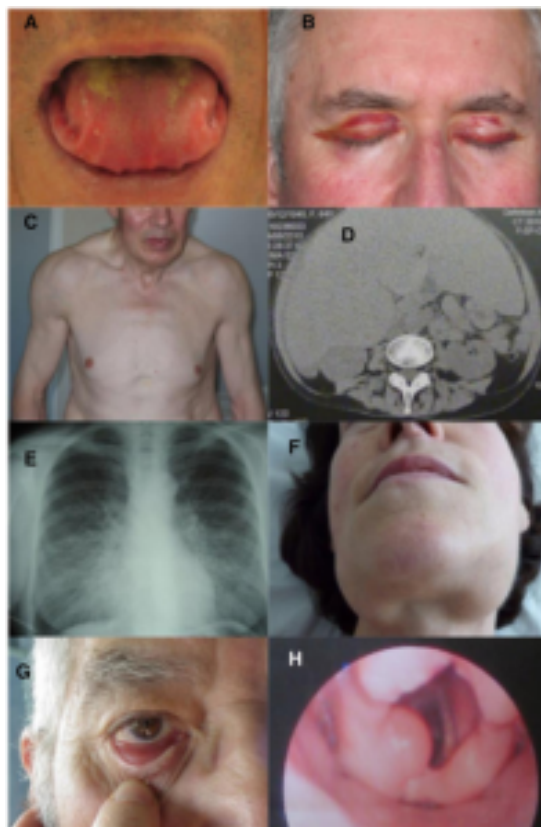
I tillegg kan laser capture microdissection og tandem massepektrometri (LCM-MS) brukes for subtyping av amyloid, en metode som er mer spesifikk enn antistoffbaserte metoder og immunhistokjemi ([Wisniowski B, 2020](#)).

Urin: Urinprøver undersøkes for proteinutskillelse og protein/kreatinin-ratio. Urinelektroforese kan også være nyttig.

EKG kan avdekke rytmeforstyrrelser hos pasienter med kardiale manifestasjoner av amyloidose.

Biopsi er avgjørende for å stille en sikker diagnose. Vevsprøver kan tas fra ulike steder, og prosedyren er vanligvis ukomplisert. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at pasienter med amyloidose kan ha økt blødningsrisiko. Vanlige biopsisteder er abdominalt fettvev (sensitivitet >80%), rektum-slimhinne eller små spyttkjertler.

Histologisk påvisning av amyloid ved farging med Kongorødt og mikroskopi i polarisert lys er gullstandarden for diagnostisering. Nærmere karakterisering kan gjøres ved immunhistokjemi eller analyse av amyloid ekstrahert fra affisert vev.



AL (primær) amyloidose: Makroglossi, (A) periorbital purpura (B), pseudoatletisk muskelhypertrofi, (C) voluminøs lever (D), diffus bilateral ILD (E), submandibulær kjertelhevelse (F), Lokalisert nodulær konjunktival amyloidose (G), lokal laryngeal subglottisk amyloidose (H). Illustrasjon: [Desport E – Orphanet journal of rare diseases \(2012\). CC BY 2.0](#)

Differensialdiagnoser

- [Artritt](#) (amyloide skulderputer)
- [Diabetes mellitus](#) (Diabetisk hånd, nefropati)
- [Glomerulonefritt](#) (proteinuri)
- [Inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#)
- [Hypotyreose](#) (myksødem)

- Macroglossi av annen årsak (genetisk, hypotyreose, [lysosomal lagringssykdom](#))
- Restriktiv kardiomyopati
- [Systemisk sklerose](#) (puffy hands/fingres)
- [Sklerødem](#) (scleredema)
- [Sjøgrens syndrom](#) (sicca-fenomen, hovne kjertler)

Behandling

Behandlingen av amyloidose avhenger av den underliggende årsaken, typen amyloidose og pasientens tilstand.

Ved [AA amyloidose](#) er et av hovedmålene å behandle den underliggende inflammatoriske sykdommen for å redusere risikoen for forverring og amyloidavleiring. Dette reduserer leverens produksjon av serum amyloid A (SAA), da høye nivåer av SAA øker risikoen for amyloidavleiring. Blant immundepende legemidler har IL-6 hemmeren tocilizumab vist seg effektiv ved ulike manifestasjoner av AA-amyloidose ([Inoue D, 2010](#); [Redondo-Pachón MD, 2013](#)).

Ved [Familiær Middelhavsfeber](#), som ofte er årsak til AA-amyloidose, er kolkisinbehandling essensielt i hele sykdomsforløpet som forebyggende tiltak. Dersom sykdommen ikke er godt kontrollert, kan behandling med IL-1-hemmere som anakinra (Kineret) eller canakinumab (Ilaris) forsøkes. Tofacitinib ([JAK-hemmer](#)) har også vist lovende resultater i studier ([Migita K, 2014](#)).

Ved [AL amyloidose](#) vurderes først om pasienten er egnet for autolog stamcelletransplantasjon. Dette er aktuelt for yngre pasienter med god hjerte-, nyre- og lungefunksjon. Omtrent 20% av pasientene med AL-amyloidose tilbys denne behandlingen ([Al Hamed R, 2021](#)). For nærmere informasjon om behandling av AL-amyloidose og andre typer amyloidose, se relevant litteratur ([Ihne S, 2020](#)).

De siste årene har det vært intensiv forskning på utvikling av medikamenter som kan stanse og reversere amyloidavleiring ([Nuvolone M, 2017](#); [Al Hamed R, 2021](#)). Tafamidis (Vyndaqel) har vist seg å bedre overlevelse ved transthyretin-mediert kardial amyloidose, men et endelig gjennombrudd for de fleste amyloidosepasienter gjenstår ([Lamb EN, 2021](#)).

Prognose

Prognosen ved amyloidose varierer avhengig av type og antall affiserte organer. Hjertereffeksjon er den alvorligste manifestasjonen, og ved AL-amyloidose er 40% av dødsfallene forårsaket av hjertesvikt.

Litteratur

[Holt MF, 2023 \(kardial amyloidose\)](#)

[Bustamante JG, 2020](#)

[Ihne S, 2020](#)

[Vaxman I, 2020](#)

[Wechalekar AD, 2016](#)

[Real de Asúa, D, 2014](#)

[Husby G, Tidsskriftet 1996](#)

135.

ANEMI (REV 186)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på anemi

Anemi defineres vanligvis ved lav hemoglobin-konsentrasjon i blod eller redusert antall erytrocytter.

Redusert opptak og transport av oksygen medfører redusert utholdenhet.

[Læringsmål REV 186](#). Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere og behandle de vanligste anemier.

Diagnosekoder ICD-10: [D64.9 \(uspesifisert\)](#); [D63* ved kroniske sykdommer](#); [D50 jernmangel](#)

Definisjon

Anemi defineres som lav hemoglobin-konsentrasjon i blodet eller redusert antall erytrocytter. Det finnes flere undergrupper av anemi, og revmatologen vil oftest påtreffe inflammasjonsanemi ([Weiss G, 2019](#)). Likevel er det viktig å kunne gjenkjenne andre former for anemi av differensialdiagnostiske årsaker. Anemi fører generelt til redusert oksygenopptak og -transport, noe som kan gi symptomer som tretthet, kortpustethet, hjertebank, svimmelhet og hodepine. Det er viktig å merke seg at væskemangel kan gi falskt høye hemoglobinverdier, mens overhydrering kan gi falskt lave verdier ([Newhall DA, 2020](#)).

Referanseområder ("normal hemoglobin") er over 11.5 g/dl hos kvinner og over 13,5 g/dl hos menn. Personer med afrikansk opprinnelse har typisk 0,5 til 1.0 g/dL lavere hemoglobinnivå.

Klassifikasjon av anemier

Anemier kan klassifiseres etter erytrocyttenes størrelse (MCV) og hemoglobininnhold (MCH og MCHC):

Makrocytær anemi (høye MCV, MCH og MCHC): Kan skyldes mangel på vitamin B12 eller folsyre, erytroleukemi, alkoholmisbruk, medikamenter eller [kronisk lungesvikt](#)

Mikrocytær, hypokrom anemi (lave MCV, MCH og MCHC): Jernmangel, kroniske sykdommer (som talassemi), [nyresvikt](#), sideroblastanemi (en form for myelodysplasi)

Normocytær, normokrom anemi (normale MCV, MCH og MCHC): Kan skyldes inflammasjonsanemi, nyresykdom, hypothyreose eller mage-tarmsykdom. Årsaken til inflammasjonsanemi er delvis hepcidinindusert påvirkning av jern-metabolismen og redusert produksjon av erythropoietin (EPO).

Hematologiske indekser

- $MCV = Hct \times 10 / RBC$ (mill.)
- $MCHC = Hb \times 10 / Hct$
- $MCH = Hb \times 10 / RBC$

Kroniske tilstander assosiert med anemi ([Newhall DA, 2020](#))

- Kronisk infeksjon: [Osteomyelitt](#), bakteriell [endokarditt](#), [tuberkulose](#), abscess, bronkiektasier, kronisk urinveisinfeksjon.
- Non-infeksiøse kroniske inflammatoriske sykdommer: [Revmatoid artritt](#), [polymyalgia revmatika](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#).
- [Kreftsykdommer](#): Oftest metastatisk stadium.
- Andre: [Hjertesvikt](#), [iskemisk/koronar hjertesykdom](#), [alder over 85 år](#).

Inflammasjonsanemi

Inflammasjon. Inflammatoriske revmatiske sykdommer er ofte assosiert med inflammasjonsanemi som korrelerer med sykdomsaktiviteten (målt ved CRP). Proinflammatoriske interleukin-6 (IL-6) hemmer erytropoesen. Hepcidin (et jernregulerende hormon) og ferroportin (et jerntransportprotein) binder jern, noe som kan bidra til anemi.

Fedme er også relatert til økt mengde proinflammatoriske cytokiner og akutt-fase reaktanter, og det er påvist økt forekomst av anemi hos overvektige.

Akutt anemi

Akutt anemi med raskt fallende hemoglobin kan utvikles ved hemolyse, oftest ved [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) eller større blødninger, slik som aneurismeblødninger eller [pulmonal kapillaritt](#) ved [vaskulitt-sykdommer](#).

Aldersanemi

Også hos [eldre personer](#) er anemi ofte relatert til inflammasjon, ofte på grunn av en infeksjon. I en studie av 191 innlagte eldre pasienter med anemi i Belgia hadde 70% en inflammatorisk årsak, hvorav 71% hadde akutt infeksjon. 16% hadde kronisk nyresvikt, 12% kreft, 16% kronisk infeksjon eller [autoimmun inflammatorisk sykdom](#) (Joosten E, 2014).

Hemolytisk anemi/hemolyse:

Autoimmun type ved [SLE](#), varme hemolytisk anemi, [kuldeagglutiner](#) (blant annet ved mykoplasma-infeksjon), paroksysmal nattlig hemoglobinuri (Marchiafava-Micheli syndrom) hos barn. Non-autoimmun hemolytisk anemi har en rekke årsaker som hemolytisk uremisk syndrom (HUS, aHUS), malaria, transfusjons-reaksjon. Glukose-6 fosfat dehydrogenase mangel (genetisk, oftest fra middelhavslandene, Afrika, Asia og Midtøsten), DIC, dialyse, kunstige hjerteklaffer, løper-anemi ([Hill A, 2018](#)).

Kjennetegn på hemolyse: Feber og svette, raskt fallende hemoglobin, MCV normal, LD høy, haptoglobin lav. Direkte antiglobulintest test (DAT). Dersom denne er positiv, gjøres monospesifikk («utvidet») direkte anti-globulin test (DAT). Denne testen undersøker hvilken immunglobulinklasse eller hvilket komplement-protein som er tilstede på celleoverflaten.

Malignitetsanemi: Kreftsykdom i langt kommet stadium kan være assosiert med inflammasjon (CRP, fibrinogen, IL-6, TNF α , IL-1 β , ferritin, hepcidin, erythropoietin) og dermed anemi.

Malabsorpsjon: Kan ses ved [Systemisk sklerose](#), [cøliaki](#) og [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#):

NSAIDs. [NSAID-behandling](#) kan forårsake blødninger i mage-tarmkanalen og dermed jernmangelanemi.

Jernmangelanemi: Kan skyldes:

- **Kronisk blødning** (menstruasjon, gastrointestinalt, helicobacter) eller etter operasjoner i form av blødningsanemi.
- **Kosthold**, ensidig over lang tid (diett, redusert appetitt) kan medføre jernmangelanemi (mikrocytær) eller anemi på grunn av vitamin B12- eller folsyre-mangel (makrocytær).
- **Malabsorpsjon** ved tarmsykdom slik en ser assosiert til [systemisk sklerose](#), ved [cøliaki](#) og [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#). Tarmparasitter (hakeorm, trichuris trichiura)

Genetiske sykdommer: Hemoglobinvarianter finnes ved flere sykdommer. Sigdcelleanemi og talassemi er blant de vanligste:

- **-Sigdcelleanemi.** Genetisk med punktmutasjon i genet for β -kjeden i hemoglobin (HbS). Autosomal recessiv arv. Heterozygositet for HbS-allelet anses som benign bærertilstand. Symptomer fra de første levemåneder. Hos små barn er smertefulle hevelser/daktylitt i hender og føtter vanlig manifestasjon. Voksne opplever oftere smerter i rygg, brystben, ribben, bekken eller de lange rørknoklene ([Hellebostrad M, Pediatriveileder](#), lest 20.11.2023). Fryktet er sigdcelle krise med sterke iskemiske smerter, [nekroser](#) og organskade. Mutasjonen beskytter mot malaria. Ca. 80% stammer etnisk fra Afrika sør for Sahara, men tilfeller fra India og Midt-Østen er heller ikke uvanlig. Mistanke om sigdcelleanemi utredes med hemoglobin-typing (kromatografi eller elektroforese) på laboratorium og genetiske analyser. Innføring av nyfødtscreening i Norge er under diskusjon (pr 2023). Behandlingen er omfattende og hematologoppgave ([Vinnest EM, 2023](#)).
 - **-Talassemi** forårsaker mild-til alvorlig mikrocytær anemi. alfa- og betatalassemi. Alvorlighetsgraden er avhengig av genetiske forhold som kan testes. Menn og kvinner angripes like ofte. De fleste er etnisk fra Italia, Hellas, Midtøsten, Sør-Asia og Afrika.
 - **Glukose-6 fosfatdehydrogenasemangel** kan medføre akutt hemolyse (se nedenfor).
- **Kronisk nyresvikt** (erythropoietin-mangel)

Andre årsaker til anemi

- **Alkoholmisbruk** (langvarig)
- **Benmarg-sykdom** medfører produksjonsmangel (Fanconi-anemi, myelofibrose). Ved aplastisk anemi er alle cellerrekker (leukocytopeni, [trombocytopeni](#)) angrepet
- **Forgiftning** (Bly, benzol)
- **Medikamenter** (cytostatika, sulfonamider, tyreostatika, kolkisin, [NSAIDs](#)).

Utredning

Anamnese: Debutalder og varighet av symptomer. Sykdoms- og medikamentbruk, spesielt bruk av NSAIDs, kortikosteroider og DMARDs.

Klinisk: Anemisk (blek) hud, tachykardi, dyspne. Svette og feber (kan tyde på hemolyse).

Blodprøver:

- CRP (C-reaktivt protein) for å vurdere inflammasjon.
- MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin) og MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) for å klassifisere anemien.
- Løselig transferrinreseptor og ferritin for å vurdere jernstatus.

- Retikulyocytter, LD og haptoglobin (hemolyse) for å undersøke hemolyse.
- Vitamin B12/kobalamin, folat/folsyre, homocystein for å utelukke mangeltilstander.
- Genetisk analyse ved mistanke om arvelige årsaker (f.eks. sigdcelleanemi eller talassemi)
- Helicobacter pylori-antistoff for å undersøke eventuell infeksjon

Differensialdiagnostikk basert på hemoglobinnivå:

Hemoglobin lav: ([Sandnes M, 2023](#))

1. **Mikrocytær anemi** (MCV <80 fL eller MCH < 27 pg):

- a. Jernmangel: Lav ferritin og retikulyocytterverdi, høy transferrinreseptor.
- b. Anemi ved kronisk sykdom/inflammasjon: Høy CRP/senkingsreaksjon (SR).
- c. Hemoglobinopati: Normal CRP/SR

2. **Normocytær anemi** (MCV 80-100 fL eller MCH 27-33 pg).

- a. Hemolyse eller akutt blodtap: Høy retikulyocytterverdi
- b. Benmargssuppresjon, nyresykdom, annen kronisk inflammatorisk sykdom: Retikulyocytter normale

3. **Makrocytær anemi** (MCV >100 fL eller MCH >33 pg).

- a. Folat- eller vitamin B12-mangel: Lave folat- og kobalaminverdier, høy homocystein)
- b. Alkoholmisbruk, leversykdom, myelodysplastisk syndrom, aplastisk anemi, hemolyse, medikamenter: Normale folat-, kobalamin- og homocysteinverdier)

Supplerende undersøkelser

Urin: erytrocytter, farge

Avføring: blod, calprotektin (inflammasjon), parasitter, hpylori-antigen.

Koloskopi: Ved mistanke om blødning eller inflammasjon i colon

Kapselendoskopi: Ved mistanke om blødning eller inflammasjon i tynntarmen.

Gastroduodenoskopi: Ved mistanke om blødning, cøliaki eller Helicobacter pylori-infeksjon i magesekken eller tolvfingertarmen.

Pusteprobe; For å påvise Helicobacter pylori-infeksjon.

Benmargsbibliopsi: Ved mistanke om benmargssykdom.

Behandling

Behandlingen av anemi avhenger av årsaken. Det er viktig å behandle underliggende sykdommer, inkludert aktiv inflammasjon.

- **Kronisk inflammasjon:** [Kortikosteroider](#), [csDMARDs](#), [tsDMARDs](#), biologiske legemidler ([bDMARDs](#)).
- **Kronisk infeksjon:** antibiotika.
- **Jernmangelanemi:** Jerntilskudd kan tas oralt eller intravenøst. Kosthold rikt på jern kan også være gunstig.
- **Pernisøs anemi:** Behandles med regelmessige injeksjoner av vitamin B12.
- **Sigdcelleanemi:** Kan kreve blodtransfusjoner og behandling med hydroksyurea for å forebygge komplikasjoner.
- **Annet:** Erythropoietin-stimulerende legemidler kan brukes til å øke produksjonen av røde blodceller. Substitusjon av jern, vitamin-B12 eller folsyre kan være nødvendig. Ved [NSAID](#)-indusert blødning seponeres medikamentet, og ev. videre behandling vurderes ((f.eks. protonpumpehemmer, misoprostol eller COX-2-hemmere).

Litteratur

[Newhall DA, 2020](#)

[Weiss G, 2019](#) (inflammatorisk anemi)

[Fraenkel PG, 2017](#) (inflammatorisk anemi)

[Killip S, 2007](#) (jernmangelanemi);

[Lanier JB, 2018](#) (anemi hos eldre personer)

136.

ARTROSE, OSTEOARTROSE, SPONDYLOSE (REV 065, REV 066)

Artrose

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på artrose

Personer over 45 år med ett eller flere smertefulle ledd og hevelse ved belastning/aktivitet.

Tidligere skader og familiære tilfeller disponerer.

Finger-artrose medfører benet fortykkelse i DIP-ledd (Heberden-artrose), PIP-ledd (Bouchard-artrose) og i CMC-1 ledd. 2.

Lokalisering til hofte, kne, storetås grunnledd og rygg (spondylose) er vanlig.

Normale blodprøver.

Diagnose ved klinisk vurdering og bildediagnostikk.

[REV 065](#) Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av degenerative leddsykdommer/artrose, med ultralyd og annen relevant bildediagnostikk, samt kjenne til kriterier for å henvise til annen relevant spesialist.

[REV 066](#) Revmatologen skal selvstendig kunne igangsette medikamentell behandling ved artrose, og ha kunnskap om og kunne henvise til ikke-medikamentell behandling av artrose.

Diagnosekoder ICD-10: M15.9 (uspesifisert, generalisert)

Artrose, inkludert håndartrose, er en vanlig og potensielt alvorlig tilstand som krever god kompetanse for å kunne diagnostiseres og behandles effektivt. Revmatologer spiller en sentral rolle i håndteringen av denne sykdommen, og deres kunnskap om artrose er avgjørende for å sikre optimal pasientbehandling og livskvalitet.

Definisjon

Nøkkelord ved journalskriving

Diagnosen baseres på

- Alder > 45 år
- Leddsmerte som øker med aktivitet og bedres i hvile
- Morgenstivhet mindre enn 30 minutter
- Benet fortykkede ledd
- Redusert bevegelse
- Tidligere leddskade eller leddsykdom (sekundær artrose). Familiære tilfeller eller fraværende disposisjoner (primær artrose)
- Radiologisk
 - Fravær av røntgen-

Artrose (engelsk “osteoarthritis” eller “arthritis”) tidligere kalt “gikt” eller “slitasjegikt”, er den vanligste leddsykdommen i verden. Den kjennetegnes av symptomer som varierer fra ingen symptomer i det hele tatt til betydelige smerter og nedsatt fysisk funksjon. Artrose medfører betydelige sosioøkonomiske kostnader for samfunnet ([Glyn-Jones S, 2015](#)).

Sykdommen er en primær sykdom i [leddbrusken](#), og kan føre til lokal sekundær [inflammasjon](#) ([Mathisen A, 2017](#)). Artrose kan deles inn i to hovedtyper: sekundær artrose som oppstår etter skade eller sykdom i ledd, og primær artrose, der årsaksforholdene ikke fullstendig klarlagt. Uansett type artrose foreligger en forstyrrelse i balansen mellom oppbygging og nedbrytning av leddbrusken ([Berenbaum F. Osteoarthritis Cartilage. 2013](#)).

Artrose kan ramme enkeltledd, som knær eller hofter, eller finger- og tåledd (MTP-1) (lokalisert artrose). Generalisert artrose er definert som manifestasjoner i enten hender eller rygg, i tillegg til minst to andre leddområder (ACR: [Altman R, Asch E, 1986](#); EULAR: [Zhang W, Doherty M, 2009](#)).

Historikk

Artrose er en eldgammel sykdom som har blitt påvist hos både neandertalere og de gamle egypterne. Til tross for dette ble begrepet “osteoartrose” (osteoarthritis) først introdusert av Dr. John K. Spencer fra Storbritannia i 1886 for å skille tilstanden fra generell “artritt” ([Senthelal S, 2020](#)).

Allerede i 1793 beskrev Sandifort av Leiden artrose i hofteleddene. [William Heberden den eldre](#) beskrev i 1802 Heberdens artrose og de karakteristiske Heberden-knuter (forstørrelser av DIP-leddene i fingrene).

I 1952 introduserte [Kellgren JH og Moore R](#) begrepene primær og sekundær artrose. Heberden-knuter ble knyttet til primær og generalisert artrose, mens sekundær artrose ble beskrevet som affeksjon av ett skadet ledd.

Patogenese

Utviklingen av artrose kan ses på som en langsom reparasjon-sprosess etter initial skade. Målet er å oppnå symptomfrihet ved å reparere eller stabilisere leddet på sikt. Imidlertid kan prosessen føre til en overkompensering med kalsifisering, brusk- og benvevsskade, noe som resulterer i smerter, redusert bevegelse og ustabilitet ([Berenbaum F, 2013](#)).

Leddbrusken spiller en sentral rolle i patogenesen av artrose. På mikroskopisk nivå ser man skader på brusksens kollagenmatriks, noe som fører til at kondrocyttene (brusk-celler) prolifererer og aggregerer. Hypertrofiske kondrocytter danner bruskkutvekster som ossifiseres til osteofytter. Etter hvert som [kollagenmatriksen](#) skades, går kondrocytter i [apoptose](#) (programmert celledød). Feilaktig mineralisert kollagen fører til fortykkede ledd og cyster. I noen tilfeller dannes også erosjoner (erosiv artrose) ([Stewart HL, 2018](#)).

[Immunologisk](#) ser man at interleukin-6, monokiner, interferon-indusert protein-10 og makrofag-kemotaktisk protein induserer proteolytiske enzymer som matriksmetallopro-

forandringer, men typiske MR-funn (Kellgren grad 0)

- Leddspalte-avsmalning og mulig osteofytt-dannelse (Kellgren grad 1)
- Osteofytter og mulig leddspalte-avsmalning (Kellgren grad 2)
- Multiple osteofytter, definitiv leddspalte-avsmalning, noe sklerose og mulig deformerte leddnære skjelettstrukturer (Kellgren grad 3)
- Store osteofytter, markert leddspalte-avsmalning, alvorlig sklerose og definitivt deformerte leddnære skjelettstrukturer (Kellgren grad 4)

- Fravær av systemisk inflammasjon eller andre tegn til inflammatorisk leddsykdom
- Primær eller sekundær (tidligere leddskade) artrose

Grad av smerter og redusert fysisk funksjon beskrives.

Gjennomgått behandling inklusiv artrose-kirurgi

Hensikten med konsultasjonen

teinase, serinproteaser og cysteinproteinaser, som bryter ned leddbrusk ([Struglics A, 2015](#); [Schäfer N, 2022](#)).

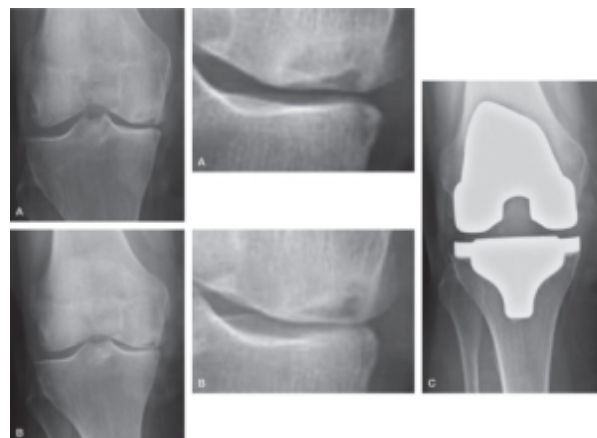
Redusert kondrocyttfunksjon hos eldre antas også å være en medvirkende faktor. Artrose klassifiseres i primære former (uten påvisbar årsak) og sekundære former der hvor årsaken er kjent.

Årsaker til sekundær artrose. Traumer, medfødte lidelser i bevegelsesapparatet (for eksempel [kondrodysplasier](#) eller hoftedysplasi), skader og belastninger kan medføre sekundær artrose. Overvekt er en klar risikofaktor for utvikling av artrose i vekt bærende ledd. Sjeldne predisposisjoner omfatter kongenitale leddsykdommer ([autoinflammatoriske sykdommer](#), [metabolske sykdommer](#)), inflammatorisk eller [septisk artritt](#), [avaskulær nekrose](#), [Pagets sykdom](#), [osteopetrose](#), osteokondritt, [hemokromatose](#), Wilsons sykdom, hemoglobinopatier, [Ehlers-Danlos](#) og [Marfans syndrom](#).

Genetiske forhold

Ved fingerleddsartrose foreligger Fingerleddsartrose har ofte en arvelig komponent. Genomvide assosiasjonsstudier (GWAS) har identifisert en rekke gener assosiert med artrose, inkludert gener som koder for kollagen type II, IV, V og VI ([van Meurs, 2017](#)).

ALDH1A2 genotyper synes å være spesielt assosiert med håndartrose. Dette genet koder for et enzym som er involvert i metabolismen av retinoider (vitamin A-derivater). Denne sammenhengen kan være av betydning for fremtidig behandling av håndartrose, da retinoider potensielt kan brukes til å påvirke sykdomsprosessen ([Styrkarsdottis U, 2023](#)).



[Osteonekrose](#) og sekundær artrose i kneet hos en 83 år gammel kvinne. Hun fikk protese to år etter initiale symptomer. Illustrasjon: [Juréus J, Lindstrand A, Geijer M, Robertsson O, Tägil M – Acta orthopaedica \(2013\)](#). CC BY-NC-BY 3.0

Epidemiologi

Artrose er en av de hyppigste revmatiske sykdommene og representerer en betydelig helseøkonomisk utfordring. Globalt er artrose den raskest økende årsaken til fysisk funksjonsnedsettelse ([Vos T, 2012](#); [GBD 2021, 2023](#)).

[Håndartrose](#) er spesielt utbredt, og rammer ofte kvinner og eldre personer. Revmatologer må være forberedt på å møte denne sykdommen hos mange av sine pasienter. De vanligste lokalisasjonene er hånd, kne

og hofte. WHO anslår at 9,6% av menn og 18% av kvinner over 60 år har symptomgivende artrose. Omtrent 80% av disse har redusert fysisk funksjon og 25% blir hindret i daglige aktiviteter ([WHO, 2021](#)).

En norsk studie fant at den samlede prevalensen av artrose i aldersgrupper over 25 år var 14,7 % for kvinner og 12,8 % for menn. Tilsvarende kumulative insidens i knær var 7,3 %, i hofter 5,8 % og i hender 5,6 % ([Grotle M, 2008](#)). Forekomsten av degenerative forandringer i columna er enda vanligere. Prevalensen av artrose øker lineært med alderen, men artrose kan også forekomme hos personer helt ned i 30-årsalderen, da vanligvis i form av sekundær artrose ([Slatkowsky-Christensen, B Norsk epidemiologi, 2009](#)).

Diagnostisering

Symptomer

Symptomene ved artrose kan variere betydelig fra person til person. En typisk triade er imidlertid ledsmerter, stivhet og redusert bevegelighet. Startvansker ved fysisk aktivitet og morgenstivhet er også vanlig. Smerten er vanligvis relatert til fysisk belastning og lindres i hvile, men kan bli mer kontinuerlig og påvirke dagliglivet ved sykdomsprogresjon.

Pasienter kan også oppleve benete fortykkelser over leddene, utvikling av deformiteter og tegn på instabilitet. Ved sekundær inflammasjon kan det oppstå moderat økt varme over leddene og tegn på synovitt ([Mathisen A, 2017](#)). Artrose kan også sekundært føre til [muskelsvakhet](#) og balanseproblemer.



Finger med Heberden-knuter som tegn på DIP affeksjon ved finger-artrose. Punksjon viser seigt, gele-konsistens innhold. Illustrasjon: modifisert etter [Baboolal TG, Boxall SA, Churchman SM, Buckley CT, Jones E, McGonagle D – Arthritis research & therapy \(2014\) CC0 1.0](#)

Asymptomatisk artrose. Det er viktig å merke seg at ikke alle med radiologiske tegn på artrose har symptomer. I USA har man estimert at 80 % av befolkningen over 65 år har radiografiske tegn på artrose, men bare 60 % av dem har symptomer ([Bortulozzi A, 2018](#)).

Lokalisering. Artrose merkes ofte først i fingrenes distale interfalangealledd (DIP) og første karpometakarpalledd (CMC) ved tommelens grunnledd. Andre vanlige lokalisasjoner er hofteledd, knær, nedre del av nakkesøylen (cervikalcolumna) og korsryggen (lumbalcolumna). Sykdommen kan debutere i ett eller flere ledd (monoartikulært eller polyartikulært)..

Undersøkelsesfunn

Ved klinisk undersøkelse er artrose-ledd ofte benet fortykket og bevegelse medfører krepitasjon når sykdom-

men er kommet langt i forløpet. Reduserte bevegelsesutslag er også vanlig. Litt økt varme over leddene og non-inflammatorisk hydrops i affiserte knær er ikke uvanlig ([Felson DT. Arthritis Res Ther. 2009](#)).

Hendene fremviser typiske Heberdenske knuter/artrose med aksedeviasjoner, Bouchard knuter med artrose i PIP ledd og benet fortykkelse med palpatorisk smerte ved basis av tommelen (CMC-1) (vennligst se også avsnittet om håndartrose nedenfor)

Kliniske diagnostiske kriterier (Sen R, 2021)

Artrose er en klinisk diagnose som kan baseres på:

1. Smerte som øker med aktivitet og bedres i hvile.
2. Alder > 45 år
3. Morgenstivhet mindre enn 30 minutter
4. Benet fortykkede ledd
5. Redusert bevegelighet

Differensialdiagnostisk bør en utelukke tegn til [revmatoid artritt](#), [psoriasis artritt](#), [krystall artritt](#), [hemokromatose](#), bursitt, [avaskulær nekrose](#), [tendinitt](#), og [radikulopati/isjas](#).

Laboratorieprøver

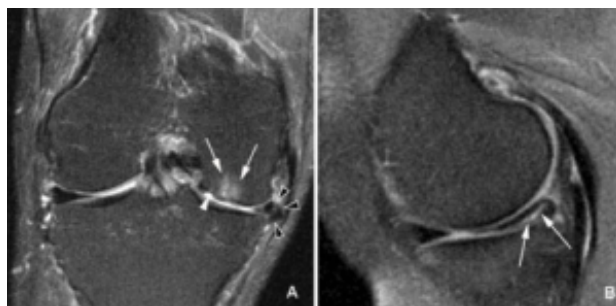
Artrose forventes ikke å medføre økte inflammasjonsparametere eller påvirke blodprøveresultatet på annen måte. I utredningen måles ofte [hemoglobin](#), [leukocytter](#), [trombocytter](#), CRP, lever- og [nyrefunksjonsprøver](#), elektrolytter, [thyreoidea-funksjonsprøver](#), [revmatoid faktorer](#), [anti-CCP](#) og [ANA](#) av differensialdiagnostiske grunner. For forskning er det utviklet biomarkører for måling av brusknedbrytning ved artrose. Dessverre har markørene ikke vist seg nyttige for vurdering av individuelle pasienter og er derfor ikke innført som diagnostiske tester for klinisk praksis. ([Bauer DC. Osteoarthritis Cartilage. 2006](#); [Rousseau JC. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007](#)).

Leddvæskeundersøkelse

Leddvæsken ved artrose er strå-gul, klar og har høy viskositet (seig). Sekundær inflammasjon kan medføre økt mengde leukocytter, men de utgjør < 2000 celler/mm³. Dette til forskjell fra inflammatorisk artritt (>3000 celler/mm³) eller infeksios artritt (ofte >30.000 celler/mm³). Et unntak er ved samtidig kalsiumpyrofosfat krystaller og artritt ([kondrokalsinose/ pseudogikt](#)) som medfører artritt og høye celletall. Mikroskopisk ses pyrofosfatkrystaller og iblant et typisk radiologisk bilde med kalk i bruskev. Vennligst se også [eget kapittel om leddvæskediagnostikk](#).

Bildedagnostikk

Røntgenbilder påviser redusert leddspalte som et indirekte tegn på brusksvinn (brusken ikke er synlig på røntgenbilder). I tillegg er subkondral sklerose, cyster og osteofytter (nydannelse av ben) vanlig i forløpet. Ulemper med røntgenbilder er at de ikke alltid korrelerer med sykdommens alvorlighetsgrad og tidlige forandringer påvises ikke.



Illustrasjon: MR viser tidlig artrose i kne som ikke var synlig på røntgenbilder. Det foreligger også meniskskade. [Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, Aliabadi P, McLennan CE, Felson DT – BMJ \(Clinical research ed.\) \(2012\). CC BY-NC 2.0](#)

Klassifikasjon av radiologisk artrose: Kellgren og Lawrence beskrev tilbake i 1957 et radiologisk skåringsystem og radiologisk definisjon på artrose. Systemet er siden brukt i ulike variasjoner. Nedenfor er den originale versjonen ([Kellgren JH, 1957](#)).

- **Grad 0** (ingen): absolutt fravær av røntgen-forandringer
- **Grad 1** (tvilsom): tvilsom leddspalte-avsmalning og mulig osteofytt-dannelse
- **Grad 2** (minimal): definitivt osteofytter og mulig leddspalte-avsmalning
- **Grad 3** (moderat): moderate multiple osteofytter, definitiv leddspalte-avsmalning, noe sklerose og mulig deformerte leddnære skjelettstrukturer
- **Grade 4** (alvorlig): store osteofytter, markert leddspalte-avsmalning, alvorlig sklerose og definitivt deformerte leddnære skjelettstrukturer

Ultralyd-undersøkelse kan vurdere om det foreligger osteofytter eller tegn til (sekundær) inflammasjon med synovial inflammasjon og hydrops, slik som CMC-1 ledd, der inflammasjonstegn er assosiert med smerte og håndfunksjon ([Fjellstad CM, 2019](#)).

MR-undersøkelse er sjelden nødvendig, fordi symptomer og røntgenbilder oftest er tilstrekkelig for diagnose og vurdering av alvorlighetsgrad. MR kan imidlertid fremstille tidlige forandringer som bruskdefekter og benmargødem før forandringer ses med røntgen og ultralyd.

Forskjeller på røntgen- og MR-undersøkelse ved artrose. Modifisert etter [Pereira D, Acta Med Port, 2015](#)**Røntgenbilder**

Lave kostnader
 Kort ventetid på undersøkelses-termin
 Rask evaluering av resultatene
 Vanligste brukte diagnostiske teknikk
 Kan evaluere avsmalning av leddspalter
 Avbilder bare skjelettet
 En-dimensjonal fremstilling
 Bekrefter diagnosen og til en viss grad progresjon

MR-undersøkelse

Høy kostnad
 Ventetid på opptil flere måneder
 Omfattende evalueringsarbeid av resultatet
 Brukes sjeldnere, men er mest nøyaktige og kan bekrefte eller avkrefte diagnosen
 Undersøker leddet som et helt organ
 Inkluderer bløtdeler med brusk, menisker, labrium og ligamenter
 Tredimensjonal
 Påviser tidlig sykdomstegn og bidrar til forståelse av sykdomsforløpet (bruskskade og benmargssødem/inflammasjon)

Håndartrose

Håndartrose er en vanlig form for artrose som typisk rammer fingrene symmetrisk, det vil si at ledd i begge hender affiseres gradvis. Data fra den populasjonsbaserte Framingham-studien viste at symptomatisk håndartrose i aldersgruppen 40-84 år forekom hos 14 % av kvinner og 7 % av menn ([Haugen IK, 2011](#)).

Symptomer og forløp. Sekundær inflammasjon kan føre til hevelse i DIP-leddene (ytterledd) og PIP-leddene (midtledd), og iblant utvikling av subkutane cyster fylt med leddvæske. CMC-1-leddet (tommeleens grunnledd) kan bli ustabil og sublukkert (delvis gå ut av ledd). DIP-leddene kan endre akse (aksedeviasjon) og innta en lett bøyd stilling.

Predikasjonssted og funksjonstap. De vanligste stedene for håndartrose er fingrenes ytterledd (Heberdens knuter), fingrenes midtledd (Bouchards knuter) og carpometacarpalledd 1 (CMC-1) ([Slatkowsky-Christensen, B, 2010](#)). Håndartrose hos kvinner har vist seg å redusere gripefunksjonen med hele 60 % ([Kjeken I, 2005](#)). Nor-Hand-studien fra Diakonhjemmet har undersøkt ulike aspekter ved håndartrose ([Gløersen M, 2017](#)).

Differensialdiagnoser. Det er viktig å skille håndartrose fra andre tilstander som kan gi lignende symptomer



Erosiv artrose i multiple fingerledd. Bildene D og E viser erosiv progresjon og påfølgende remodellering i to ulike proksimale interfalangeal-ledd (PIP) i en serie med røntgenbilder tatt med 6 måneders mellomrom. 'J' fase kjennetegnes av tapt leddspalte (brusk-svinn) etterfulgt av erosiv 'E' fase og eventuelt remodellering ('R'). Illustrasjon: [Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D – Annals of the rheumatic diseases \(2011\). CC BY-NC 2.0](#)

i fingerleddene. [Psoriasis-artritt](#) og [revmatoid artritt](#) er vanlige differensialdiagnoser, selv om revmatoid artritt sjelden affiserer DIP-leddene. Sjeldnere differensialdiagnoser inkluderer [hemokromatose](#), [sarkoidose](#), [multisentriske retikulohistocytose](#) og Kashin-Beck sykdom.

Fot-artrose

[Artrose i MTP-1](#), leddet ved stortåens grunnledd, er vanlig og forårsaker smerte ved gange, fortykkelse rundt leddet og feilstilling av stortåen.

[Hallux valgus](#) og [Hallux rigidus](#). Hallux valgus, også kjent som “skjev stortå”, er en deformitet der stortåen bøyes innover mot de andre tærne. Hallux rigidus er en tilstand med stivhet i stortåleddet. Begge tilstandene kan være forårsaket eller forverret av artrose i MTP-1 leddet.

Ved kraftig sekundær inflammasjon kan MTP-1 artrose symptomene ligne på anfall av [urinsyregikt](#). Det er viktig å skille mellom disse tilstandene for å kunne gi riktig behandling.

Kne-artrose (gonartrose)

Artrose i knær er en vanlig årsak til redusert gangfunksjon hos personer over 50 år. Ved primær artrose angripes typisk begge knær gradvis.

Smerter i fremre del av kneet (anterior) er karakteristisk for patellofemoral artrose, spesielt ved reising eller langvarig stående. Artrose i tibiofemoral-leddet (mellom lårben og skinneben) gir mer generelle smerter ved belastning. Ved sykdomsprogresjon kan nattlige smerter oppstå, noe som kan være en indikasjon for kirurgisk behandling med kneprotese. Instabile knær og muskelatrofi på grunn av inaktivitet øker risikoen for fall.

Sekundær inflammasjon kan føre til moderat væskeansamling (hydrops) i kneleddet, og noen pasienter utvikle [Bakers cyste](#), vanligvis i knehasen ([Katz JN, 2021](#)). Hydrops i knær hos eldre personer kan også være et tidlig symptom på [revmatoid artritt](#). Hos yngre personer er [reaktiv artritt](#) og [borrelia-artritt](#) blant de vanligere differensialdiagnosene.

Hofte-artrose (coxartrose)

De første symptomene på hofteartrose er vanligvis smerter dypt i lysken, oftest på én side (unilateralt). Smertene kan stråle ut mot setet (glutealt) eller nedover låret mot kneet. Ved klinisk undersøkelse finner man ofte redusert innoverrotasjon på den affiserte siden. Hofteartrose kan ha et raskt progredierende forløp ([Katz JN, 2021](#)).

Det er viktig å utelukke andre tilstander som kan gi lignende symptomer som hofteartrose. Infeksjoner i hofteleddet, [caputnekrose \(avaskulær osteonekrose\)](#), ofte forårsaket av høye [kortikosteroid](#)-doser) og [tendinose](#) er viktige differensialdiagnoser. Bursitt kan også gi smerter i hofteregeion. I noen tilfeller kan smerter fra nerverotaffeksjon ved isjias feiltolkes som hofteartrose.

Spondylose

Spondylose, som er artrose i ryggspylen, er svært vanlig hos voksne. Symptomene kan variere fra ingen symptomer til smerter og stivhet.

[Spinal stenose](#) er en tilstand der ryggmargskanalen eller nerveåpningene i ryggspylen blir forsnævret på grunn av degenerative forandringer, som for eksempel artrose. Dette kan føre til smerter, spesielt ved belastning, og lindring i hvile og ved fleksjon (å bøye seg fremover). MR-undersøkelse er ofte avgjørende for å stille diagnosen. Ved uttalte symptomer kan kirurgisk behandling være nødvendig ([Lurie J, 2016](#)).

Kjeveledd

Kjeveledd kan angripes av artrose, ofte som følge av tidligere skader, overbelastning (for eksempel på grunn av stramme kjevemusklér) eller medfødte feilstillinger. Dette kan føre til smerter, stivhet, nedsatt bevegelsesutslag og klikkelyder i kjeveleddet.

Ved mistanke om artrose i kjeveleddet kan MR-undersøkelse være nødvendig for å kartlegge omfanget av skaden og utelukke andre årsaker til symptomene. Behandlingen av kjeveleddsartrose kan være utfordrende og ikke alltid like effektiv. Konservative tiltak som fysioterapi, smertestillende medikamenter og betennelsesdempende medisiner kan forsøkes. I noen tilfeller kan det være aktuelt med kirurgisk behandling, for eksempel artroskopi eller kjeveprotese (referanse: [Derwich M, 2020](#)).

Differensialdiagnoser

Artrose kan etterligne andre revmatiske sykdommer, og det er viktig for revmatologer å kunne skille mellom disse tilstandene for å sikre riktig diagnose og behandling.

- [Avaskulær nekrose](#) (hofter, andre)
- Bursitt (hofter)
- [Hemokromatose](#) (tidlig artrose i fingre og knær)
- [Krystallartritt](#) (akutt eller kronisk artritt)
- [Psoriasis artritt](#) (smertefulle, hovne ledd)
- [Radikulopati](#) (lumbal isjas, cervical columna)
- [Revmatoid artritt](#) (smertefulle, multiple hovne ledd)
- [Smertetilstander](#) i bløtdeler ([fibromyalgi](#), annen [non-inflammatorisk smerte](#))
- [Tendinitt](#) (ekstremiteter)

Behandling

Selv om artrose ikke kan kureres, finnes det en rekke behandlingsalternativer som kan lindre smerte,

forbedre funksjon og bremse sykdomsprogresjonen. En revmatolog bør ha god kjennskap til disse alternativene for å kunne tilby optimal behandling tilpasset den enkelte pasient.

Målet med behandlingen av artrose er å redusere smerte og ustabilitet, samt å forbedre fysisk funksjon og livskvalitet. Siden ingen enkeltstående tiltak er tilstrekkelig for alle, må behandlingen tilpasses individuelt basert på symptomer, alvorlighetsgrad og pasientens behov og toleranse.

Non-farmakologisk behandling omfatter flere tiltak:

1. **Aktivitetsmodifisering.** Pasienten bør unngå aktiviteter som øker smerte eller overbelaster leddene.
2. **Trening.** Styrketrening for å styrke muskulaturen rundt de affiserte leddene kan kombineres med aerob trening. Fysisk tilpasset trening har vist seg effektiv i en rekke studier for å redusere smerte og forbedre funksjon ved hofte- og kneartrose ([Zampogna B, 2010](#)). **Fysioterapeuter** kan veilede i valg av egnede øvelser.
3. **Vektnedgang.** Ved overvekt er vektreduksjon viktig for å redusere belastningen på leddene.
4. **Ergoterapeutisk tiltak.** Tilpassede ortoser (støtteskinner), stokker eller krykker kan være nyttig for å avlaste leddene og forbedre funksjonen.

Pasientinformasjon. God pasientinformasjon er essensielt for alle med artrose ([Stoffer MA, Annals of the rheumatic diseases. 2015](#)). Pasienter bør få informasjon om årsaker, sykdomsprosessen og mulige behandlingsstrategier. Behandlingen bør være **individuelt tilpasset** og ta hensyn til hvilke ledd som er angrepet, graden av funksjonsnedsettelse, pasientens **alder** og komorbiditet og realistisk forventninger til fysisk aktivitetsnivå. God informasjon kan øke etterlevelse/**compliance** av vektreduksjon, riktig medikamentbruk og treningsprogram.




















Farmakologisk behandling kan omfatte:

- **Analgetika.** Paracetamol er førstevalget ved mild til moderat smerte.
- **NSAIDs** (ikke-steroid antiinflammatoriske midler). Systemisk bruk av NSAIDs må vurderes nøye på grunn av risiko for mage-tarm-bivirkninger. NSAID-kremer til lokal bruk har færre bivirkninger, men også mindre effekt.
- **Intraartikulære injeksjoner med kortikosteroid** kan benyttes ved betydelige smerter og sekundær inflammasjon, men effekten kan ofte være kortvarig. Nyttien av gjentatte injeksjoner er omdiskutert.
- **Prednisolon** er vanligvis ikke indisert ved artrose, men kan brukes (utenom generelle retningslinjer) i lave doser (10 mg/dag) over kort tid (få uker) ved oppbluss av smertefull, inflammatorisk håndartrose for å redusere smerte og bedre funksjonen midlertidig ([Kroon FPD, 2019](#)).
- **csDMARDs** og **biologiske legemidler (bDMARDs)** anbefales ikke ved artrose ([Kloppenburger M, 2018](#)).
- **Glukosamin.** Effekten av glukosaminholdige kapsler eller injeksjoner er omdiskutert ([Henrotin Y, Arthritis research & therapy. 2012](#); [Sen R, 2021](#); [Smedslund G, 2022](#)).

Kirurgi. Ved uttalt artrose og manglende effekt av konservativ behandling kan [kirurgiske inngrep](#), for eksempel innsetting av leddproteser være nødvendig.

For mer spesifikk informasjon om behandling vises til publiserte retningslinjer (se nedenfor), for eksempel fra ACR ([Kolasinski SL, 2019](#)).

Tabell: Behandlingsanbefalinger for håndartrose (grønn= bør brukes, gul= kan brukes, rød= skal ikke brukes ([Kloppenborg M, 2018](#); [Kolasinski SL, 2020](#); [Wood G, 2023](#); Kloppenborg M, EULAR 2024)

	EULAR 2018	ACR 2019	NICE 2022
Topisk NSAIDs			
Oral NSAIDs			
Paracetamol			
Intraartikulære steroider			
Svake opioider/Tramadol			
Kondroitin sulfat			
DMARDs/biologiske			

Prognose

Prognosen for artrose varierer mye og avhenger av:

- **Hvilke ledd som er angrepet:** Noen ledd, som fingre og tær, tåler artrose bedre enn vekt bærende ledd som hofter og knær.
- **Graden av symptomer:** Pasienter med milde symptomer har en bedre prognose enn de med betydelige smerter og funksjonsnedsettelse.
- **Tapt funksjon:** Pasienter som mister mye funksjon i leddene sine har en dårligere prognose. Komplikasjoner kan omfatte smerte, redusert bevegelighet, ustøhet og fall-tendens, nervekompresjoner (columna). I noen tilfeller kan imidlertid kirurgi, særlig innsetting av proteser ha utmerket prognostisk effekt ([Sen R, 2023](#)).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

EULAR:

[EULAR 2023:](#) Non-farmakologisk behandling av kne- og hofteartrose

[eular/EMEUNET](#) (samling av flere retningslinjer)

[-Kloppenborg M, 2018](#) (Behandling Håndartrose)

[-Orthoff A-K, R, 2018](#) (Fysisk aktivitet)

[-Zhang W, 2010](#) (Diagnose av kne-artrose)

[Gwinuitt J, 2022](#) (livsstil, forebyggende)

ACR:

[-Kolasinski SL, 2019](#) (Behandling)

[-Hochberg MC, 2012](#) (Behandling av artrose i hender, hofter og knær;)

[Norsk revmatologisk forening \(veileder\)](#)

Litteratur

[Sen R, 2023](#)

[Smedslund G, 2022](#) (behandling)

[Schäfer N, 2022](#) (patogenese)

[Katz JN, 2021](#) (hofter og knær)

[Glyn-Jones S, Lancet 2015](#)

[Pereira D, Acta Med Port, 2015](#)

[Slatkowsky-Christensen, B Norsk epidemiologi, 2009](#)

137.

BLODSYKDOMMER, TROMBOSE OG LUNGEEMBOLI, LEUKEMI, MUGS, MYELOM, LYMFOM, TRANSFUSJON, (REV 186, REV 187, REV 188, REV 189, REV 190, REV 191, REV 193)

Øyvind Palm

Dette kapitlet omhandler [Læringsmål REV 186](#), [Læringsmål REV 187](#), [Læringsmål REV 188](#), [Læringsmål REV 189](#), [Læringsmål REV 190](#), [Læringsmål REV 191](#), og [Læringsmål REV 193](#).

Definisjon

Blodsykdommer representerer en kompleks og heterogen gruppe av lidelser som påvirker blodets funksjon og komponenter. De kan klassifiseres bredt basert på deres primære patologi, enten knyttet til erytrocytter, leukocyter eller trombocytter. Hver kategori inneholder et spekter av sykdommer med varierende kliniske manifestasjoner, patofysiologi og behandlingsalternativer.

Revmatologiske manifestasjoner

For revmatologer er det av avgjørende betydning å ha en bred forståelse av blodsykdommer, da de ofte kan presenteres med revmatiske symptomer eller komplikasjoner. For eksempel kan anemier manifestere seg med [fatigue](#), [artralgi](#) og [myalgier](#), mens leukemi kan etterligne symptomer på [vaskulitt](#) eller [lupus \(SLE\)](#).

Forståelse av blodsykdommer er essensielt for revmatologer for å:

- Gjenkjenne og diagnostisere blodsykdommer hos pasienter som presenterer seg med revmatiske symptomer.
- Vurdere og håndtere komplikasjoner av blodsykdommer som kan påvirke revmatiske tilstander.
- Samarbeide med hematologer for å sikre optimal behandling og oppfølging av pasienter med blodsykdommer og revmatiske lidelser.

Denne introduksjonen danner et fundament for videre fordypning i de forskjellige blodsykdommer og deres relevans for revmatologisk praksis. For detaljerte beskrivelser av individuelle sykdommer, patofysiologi, diagnostikk og behandlingsstrategier, henvises til relevante lærebøker og spesialiserte kilder.

Anemi

[Læringsmål REV 186](#). Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere og behandle de vanligste anemier.

- Vennligst se [eget kapittel om anemi](#)

Blødningsrisiko og blødningskomplikasjoner

[Læringsmål REV 188](#). Revmatologen skal ha kjennskap til hvordan man behandler blødningskomplikasjoner, inkludert bruk av motmidler (antidot).

Definisjon. Blødningsforstyrrelser kan være medfødte eller ervervede. Medfødte blødningsforstyrrelser skyldes vanligvis mangel på spesifikke koagulasjonsfaktorer, som ved hemofili A (faktor VIII-mangel), hemofili B (faktor IX-mangel) og von Willebrands sykdom ([Doherty TM, 2023](#)).

Normal koagulasjon. Ved skade på blodåreveggen igangsettes en kompleks prosess kalt koagulasjon-skaskaden for å stoppe blødningen. Først innsnevres blodåren for å begrense blodstrømmen til det skadede området. Deretter starter den primære hemostasen, der blodplater (trombocytter) frigjør von Willebrand-faktor, et stort plasmaprotein som produseres i endotelceller og megakaryocytter. Von Willebrand-faktoren binder seg til kollagen og faktor VIII, noe som hjelper trombocytene å feste seg til skadestedet og danne en blodpropp. I den sekundære hemostasen styrkes denne blodproppen av fibrin. Mangel på koagulasjonsfaktorer kan føre til redusert evne til å danne en stabil fibrinpropp, noe som kan resultere i alvorlige blødninger ([Rojano RM, 2019](#)).

Laboratorieprøver og tolkning.

Rutinemessige laboratorieprøver ved mistanke om blødningsforstyrrelser inkluderer trombocytntall, protrombintid (PT), aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), INR (International Normalized Ratio) og blødningstid.

- **Forlenget blødningstid:** Kan skyldes trombocytopeni eller redusert trombocytffunksjon, som ved von Willebrands sykdom eller bruk av medikamenter som [NSAIDs](#) og acetylsalisylsyre.
- **PT** (normal 11,5-14 sekunder): Viser funksjonen til koagulasjonsfaktorene II, V, VII og X, som er avhengige av vitamin K. Både PT og INR påvirkes av warfarin, som hemmer vitamin K-syntesen.
- **INR** (normalt 0.8-1.2): Måler andelen fungerende koagulasjonsfaktorer.
- **aPTT** (normalt 25-40 sekunder): Måler effekten av von Willebrand-faktor og faktorene VIII, IX, XI og XII.

Pasienter med hemofili har forhøyet aPTT og normale PT/INR, blødningstid og trombocytntall. Ved forhøyet aPTT bør man derfor måle faktor VIII og IX for å utelukke hemofili ([Jains S, 2018](#)). Ved von Willebrands sykdom er blødningstiden forlenget og nivået av von Willebrand-faktor er redusert. Det anbefales å teste von Willebrand-faktor minst tre ganger før diagnosen stilles, da nivået kan påvirkes av stress, graviditet, trening og inflammasjon ([Saif MA, 2014](#)).

Litteratur: [Doherty TM, 2023](#)

Ervervede blødningsforstyrrelser

Warfarin (Marevan) hemmer effekten av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX, X og protein C og S, og øker dermed risikoen for blødninger. Alvorlige blødninger forekommer hos 0,4-7,2 % av pasientene årlig, mens mindre blødninger er vanligere (15 % årlig). [Gastroenteral blødning](#) er hyppigst, mens [intracerebral blødning](#) er mest alvorlige ([Amaraneni A, 2021](#)).

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) som dabigatran, apixaban, edoxaban og rivaroxaban hemmer aktivering av trombocytter og dannelse av fibrinpropper ved reversibel hemming av faktor Xa, med unntak av dabigatran som hemmer trombinmediert trombocyttaggregasjon ([Parker K, 2018](#)). Selv om det er rapportert færre blødninger med DOAK enn med warfarin, er observasjonstiden for DOAK kortere, så risikoen er ikke fullt ut kartlagt ([Amaraneni A, 2023](#)).

Andre årsaker.

Andre faktorer som øker blødningsrisikoen inkluderer genetiske forhold, [høy alder](#), [diabetes](#), [anemi](#), [hypertensjon](#), [hjertesvikt](#), kvinnelig kjønn, [TIA eller tidligere slag](#), [nyre-](#) eller [leversvikt](#), dårlig [etterlevelse av behandling](#), kosthold. Komedikasjon kan også øke blødningsrisikoen ved [antidepressiva](#), antibiotika, [NSAIDs](#), protonpumpehemmere, alkohol og influensavaksine. **DIC** (disseminert intravaskuær koagulasjon) er omtalt nedenfor i dette kapitlet.

Behandling av blødninger

Behandling av blødningskomplikasjoner avhenger av alvorlighetsgraden årsaken. Generelle tiltak inkluderer:

- **Førstehjelp:** Direkte trykk på blødningsstedet, heve det blødende området og eventuelt bruke trykkbandasje.
- **Hemofili:** Behandles med tilførsel av koagulasjonsfaktorer, enten forebyggende eller ved behov ([Anzengruber J, 2018](#)).
- **-von Willebrand sykdom:** Behandles med desmopressin (DDAVP) eller kryopresipitater, avhengig av undertype ([Kruse-Jarres T, 2018](#)).
- **Antikoagulasjonsbehandling:** Blødning behandles ved å stanse antikoagulasjonsbehandlingen umiddelbart. Rekombinant faktor VIIa eller plasma kan gis for å reversere effekten. Ved warfarinblødning kan vitamin K eller protrombinkompleks brukes. Idarucizumab (Praxbind) er et antistoff som brukes mot dabigatran, mens andexanet alfa kan reversere effekten av faktor Xa-hemmere ([Conolly SJ, 2019](#)).
- **Blodtransfusjon:** Ved store blødninger kan det være nødvendig med blodtransfusjon for å erstatte tapt blod.
- **Kirurgi:** Kan være nødvendig for å stoppe blødningen eller reparere skadde blodårer.

Antikoagulerende legemidler og reverserende medikamenter ([Ihle-Hansen H, 2021](#))

	Antikoagulerende midler	Reverserende midler
Perorale midler		
Vitamin K-antagonister	Warfarin (Marevan/Warfarin)	Protrombinkompleks (Octaplex, Prothromplex, Confidex) og Vitamin K (Konagion)
DOAK-midler		
Trombin (IIa)-hemmer	Dabigatran (Pradaxa)	Idarusizumab (Praxbind), alternativt protrombinkompleks
	Apiksaban (Eliquis)	
Faktor Xa-hemmer	Edoksaban (Lixiana)	Protrombinkompleks, Andeksanet (Ondexxya), foreløpig ikke tilgjengelig i Norge
	Rivaroksaban (Xarelto)	
Parenterale midler		
Ufraksjonert heparin	Heparin	Protamin (Protaminsulfat)
	Dalteparin (Fragmin)	
Lavmolekylære hepariner	Enoksaprin (Klexane)	Protamin (protaminsulfat)

DIC (disseminert intravaskuær koagulasjon)

DIC er en alvorlig tilstand kjennetegnet av unormal blodproppdannelse i små blodkar i hele kroppen. Dette kan føre til blokkering av blodstrømmen til organer og vev, noe som kan resultere i organskader og blødning. DIC skyldes en ubalanse i koagulasjonssystemet, der det både dannes for mange blodpropper og oppstår økt blødningsfare på grunn av forbruk av blodplater og koagulasjonsfaktorer. Det oppstår tromboser i små og mellomstore arterier og vener, generell blødningstendens og organsvikt. DIC oppstår som en komplikasjon ved alvorlige, livstruende tilstander som sepsis, kreft, svangerskapskomplikasjoner og store traumer ([Wada H, 2014](#)).

Symptomer på DIC inkluderer blødninger, petekkier (små, røde prikker i huden), purpura (større hudblødninger) og iskemiske smerter (smerter forårsaket av nedsatt blodtilførsel).

Laboratoriefunn. Blodprøver ved DIC viser typisk:

- [Trombocytopeni](#)
- Lavt fibrinogennivå
- Forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)
- Reduserte nivåer av faktor V, VII, antitrombin og protein C
- Forhøyede nivåer av D-dimer og INR

Behandling av den underliggende årsaken til DIC er avgjørende. Medikamentell behandling kan inkludere heparin og andre legemidler, samt blodtransfusjon og plasmabehandling for å korrigere koagulasjonsforstyrrelsene. ([Costello RA, 2023](#)).

Hemokromatose

[Læringsmål REV 191](#). Revmatologen skal ha kjennskap til utredning og behandling av hemokromatose.

- Vennligst se [eget kapittel om hemokromatose](#)
-

Leukemier symptomer og utredning, akutt og kronisk leukemi

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. Leukemier er blodkreftformer karakterisert ved ukontrollert vekst av hvite blodceller (leukocytter). De deles inn i akutte og kroniske typer basert på graden av cellemodning. Blaster, som er umodne celler, utgjør normalt opptil 5 % av cellene i beinmargen. Mer enn 20 % blaster kan indikere akutt leukemi. Leukemier klassifiseres også som myeloide eller lymfatiske, avhengig av hvilke celletyper som er involvert. ([Chennamadhavun A, 2023](#)).

[Akutt lymfoblastisk leukemi \(ALL\)](#) er den vanligste formen for leukemi hos barn, og utgjør 80 % av tilfellene i denne aldersgruppen. Hos voksne utgjør ALL 20 % av leukemiene. Sykdommen kjennetegnes ved dannelse av umodne celler (blaster) i lymfoide organer som thymus og beinmarg, som ikke utvikler seg til normale B- og T-celler.

[Akutt myelogen leukemi \(AML\)](#) produserer også blaster, men disse stammer fra myeloide organer (beinmarg). AML utgjør 50 % av leukemiene hos unge mennesker i alderen 10-29 år og er den vanligste akutte leukemien hos voksne.

[Kronisk lymfocytisk leukemi \(CLL\)](#) er forårsaket av en unormal, monoklonal populasjon av lymfocytter. De fleste som rammes er over 60 år.

[Kronisk myelogen leukemi \(CML\)](#) produserer monoklonale myeloide celler, som nøytrofile, basofile og [eosinofile](#) granulocytter, eller makrofager. Disse cellene fungerer ikke normalt. CML forekommer hyppigst hos personer mellom 25 og 60 år.

Årsaker og symptomer

[Sykdomsårsakene](#) er delvis ukjente, men i noen tilfeller kan genetiske og miljøfaktorer være medvirkende.

[Symptomer](#) på leukemi omfatter

- [Feber](#)
- [Utmattelse](#)
- [Vekttap](#)

- [skjelettsmerter](#)
- Hematomer eller blødninger

Kliniske undersøkelser og diagnostikk

Klinisk undersøkelse kan avdekke [hepatosplenomegali](#), [lymfadenopati](#), tegn til unormale blødninger og [anemi](#).

[Laboratorieprøver](#) inkluderer Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, retikulocytter, elektrolytter, lever-, nyre og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, koagulasjonsprøver og blodutstryk. Flowcytometri og cytogenetisk testing kan brukes til å skille mellom ulike leukemi-subtyper.

[Bilddiagnostikk](#): Røntgen kan påvise metafysale bånd med lav tetthet, osteolyse, periostreaksjon eller osteosklerose ([Stubberud A, 2022](#)).

[Biopsi](#) fra benmarg er også en viktig undersøkelse, spesielt ved akutt leukemi.

Differensialdiagnoser.

Differensialdiagnoser til leukemi inkluderer vitamin B12- og folsyremangel, virusinfeksjoner (som [HIV](#), cytomegali eller Epstein-Barr/mononukleose), medikamentreaksjoner (f. eks. ved kjemoterapi, anti-virale medikamenter eller mykofenolat). Symptomer kan også overlape med [autoimmune sykdommer](#), som [systemisk lupus \(SLE\)](#) og [juvenil idiopatisk artritt](#).

Behandling og prognose

Behandlingen av leukemi utføres av hematologer og/eller onkologer, og valg av behandling baseres på leukemitype og pasientens generelle helsetilstand. Kjemoterapi er den vanligste behandlingen, men strålebehandling, monoklonale antistoffer og stamcelletransplantasjon kan også være aktuelle.

Prognosen varierer avhengig av leukemitype, men har generelt blitt betydelig bedre de siste tiårene takket være fremskritt innen behandling.

Litteratur: [Chennamadhavun A, 2023](#)

- [MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibroose og polycytemia vera](#) er omtalt nedenfor i dette kapitlet.
 - [Essensiell trombocytose](#) er beskrevet i [kapitlet om trombocytose og trombocytose](#).
-

Leukopeni

Definisjon. Leukopeni er en tilstand der antall hvite blodceller (leukocytter) i blodet er lavere enn normalt. Leukocytter er en essensiell del av immunforsvaret, og leukopeni, spesielt nøytropeni (lavt antall nøytrofile granulocytter), øker risikoen for infeksjoner.

Årsaker: Leukopeni kan skyldes en rekke faktorer, inkludert:

- **Medikamenter:** Antirevmatika, cytostatika.
- **Infeksjoner:** Virus, bakterier, parasitter.
- **Malignitet:** Lymfoproliferative sykdommer/leukemi, myelodysplastiske sykdommer.
- **Autoimmune sykdommer:** Autoimmun neutropeni, [systemisk lupus/SLE](#), [Sjøgrens syndrom](#), [Feltys syndrom](#)).
- **Kosthold:** Mangel på vitamin B12, folsyre eller kobber.
- **Kongenitalt:** Syklisk neutropeni, Shwachman-Diamond syndrom ([Wegschneider C, 2023](#)).
- Sykdommer i milten, som for eksempel [Gauchers sykdom](#).

Vennligst se også *neutropeni* nedenfor.

Symptomer

Vanlige symptomer på leukopeni inkluderer sår hals, munnsår, feber, tretthet og hyppige infeksjoner.

Utredning

Utredning av leukopeni kan omfatte:

- **Blodprøver:** Differensialtelling av leukocytter, blodutstryk.
- **Antistoff-tester,** for å undersøke autoimmune årsaker.
- **Benmargsbiopsi,** for å vurdere benmargsfunksjonen.
- **Genetiske tester** ved mistanke om arvelige tilstander.
- **Bilddiagnostikk:** Ultralyd- eller CT abdomen for å undersøke milten.

Behandlingen rettes mot sykdomsårsaken.

Litteratur: [Klein A, 2021](#)

Lungeemboli

Vennligst se Tromboser og embolier nedenfor i dette kapitlet.

Lymfom

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. Lymfom er en heterogen gruppe [maligne sykdommer](#) som oppstår på grunn av ukontrollert vekst (klonal proliferasjon) av lymfocytter. Disse kan være [B-celler](#), [T-celler](#) eller naturlige killerceller. Lymfom utgjør 5 % av alle krefttilfeller, og samlet sett er overlevelsen 72%.

Hodgkins lymfom

Hodgkins lymfom kjennetegnes ved tilstedeværelsen av unormale Hodgkin-Reed-Sternberg-celler, som stammer fra B-celler. Det finnes flere undergrupper av Hodgkins lymfom, og sykdommen deles også inn i ulike stadier basert på utbredelsen:

- I stadium I: Sykdommen er begrenset til ett enkelt område med lymfeknuter.
- Stadium II: Flere lymfeknuteområder på samme side av mellomgulvet (diafragma) er affisert.
- stadium III: Sykdommen har spredt seg til begge sider av mellomgulvet, men er fortsatt begrenset til lymfeknuter og milt.
- I stadium IV: Sykdommen har spredt seg utenfor lymfeknuter og milt til andre organer.

B-symptomer, som feber, nattesvette og vekttap, kan også være til stede. Forekomsten av Hodgkins lymfom er høyest i tidlig voksen alder (rundt 20 år) og hos eldre (rundt 65 år).

Non-Hodgkins lymfom

Non-Hodgkins lymfom omfatter en rekke ulike typer:

- [Diffuse large B Cell lymphoma \(DLBCL\)/Diffust storcellet B-cellelymfom](#) er den vanligst formen og utgjør 25-30 % av tilfellene.

- **-Follikulært Lymfom** er nest vanligst (20%) i befolkningen.
- **-MALT-lymfom (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)**. Vanligst ved [autoimmune sykdommer](#), spesielt [Sjøgrens syndrom](#). Utgjør 7 % av alle lymfomer. MALT lymfom utgår fra marginal sone celler som er en B-celler. Gjentatt stimulering ved infeksjoner med H. pylori, C. psitacci, C. jejuni og [B. burgdorferi](#) eller [autoimmunt](#) ved Hashimotos thyreoiditt eller [Sjøgrens syndrom](#) disponerer. Histologisk ses aggregater med små lymfocytter der IGC farging er positiv for CD20 og negative for CD5 og CD10. Denne lymfom-typen vokser langsomt. Mantle Celle lymfom utgjør 6 %, men er mest alvorlig med en median overlevelse på 5 år.
- **Mantelcellelymfom:** Utgjør 6 % av tilfellene, men er den mest aggressive formen med en median overlevelse på 5 år.
- **-Andre typer:** Burkitt Lymfom og perifert T-celle lymfom (inkludert T-cell large granular lymphocytic/T-celle storcellet granulært lymfocytt (LGL) leukemi) som har fellestrekk med [Feltys syndrom](#) ved seropositiv [revmatoid artritt](#). Perifert T-celle lymfom omfatter ekstranodal NK/T-celle lymfom, nasal type) som kan forårsake [letalt midtlinje granulom](#) er en differensialdiagnose til [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#).

Symptomer og kliniske funn.

Smertefrie, [forstørrede lymfeknuter](#) er vanlig, spesielt på halsen, i aksiller, thoraks og paraaortalt i abdomen. Lokaliseringen av lymfeknutene kan variere avhengig av lymfomtypen. Sykdommen kan også spre seg utenfor lymfesystemet (ekstranodalt) til lunger, lever, nyrer og beinmarg. B-symptomer inkluderer vedvarende feber, vekttap på over 10 % av kroppsvekten i løpet av seks måneder, eller nattesvette.

Diagnosen stilles ved biopsi fra lymfeknutevev. Deretter vurderes sykdomsutbredelsen ved Ann Arbor graderingssystem og aktiviteten ved [¹⁸FDG PET/CT](#). Dette danner grunnlaget for valg av behandling.

Behandling.

Hodgkins lymfom behandles vanligvis med kjemoterapi, antistoffer og strålebehandling. Den totale overlevelsen er 86 %. For non-Hodgkins lymfom avhenger behandlingsvalg og prognose av den spesifikke undertypen.

Litteratur: [Jamil A, 2023](#)

MUGS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. MGUS er en asymptomatisk tilstand som karakteriseres av tilstedeværelsen av et monoklonalt immunglobulin (M-komponent) i blodet, men uten tegn til underliggende sykdom.

For å skille MGUS fra [malign tilstand](#), må M-komponenten være mindre enn 30 g/L, og det må være færre enn 10 % klonale plasmaceller i beinmargen. Videre må det ikke være tegn til myelomatose (ingen hyperkalsemi, [nyresvikt](#), [anemi](#) eller [skjelettllesjoner](#)) eller andre B-celle sykdommer som produserer M-komponenter.

Oppfølging og hyperviskositetssyndrom

Pasienter med MGUS anbefales vanligvis årlige kontroller med protein elektroforese. Ved økning i mengden monoklonalt protein bør pasienten henvises til hematolog ([Kaseb H, 2021](#)). IgG-konsentrasjon over 100 g/L, IgM-konsentrasjon over 30 g/L, eller IgA over 70 g/L kan føre til hyperviskositetssyndrom, en tilstand med symptomer som hodepine, søvnighet, synsforstyrrelser og svimmelhet, og i verste fall livstruende komplikasjoner. Øyeundersøkelse anbefales som del av utredningen, da øyeaffeksjon er vanlig. ([Sandnes M, 2022](#)).

Assosierte tilstander

MGUS er assosiert med en økt risiko for å utvikle myelomatose, Waldenströms makroglobulinemi eller andre B-celle sykdommer. Andre tilstander som kan oppstå inkluderer [amyloidose](#), [kryoglobulin](#), [polynevropati](#), [nyresykdom](#) og [POEMS](#) ([Tønnefjord GE, 2021](#)).

Risikofaktorer for progresjon

M-komponent over 15 g/L, annen isotype enn IgG og unormalt forhold mellom kappa- og lambda-lette kjeder er viktige risikofaktorer for progresjon til myelomatose eller lymfom ([Tønnefjord GE, 2021](#)).

Prognose

1-2 % av personer med MGUS utvikler myelomatose eller lymfom årlig, noe som tilsvarer 17 % over en

10-årsperiode. De fleste med MGUS er imidlertid eldre og dør av andre årsaker ([Blade J, 2006](#); [Ørstavik R, 2002](#)).

Myelomatose

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. Myelomatose (multipelt myelom) er en kreftsykdom karakterisert ved ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen. Disse plasmacellene produserer et monoklonalt protein (paraprotein) som kan påvises i blod og urin. I tillegg kan myelomatose forårsake skade på ulike organer. Median alder ved diagnose er 70 år.

Symptomer varierer mellom asymptomatiske tilfeller til alvorlig sykdom. Hos eldre pasienter er de vanligste symptomene uttalt [utmattelse](#), vekttap og [skjelettsmerter](#), spesielt i columna og thoraks.

Klinisk undersøkelse kan avdekke patologiske frakturer og vertebral kollaps med redusert kroppshøyde, spinal kompresjon, [radikulære utstrålende smerter](#) eller kyfose. [Anemi](#) og [nyresvikt](#) kan medføre ødemer. [Sekundær amyloidose \(AA\)](#) kan gi ekkymoser, [polyneuropati](#) og [karpal tunnel syndrom](#). Ved funduskopi (oftalmoskopi) kan man se væskeansamling i makula (eksudativ makula-løsning), retinale blødninger og "cotton-wool spots".

Diagnostikk av myelomatose omfatter:

- **Blodprøver:** Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, kreatinin, elektrolytter med kalium, albumin, LD og lever- og nyrefunksjonsprøver, elektroforese med immunofiksasjon, kvantitering av immunglobuliner.
- **Urinundersøkelser:** stiks og urinelektroforese for å påvise proteinutskillelse.
- **Bilediagnostikk** kan omfatte røntgen av hele skjelettet for å se etter lytiske lesjoner.
- **Benmargsundersøkelse:** Benmargaspirat og biopsi med immunhistokjemisk, flowcytometrisk og cytogenetisk analyse.

Differensialdiagnoser til myelomatose inkluderer Waldenström makroglobulinemi, MGUS (se ovenfor) og [osteoporose](#).

Behandlingen avhenger av om pasienten er egnet for autolog stamcelletransplantasjon (transplantasjon av egne stamceller). Pasienter som ikke kan transplanteres, behandles ofte med kombinasjoner av legemidler som lenalidomid og deksametason, bortezomib og deksametason, eller melfalan, prednisolon og bortezomib. Nyere medikamenter som orale proteasomhemmere (ixazomib) og monoklonale antistoffer (daratumumab) har også vist lovende resultater.

Litteratur: [Albagoush SA, 2023](#)

Myelofibrose

Læringsmål REV 189. Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. Primær myelofibrose er en neoplastisk, klonal myeloproliferasjon av stamceller, ofte kombinert med mutasjoner i *JAK2*, *CALR*, eller *MPL* -genene.

Symptomer skyldes benmargsreaksjon med [anemi](#), [hepatosplenomegali](#), ekstramedullær hematopoese. I tillegg ses påvirket allmenntilstand. Progresjon til leukemi (se ovenfor) og redusert livslengde forekommer.

Behandlingen varierer mellom observasjon i milde tilfeller til medikasjon og autolog stamcelletransplantasjon.

Litteratur: [Tefferi A, 2018](#)

Neutropeni

Definisjon Neutrofile granulocytter utgjør vanligvis 45-75% av leukocytene i blodet og er en del av immunforsvaret mot infeksjoner, særlig mot bakterielle og soppinfeksjoner. Neutropeni defineres som en reduksjon i antallet neutrofile granulocytter til under $1,5 \times 10^9$ /L. Dette kan oppstå ved redusert produksjon, økt immunmediert destruksjon eller ved at sirkulerende nøytrofile granulocytter forflytter seg fra sirkulasjonen til vev eller karveggen.

Årsaker. De vanligste årsakene til kronisk nøyttropeni hos voksne er benign etnisk nøyttropeni, som forekommer hos 25-50 % av personer med afrikansk opprinnelse, og medikamentindusert nøyttropeni, som er avhengig av dose og type medikament. Vanlige utløsende medikamenter inkluderer trimetoprim-sulfametoksazol, NSAIDs, antiepileptika, sulfasalazin, mykofenolat og takrolimus. For en bredere oversikt over årsaker til leukopeni, se avsnittet om leukopeni ovenfor.

Symptomer på neutropeni kan omfatte feber, sår hals, munnsår, utmattelse, diare, abdominale smerter og hyppige infeksjoner.

Utredningen av nøyttropeni følger samme prinsipper som for leukopeni (beskrevet tidligere i dette kapitlet).

Behandlingen av nøyttropeni er individuell og tilpasses den underliggende årsaken. Eventuelle medikamenter som utløser nøyttropeni bør seponeres eller justeres i dose. I noen tilfeller av benign etnisk nøyttropeni kan granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF, filgrastim) være aktuelt. Ved autoimmun nøyttropeni kan immunsuppressiv behandling med ciklosporin, metotreksat eller cyklofosamid være nødvendig.

Litteratur: [Tjønnfjord SKV, 2023.](#)

Polycytemia vera

Læringsmål REV 189. Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose

Definisjon. Polycytemia vera (PV) er en myeloproliferativ sykdom med for høy produksjon av erytrocytter. Ofte stimuleres også produksjonen andre blodceller av myeloide og megakaryocytiske linjer som medfører [leukocytose](#) og [trombocytose](#). Dermed ses økt produksjon i alle tre celle-linjer.

Årsaken til PV er for høy sensitivitet for vekstfaktorer i en unormal hematopoetisk celleklone.

Epidemiologisk forekommer PV i alle aldre, men median alder ved debut er 60 år.

Symptomer Symptomene på PV er ofte relatert til økt blodviskositet (tykktflytende blod) og inkluderer:

- [Hodepine](#)
- [Tinnitus](#)
- [Synsforstyrrelser](#)
- [tretthet](#)
- [Klaudikasjon](#)
- [Trombose](#)

Laboratorieprøver. Mistanke om PV oppstår ved hemoglobin (Hb) over 16,5 g/dL eller hematokritt (Hct) over 49 % hos menn, eller Hb over 16 g/dL eller Hct over 48 % hos kvinner. For å stille diagnosen primær PV må sekundære årsaker til polycytemi, som kronisk hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet) på grunn av lunge- eller hjertesykdom, eller røyking, utelukkes.

Differensialdiagnoser til PV inkluderer essensiell [trombocytose](#), kronisk myelogen leukemi, primær myelofibrose og sekundær polycytemi.

Behandlingen

Behandlingen av PV avhenger av alvorlighetsgraden og kan omfatte:

- **Årelating:** Regelmessig tapping av blod for å redusere antall røde blodceller.
- **Lavdose acetylsalisylsyre:** For å redusere risikoen for blodpropp.
- **Hydroxyurea:** Et cellegiftmiddel som reduserer produksjonen av blodceller.
- **Ruxolitinib (JAK-hemmer):** Et medikament som hemmer JAK-STAT-signalveien, som er involvert i reguleringen av blodcelleproduksjon.
- **Anagrelid:** Et medikament som reduserer produksjonen av blodplater.
- **Pipobroman:** Et cellegiftmiddel som brukes sjeldnere i dag.
- **Radioaktivt fosfor:** En eldre behandlingsform som brukes i sjeldne tilfeller.

Prognose: Uten behandling er den gjennomsnittlige levetiden for personer med PV omtrent 18 måneder fra diagnostidspunktet. Med behandling øker median overlevelse til 14 år, og for de under 60 år er overlevelsen hele 24 år.

Litteratur: [Lu X, 2023](#)

Essensiell trombocytose. Vennligst se [kapittel om trombocytose](#)

Transfusjonsreaksjoner

Læringsmål REV 190. Revmatologen skal ha god kunnskap om generelle indikasjoner og rutiner for transfusjon av blodprodukter, samt kjenne til og selvstendig kunne håndtere de viktigste transfusjonsreaksjoner.

Indikasjon og overvåking:

Blodtransfusjoner gis ofte ved lavt hemoglobinnivå og symptomer på [anemi](#) ([Long B, 2018](#)). Detaljerte prosedyrer for transfusjon finnes i [Klinisk Transfusjonshåndbok \(Legeforeningen\)](#). Før transfusjon er det viktig å vurdere pasientens sykehistorie og helsetilstand. Vitale tegn bør overvåkes og registreres regelmessig, for eksempel hvert 15. minutt. Små endringer, som temperaturvariasjoner på $\pm 0,5$ grader, endringer i respirasjonsfrekvens på ± 5 per minutt, endringer i puls på ± 10 slag per minutt og blodtrykkvariasjoner på ± 20 mmHg, kan være normale. Større endringer trenger ikke å bety en transfusjonsreaksjon, men krever tettere observasjon. Unormale tegn inkluderer elveblest (urtikaria), kløe, temperaturstigning over 1 grad fra utgangspunktet, frysninger, lavt blodtrykk (hypotensjon) og pustevansker (dyspné). For overvåking; se også [NEWS](#).

Definisjon. En transfusjonsreaksjon defineres som en bivirkning forbundet med transfusjon av fullblod eller blodkomponenter. Reaksjonene kan variere fra milde til livstruende og kan oppstå umiddelbart eller etter dager eller uker (forsinket transfusjonsreaksjon). De kan være immunologiske (f.eks. allergiske) eller ikke-immunologiske (f.eks. overbelastning av sirkulasjonssystemet).

Symptomer er vanligvis [feber](#), frostrier, urticaria og kløe.

Klinisk kan man observere akutt eller forsinket [hemolyse](#), hemoglobinuri, anafylaksi, transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI) og transfusjonsassosiert sirkulatorisk overbelastning (TACO).

Behandling. Ved mistanke om transfusjonsreaksjon må infusjonen stanses straks, men intravenøs tilgang opprettholdes for væskeinfusjon (vanligvis 0,9% NaCl). Infusjonsposen bør sikres for laboratorieanalyse og sammenligning med pasientens identitet. Vitale funksjoner overvåkes kontinuerlig og rapporteres ofte med 15 minutters intervaller. En blodprøve etter transfusjonen bør tas for å utelukke uforlikelighet sammen med analyse av blodproduktet. Ved milde reaksjoner kan antihistamin mot kløe og/eller paracetamol mot lett feber være tilstrekkelig. [Dyspne](#), høy feber, lavt blodtrykk og hemoglobinuri kan indikere en alvorlig reaksjon som krever mer omfattende behandling ([Siddon AJ, 2018](#)).

Litteratur: [Suddock JT, 2021](#)

Tromboser og lungeemboli

[Læringsmål REV 187](#). Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere og behandle venøse tromboser og lungeemboli. Ha god kunnskap om laboratorieovervåkning, samt dosering og varighet av antikoagulasjonsbehandling.

Definisjon. Blodets evne til å flyte uhindret i blodårene avhenger av en kompleks balanse mellom blodceller (inkludert trombocytter), plasmaproteiner, koagulasjonsfaktorer inflammatoriske faktorer (som [cytokiner](#)) og det vaskulære endotelet (indre årevegg). En ubalanse i dette systemet kan øke risikoen for trombose eller blødninger. I noen tilfeller kan tromboser og blødninger oppstå samtidig som disseminert intravasal koagulopati (DIC), eller trombotisk trombocytopenisk purpura ([TTP](#)). Diagnose og håndtering av slike tilstander kan være komplekse.

Symptomer

- –[Dyp venetrombose](#) kjennetegnes ved hevelse i den angrepne ekstremiteten, vanligvis i ett ben. Tromben kan også forårsake lokal smerte, varme og rødhet i huden over. Hevelsen kan føre til smerter og nedsatt bevegelse.
- –[Akutt lungeemboli](#) resulterer ofte i respirasjonsavhengige [pleuritt](#)-lignende brystmerter som forverres ved respirasjon. Andre symptomer kan være [dyspne](#), [utmattelse](#) og [synkope](#). Akutt høyresidig hjertebelastning kan medføre hemodynamisk instabilitet med [tachykardi](#), tachypne, [feber](#), oksygenmangel og død i alvorlige tilfeller ([Streiff MB, 2016](#)).
- –[Sinusvenetrombose](#): vennligst se [avsnitt om hodepine i kapitlet om nevrologiske manifestasjoner](#).
- –[Arteriell trombose i koronarkar](#) gir akutte, [sterke iskemiske smerter i brystet](#), ofte med utstråling til arm eller kjeve. Vennligst les mer i [kapitlet om kardiiovaskulær sykdom](#).
- –[Arteriell trombose i cerebrale kar](#) kan utløse tegn på [cerebral iskemi med slag](#).

Sykehistorie og risikofaktorer: Sykehistorien bør kartlegge familiær disposisjon for trombose, tidligere tromboemboliske hendelser, akutte eller kroniske symptomer, om det er første eller tilbakevendende episode, type trombe (venøs eller arteriell), bruk av medisiner (inkludert antikoagulantia og p-piller), komorbide tilstander og predisponerende faktorer som lange flyreiser, kirurgiske inngrep eller graviditet. Samtidig bruk av hormonell prevensjon og NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler) er assosiert med en økt risiko for venøs tromboemboli. Selv om den absolutte risikoen er lav, er det viktig å informere pasienten om denne mulige økte risikoen ([Meaidi A, 2023](#)).

Klinisk undersøkelse og anamnesen danner grunnlaget for å vurdere risikoen for trombose, for eksempel

ved hjelp av [Wells skår](#). En generell klinisk undersøkelse bør utføres, med fokus på ekstremiteter, [lunger](#), [hjerne](#)- og [nevrologisk](#) status.

Laboratorieprøver

- D-dimer: Et nedbrytningsprodukt av fibrin som frigjøres ved oppløsning av blodpropper. D-dimer er en sensitiv, men lite spesifikk test. Forhøyede verdier kan sees ved [graviditet](#), etter kirurgi og ved [malignitet](#). En normal D-dimerverdi gjør tromboemboli mindre sannsynlig, selv i disse pasientgruppene.
- Andre relevante blodprøver omfatter: Hb, leukocytter med differensieltellinger, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyreoidia funksjonsprøver, [ANA](#), [anti-DNA](#), [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin-antistoff, beta-2-glykoprotein-antistoff), protein S og C, antitrombin 3, protrombinmutasjon, ev også prøver for faktor V Leiden mutasjon. Vær oppmerksom på falsk positive resultater: Protein S ved warfarin, leversvikt, graviditet, p-piller og i akutfase, protein C ved warfarin eller leversvikt, antitrombin ved heparin, nefrotisk syndrom. Antitrombin, Protein C og Protein S kan påvirkes av [hemolyse](#), bilirubinemi og [hyperlipidemi](#). Urin stiks.

[Behandlingen](#) av venøs og arteriell trombose er forskjellig. Venøs trombose behandles primært med antikoagulasjonsmidler som påvirker koagulasjonsfaktorene, mens arteriell trombose vanligvis behandles med platehemmere, enten alene eller i kombinasjon. For spesifikk behandling vises til [retningslinjer fra Legesforeningen](#).

Litteratur: [Ashorobi D, 2023](#)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

- [Vennligst se eget kapittel](#)

138.

CASTLEMAN SYKDOM, ANGIOFOLLICULÆR LYMFEKNUTEHYPERPLASI, LYMFOID HAMARTOM (REV 023)

Øyvind Palm

[REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

ICD-10: [D47.7](#) (andre svulster med usikkert malignitetspotensial)

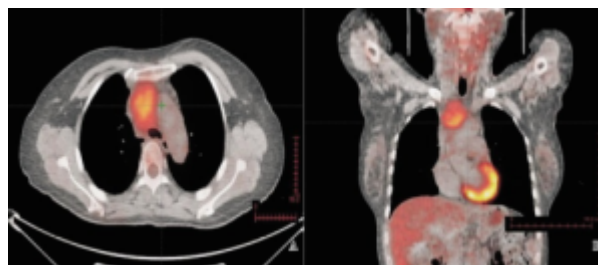
Definisjon

Castlemans sykdom er en sjelden, benign sykdom som hovedsakelig manifesterer seg i lymfeknuter i mediastinum eller på halsen. Det finnes to hovedtyper:

- **Unifokal/unisentrisk sykdom (lymfoid hamartom):** Angriper én enkelt lymfeknute eller lymfeknuteregion.
- **Multifokal/multisentrisk sykdom:** angriper flere områder. Angriper flere områder. Denne typen deles inn i [HIV](#)-relatert-, [Kaposis sarkom herpesvirus \(HHV-8\)](#) relatert- og idiopatisk type.

Andre multifokale former er:

- **TARFO syndromet:** Trombocytopeni, ascites, retikulær fibrose, redusert nyrefunksjon, organomegali ([Srkalovic G, 2017](#))
- **POEMS syndrom -lignende type:** Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal plasmacelle sykdom og hud (skin) ([Dispenzeri A, 2019](#)) ([Carbone A, 2021](#)).



Kvinne, 55 år med Castleman sykdom, Unisentrisk type, lokalisert i mediastinum. Begge PET/CT -snitt viser moderat økt FDG-opptak sammenlignet med normal lever. Fysiologisk høyt opptak i myokard. Illustrasjon: [Li YM, Liu PH, Zhang YH, Xia HS, Li LL, Ou YM, Wu Y, Han SY, Liao GQ, Pu YD – Chinese journal of cancer \(2011\). BY-NC-SA 3.0.](#)

Sykdommen håndteres vanligvis innen hematologi eller infeksjonsmedisin, men revmatologer bør også kjenne til den av differensialdiagnostiske grunner og fordi enkelte sykdomsformer kan behandles med biologiske legemidler som også brukes i revmatologi.

Historikk

Castleman sykdom ble først beskrevet av [Benjamin Castleman](#) i 1956. Han observerte et økt antall lymfoide follikler med germinale sentre og markert kapillær proliferasjon, inkludert follikulær og interfollikulær endotel hyperplasi ([Castleman B, 1956](#)). På midten av 1980-årene ble sykdommen delt i unisentrisk type med en enkelt lymfeknute eller lymfeknuteregion og multisentrisk type med multiple angrepne lymfeknute-stasjoner. Sammenhengen med HIV påvist i 1995 ([Soulier J, 1995](#); [Carbone A, 2021](#)).

Forekomst

Sykdommen er sjelden, og gode epidemiologiske data mangler. Unifokal manifestasjon er den vanligste formen. Menn rammes litt oftere av multifokal Castleman sykdom, mens det ikke er kjønnsforskjeller ved den unifokale formen. Sykdommene ses i alle aldersgrupper, inkludert barn. Den multifokale formen debuterer vanligvis blant personer i 60-årene, mens unifokal type er vanligst i 40-årene. I USA er insidensen for den multifokale formen beregnet til 5 per million pasientår ([Simpson D, 2018](#)).

Patogenese

Årsaken til virusnegative typer av sykdomsvariantene er ukjent. Lymfocyttoproliferasjon, histopatologien og de systemiske manifestasjonene er sekundære til inflammasjon med høye cytokiner, [IL-6](#)-drevet inflammasjon er påvist for multisentrisk type ([Fajgenbaum DC, 2014](#)).

Symptomer

Unisentrisk type

- Bare én lymfeknute er angrepet.
- Debuterer med en stor, veldefinert, lymfeknute uten særlige smerter.
- Sjelden forandringer i blodprøver.

Multisentrisk HIV-relatert type

- Flere [forstørrede lymfeknuter](#).
- B-symptomer: [Fever](#), [anemi](#), kvalme, [vekttap](#)
- Hepatosplenomegali

Multisentrisk idiopatisk type (ingen kjent relatert sykdom):

- Symptomer som ved HIV-relatert type.

- [POEMS syndrom](#) assosiert subtype: [Polyneuropati](#), organomegali, endokrinopati, monoklonal plasma celle sykdom og hud (skin)
- TARFO syndrom: Trombocytopeni, ascites, retikulín fibrose, redusert nyrefunksjon, organomegali

Undersøkelser og diagnose

Klinisk undersøkelse bør omfatte palpasjon av lymfeknuter på hals, aksiller og lysker, samt vurdering av abdomen med tanke på oppfyllninger og organomegali.

Laboratorieprøver: Celletellinger med differensialtelling av leukocytter. CRP, SR, direkte antiglobulin test (DAT), lever- og nyrefunksjonstester (kreatinin/eGFR), serum protein elektroforese med immunofiksasjon, serologi for HIV, urin-analyser. ANA-test av differensialdiagnostiske grunner.

Bildedagnostikk: CT-undersøkelser av thoraks, abdomen og bekken, alternativt [PET/CT](#) som er nyttig for å definere utbredelse (uni- eller multifokal). Vev med høyest FDG-opptak bør velges for biopsi ([Koa B, 2021](#)).

Lungefunksjonstester kan være aktuelt ved lunge-symptomer.

Biopsi: Kapselfibrose og brede fibrosebånd som går gjennom lymfeknuten. Økt antall lymfoide follikler spredt over cortex og medulla, ofte med flere germinale sentra innen samme mantelsonene. Mantelsonene har løkskallmønster ([Dispenzeri A, 2020](#)).

Diagnostiske kriterier for idiopatisk, multisentrisk Castleman sykdom ([Dispenzeri A, 2020](#))**Inklusjons kriterier****I. Major kriterier (begge kreves)**

1. Histopatologisk lymfeknute
2. Forstørret lymfeknute i ≥ 2 lymfeknutestasjoner

II. Minor kriterier (krever ≥ 2 av 11 med ≥ 1 laboratorium kriterier)

Laboratorium

1. Førhøyet SR eller CRP
2. [Anemi](#)
3. [Trombocytopeni eller trombocytose](#)
4. [Redusert nyrefunksjon](#) eller proteinuri
5. Polyklonal hypergammaglobulinemi
6. Hypoalbuminemi

Klinisk

1. Allmennsymptomer
2. Stor milt og/eller lever
3. Væske akkumulering
4. Eruptive kirsebær-angiomer eller aggressive papler
5. Lymfocytisk interstitiell pneumonitt

Ekklusjons kriterier**Infeksjons-relatert tilstand**

1. HHV8
2. EBV LPD
3. [Inflammasjon](#) og adenopati av annen etiologi

Autoimmun /inflammatorisk sykdom

1. [SLE](#)
2. [Revmatoid artritt](#)
3. [Adult-onset Stills sykdom](#)
4. [Juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#)
5. Autoimmun lymfoproliferativt syndrom

Maligne lymfoproliferative sykdomer

1. Lymfom
2. Multippelt myelom
3. Primær lymfeknute plasmocytom
4. Follikulær dendrittisk celle sarkom
5. [POEMS syndrom](#)

Differensialdiagnoser

- [Histiocytose](#) (Rosai Dorfman sykdom og andre)
- [IgG4 relatert sykdom](#)
- Kaposi sarkom (ved HIV)
- [Kimuras sykdom](#)
- [Lymfom](#) (Hodgkins og non-Hodgkins)
- [Metastaser](#)
- [Myelofibrose](#)
- [POEMS syndrom](#) (Polynevropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gammopati, Hudsymptomer). Skilles fra POEMS-assosiert Castlemans sykdom
- [Reaktiv lymfeknutesvulst](#)

Behandling

Unisentrisk type: Kirurgisk fjerning er hos 90% vellykket uten tilbakefall.

Multisentrisk type: Antiviral behandling for virusrelatert tilfeller. For virusnegative former brukes [biologiske legemidler](#) i form av siltuximab (Sylvant) som hemmer IL-6, og har vist lovende resultater ([Lancet 2014](#)). Et alternativ er en kort behandlingsperiode med rituksimab. Rituksimab er også brukt med eller uten etoposide ved HHV8-relatert Castlemans sykdom, noe som har bedret overlevelsen betydelig ([Oksenhendler E, 2018](#)). Ved høy systemisk inflammasjon suppleres med [kortikosteroider](#) ([van Rhee F, 2018](#)).

Litteratur

- [Carbone A, 2021](#)
- [Dispenzeri A, 2020](#)
- [van Rhee F, 2018](#) (behandling)
- [Kumar A, 2016](#)
- [Saed-Abdul-Rahman J, 2012.](#)

-
- [Bindevevssykdommer.no](#)
 - [Vaskulitt.no](#)

139.

CØLIAKI, OG GLUTENRELATERTE TILSTANDER (REV 023)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på cøliaki

Diare, malabsorpsjon, obstipasjon relatert til inntak av gluten-holdige matvarer (hvete) hos barn og voksne.

Leddsmerter, artritt kan også forekomme.

Antistoff mot transglutaminase 2 (TG2) påvises hos > 90% i blodet.

Jernmangelanemi og vitaminmangel ved malabsorpsjon

Biopsi fra duodenum sikrer diagnosen.

[Læringsmål REV 156](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i tynntarm, herunder cøliaki og andre malabsorpsjonstilstander.

Malabsorpsjon er omtalt i [kapitlet om gastrointestinale sykdommer](#)

Cøliaki: ICD-10: [K 90.0](#)

Definisjon

Cøliaki er en immunmediert sykdom i tynntarmen som utløses av inntak av gluten hos disponerte personer. Sykdommen kjennetegnes av inflammasjon i tarmens mukosa, atrofi av tarmtotter og hyperplasi av krypter ([Ludvigsson JF, 2013](#)). Cøliaki er assosiert med enkelte revmatiske manifestasjoner ([Wang Q, 2023](#); [Collin P, 1994](#)).

Gluten relaterte tilstander har lignende symptomer har nytte av gluten-fri diett, men er mindre spesifikke og uten patologiske funn i antistoffer eller biopsi. Gluten relaterte tilstander er en vanligere enn cøliaki ([Valcenti S, 2017](#)).

Årsak

Cøliaki er forårsaket av en **immunrespons** mot glutenproteinene gliadin og gluteiner, som finnes i hvete, rug og bygg. Hos personer med cøliaki aktiverer gluten en immunreaksjon som skader tarmslimhinnen.

Genetikk

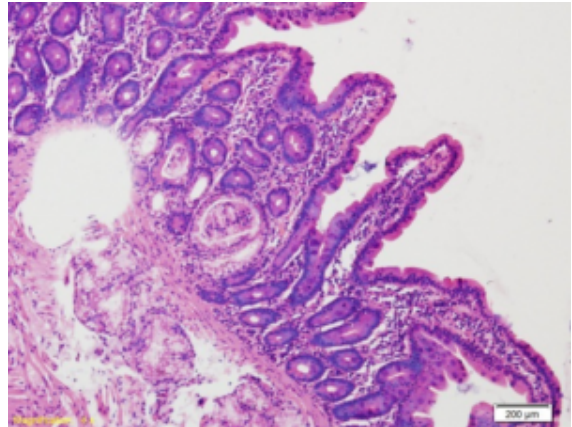
Cøliaki er genetisk sterkt assosiert med HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 ([Posner EB, 2023](#)).

Symptomer

Cøliaki kan gi et bredt spekter av symptomer, og ikke alle med cøliaki har symptomer. Vanlige symptomer inkluderer:

Tarmsymptomer omfatter:

- Abdominale smerter
- Diare
- Steatore
- Malabsorpsjon og vekttap
- Hos barn kan **reduisert vekst** forekomme. Redusert næringsopptak ([malabsorpsjon](#)) kan også med-



Cøliaki hos en 50 år gammel mann med to måneders diare, vekttap og perifert ødem. Duodenal mukosa med atrofiske villi og infiltrater med mononukleære celler (inflammasjon). Forhøyet anti-transglutaminase i blodet. God effekt etter tre måneder på glutenfri kost. Uvanlig nok hadde han også a-CCP positiv **reumatoid artritt**. Illustrasjon til høyre: [Wajri SB, Gastroenterol Res, 2015. CC BY 2.0](#)

føre [anemi](#) og vitaminmangel (B12, folsyre).

Tarmsymptomene må skilles fra irriterabel tarmsyndrom og fra laktoseintoleranse.

[Allmennsymptomer](#) inkluderer utmattelse / fatigue.

Hud. Dermatitis herpetiformis som består av ansamlinger herpes-lignende sterkt kløende papler og vesikler. Typiske lokalisasjoner er på albuer, glutealt og over knær. Histologisk kan IgA nedslag påvises. Tilstanden responderer på glutenfri diett ([Mirza H, 2021](#)).

Nevrologisk. Gluten ataksi er en nevrologisk manifestasjon relatert til antistoff mot gluten der andre årsaker ikke kan påvises. Symptomer omfatter ustø gange, koordinasjonsproblemer og svimmelhet. Enteropati trenger ikke forekomme ([Hadjivassiliou M, 2010](#)).

Revmatologiske symptomer omfatter [artralgi](#), [myalgi](#) og muskeltremor. [Artritt](#) er sjelden, men kan ramme store ledd som hofter, knær og lumbalcolumna. Artritt responderer godt på gluten-fritt kosthold ([Bourne JT, 1985](#)). Sykdommen disponerer også for [osteoporose](#).

Undersøkelser

Laboratorieprøver

Blodprøver bør omfatte celletellinger (anemi), elektrolytter (hypokaliemi, hypokalsemi, metabolsk acidose), albumin, lipase eller pankreasamylase, lever-, nyre- og threoideafunksjonsprøver, glukose (mulig [diabetes](#)-assosiasjon), protrombin (kan være forlenget). B12, folsyre, jern / transferrin reseptor, D-vitamin (malabsorpsjon). Inflammasjonsparametere (SR, CRP) er vanligvis normale.

Immunologiske antistoffer:

- **IgA anti-transglutaminase 2 (IgA anti-TG2):** Dette er det mest sensitive og spesifikke antistoffet for cøliaki, og et positivt resultat indikerer ofte sykdommen.
- **IgA anti-deamiderte gliadinpeptider (IgA anti-DGP):** Dette antistoffet kan være forhøyet hos personer med cøliaki, men det er mindre spesifikt enn IgA anti-TG2.
- **IgG anti-deamiderte gliadinpeptider (IgG anti-DGP):** Dette antistoffet brukes primært hos personer med IgA-mangel, da de ikke kan produsere IgA-antistoffer.

Genetisk testing kan vise om en person har de HLA-DQ2- eller HLA-DQ8-genene som er assosiert med cøliaki.

Cøliaki-antistoffer anbefales som første test på sykdommen. Bare ca. 5% av pasientene med cøliaki mangler antistoff. Det er likevel viktig å merke seg at tilstedeværelsen av cøliaki-antistoffer ikke alltid betyr at man

har cøliaki. Positive antistoffer må alltid bekreftes med en biopsi av tynntarmen for å stille en sikker diagnose.

Biopsi

Duodenum-biopsi kan tas via gastroskop og sikre diagnosen. Typiske funn ved cøliaki er:

- **Villøs atrofi:** Tynntarmens tarmtotter er redusert eller forsvunnet.
- **Økt lymfocytinfiltrasjon i epitelialt vev:** Økt antall lymfocytter i tarmens overflatevev.
- **Krypteabscesser (Marsh type 2):** Ansamlinger av betennelsesceller i fordypninger (krypter) i tarmslimhinnen.
- **Kombinasjon med totteatrofi (Marsh type 3):** Både tarmtottene er forsvunnet og det er betennelsesforandringer i tarmslimhinnen.

Det er avgjørende at undersøkelsen utføres mens pasienten spiser et vanlig kosthold som inneholder gluten, da et glutenfritt kosthold kan maskere de karakteristiske forandringene i tarmen.

Diagnose

Laboratorium: IgA-TG2 slår ut hos over 90% med cøliaki. Endomysium-antistoff vil bidra til å bekrefte sykdommen. Gliadin antistoffer (IgG DGP) måles hos små barn. Supplerende bestemmelse av vevstypene HLA-DQ2 eller -DQ8 kan være aktuelt. Endomysium er en struktur i glatte muskelceller som inneholder transglutaminase, hvis substrat er gliadin. IgA endomysium antistoff, (EMA)-IgA, har sensitivitet 85-98% og spesifisitet 97-100% for diagnosen cøliaki. Serum-IgA-antistoffer rettet mot vevsglutaminase, (tTG)-IgA, har tilsvarende sensitivitet (90-98%) og spesifisitet (95-97%).

Biopsi. Dersom en av antistofftest er positiv, anbefales gastroduodenoskopi med biopsi for å sikre diagnose ved biopsi fra tynntarm, der en påviser lymfocytinfiltrasjon, krypte-hypertrofi og atrofi av mikrovilli. Ca. 5% har ikke antistoff. Ved klinisk sterk mistanke om cøliaki hos slike er også biopsi aktuelt, også av differensialdiagnostiske årsaker.

Autoimmune sykdommer med assosiasjon til cøliaki ([Dos Santos S, 2017](#))Etablert sammenheng

Dermatitis herpetiformis

Type I diabetes

Autoimmun thyreoiditt

Sjøgrens sykdomUsikker sammenheng

Primær biliær cirrhose

Addisons sykdom

Juvenil artritt (JIA)Sporadisk rapporterte tilfellerRevmatoid artritt

IgA nefropati

SarkoidoseInflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Autoimmun hepatitt

Systemisk lupus (SLE)Vaskulitt-sykdommerPolymyositt

Myastenia gravis

Differensialdiagnoser

AmyloidoseCrohns sykdomFibromyalgiGastroenteritt, bakteriell eller viral

Giardia

Irritabel tarmsyndrom (IBS)

Laktoseintoleranse

Malabsorpsjon av andre årsaker

Melkeallergi

Utmattelsessyndrom

Behandling

Behandlingsmålet er å lindre symptomene på cøliaki, forbedre absorpsjon av næringsstoffer, forebygge komplikasjoner og øke livskvaliteten.

Hovedbehandling:

- **Glutenfri diett:** Den eneste effektive behandlingen på sikt. Dette innebærer å unngå alle matvarer som inneholder gluten, inkludert hvete, rug, bygg og havre.
- **Jerntilskudd:** Kan være nødvendig for å korrigere jernmangelanemi.
- **Vitamin B12-tilskudd:** Kan være nødvendig for å forebygge eller behandle B12-mangel.

- [Forebyggende tiltak eller behandling av osteoporose](#): For å redusere risikoen for benskjørhet.

Andre behandlingsalternativer:

- [Kortikosteroider](#): Kan brukes i en kort periode for å behandle alvorlige symptomer. På grunn av risikoen for bivirkninger, brukes dette kun i unntakstilfeller.
- [Forskningsstudier](#): Det pågår betydelig forskning for å finne medikamentell behandling for cøliaki, men et gjennombrudd er foreløpig ikke gjort ([Posner EB, 2023](#)).

Viktige punkter:

- En glutenfri diett er livslang for personer med cøliaki.
- Streng etterlevelse av glutenfri diett er avgjørende for å lindre symptomer, forebygge komplikasjoner og forbedre livskvaliteten.

Prognose

Prognosen ved cøliaki er vanligvis god dersom tilstanden oppdages tidlig og man følger den anbefalte glutenfrie dietten. I disse tilfellene vil symptomene forsvinne og tarmslimhinnen gro tilbake.

Hvis cøliaki forblir ubehandlet, kan det imidlertid oppstå en rekke komplikasjoner: Disse omfatter

- [Malabsorpsjon](#): Dårlig opptak av næringsstoffer fra tarmen, noe som kan føre til mangel på vitaminer, mineraler og andre næringsstoffer. Dette kan igjen føre til [osteopeni eller osteoporose](#), [blødningsforstyrrelser](#), [anemi](#) og kramper. Hos barn kan malabsorpsjon også føre til [veksthemming](#) med osteopeni/osteoporose, blødinger,
- [Økt risiko for kreft](#): Personer med cøliaki har en økt risiko for å utvikle [lymfom](#) og adenokarsinom i tynntarmen.
- [Svangerskapskomplikasjoner](#): Kvinner med cøliaki har en økt risiko for intrauterin vekstretardasjon og for tidlig fødsel ([Butler MM; 2011](#)).

Litteratur

[Posner EB, 2023](#)

[Dos Santos S, 2017](#)

[Ludvigsson JF, 2013](#)

[Molberg Ø & Sollid 2006](#)

140.

DEGOS SYNDROM / KÖHLMEIER-DEGOS SYKDOM / MALIGN ATROFISK PAPULOSE

Øyvind Palm

Kjennetegn på Degos syndrom

Små, spredte hudforandringer

Sterke magesmerter, nerve- lunge og skader

[Læringsmål REV 022](#). Symptomer og kliniske sykdomsbilder. Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 038](#). Differensialdiagnoser ved vaskulitt. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

ICD-10: [I77.8](#)

Definisjon

Degos syndrom (Köhlmeier-Degos sykdom/malign atrofisk papulose) er en sjelden thromboembolisk sykdom som rammer små og mellomstore blodårer (arterier og vener). Tilstanden er [autoimmun](#), men årsaken er ukjent. Sykdommen kan føre til redusert blodsirkulasjon til [hud](#), [tarm](#) (50%) og [sentralnervesystemet](#) (20%), noe som kan forårsake vevsskade ([iskemi med nekrose](#)) oppstår.

Revmatologens oppgave er å avgrense Degos syndrom fra revmatologiske differensialdiagnoser ([Chung HY, 2009](#)), mens symptomer fra hud, [nervesystem](#), [gastrointestinaltrakten](#) og andre organer avklares i samarbeid med relevante andre spesialister. Diagnosen stilles vanligvis av hudlege.

Historikk

Degos sykdom ble først oppdaget i 1941 av Köhlmeier (Köhlmeier W. Multiple Hautnekrosen bei Thrombangitis obliterans. Arch Dermatol Syph (Wien) 1941;181:783–792) og deretter beskrevet som en unik trombotisk mikroangiopatisk sykdom i 1942 av [Robert Degos](#) (Degos R, Delort J, Tricot R. Dermatite papulosquameuse atrophiante. Bull Soc Fr Derm Syph. 1942;49:148–150).

Forekomst

Sykdommen syndrom er en sjelden sykdom (definisjon: færre enn 1 per 2000) og rammer både menn og kvinner, oftest i alderen 20-50 år. Familiær forekomst kan forekomme, noe som tyder på en genetisk disposisjon.

Patogenese

I de fleste tilfellene kan kileformede tromber påvises med okklusjon i små arterier ved biopsi. I den systemiske varianten ses thrombo-okklusjoner i intestinale organer og sentralnervesystemet. Etiologien er ikke klarlagt, men en vaskulitt, koagulopati eller primær dysfunksjon i endotel er foreslått. En genetisk disposisjon kan også være en faktor. Markert komplement C5b-9 nedslag i hud, gastrointestinal trakt og cerebrale kar er påvist ([Margo CM, 2011](#)).

Symptomer

Degos syndrom forekommer i to former:

1. [Mild form \(Degos acanthomatose\)](#): Kun huden er angrepet.
2. [Alvorlig form](#): Skader også indre organer, spesielt tarmen. Forhøyet CRP og senkningsreaksjon (SR) kan indikere utvikling av alvorlig sykdom med symptomer som feber, vekttap, magesmerter, nevrolo-



Degos syndrom (malign atrofisk papulose) på benet. Illustrasjon: [Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC – Orphanet journal of rare diseases \(2013\). CC BY 2.0.](#)

giske utfall og pustevansker ([Lu JD, 2021](#)).

Hud. Sykdommen starter typisk med hudforandringer i form av rødlige eller rosa knuter (papler) 2-5 mm i diameter. Disse gror etter noen dager, men etterlater typiske porselens-hvite, atrofiske sentre. Området omkring får små blodåretegninger (teleangiektasier). Hudforandringene ses oftest på underekstremiteter, men også på kropp, armer, penis, men ikke i ansikt og sjelden i håndflater eller fotsåler. Systemtomer på eventuell systemisk manifestasjon oppstår vanligvis senere.

Tarm. Etter uker til år kan sykdommen bli alvorlig komplisert («malign form») med sterke magesmerter (vaskulitt i tarmen), tarmperforasjon og peritonitt.

Sentral-nervesystemet (CNS): Hodepine, synsforstyrrelser, pareser, kramper. Cerebrale tromboser, massive blødninger, meningitt, encefalitt, radikulopati og myelitt er observert ([Olmost L, 1977](#)).

Kardio-pulmonalt. Pleura ([pleuritt](#)) og/eller hjertet ([perikarditt](#)) kan angripes.

Øye: Manifestasjoner i øyelokk, øye-muskler, conjunctiva og det indre øyet er sjelden.

Diagnose

Diagnosen kan være vanskelig, da den kan ligne på andre sykdommer.

- **Blodprøver:** Viser vanligvis ikke spesifikke funn, bortsett fra forhøyet CRP og SR ved alvorlig sykdom.
- **Bilediagnostikk.** MR av hjernen kan vise multiple [infarkter](#) kombinert med små blødninger og kontrastmiddelopptak i dura. Angiografi kan vise forsnevninger og tilstopninger av små intrakraniale arterier. Abdominal angiografi kan vise forsnevninger i [arteria coelica](#) som forsyner tarmen. CT- eller ultralydundersøkelser kan avdekke intrathorakale og intestinale manifestasjoner.
- **Laparoskopi** kan være nødvendig for å påvise tarmperforasjon.
- **Hudbiopsi:** Kan vise overfladisk og dyp kronisk inflammasjon i blodårer og omkring nerver (perineural) med interstitielle mucindepoter.

Differensialdiagnoser

- [Antifosfolipid syndrom](#) (Systemisk form med tromboembolier)
- [GPA/Wegeners granulomatose](#) (Systemisk form)
- Lichen sclerosus et atrophicans (Hudlesjoner)
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) (Systemisk form)
- [Segmental arteriell mediolyse \(SAM\)](#) (mage/tarm-symptomer)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) (hudlesjonene tidlig i sykdomsforløpet kan ligne, også histologisk)

Behandling

Antitrombotisk behandling med acetylsalisylsyre (ASA) kan forebygge alvorlige sykdomsforløp ([Kim PJ, 2021](#)). [Kortikosteroider](#) brukes initialt for å dempe systemisk inflammasjon. Eculizumab (Soliris), et monoklonalt antistoff som hemmer komplement C5, kan ha effekt i alvorlige tilfeller, men er [utprøvende behandling](#) ([Margo CM, 2011](#)). Kirurgisk laparoskopisk behandling kan være nødvendig ved tarmperforasjon ([Sattler SS, 2022](#)).

Prognose

Manifestasjoner begrenset til huden har god prognose. Sykdom uten systemiske komplikasjoner betegnes i blant som “*benign atrophic papulosis*”, mens systemisk form er *malign* ([Heymann WR, 2009](#)). Systemiske manifestasjoner kan utvikle seg flere år etter hudmanifestasjonene. De systemiske komplikasjonene kan i enkelte tilfeller være fatale, oftest på grunn av tarmperforasjon eller [hjerneslag](#) ([Theodoridis A, 2013](#)).

Litteratur

- [Sattler SS, 2022](#)
- [Lu JD, 2021](#)
- [Tummidi S, 2020](#)
- [Theodoridis A, 2013](#)

141.

DE QUERVAINS TENDINITT/ SENEBETENNELSE (RADIAL STYLOID TENOSYNOVITT)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

ICD-10: M64.5

Definisjon

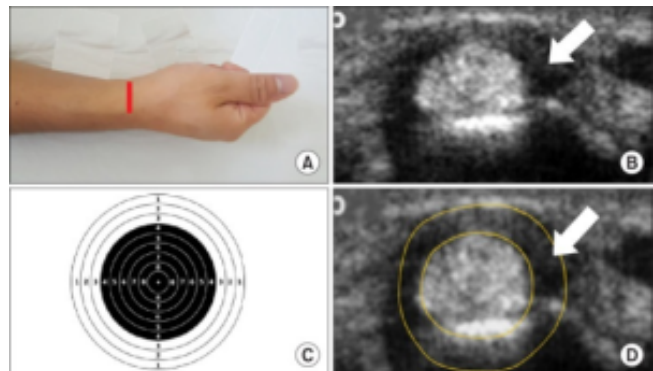
De Quervains **tendinitt** er en smertefull tilstand som påvirker tommelens strekkesener nær håndleddet. Tilstanden kjennetegnes av fortykkelse og lokal inflammasjon i seneskjeden omkring senene abductor pollicis longus og extensor pollicis brevis der de passerer gjennom en fibro-ossøs kanal radialt ved håndleddet ([Allbrook V, 2019](#)).

Historikk

Tilstandener oppkalt etter den sveitsiske kirurgen [Fritz de Quervain, sveitsisk lege \(1868-194\)](#) som beskrev tilstanden i 1895. Han er også kjent for tilstanden de Quervains thyreoiditt.

Forekomst

Sykdommen ses oftest blant voksne kvinner, spesielt unge mødre. Prevalensen er totalt estimert til 0.5 % blant menn og 1.3 % blant kvinner med høyest forekomst i 40-50 årene ([Walker-Bone K, 2004](#)).



Illustrasjon: De Quervain tenosynovitt. Ultralyd-diagnostikk viser i transvers bilde ødem og hypoekkoisk ring omkring abductor pollicis longus og extensor pollicis brevis-senene. [Kim SY, The Korean J of Pain, 2016, CC BY-NC 4.0 DEED](#)

Sykdomsårsak

De Quervains tendinit utløses oftest av gjentatt overbelastning over tid, for eksempel i et belastende yrke eller ved sport som golf eller tennis. Tilstanden kan også debutere 1-2 måneder etter fødsel, relatert til belastningen ved å løfte og bære spebarnet.

Symptomer

Typiske symptomer inkluderer:

- Stikkende smerte over tommel og håndledd, spesielt ved bevegelse og belastning.
- Smerte ved trykk mot senene på tommelsiden av håndleddet.
- Smerten kan stråle ut i underarmen.
- Gripefunksjonen kan være redusert.
- Smerte ved vridning av håndleddet, som når man åpner et glass eller vrir en nøkkel.
- Stivhet i håndleddet, spesielt om morgenen.
- Symptomene kan være så sterke at hånden trenger nesten total avlastning i perioder.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) kartlegger utløsende årsaker og aktuelle symptomer (vennligst se ovenfor).

[Klinisk undersøkelse](#) består av palpasjon langs senene abductor pollicis longus og extensor pollicis brevis, der en forventer smerte. Noen pasienter kan også ha rødhet, økt varme eller krepitasjon ved bevegelse. [Finkelsteins test](#), der tommelen flekteres og holdes i en knyttet hånd kan utløse en skarp smerte ved strekk av de affiserte senene.

[Laboratorieprøver](#) forventes å være normale.

[Bildediagnostikk](#) som røntgen eller ultralyd kan gjøres for differensialdiagnostisk å utelukke artrose i tommelens grunnledd (CMC-1 leddet) proksimalt for tommelen.

Diagnose

Diagnosen stilles basert på sykehistorie, kliniske funn og eventuelt ved ultralydundersøkelse.

Differensialdiagnoser

- [Artrose](#) i tommelens grunnledd (CMC-1-leddet)
- [Artritt](#) i håndledd
- Ganglion (uøm cyste)
- Håndledd smerter av annen årsak ([Shuaib W, 2013](#))
- [Nerveskade](#)

Behandling

Behandlingen består primært av avlastning. Ulike typer ortoser kan tilpasses (via [ergoterapeut](#)) og kan være til hjelp i noen uker. NSAIDs salve/krem kan påføres huden over smerteområdet. Ved behov kan også lette smertestillende tabletter (paracetamol, [NSAIDs](#)) brukes. Enkelte kan ha nytte av kortisoninjeksjon i seneskjeden. Operasjon er sjelden nødvendig ([Huissede BMA, 2014](#)).

Prognose

De Quervains tendinit er ikke et symptom på annen underliggende sykdom, men tilstanden kan vare i flere uker eller måneder til tross for behandling. For å forebygge tilbakefall er det viktig å unngå overbelastning av tommel og håndledd, ta pauser fra belastende aktiviteter, strekke og tøye håndleddet regelmessig, og gjøre øvelser som styrker musklene i håndleddet.

Litteratur

- [Satteson E, 2023](#)
- [Goel R, 2015](#)

[Lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinit og kapsulitt i skulder](#) er omtalt i andre kapitler i Kompendiet.

142.

DIABETES MELLITUS, DIABETISK HÅND, HYPERGLYKEMI, KETOACIDOSE, HYPOGLYKEMI (REV 022, REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Revmatiske kjennetegn på diabetes-relaterte komplikasjoner

Mikroangiopati medfører symptomer fra muskulatur, nerver, sener og bindevev

Diabetisk hånd er karakteristisk

Komplikasjoner sees hyppigst ved dårlig regulert diabetes (både type 1 og type 2)

[REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Læringsmål REV 162](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

[Hemokromatose](#) er omtalt i et eget kapittel. Andre beinsykdommer omfatter [osteoporose og osteomalasi](#), samt [osteonekrose, bentumor](#)er og [osteomyelitt](#) som også har egne kapitler.

ICD-10: [E10 DM type 1](#), [E11 DM type 2](#), [M14.4 Diabetisk artropati](#)

Definisjon

Med “diabetes” menes her diabetes *mellitus* (til forskjell fra diabetes *insipitus* som skyldes mangel på antidiuretisk hormon (ADH) og er en helt annen sykdom). Diabetes mellitus deles i type 1 og type 2.

- **Diabetes Type 1** er en [autoimmun sykdom](#) der insulinproduserende betacellene i bukspyttkjertelen destrueres, og insulin må tilføres. De fleste får diagnosen som barn eller unge. Diagnosen stilles ved fastende glukose ≥ 11 mmol/L og påvisning av antistoffer i blodet (GAD65, IA2, sink-transportør 8, insulin, C-peptid). ([Sapra A, 2023](#)).
- **Diabetes type 2** er en metabolsk/stoffskifte-sykdom som vanligvis oppstår blant voksne. Arv, kosthold og overvekt er disponerende faktorer. Diagnosen stilles ved HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5 %) på to prøver tatt på forskjellige dager. Grenseverdier på 42–46 mmol/mol (6,0–6,4 %) indikerer høy risiko for å utvikle diabetes type 2.



Diabetisk hånd “Preachers sign”. Pasienten kan ikke legge håndflatene mot hverandre på grunn av kontrakturer. Illustrasjon: [Pandey A, Usman K, Reddy H, Gutch M, Jain N, Oidwai S – Annals of medical and health sciences research \(2013\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Akutte komplikasjoner

Hyperglykemi, non-ketotisk defineres ved: Plasma-glukose > 30 mmol/L, pH (arteriell eller venøs) $> 7,30$, bikarbonat > 15 mmol/L, u-ketoner negativ/svak positiv, effektiv osmolalitet > 320 mosmol/kg.

-**Årsaker** er ofte hyperglykemi hos eldre med type 2 diabetes. Andre årsaker inkluderer Cushings syndrom, feokromocytom og akutt pankreatitt, medisinerings med kortikosteroider, kosthold med mye sukker og mangel på fysisk aktivitet.

-**Symptomer** er tørste, hyppig vannlating, tretthet, [vekttap](#), uklart syn og dårlig sårtilheling.

-**Behandlingen** består av væske, kalium, insulin og tromboseprofylakse ([Nasjonal veileder, endokrinologi](#)). I mindre akutte tilfeller legges vekt på riktig kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon.

Diabetisk ketoacidose kjennetegnes ved hyperglykemi, acidose og ketonemi. Tilstanden er en potensielt

livstruende komplikasjon av diabetes mellitus type I, sjeldnere ved type2. I de fleste tilfeller utløses diabetisk ketoacidose av diabetes debut, infeksjon eller manglende etterlevelse av behandlingen.

Symptomer: Tidlige tegn på hyperglykemi (økt appetitt, hyppig vannlating, tørste), etterfulgt av dehydrering (tørr munn, redusert svetting), svimmelhet, magesmerter og oppkast.

Ved klinisk undersøkelse er allmenntilstanden dårlig, en påviser dehydrering (hurtig puls, rask pust, redusert hudturgor, tørre slimhinner), evt. fruktig ånde (aceton) ([Lizzo JM, 2023](#)).

Laboratorieprøver: Forhøyet glukose (ikke nødvendigvis >11 mmol/L), bikarbonat (HCO₃⁻) mellom 15–18 mmol/L (lett) og <10 mmol/L (alvorlig), pH (arteriell eller venøs) mellom 7,25–7,30 (lett) og <7,0 (alvorlig), plasma-ketoner >3 mmol/L, ketoner i urin (2+).

Behandlingen innebærer væskesubstitusjon, elektrolyttkorreksjon og insulinbehandling ([Nasjonale veileder i endokrinologi, 29.09.2021](#)).

Hypoglykemi defineres ved **Whipples triade**: 1) Symptomer og/eller funn forenlig med hypoglykemi. 2) Påvist lav plasmaglukose. 3) Reversering av symptomer/funn ved glukoseøkning.

-**Årsaker** kan være overdoserte diabetesmedikamenter, kortisolmangel, hyperinsulinisme (sjelden), underernæring, anorexia nervosa, alkohol, enkelte medikamenter (Tramadol, Dekstropoxyfen, kinin og andre antimalariamidler, glukagon, lithium, trimetoprim-sulfamethoxazol, betablokkere) ([Nasjonale veileder i endokrinologi](#)).

-**Symptomer** er hjertebank, angst, tremor i ekstremiteter, svette og sult, konfusjon, svimmelhet, trøtthet, kramper, koma.

-**Behandlingen** rettes mot årsaken ([Matthew P, 2022](#)).

Revmatiske komplikasjoner av diabetes

Pasienter med diabetes mellitus har hyppigere plager fra bevegelsesapparatet på grunn av mikroangiopati, som gir forandringer i muskulatur, nerver, sener og bindevev. Komplikasjonene er vanligst ved dårlig regulert diabetes, målt ved HbA_{1c} (glykolyseringen av HbA står i forhold til den gjennomsnittlige intra-erythrocytære glykosekonsentrasjonen over de forutgående 6-10 ukene).

Diabetisk hånd

Diabetisk hånd syndrom kalles også Limited Joint Mobility Syndrome, Diabetisk cheiropati (cheiro = gresk for hånd) eller Stiff Hand Syndrome.

- **Epidemiologi:** Diabetisk hånd syndrom rammer ca. 30 – 40 % av pasienter med insulinnavhengig diabetes.
- **Patogenese:** Økt bindevev (kollagen) og mikroangiopati som påvirker blodsirkulasjonen i hud og underhud.
- **Symptomer:** Tiltagende stivhet, nedsatt bevegelse og redusert gripestyrke.
- **Tidlig funn:** Fingrene kan ikke strekkes helt ut når håndflaten legges mot en flat overflate, eller når håndflatene legges mot hverandre (Prayer's/Preacher's sign; se foto ovenfor).
- **Behandling:** God blodsukkerregulering er forebyggende og kan bedre tilstanden i tidlig stadium. Tøyninger kan ha effekt. I noen tilfeller er håndkirurgi nødvendig, men komplikasjonsrisikoen er høyere enn hos personer uten diabetes som behandles for [Dupuytren's kontraktur](#) eller [trigger finger](#).
- **Prognose:** Behandlingseffekten er ofte begrenset, men optimal kontroll av diabetes kan bremse utviklingen og progresjonen.

Goyal A, Cureus, 2018

Andre komplikasjoner fra bevegelsesapparatet:

- [Algodystrofi / Refleksdystrofi / Shoulder-hand syndrom](#)
- [Diffus idiopatisk skjelett hyperostose \(DISH\) / Forestiers](#)
- [Dupuytren's kontraktur](#) (Skyldes arraktig skrumpning av fleksor-senene til 3-5.te fingre med kontraktur som resultat. Kirurgi. Ved diabetes angripes hyppigst 3. og 4. finger, mens ved non-diabetes Dupuytren's rammes oftest 4. og 5. finger)
- [Frozen shoulder](#)
- [Garrods pads:](#) (Hevelse på dorsalsiden av PIP, evt. også "heel pad nodules").
- [Infarkter i tverrstripet muskulatur:](#) (Presenteres med diffus hevelse i muskel, særlig i quadriceps, men også hofteadduktorer og legger. CK ofte forøket. Residiverer.)
- [Karpal Tunnel Syndrom \(Canalis carpi\);](#) (Skyldes skrumpning av ligamentet over håndrotskanalen hvor n. medianus passerer).
- [Krystallartritter \(Urinsyregikt\)](#) utvikles på grunnlag av metabolsk syndrom som jo er assosiert med diabetes. [Kondrokalsinose \(pyrofosfat-artritt\)](#) rapporteres ofte. Også hydroksoapatitt-liknende basisk fosfat krystallsykdom opptrer relativt ofte – spesielt som kalsifiserende). tendinitt.
- [Osteomyelitt og Bakteriell artritt](#) sees også hyppigere ved diabetes.
- [Osteoporose](#)
- [Neuro-artropati:](#) (Kan forutgå diabetes. Større ledd med deformitet ([Charcot ledd](#))).

- [Triggerfinger](#) (stenoserende fleksortenosynovitt)

Differensialdiagnoser

- [Amyloidose](#) (ikke-inflammatorisk hovne hender og glatt hud)
- Huriez syndrom (palmoplantar keratodermi med sklerodaktyli)
- “Puffy hands” av andre årsaker: ([Psoriasisartritt](#), [MCTD](#))
- [Systemisk sklerose](#)

Litteratur

- [Singla R, Gupta Y, Kalra S.J Pak Med Assoc. 2015](#)
- [Todd & Rosenthal. Curr Opin Rheumatol 2009;](#)

143.

DIFFERENSIALDIAGNOSER VED REVMATISK SYKDOM, HEPATOMEGALI, SKJELETTSMERTER, SPLENOMEGALI, ØDEM (REV 023, REV 038, REV 056, REV 064)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål: [REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

Muskel- og skjelettlidelser er vanlige årsaker til smerte og funksjonsnedsettelse, og pasienter med slike plager oppsøker ofte revmatologer for utredning og behandling. Revmatologer må derfor ha bred kunnskap om differensialdiagnostikk ved muskel- og skjelettlidelser for å kunne stille riktig diagnose og iverksette adekvat behandling. Dette er viktig for å unngå feilbehandling og forsinkede diagnoser, som kan ha alvorlige konsekvenser for pasientene.

Kapitlene i denne delen av Kompendiet omhandler differensialdiagnoser ved ulike kliniske og laboratoriemessige konstellasjoner. Kapitlene supplerer differensialdiagnoser beskrevet under hver enkelt diagnose i de respektive kapitler og oversiktene nevnt nedenfor:

- [REV 023. Differensialdiagnoser ved systemisk bindevevssykdom](#)
- [REV 038. Differensialdiagnoser ved Vaskulitt](#)
- [REV 056. Differensialdiagnoser blant Barn med revmatisk sykdom](#)

Tabell: **Systemiske manifestasjoner assosiert med revmatiske sykdommer** (referanse: Elkayam O, Rheumatology Chapter 7. 2018)

<u>Symptom</u>	-	<u>Assosiert sykdom</u>
<u>Allmenntilstand</u>	-	
- <u>Feber</u>		<u>RA, SLE, (dermato-) myositt, systemisk sklerose, MCTD, vaskulitt, familiær middelhavsfeber og andre autoinflammatoriske sykdommer</u>
- <u>Vekttap</u> , alvorlig utmattelse/fatigue		<u>RA, SLE, (Dermato-) myositt, syst. sklerose, MCTD, vaskulitt</u>
<u>Hud-manifestasjoner</u>	-	
-Fotosensitivitet, <u>alopeci</u>		<u>SLE, dermatomyositt</u>
-Sklerodaktyli, teleangiektasier		<u>Syst. sklerose, MCTD, overlapp syndromer</u>
-Heliotropt eksanтем, Gottrons papler		<u>Dermatomyositt</u>
- <u>Raynauds fenomen</u>		<u>Primært Raynauds, syst. sklerose, SLE, MCTD</u>
- <u>Psoriasis</u>		<u>Psoriasisartritt</u>
<u>Slimhinne-manifestasjoner</u>	-	
- <u>Orale</u> og genitale ulcera		<u>SLE, Behçets, Crohns, vaskulitt</u>
-Sicca i øyne og munn		<u>Sjøgrens syndrom, Revmatoid artritt</u>
-Serositt (<u>pleuritt, perikarditt, peritonitt</u>)		<u>SLE, revmatoid artritt, MCTD, familiær middelhavsfeber</u>
- <u>Uveitt</u>		<u>Reaktiv artritt, Bekhterevs, Behçets og andre vaskulitter, sarkoidose</u>
- <u>Skleritt, episkleritt</u>		Vaskulitt, <u>relapsing polykondritt</u>
<u>Andre</u>		
Arteriell eller venøs <u>trombose</u>		<u>Vaskulitt, antifosfolipid syndrom, Behçets</u>
<u>Residiverende spontanaborter</u>		<u>Antifosfolipid antistoff syndrom</u>
<u>Dysfagi</u>		<u>Syst sklerose, MCTD, (dermato-)myositt, inklusjonslegeme-myositt</u>
<u>Dyspne</u>		Mange systemiske bindevevssykdommer, vaskulitt med <u>lungeblødning</u>
Ødemer i underekstremiteter, hypertensjon		<u>SLE</u>
<u>Lymfadenopati</u>		Mange systemiske bindevevssykdommer

Muskulær svakhet	(dermato-)myositt , inklusionslegeme-myositt , MCTD , syst. sklerose-myositt overlapp
Kramper, psykose	SLE , CNS-vaskulitt , antifosfolipid syndrom
Perifer nevropati	Vaskulitt, Sjögrens syndrom , SLE , sarkoidose , revmatoid artritt
ØNH-manifestasjoner – sinusitt, otitis media, døvhet	ANCA-Vaskulitt , Cogans
Diare	IBD-relatert artropati

GENERELLE MANIFESTASJONER (Alfabetisk rekkefølge)

Alopeci:

[Vennligst se eget kapittel om alopeci](#)

Anemi:

[Vennligst les om anemi i eget kapittel](#)

Aortaaneurismer

Årsaker: Skyldes svekket struktur i karveggen, for ved aktiv vaskulitt eller som sekvele. Oftest thorakal-aorta til forskjell fra aterosklerose som årsak (abdominal-aorta).

Sykdommer: [Behçets](#), [Relapsing polykondritt](#), [Temporalis arteritt](#), [Takayusus arteritt](#), [Marfans syndrom](#), [Ehlers-Danlos syndrom](#), Segmental medianekrose (SAM). Syfilis. [Bekhterevs](#)

Utredning: CT thoraks og abdomen, CT aorta, MR-aorta

- Vennligst se også [eget kapittel om aneurismer](#)
-

Artralgi:

[Vennligst se eget kapittel om artralgi og artritt](#)

Artritt:

[Vennligst se eget kapittel om artralgi og artritt](#)

Carotidyni/karotidyni:

Ømhet over carotis-bifurkaturen. Smertene kan forverres av nakkebevegelser. Oftest unilateralt, evt. hodepine, sår på hals, kjeve-klaudikasjon, dysfagi, nesetetthet og økt tåreflom.

Må utelukkes: Arteria carotis-disseksjon, nakkeskivesyndrom, [Cluster hodepine](#) og [Takayasu arteritt](#) (oftest unge kvinner)

Dysfagi:

Vennligst se [gastrointestinale symptomer ved Revmatisk sykdom](#) i eget kapittel

Dyspne:

Vennligst se kapittel om [Lunger og revmatisk sykdom](#), [Hjertet og revmatisk sykdom](#) og [ØNH-manifestasjoner](#)

Eosinofili

[Eosinofili er omtalt i eget kapittel](#)

Erythema nodosum (“knuterosen”):

Vennligst se [kapittel om hud og revmatisk sykdom](#)

Fatigue (utmattelse):

Fatigue er vanskelig å definere, men oppfattes gjerne som en følelse av tretthet og mangel på energi. Hyppigste årsak er psykogene forhold, men kan også forårsakes av somatisk sykdom.

Revmatisk sykdom (De fleste, men ofte uttalt ved [SLE](#) og [Sjøgrens syndrom](#)). Malignitet. Hjerter-, nyre- eller leversvikt. **Endokrin sykdom**: Addison, Cushing, hypotyreose, diabetes. infeksjonssykdom: Mononukleose, hepatitt, HIV, endokarditt, tbc. KOLS. Gitelmans sykdom (tubulus-lidelse): hypokalemi, hypomagnesiemi, hypokalsuri, metabolsk alkalose, parestesier, kramper, transient muskelsvakhet og tetani.

- [Vennligst se også eget kapittel om fatigue/utmattelse.](#)
-

Feber av ukjent årsak:

[Vennligst se eget kapittel om feber av ukjent årsak](#)

Foetor ex-ore (halitosis, dårlig ånde)

Patologisk halitosis: Nese: rhinitt, sinusitt. Munnhule: gingivitt, karies, urene proteser og tungebelegg. Hals: faryngitt, tonsillitt. Strupe: øsofagusdivertikkel, achalasi. Nedre luftveier: bronkitt, bronkiektasier og lungetumor. Ventrikkel: pylorusstenose, cancer, forgiftninger, uremi, koma diabeticum, carcinoid, polycytemia vera (ved avkjøling). Andre (se litteratur) **Annet: Psykogen halitosis. Litteratur: [Bicak DA, 2018](#)**

Frozen shoulder, Adhesiv kapsulitt:

Vennligst se [eget kapittel](#)

Gastrointestinale manifestasjoner

GI-manifestasjoner er [beskrevet i eget kapittel](#).

Hemoptyse:

Vennligst se [eget kapittel om lungeblødning](#)

Hepatomegali

Årsaker: Økt blodtilførsel ([hjertesvikt](#), [konstriktiv perikarditt](#)). Budd-Chiari syndrom. Galle-stase (Cholelithiasis, Cancer). Inflammasjon. [Infeksjon](#) (Hepatitt (A, B, C), mononukleose, brucellose, leptospirose (Mb. Weil), malaria, leverabscess (amøbedysenteri), subfrenisk abscess, tbc, listeriose, kolangitt, [sarkoidose](#)). Idiopatisk primær granulomatøs hepatitt. Hyperplasi (Cirrhose; alkoholisk, primær biliarcirrhose). Fokal nodulær regenerativ hyperplasi, ([Feltys syndrom](#)). infiltrasjon (fett (alkohol), jern ([hemokromatose](#)), kopper (Mb. Wilson), [amyloid](#), maligne celler ([leukemi](#), [myelomatose](#), metastaser). [Lysosomale lagringsykdommer](#). [Tumorer](#) (primær levercancer, cyster, hemangiomer). [Diabetes](#) (Mauriac syndrom ved diabetes (glykogeninnlagring i lever)).

Utredning: Anamnese: Hjerte, alkohol, allmenntilstand, utland, narkomani og medikamenter. Laboratorium: SR, CRP, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, hvite, trombocytter, kreatinin, serum og urin elektroforese, Fe, TIBC, ferritin, Kopper, perifert blodutstryk, IgM, monospot. Antistoffer: hepatitt A, B, C, mitokondrier, glatt muskel. Ultralyd lever og milt, leverbiopsi, ekkokardiografi, EKG. Eventuelt malignitetsscreening og biopsi fra fettvev, affisert organ eller rektum ([amyloidose](#))

Hjertesykdommer

Aortaaneurismer: Behçets. Relapsing polychondritt. Temporalis arteritt. Takayasu arteritt. Marfans syndrom. Ehlers-Danlos syndrom. Segmental medianeurose (SAM). Syfilis. Bekhterevs.

Aortainsuffisiens: Bekhterevs. Cogans. Behçets. Relapsing polychondritt

Endokarditt: SLE (Libman-Sachs 13-65 %, bakteriell 2 %)

Klaffesykdom: SLE, Bekhterevs sykdom, Infeksiøs endokarditt, Revmatisk feber

Koronar arteritt: Polyarteritis nodosa (hyppig), SLE (8 %), Takayasu arteritt. GPA/Wegeners granulomatose, Kawasaki sykdom (barn)

Ledningsforstyrrelse; Systemisk sklerose, SLE (tachykardi), Relapsing polychondritt. Sjögrens (kongenital hjerteblokk), sarkoidose

Myokarditt; SLE, Whipples, myositt

Perikarditt:

- Indremedisinske årsaker: Etter akutt hjerteinfarkt, uremi, metastaser
- Infeksiøse årsaker; Bakterielle: tbc, revmatisk feber, chlamydia pneumonia, stafylokokker, streptokokker, pneumokokker. Virus: coxsackie og ECHO, Epstein Barr, hepatitt B, cytomegalo histoplasmose
- Inflammatoriske årsaker: SLE 20-48%, Adult Stills 25-30%, MCTD 15-40%, Juvenil artritt 7-30%, revmatoid artritt 1-10%, systemisk sklerose 3-16%, GPA / Wegener <15%, Relapsing polykondritt <15%, PAN <5%, Takayasu <5%, Reaktiv artritt <2%, Bekhterevs <1%, Svært sjeldne (<0,1%) Polymyositt / Dermatomyositt, IgA vaskulitt/Henoch-Schönleins purpura, Eosinofil fasciitt, Eosinofil myositt, Concatos sykdom (polyserositt). FMF og andre autoinflammatoriske sykdommer.
- Vennligst les mer om perikarditt i eget kapittel

Pulmonal arteriell hypertensjon: Systemisk sklerose, MCTD, SLE, Kongenital, HIV, amfetamin (kan komme flere år etter), Behçets, Multiple lungeembolier, mitralstenose, antifosfolipid syndrom.

- Vennligst se også kapittel om hjertesykdom og revmatisk sykdom



Libman-Sachs endokarditt ved SLE. Illustrasjon: Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC, Wijdh-den Hamer IJ, Erasmus ME, Bijl M, Suurmeijer AJ, Zijlstra F, Mariani MA – *Journal of cardiothoracic surgery* (2010). CC BY 2.0.

Hud-manifestasjoner:

Vennligst se [eget kapittel om hud og revmatisk sykdom](#)

Hypermobilitet

Hypermobile ledd kan ha ulike årsaker, og det er viktig å skille mellom arvelige, ervervede og idiopatiske former:

Arvelige årsaker:

- Arvelige bindevevssykdommer: [Marfans syndrom](#), [Ehlers-Danlos syndrom](#), osteogenesis imperfecta.
- Williams syndrom: Delesjonsdefekter på kromosom 7, kjennetegnet av vekstretardasjon, sosiale individer, mild til moderat mental retardasjon, kognitive defekter, og noen ganger hyperkalsemi og aortastenose.
- Sticklers syndrom (hereditær artro-oftalmopati: Beskrevet av Stickler i 1965. Tidlig debut av artrose, myopi med senere risiko for netthinneavløsning, irregulære epifyser og brede metafysler, evt. døvhet. Litteratur: [Klingenberg C, 2001](#)).
- Kromosomforstyrrelser: Downs syndrom, Pallister-Killian-Teschler-Nicola syndrom (lokalisert hårtap, pigmentforandringer, intellektuell funksjonsnedsettelse, brede hender og føtter med korte fingre og tær, medfødt hofteleddsluksasjon).
- Andre genetisk betingede årsaker. Myotonica congenita.

Metabolske tilstander

- Homocysteinuri
- Hyperglysinemi

Ortopediske tilstander

- Tilbakevendende luksasjon av skulder eller patella.

Ervervede tilstander

- Polio
- Tabes dorsalis
- [Revmatisk feber](#)

Idiopatisk hypermobilitet

- I noen tilfeller kan ingen spesifikk årsak identifiseres, og tilstanden klassifiseres da som idiopatisk hypermobilitet.

Klassifikasjon:

- Vennligst se også [kapittelet om Ehlers-Danlos syndrom og hypermobilitet](#)
-

Hørsel og balanse

Redusert hørsel: [Arteritis temporalis](#). [Cogans syndrom](#). Vertigo: [Sarkoidose](#). [Cogans syndrom](#), [antifosfolipid syndrom](#) (TIA, slag). Serøs otitt: [GPA/Wegeners granulomatose](#), hypokomplementemisk vaskulitt.

- Vennligst se også [eget kapittel om hørselstap og revmatisk sykdom](#)
-

Infeksjoner, opportunistiske

[Infeksjoner, opportunistiske er beskrevet i eget kapittel](#)

Iskemi

Abdominale Iskemiske smerter:

- Aterosklerose (postprandial angina abdominalis)
- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Takayasu arteritt
- Abdominalt aortaaneurisme
- Vaskulitt, perivaskulitt



2

Aterosklerose: Affiserer intima

Cystisk adventitia sykdom: Cyster i arterieveggen, oftest a. poplitea

Degos sykdom: Symptomer: Trombookklusiv sykdom og ulike hudmanifestasjoner (rosa til brunlige lesjoner med sentral forsinking og omgivende fiolett randsone (atrofisk papulose). GI og SNS manifestasjoner. Myositt og artritt sjelden. Litteratur: [Ortiz et al. J Clin Rheum 2010;16: 132-](#)

Fibromuskulær dysplasi: Vekslende stenoser og aneurismer, hyppigst i a. renalis, men sees også i karotidene, a. mesenterica og a. iliaca

Mønkebergs sklerose: Affiserer media, ved diabetes og nyresvikt.

Paroksysmalt finger-hematom: Gjerne middelaldrende kvinner, skyldes karruptur. Tilsvarende kan sees subkonjunktivalt

Raynauds fenomen: Primært Raynauds fenomen (uten bakenforliggende sykdom) utgjør 80% av tilfellene, men da uvanlig med ulcera/sår på fingerpulpa. Når Raynauds oppstår i voksen alder og det utvikles digitale ulcera eller nekroser bør en vurdere om systemisk sklerose eller vaskulitt foreligger.

Segmental arteriell mediolyse (SAM): løsning av media i arterier disponerer for disseksjon og blødning, oftest i abdominalkar, er beskrevet i intrakranielle og koronare kar. Immunsuppressive har ingen dokumentert effekt.

Tibialis anterior syndrom / anterior compartment syndrom: Nekrose av fremre og laterale legg på grunn av kompresjon eller okklusjon av a. tibialis anterior. Gir rødme, hevelse, smerte og drop foot. Alle fire muskler kan skades tibialis anterior, extensor hallucis longus, extensor digitorum longus, og peroneus tertius.

Thrombangiittis obliterans (Burgers sykdom): Forekomst: Unge storrøykere. Symptomer: Distale arterier

Illustrasjon: [Asti E, Pogliani L, Tritella S, Bonavina L – International journal of surgery case reports \(2015\). CC BY-NC-ND 4.0. Tarm-iskemi ved PAN.](#)

(bilateral ekstremitetsnekrose, affeksjon av temporal arterien er rapportert, migrerende tromboflebitt, evt. redusert C4

Trombose, Arteriell: [Antifosfolipid syndrom](#); [SLE](#): [Behcets sykdom](#)

Trombose venøs: [Antifosfolipid syndrom](#). [SLE](#). [Behcets syndrom](#)

[Ulcera på fingre \(digitale ulcera\)](#): [Systemisk sklerose](#); [Antifosfolipid syndrom](#): [Endokarditt](#)

- Vennligst se også kapitlene om [cerebral iskemi](#), [abdominal iskemi](#) og [iskemi i ekstremiteter](#).
-

[Kalsinose](#)

Årsaker: Dystrofisk kalsinose. Idiopatisk. Assosiert med [Dermatomyositt \(særlig juvenile\)](#), [CREST](#), SLE (sjelden). Traumer. Infeksjon. Idiopatisk calcinosis cutis. Tumoraktig kalsinose. Sjelden familiær type, høyt fosfat, normal kalsium i serum, nær ledd og tryktpunkter. Metastatisk kalsifikasjon. Høy serum fosfat eller Ca. Hyperparathyreose, kronisk nyresvikt. [Pagets sykdom](#). [Sarkoidose](#).

- [Kalsinose er også omtalt i et eget kapittel](#).
-

[Karpal tunnel syndrom](#)

Karpal tunnel syndrom, canalis carpi: Vennligst se [eget kapittel](#)

[Kvalme:](#)

Kvalme med varighet utover 2 uker, øker sannsynligheten for alvorligere underliggende sykdommer.

Perifer årsak: faryngeale årsaker (n. glossofaryngeus), gastrointestinale (n. vagus og sympatikus). **Sentralnervøse:** medikamenter (opiater, metotreksat, cytostatika), endokrine (Addison, graviditet), [metabolske](#) (uremi, diabetes), stråleskade. **Vestibulære:** (Menieres sykdom). **Meningeale:** (meningitt, encefalitt, migrene og økt hjernetrykk). **Andre:** emosjonelle årsaker.

Leukocytose og leukopeni.

Leukocytose og leukopeni. vennligst se eget kapittel

Lungeblødning

Vennligst se eget kapittel

Lungeinfiltrater (ILD):

Revmatiske sykdommer med lunge-infiltrater beskrevet i eget kapittel

Lungeemboli:

Vennligst se kapittel om lunger og revmatisk sykdom

Lungesykdommer

Lungesykdommer er beskrevet i eget kapittel

Lyskesmerter og smerter i lårben

Sykdomsårsaker: Lumbalt prolaps (høyt-sittende). Meralgia parestetika (lateralt på lår). Diabetisk amyotrofi. Hernie. Varicer i vena saphena. Knelidelse. Fractura pelvis. Pagets sykdom. Coxartrose

Lymfeknutesvulst, lymfadenopati:

Vennligst se eget kapittel om lymfadenopati

Mage-tarm.

Gastrointestinale sykdommer er beskrevet i eget kapittel.

Malignitet:

Vennligst se [eget kapittel om malignitet og revmatisk sykdom](#)

Metabolske sykdommer

[Metabolske sykdommer](#) er beskrevet i eget kapittel.

Munn og svelg:

Vennligst se [eget kapittel om gastrointestinale manifestasjoner \(munn-mage-tarm\)](#) og [kapitlet om orale sår](#).

Muskelsmerter:

Vennligst se [eget kapittel om muskelsmerter](#)

Muskelsvakhet, myopati:

Vennligst les om [non-inflammatorisk myopati, myositt](#), [inklusionslegeme myositt](#) og [statin-utløs myopati](#) i egne kapitler

Myokarditt:

Årsaker: [Infeksiøse](#), Fungi, Protozoer, Helminter, Bakterier, Vira, Rickettsia. **Non-infeksiøse:** Inflammatoriske, Medikamenter (kokain), hypersensitivitet, [Kawasaki vaskulitt](#) (barn), [sarkoidose](#), kjempecelle myokarditt. [Myositt](#).

- Vennligst se også [eget kapittel om hjerte og revmatiske sykdommer](#).
-

Nevritt :

Vennligst se [eget kapittel om nevrologiske manifestasjoner](#). [Polynevropati og differensialdiagnoser er beskrevet i eget kapittel](#)

Nevrologiske sykdommer

[Nevrologiske sykdommer omtales i eget kapittel.](#)

Noduli:

Vennligst se [kapittel om hud og revmatisk sykdom](#). [Noduli i lunger er beskrevet kapittel og lunger og revmatisk sykdom](#)

Nyresykdom:

[Revmatiske sykdommer og nyre-manifestasjoner er beskrevet i eget kapittel](#)

-Nyre-vaskulitt: [SLE](#), [SSc](#), [PAN](#) (arteritt), [EGPA/Churg Strauss](#), [GPA/ Wegener](#), [kryoglobulinemi](#)

-Nyrearterieaneurismer: [Takayasu arteritt](#), [Behçets sykdom](#), [PAN](#), [fibromuskulær dysplasi](#). Se også [kapittel om aneurismer](#).

-Glomerulonefritt: [SLE](#), [MCTD](#) (oftest ved [SSc](#) lignende bilde), [RA](#), [Sjögren](#) (sjelden), [Relapsing poly-chondritt](#), [Behçets](#) (også [amyloidose](#)), [PAN](#) (kun skader på grunn a iskemiske), [MPA](#) (Mikroskopisk polyangiitt), [GPA/ Wegener](#), [EGPA / Churg Strauss](#), [Kryoglobulinemi](#), [IGA.vaskulitt / Henoch Schön-lein](#), [SSc](#) (på grunn av iskemi)

-Hypertensiv krise / skleroderma renal krise: [Systemisk sklerose](#) (diffus form, RNA III polymerase)

-Nyresten: [Sjögrens](#), [urinsyregiikt](#), hyperkalsemi

Orale sår

[Orale sår er beskrevet i eget kapittel.](#)

Palmart erythem, Erythema palmare:

Erythem i håndflatene som kan skyldes [leversykdom](#), thyreotoksikose, [malnutrasjon](#) og [revmatoid artritt](#). Kan også være idiopatisk.

Pannikulitt:

Vennligst se [eget kapittel om fettvevsnekrose/pannikulitt](#)

Pankreatitt:

Vennligst se [Gastrointestinale sykdommer](#)

Periostitt

Sykdomsårsaker: [Psoriasisartritt](#), [Reaktiv artritt](#) / Reiters syndrom, “Athletic overuse”, polyarteritis nodosa, [osteoblastom](#), Noras tumor (sjelden, benign periosteal lesjon), kondrosarkom, [osteomyelitt](#), kronisk leggsår, [SAPHO](#), [Schnitzlers syndrom](#)

Perikarditt:

Vennligst se eget kapittel om perikarditt

Petekkier:

Vennligst se kapittel om Hud og revmatisk sykdom

Pleuritt og pleuravæske:

Vennligst se eget kapittel om pleura og pleuritt

Polynevropati:

Vennligst se [eget kapittel om polynevropati ved revmatisk sykdom](#)

Pruritus (generalisert kløe):

[Vennligst se kapittel om Hud og revmatisk sykdom](#)

Pulmonal hypertensjon:

[Vennligst se eget kapittel om pulmonal hypertensjon](#)

Pulmonal-renalt syndrom:

Infeksjoner: Alvorlig bakteriell pneumoni, postinfeksiøs glomerulonefritt, infeksiøs endokarditt, sepsis med multiorgan-svikt (ARDS)

Kardialt: Akutt myokardinfarkt med kardiorenal nyresvikt

Nyre: Nefrotisk syndrom med lungeemboli, mikroangiopati

Systemisk bindevevssykdom: [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [MCTD](#), [systemisk sklerose med renal krise](#). [Antifosfolipid syndrom](#)

Purpura:

[Vennligst se kapittel om Hud og revmatisk sykdom](#)

Pustler:

[Vennligst se kapittel om Hud og revmatisk sykdom](#)

Pyoderma gangrenosum:

Vennlig les [om pyoderma gangrenosum i kapitlet om Hud og revmatisk sykdom](#)

Raynauds fenomen:

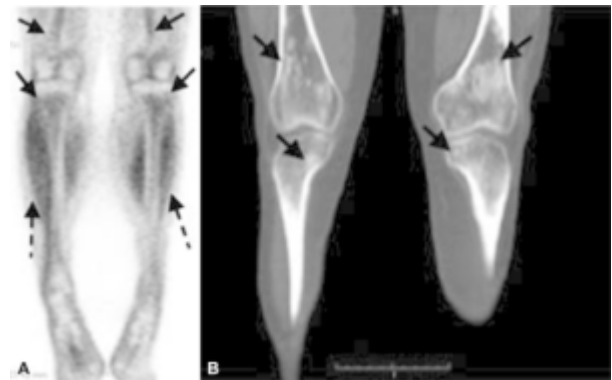
Vennligst se [eget kapittel om Raynauds fenomen](#)

Rygg. og nakke symptomer

[Rygg. og nakke symptomer er beskrevet i eget kapittel](#)

Skjelettsmerter

- Buscke-Ollendorfs syndrom: Osteopoikilose og dermatofibrosis lenticularis disseminata
- Camurati-Engelmanns sykdom (Progressiv diafyseal dysplasi): Symmetrisk fortykkelse av diafysen i ekstremiteter. Lokalisert smerte, tretthet, anemi, leukopeni, forhøyet SR, evt. hypokalsemi og hyperfosfatemi
- [Erdheim-Chesters sykdom](#).
- Fibrøs dysplasi (McCune Albright sykdom)
- Gauchers sykdom (se lenke til lysosomale lagringssykdommer under [Metabolske sykdommer](#))
- [Hyperostosis](#) corticalis generalisata (van Buchem sykdom): Skyldes mutasjoner i genet som regulerer sklerostin (inhiberer bennydannelse). [Osteosklerose](#) av kraniet, kjeve, clavkler, ribber og ekstremiteter. ALP økt. Kompresjoner kan gi entrapment av perifere nerver, opticus atrofi, ansiktsparese og døvhet.
- [Hyperostosis](#) generalisata med pachydermi (Uelingers sykdom) gir også fortykket hud på underarmer.



Histiocytose i form av Erdheim-Chester sykdom. Illustrasjon: [Neckman JP, Kim J, Mathur M, Myung P, Girardi M – JAAD case reports \(2016\). CC BY-NC-ND 4.0](#)

- [Hyperparathyroidisme](#)
- [Hypertrofisk osteoartropati](#): (Sekundær. Den primære benevnes pachydermoperiostosis)
- [Leukemi](#)
- [Mastocytose](#)
- Melorheostosis: Barn, hudforandringer kan likne lokalisert sklerodermi, evt. hypertrikose og arterielle aneurismer
- [Metastase fra neoplasme](#)
- [Myelomatose](#)
- Multisentrisk osteolyse: Destruksjon og resorpsjon av affisert ben. Type I: proteinuri, Type II: alvorlig osteoporose, Type III: alvorlig nefropati, Type IV: hemangiomer, Type V: Winchesters syndrom
- [Osteomyelitt](#)
- [Osteoporotisk](#) fraktur
- [Osteomalasi](#)
- [Osteopetrose](#) (“Marble bone disease”)
- [Pagets sykdom](#)
- Pierre-Marie-Bambergers syndrom: finger-clubbing, artralgi og smertefull periostitt og samtidig hjerte-, lunge-, lever- eller tarmsykdom. Ultralyd og røntgen viser periostale kalsifikasjoner
- [POEMS syndrom](#): Polynevropati, Organomegali, Endokrinopati (eller Edema = ødem), M-protein og Skin (hud)
- Restless legs: prevalens 5-15 %, behandling med dopaminantagonister – bromokriptin/Parlodel, pramipexol/Sifrol – sedativa hvis søvnvansker
- [Schnitzlers syndrom \(lenke\)](#)
- [Voksesmerter](#) (hos barn)

Smerter, kroniske.

[Non-inflammatorisk smerte er omtalt i eget kapittel](#)

Soleksem, fotosensitivitet:

Vennligst se [hud og revmatisk sykdom](#)

Splenomegali

Årsaker: Inflammatorisk Akutt / subakutt: sepsis, abscess, mononukleose/EBV, CMV, HIV, hepatitt og subakutt bakteriell endokarditt. Kronisk: Tbc, lues, HIV, hepatitt, malaria, [Feltys syndrom](#), LGL-syndrom (pseudo-Feltys syndrom), [sarkoidose](#). Kongestiv: Levercirrhose, hjertesvikt, portalvenetrombose. Hyperplastisk: [Anemier](#) (hemolytisk anemi, kroniske anemier, bl.a. pernisiøsa), myelofibrose, [SLE](#), idiopatisk trombocytopenisk purpura, polycytæmia-vera, primær splenisk neutropeni. Infiltrativ splenomegali: [Amyloidose](#), [Mb. Gaucher \(lagrings sykdom, glukocerebrosid\)](#), Mb. Niemann-Pick ([lagrings sykdom, sphingomyelin](#)), gargoylisme (Hurlers [mukopolysakaridose](#)), [diabetisk lipidemi](#). Tumorer: Cyster, [leukemi](#), lymfom/[Hodgkins](#), sarkom, metastaser, Hand-Christian-Schüller sykdom (en [histiocytose](#)). Annet: [Hypereosinofilt syndrom \(klonal type\)](#).

Utredning: Anamnese: traume, utslett, allmenntilstand, systemsykdom og utenlandsreiser. **Laboratorium:** SR, CRP, ASAT, ALAT, GT, ALP, hvite, perifert blodutstryk, trombocytter, sternalmarg, Hb, røde blodceller, haptoglobin, K, retikulocytter, monospot, [ANA](#), B12. **Bilddiagnostikk:** Rtg thoraks, ultralyd, evt. scan av lever/ milt, [PET/CT](#). [EKG](#).

Tarm og revmatisk sykdom:

Vennligst se [eget kapittel om gastrointestinale manifestasjoner \(munn-mage-tarm\)](#)

Trombocytose og trombocytopeni.

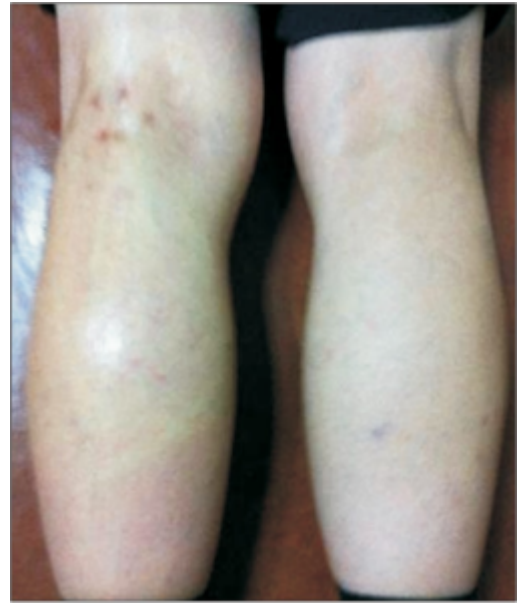
Vennligst se [eget kapittel](#).

Uveitt:

Vennligst se [kapittel om øyet og revmatisk sykdom](#)

Ødem

- [Antifosfolipid syndrom](#) (med venetrombose)
- [Bakers cyste](#) (rumpert). Illustrasjon: Kim JS, Lim SH, Hong BY, Park SY – [Annals of rehabilitation medicine](#) (2014). CC BY 3.0
- [Diabetes](#) (økt karpermeabilitet)
- [Graviditet med preeklampsi](#)
- [Hjertesvikt](#)
- [Hypokalemi](#) (overforbruk av laksantia)
- Hypoproteinemi ([glomerulonefritt](#), [leversvikt](#), [capillary leak](#))
- [Kardiomyopati](#) (restriktiv)
- Kronisk venøs insuffisiens
- Lipødem
- Medikamenter ([NSAIDs](#), kalsiumantagonister)
- [Myksødem](#) (pretibialt)
- Proteintap ved [nefrotisk syndrom](#)
- Proteintap ved [gastrointestinal sykdom](#)
- Produksjonssvikt ved levercirrhose
- [RS3PE](#)
- [Sarkoidose](#) artritt /Løfgrens syndrom (ankler)
- [Sklerødem](#) (Buscke)



Ødem i venstre legg etter rumpert Bakers cyste.

Øre-Nese Hals:

Vennligst se [eget kapittel om ØNH-manifestasjoner](#)

Øsofagusdysfunksjon

- [Syst Sklerose](#)
 - [MCTD](#)
 - [Myositt](#) (polymyositt, dermatomyositt, [inklusionslegememyositt](#), [antisyntetase syndromet](#))
 - [Forestiers sykdom](#) (DISH)
-

Øyet:

Vennligst les om [øye-manifestasjoner ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

144.

DISH, DIFFUS IDIOPATISK SKJELETT HYPEROSTOSE (FORESTIER -ROTES -QUEROL SYKDOM) (REV 065)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på DISH

Personer over 50 års alder, oftest menn.

Medfører stivhet i nakke og rygg, men ikke inflammatorisk ryggsmerte.

Bilediagnostisk ses osteofytter og forbening mellom fire eller flere vertebra, oftest thorakalt.

Normale blodprøver

[Læringsmål 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene,

[Læringsmål: REV 065](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av degenerative leddsykdommer/artrose, med ultralyd og annen relevant bildediagnostikk, samt kjenne til kriterier for å henvise til annen relevant spesialist.

ICD-10: [M48.1](#)

Definisjon

Diffus Idiopatisk Skjelett Hyperostose (DISH) kalles også Forestiers sykdom og er en kronisk sykdom som forårsaker forbenning av ledd og senefester, hovedsakelig i ryggstølen. DISH kjennetegnes av stivhet i ryggen, ofte i thorakal-columna hos personer fra 50-60 års alder. Imidlertid har ikke alle smerter eller andre symptomer.



Ved røntgen- eller CT undersøkelser påvises brodannende forkalkninger mellom flere påfølgende virvler og over mellomvirvelskivene. Korsrygg (lumbal-columna) og nakke (cervikal-columna) kan også angripes i tillegg til senefestene for Akillessener, kneskåler, hofter, albuer og skuldre.

DISH med spontan ankylose / fusjon i C4-Th1. Her et tilfelle i uvanlig lav alder: 39 år gammel mann som ble innlagt etter en nakkeskade med tegn på ryggmargskompresjon i nakke-nivå (tetraparese). Illustrasjon: [Galgano M, Chin LS – Curēus \(2015\). CC BY 3.0.](#)

DISH skilles fra [Bekhterevs sykdom](#), [spondylose](#), andre ryggsykdommer og [isjas](#), selv om tilstandene i kan foreligge samtidig hos samme pasient ([Kuperus JS, 2020](#)).

Historie

Sykdommen ble først beskrevet av den franske revmatologen [Jacques Forestier](#) (1890-1978) og spanjolen Rotes-Querol i 1950. På bakgrunn av at pasientene ofte har manifestasjoner også i det perifere skjelettet som i knær, hælter og bekken ble begrepet diffus idiopatisk skjelett hyperostose den mest brukte betegnelsen etter introduksjon av Resnick på 1970-tallet ([Resnic D, 1975](#)).

Epidemiologi

DISH rammer dobbelt så mange menn som kvinner, og forekommer oftest hos personer over 50 år. Hyppigheten øker med alderen, og forekomsten hos menn over 70 år kan være over 10% ([Kiss C, O'Neil TW 2002](#)). Sykdommen er assosiert med diabetes (ca. 12%) og overvekt, og har også blitt påvist hos dyr ([Kuperus JS, 2020](#)).

Sykdomsårsak

Fordi ny benformasjon hovedsakelig skjer i senefester (enteser), kan en anta at lokale fibroblaster, kondrocytter, kollagenfibre og kalsifisert matriks er påvirket av genetikk og vaskulære, metabolske og mekaniske faktorer. En har undersøkt, men ikke funnet at hardt fysisk arbeid, inntak av mye kalk, andre kostholdsfaktorer eller arvelige forhold er avgjørende for sykdomsutviklingen. Årsaken til sykdommen er således ukjent ([Mader R, 2013](#)).

Symptomer

Symptomene på DISH kan variere og kan være milde eller alvorlige. Vanlige symptomer inkluderer:

- Ryggmerter og ryggstivhet. Denne skiller seg fra [Bekhterevs sykdom / Ankyloserende spondylitt](#) ved mindre symptomer om natten og i morgentimene og forverring ved fysisk aktivitet. Ryggmerter er beskrevet hos 72% og stivhet i ryggen hos 84% i et materiale med 200 undersøkte pasienter ([Utsinger PD, 1985](#)).
- Pasientene kan også merke redusert bevegelse i ryggen. Bevegelseevnen i ryggen kan bli gradvis begrenset, noe som kan gjøre det vanskelig å bøye seg, vri seg og strekke seg.
- Perifere [artritter](#) kan forekomme, likeledes smerter over senefester.
- Mer spesielt er [svelgebesvær](#) eller obstruksjon i luftveier fordi store forkalkninger i nakkevirvelsøylen kan trykke mot spiserøret og trachea ([Verlaan J-J, 2013](#)).
- Forandringene i ryggen kan påvises tilfeldig, uten at spesielle symptomer foreligger.

Undersøkelser

Diagnosen DISH stilles basert på en kombinasjon av symptomer, klinisk undersøkelse og bildediagnostikk.

[Sykehistorien](#) etterspør aktuelle symptomer og utelukker tegn til [inflammatorisk ryggsmerte](#) og “røde flagg” ved [ryggsmerte](#).

[Klinisk undersøkelse ryggen](#) også med tanke på lignende tilstander.

[Laboratorieprøver](#). Vanlige blod-parametere er av liten nytte diagnostisk. Diagnosen hviler på røntgenologiske funn. Ingen sammenheng med [HLA-B27](#).

[Bildediagnostikk](#). Forbeningene begynner på corpus vertebra (fremre anteriore ligament) – ikke ved de ytre fibrene av annulus fibrosus som ved Bekhterevs sykdom. Thorakal-columna et predileksjonssted. Intervertebralskiver og apofyseledd affiseres ikke. Iliosakralleddene kan affiseres, men da i den øvre 1/3 som ikke er synovial-kledd. Ofte bensporer. Enteser affiseres ([Bieber A, 2020](#)).

- Røntgen viser brodannende forbeninger anteriort i columna som strekker seg over minst 2-4 virvler: minst to virvler ihht Forestier, minst fire virvler ihht Resnick (vennligst se klassifikasjonskriterier nedenfor).

Komplikasjoner

DISH kan øke risikoen for brudd i ryggen ved traumer. Fraktur-forekomsten er funnet å være fire-doblet og ryggmargsskade ses da i over 50% av tilfellene ([Kuperus JS, 2020](#)).

Diagnosen

Diagnosen stilles ved hjelp av røntgenbilder eller CT-undersøkelser i tillegg til klinisk vurdering som viser redusert bevegelse i ryggen.

- Mest typisk på røntgenbildene er forbening mellom to-fire eller flere (avhengig av hvilken definisjon

en bruker, se nedenfor) påfølgende virvler i brystvirvelsøylen, nakke eller korsrygg.

- Oftest er bindevevet foran virvlene og mellomvirvelskivene (fremre [ligament](#)) forkalket, mens mellomvirvelskivene vanligvis er normale ellers.
- Forkalkninger bak virvler (bakre ligament) forekommer også.
- Det påvises ikke betennelse i iliosakralledd slik som ved [Bekhterevs sykdom \(ankyloserende spondylitt\)](#) og indre organer skades ikke.
- Bildediagnostikk kan vise forkalkninger også i senefestene for [Akillessener](#), [kneskåler](#), hofter, albuer og skuldre.

Klassifikasjon kriterier

Utsiger-kriterier, 1985 ([Utsinger PD, 1985](#))

1. Sammenhengende forkalkninger langs fremre del av virvler og mellomvirvelskiver, fortrinnsvis i brystvirvelsøylen. Forkalkningene begynner som smale bånd, men utvikler seg vanligvis til brede, ujevne fortykkelser.
2. Sammenhengende forkalkning langs fremre del av minst to påfølgende virvler
3. Sidelike (symmetriske) forkalkninger/forbeninger i senefester bak hælen (Akillessener), ved kneskåler eller albuer.

Utelukkelse: Unormalt lave mellomvirvelskiver, forkalkninger utgående fra ledd (apofyse-ledd) som medfører stivhet

Tolkning av kriteriene: Punkt 1: Sikker DISH. Punkt 2 + 3: mulig DISH

Resnick og Niwayama-kriteriene ([Resnic D, 1976](#)):

-Forekomst av 'kontinuerlig kalsifisering og ossifikasjon anteriort over minst fire kontinuerlige vertebra med eller uten påvirkning av de mellomliggende intervertebrale skiver.

-Virvelhøydene er relativt godt bevart og en ser ikke uttalte radiografiske tegn til degenerative intervertebrale skiver som vakuum-fenomen og sklerose langs virvel-kantene.

-Fravær av benet ankylose i apofyseale ledd, benet ankylose eller erosjoner, sklerose eller benet fusjon i iliosakralledd.

Differensialdiagnoser ved DISH

- [Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#)
- [Psoriasisartritt](#) med aksial affeksjon
- Spondylolistese: En ryggvirvel glir fremfor en annen.
- [Spondylose](#)

- [Pagets sykdom](#)
- [Osteoporose](#)
- [Fibromyalgi](#) og andre smertesyndromer kan forårsake stivhet, smerter og triggerpunkter.

Behandling

Det finnes ingen kur mot DISH, men behandlingen fokuserer på å lindre symptomer og forbedre funksjon. Behandlingsalternativer inkluderer:

- Symptomatisk behandling; Lette smertestillende legemidler som [paracetamol](#) eller [NSAIDs](#) kan virke lindrende.
- Som ved [lumbago](#) består tiltakene av tilpasset fysisk aktivitet og øvelser.
- I tilfeller med overvekt, dårlig regulert diabetes eller metabolsk syndrom, rettes tiltak også mot disse.
- Kirurgi kan være aktuelt ved alvorlige cervikale manifestasjoner ([Lofrese G, 2022](#)) eller ustabile vertebrale frakturer.

Prognose

Generelt sett er prognosen for DISH god. De fleste personer med DISH kan leve et aktivt og fullt liv med minimalt med plager. Stivhet i ryggen er den vanligste komplikasjonen.

Smertene ved DISH er vanligvis mindre intense enn ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. DISH forårsaker ingen organskader.

Personer med DISH har imidlertid en økt risiko for brudd i ryggen ved traumer og har en høy forekomst av diabetes (ca. 23%).

Litteratur

[Kuperus JS, 2020](#)

[Mader R, 2017](#)

[Berg-Johnsen J, 2014](#)

[Mazieres B, Joint Bone Spine, 2013](#)

[Olivieri I Curr Rheum Rep 2009;](#)

[Tollefsen I, Tidsskriftet 1997;](#)

145.

DRESS SYNDROM, LEGEMIDDELINDUSERT HYPERSENSITIVITETSSYNDROM, DIHS. (REV 023)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

ICD-10: L27.0 (legemiddelreaksjon)

Definisjon

DRESS syndrom (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) er en alvorlig forsinket multiorgan/systemisk legemiddelreaksjon. Tilstanden, også kalt “drug-induced hypersensitivity syndrome” (DiHS), kan også ramme barn ([Mori F, 2019](#)). Symptomene kan ligne på [systemisk lupus \(SLE\)](#) og andre akutt [systemiske bindevevssykdommer](#), noe som klinisk differensiering avgjørende ([Calle AM, 2023](#)).

Epidemiologi

Insidensen er mellom 1 per 1000 og 1 per 10.000 eksposisjoner. Kvinner rammes oftere enn menn ([Sharizadeth S, 2020](#)). Barn er også utsatt ([Mori F, 2019](#)).

Sykdomsårsaker

Blant de vanligste utløsende medikamentene inkluderer ([Radic M, 2012](#); [Calle AM, 2023](#)):



DRESS etter tbc-behandling hos en 68 år gammel filippinsk mann. Blodprøver viste ny [eosinofili](#) og forhøyede leverenzymmer. Vellykket behandlet med [kortikosteroider](#) på hud og systemisk (prednisolon). Illustrasjon: [Kaswala DH – Journal of family medicine and primary care \(2013\)](#). [CC BY-NC-SA3.0](#).

:

- Aromatiske antiepileptika, særlig karbamazepin (Tegretol),
- Allopurinol
- Sulfonamider
- Beta-lactam antibiotika
- Vancomycin
- Sulfonyl (dapson),
- Virus-midler
- NSAIDs
- [TNF-hemmere](#)

I alt er mer enn 50 medikamenter rapportert som årsak til DRESS ([Cacub B, 2011](#)).

Symptomer og undersøkelsesfunn

Symptomer på DRESS utvikles vanligvis 2-8 uker etter bruk av utløsende medikament. Gjenopptak av samme medikament kan utløse symptomer raskere, allerede innen 24 timer. Symptomene kan vare i uker eller måneder etter at medikamentet er fjernet ([Sharizadeth S, 2020](#)).

Generelle symptomer:

- [Feber](#) (90%)
- [Lymfeknutesvulst](#) (50%)

[Hud-symptomer](#) o

- Morbilliformt, småprikket, rødt eksantem med pustler.
- kløende lesjoner og/eller blemmer.
- Ansiktet, overkroppen og ekstremiteter er oftest rammet.

Påvirkning av indre organer:

- Lever (hepatitt, 75%)
- [Nyrer](#) (interstitiell nefritt, 30%)
- Pankreas (pankreatitt).
- [Lunge-symptomer](#) (hoste, dyspne forårsaket av pneumonitt eller livstruende ARDS).
- [Hjertemanifestasjonene](#) ([perikarditt](#) eller myokarditt)
- [Sentralnervesystemet \(CNS\)](#); encefalitt og aseptisk meningitt).

Hematologiske funn:

- [Leukocytose](#) med [hypereosinofili](#) (95%)

Revmatologiske funn:

- [Artralgi](#) (vanlig)
- [Artritt](#)
- [Myositt](#) (sjeldnere).

[Gastroenterologiske funn:](#)

- Kolitt

Diagnose

RegiSCAR scorings-system kan brukes diagnostisk ([Hung S.-I, 2005](#))

-
1. Akutt eksantern
 2. Mistenkt reaksjon på legemiddel
 3. Sykehusinnleggelse
 4. Feber (>38 °C)
 5. Hematologisk unormale funn (minst en av følgende)
 - a. Lymfocytter over eller under normalt
 - b. Trombocytopeni
 - c. [Eosinofili](#)
 6. Manifestasjoner i mer enn ett indre organ
 7. Forstørrede lymfeknuter i mer enn to regioner
-

De første tre punktene er nødvendige for diagnosen, i tillegg til tre av de fire øvrige. 2-3 mulig: mulig DRESS; 4-5 sannsynlig; 6 eller flere: Sikker diagnose ([Kardaun SH, 2007](#)).

Biopsi fra hud, lymfeknuter, nyrer, lever kan utelukke andre tilstander ([Charmorro-Parjevo N, 2018](#)).

Differensialdiagnoser

De ulike manifestasjonene ved DRESS syndrom kan ligne på en rekke andre tilstander ([Wikidoc](#)), inkludert:

- [ANCA vaskulitt](#)
- Cholecystitt
- Dermatitt

- [Eosinofili](#) av annen årsak
- Gilbert syndrom
- Hepatitt, akutt
- [Hypereosinofilt syndrom](#)
- [Hypersensitivitets vaskulitt](#)
- [Kawasaki sykdom \(barn\)](#)
- [Lever-skade](#) av medikamenter
- [Lymfom](#)
- Mononukleose (CMV eller EBV)
- [Nyreskade av medikamenter](#)
- [Psoriasis](#)
- Pustulose, akutt, generalisert
- SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions)
- Serumsyke
- Stafylokokk indusert hud syndrom
- Stevens-Johnson syndrom
- [Stills sykdom](#) og [systemisk JIA](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\) \(subakutt kutan lupus, SCLE\)](#)
- Toksisk epidermal nekrolyse
- Viralt eksantem

Behandling

- Første tiltak er å stanse utløsende medikasjon.
- [Væsketilførsel og justering av elektrolytter](#), samt antihistaminer mot hud-symptomer er støtte-tiltak.
- [Kortikosteroider](#) kan gis både som lokal og systemisk behandling, selv om gode studier av effekten mangler. Høye doser initialt (prednisolon 1mg/kg kroppsvekt/døgn eller tilsvarende) er oftest nødvendig med en langsom nedtrapping av dosen over uker-måneder for å unngå residiv.
- I steroid-resistente tilfeller er cyclofosamid eller ciclosporin brukt ([Sylvain B, 2009](#)).
- JAK-hemmere og [intravenøs immunglobuliner \(IVIG\)](#) er rapportert i enkelt-kasus.
- [Plasmautskiftning / plasmaferese](#) er også brukt
- Litteratur: [Calle AM, 2023](#); [Blumenthal KG, 2012](#); [Sharizadeth S, 2020](#)

Prognose

Forløpet er individuelt forskjellig. Samlet sett har DRESS en estimert mortalitet på ca. 3,8%. Dødsårsaker er oftest leversvikt etter fulminant hepatitt med levernekrose. Prognostisk ugunstige faktorer er trombocytopeni, pancytopeni, leukocytose, koagulopati, nyresykdom og minocyklin eller allopurinol som utløsende årsak ([Calle AM, 2023](#)).

Litteratur

[Calle AM, 2023](#)

[Sharizadeth S, 2020](#)

[Shiohara T, 2019](#)

[Cacub B, 2011](#)

146.

DUPUYTRENS KONTRAKTUR, PALMAR FIBROMATOSE (REV 063)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Dupuytrens kontraktur

Klinisk diagnose basert på smertefri, palpabel, litt knutete fortykkelse i håndflaten over fleksorsener til finger 2, 3 eller 5.

Sjelden før 50 års alder og blant afrikanere og asiater.

Langsom progresjon (over år) slik at fingre ikke kan ekstenderes.

[Læringsmål REV 063](#). Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#), [Bakers cyste](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: [M72.0](#)

Definisjon

Dupuytrens kontraktur ((krokfinger, palmar fibromatose) er en myofibroblastisk tilstand i håndflatene som fører til arrlignende skrumpning av bindevevet over fleksorsenerne til fingrene, noe som kan føre til at fingrene ikke kan strekkes helt ut. Tilstanden rammer oftest ringfingeren og lillefingeren, og behandles vanligvis av ortopeder.

Ved [diabetes](#) angripes hyppigst 3. og 4. finger, mens ved non-diabetes Dupuytren's rammes oftest 4. og 5. finger. Tilstanden behandles oftest innen ortopedi ([Walthall J, 2023](#)).

Etiologi

Den eksakte årsaken til Dupuytren's kontraktur er ukjent, men det er identifisert flere risikofaktorer:

- **Genetisk disposisjon:** Tilstanden er arvelig, og forekommer hyppigere hos personer med nær familie som også har Dupuytren's kontraktur. Studier har vist at genetiske faktorer kan forklare opptil 80 % av tilfellene ([Larsen S, 2015](#)), og flere gener har blitt assosiert med økt risiko for sykdommen ([Dolmans GH, 2011](#)).
- **Diabetes mellitus:** Personer med diabetes har økt risiko for å utvikle Dupuytren's kontraktur.
- **Livsstilsfaktorer:** Røyking og høyt alkoholinntak er også forbundet med økt risiko ([Ross D, 1999](#)).



Dupuytren's kontraktur med begynnende fortykkelse i håndflaten. Vanligvis ingen bakenforliggende sykdom, men i dette tilfellet mulig relasjon til vemurafenib-behandling for malignt melanom. Illustrasjon: [Chan SW, Vorobiof DA – Journal of medical case reports \(2015\). CC BY 4.0.](#)

Det er viktig å merke seg at Dupuytren's kontraktur ikke er yrkesrelatert.

Lignende fibrotiske tilstander med andre lokalisasjoner er: [Peyronie sykdom \(penis\)](#), [Ledderhose sykdom \(plantarfascie\)](#) og [Garrod pads \(over PIP-ledd\)](#).

Patogenese

Dupuytren's kontraktur kjennetegnes av unormal vekst av [myofibroblaster](#) i håndflatens bindevev (palmarfascien). Disse cellene produserer overskudd av [kollagen](#) type III, som er et tykkere og mindre elastisk kollagen enn den vanlige typen I. Dette fører til fortykkelse og skrumpning av bindevevet, som igjen trekker fingrene mot håndflaten. Det oppstår gradvis såkalte «krokfingre». Dupuytren's kontraktur betegnes også som palmar [fibromatose](#) og er en lokalisert, ikke [systemisk bindevevssykdom](#).

I knutene er det funnet tette infiltrater av T-celler, noe som kan indikere at Dupuytren's kontraktur er en T cellediert [autoimmun sykdom](#) ([McCarty S, 2010](#)). I tidlige stadier av sykdommen kan man også finne ansamlinger av immunceller, hovedsakelig makrofager og T-lymfocytter, i de fortykkede bindevevsområdene. Disse cellene produserer [proinflammatoriske cytokiner](#) som interleukin-6 (IL-6), IL-8 og tumornekrosefaktor (TNF), som kan bidra til den fibrotiske prosessen.

Forekomst

Dupuytren's kontraktur er en vanlig tilstand, men forekommer sjelden før 50-årsalderen. Prevalensen øker

med alderen, og blant menn over 65 år kan den være så høy som 30 %. Tilstanden er vanligere hos hvite menn, spesielt i Skandinavia, og er mindre vanlig i Sør-Europa, Sør-Amerika, Afrika og Asia.

Symptomer

Sykdommen starter vanligvis som en hard, smertefri [knute](#) under huden i håndflaten, oftest nær bøyesenen til ringfingeren. Ofte er begge hender affisert, men hvis kun én hånd er rammet, er det vanligvis den dominante hånden.

Etter hvert som bindevevet fortykkes og skrumper, kan en eller flere fingre gradvis trekkes mot håndflaten (fleksjonskontraktur). Tilstanden er vanligvis ikke smertefull, men kan føre til redusert håndfunksjon og problemer med å utføre daglige aktiviteter.

Fortykkelsen er forbundet med huden og gjenkjennes best når fingrene strekkes. Gradvis øker fortykkelsen og strekker seg utover mot fingrene. Samtidig reduseres fingrenes ekstensjonsevne. Ringfinger (finger 4) angripes vanligst, dernest lillefinger (finger 5).

Utredning

- **Klinisk undersøkelse:** Man undersøker hendene og ser etter fortykkelser, knuter og ujevnheter i håndflaten. Huden kan blekne når fingrene strekkes. Man kan også utføre en bordplatetest (Hueston), der pasienten legger håndflaten flatt mot et bord. Hvis fingrene ikke kan strekkes helt ut, er testen positiv ([Auld T, 2017](#)). Over PIP-ledd kan fortykkelse forekomme ([Garrod pads](#)) og plantarfascien kan fremvise Dupuytrens lignende fortykkelse ([Ledderhose sykdom](#)).
- **Bildedagnostikk.** Ultralyd kan brukes til å visualisere fortykkelser og knuter i palmarfascien. Røntgen brukes vanligvis ikke, med mindre man mistenker [artrose](#) eller [artritt](#) som årsak til redusert håndfunksjon.
- **Laboratorieprøver** Er vanligvis ikke nødvendige, men fastende glukose og HbA1c kan måles for å utelukke [diabetes](#).

Diagnose

Diagnosen stilles vanligvis basert på anamnese og klinisk undersøkelse. I noen tilfeller kan ultralyd være nyttig for å bekrefte diagnosen og vurdere alvorlighetsgraden..

Differensialdiagnoser

- Diabetisk cheiroartropati (leddstivhet) / diabetisk hånd (hos personer med [diabetes mellitus](#)).
- Volkmanns iskemiske kontraktur (etter skade på armenen).
- Stenoserende fleksor[tenosynovitt](#), fleksor[tendinit](#), ganglioncyste, ulnar [nevropati](#) og [bløtdelstumor](#).

Behandling

Behandlingsmålet er å bedre pasientens funksjon og livskvalitet. Behandlingsalternativene avhenger av alvorlighetsgraden av kontrakturen. Mange velger å henviser for behandling dersom bordplattetesten er positiv, kontrakturer i MCP-ledd har nådd 30 grader eller PIP-ledd 15-20 grader ([Dutta A, 2020](#)). Behandlingsalternativer inkluderer:

- **Observasjon:** Ved milde tilfeller kan man velge å observere tilstanden og se om den utvikler seg, for eksempel med kontroller hver 6. måned, noe allmennlegen kan være behjelpelig med. . Tøyninger kan være nyttig i tidlig fase for å opprettholde bevegeligheten i fingrene.
- **Nål-aponeurotomi:** I tidlige stadier kan bindevevet løsnes ved hjelp av en nål ([Fouchier G, 2003](#)).
- **Kollagenaseinjeksjon:** Injeksjon av enzymet kollagenase kan bryte ned kollagenet i bindevevet og forbedre bevegeligheten i fingrene.
- **Kirurgi:** Ved mer alvorlige kontrakturer kan det være nødvendig med kirurgisk fjerning av det fortykkede bindevevet (fasciektomi) ([Hovius SER, 2018](#)). Det kan være dersom pasienten mangler 30-40 grader eller mer på full strekk i grunnledd (MCP) eller over 20 grader i mellomledd (PIP).
- **Kortikosteroid-injeksjoner** brukes kun unntaksvis ved inflammasjon fordi injeksjonene kan forårsake fettatrofi, pigmentforandringer og senerupturer ([Walthall J, 2023](#)).

Prognose

Dupuytrens kontraktur påvirker ikke levetiden, men kan føre til redusert håndfunksjon og nedsatt livskvalitet. Sykdommen er ikke alltid progressiv, og hos 50–70 % av pasientene stabiliserer tilstanden seg. Tilbakefall etter behandling er imidlertid ikke uvanlig. Ved debut før 50 års alder ses mer progresjon enn i høyere alder ([Walthall J, 2023](#)).

Litteratur

[Walthall J, 2023](#)

[Dutta A, 2020](#)

[Henry M, 2014](#)

147.

EHLERS-DANLOS SYNDROM (EDS)/HYPERMOBILITETSSYNDROM, HYPERMOBILITET (REV 063-REV 76)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Ehlers-Danlos syndrom

Økt leddbevegelighet.
Økt elastisitet av hud.
Spontane ekkymoser / hematomer, dystrofiske arr.
Mitralklaff-prolaps og kronisk leddmuskelsmerte.

[REV 063](#) Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling.

ICD-10: [Q79.6](#)

Definisjon

Ehlers-Danlos Syndrom (EDS) er en gruppe sjeldne [genetiske](#) tilstander som påvirker bindevevet i kroppen. Bindevev gir støtte og struktur til hud, ledd, blodårer og indre organer. Personer med EDS har ofte overbevegelige ledd (hypermobilitet), strekkbar og skjør hud, skjøre blodårer og andre symptomer. EDS kalles også noen ganger hypermobilitetssyndrom eller dermatopraxis. Det finnes 13 hovedtyper av EDS, og diagnosen stilles ofte basert på kliniske symptomer, men genetisk testing kan være nødvendig for å bekrefte subtypen ([Rilay B, 2020](#)).

EDS utredes og følges vanligvis av spesialister innen fysikalsk medisin og rehabilitering.



Ehlers-Danlos syndrom. Påfallende hematomer på bena. Illustrasjon til høyre: [Germain DP – Orphanet journal of rare diseases \(2007\)](#). CC BY-2.0.

Sykdomsårsak

EDS skyldes defekter i enzymer som er viktige for produksjon og vedlikehold av bindevev. Disse defektene er forårsaket av genetiske mutasjoner ([genfeil](#)) ([Vandersteen AM, 2024](#)). De fleste tilfeller nedarves [autosomalt dominant](#), men opptil 50% skyldes nye mutasjoner ([Malfait F, 2010](#)).

Forekomst

[Insidensen](#) av Ehlers-Danlos syndrom (alle subtyper) er estimert til mellom 1 per 2500 og 1 per 5000 i befolkningen. Hypermobil type og klassisk type er de vanligste med insidens på henholdsvis 1/10.000-1/15.000 og 1/10.000 – 1/20.000 ([Miklovic T, 2023](#)).

Symptomer

De vanligste symptomene på EDS inkluderer:

- **Hypermobilitet:** Økt bevegelighet i leddene og luksasjoner, disslokalisasjoner, utvikling av tidlig [artrose](#) og kronisk smerte ([Malfait F, 2010](#)).
- **Skjør hud:** Huden er lett å skade og kan utvikle striae (strekkermerker), spontane [ekkymoser](#), dystrofiske arr.

- **Hematomer:** Lett for blåmerker.
- **Smerter:** Kroniske [ledd-](#) og [muskelsmerter](#) er vanlig. Risiko for utvikling av tidlig [artrose](#) ([Malfait F, 2010](#)).
- **Andre symptomer:** Kan inkludere mitralklaffprolaps, dysautonomi (problemer med det autonome nervesystemet), gastrointestinale problemer og [kronisk tretthet](#).

Subtyper av EDS

I henhold til klassifikasjon fra 2017 finnes 13 ulike typer EDS som alle har sine særtrekk ([Malfait F, 2017](#)).

Noen av de vanligste subtypene inkluderer:

1. **EDS klassisk type.** Kjennetegnes av hudforandringer med økt elastisitet og striae, dårlig sårtilhelning, økt leddbevegelse og tendens til hofteldds-luksasjon. Muterte gener omfatter COL5A1 og/eller COL1A1, som koder for Type V og Type I kollagen.
2. **EDS klassisk-lignende type.** Dominert av økt leddbevegelse i både store og små ledd. Luksasjoner kan forekomme. Huden kan være myk, glatt og noe elastisk. Mange har [kroniske smerter](#). Vanligste type. Autosomal recessiv arv med [mutasjon](#) i TNXB genen som koder for tanascin XB.
3. **EDS kardial-hjerteklaff type.** Elastisk hud med arrdannelse/striae, hematomer, hypermobile ledd og progressiv hjerte / hjerteklaffmanifestasjoner. Genetisk ses mutasjoner i COL1A2 og/eller NMD gener som koder for Type I [kollagen](#).
4. **EDS vaskulær form.** En alvorlig type som kan medføre [arterie-rupturer/aneurismer/disseksjon](#). Skyldes arvelige mutasjoner i COL3A1 og/eller COL1A1 gener som koder for Type III og Type I kollagen. Tidlige varicer. Hematomer. Tynn og gjennomsiktig hud.
5. **Hypermobil type.** Diagnostiseres klinisk etter kriterier. Arvelig, men genassosiasjonene er ikke kjent.



Hypermobilitet. Tommel legges mot underarm. Illustrasjon: [Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R – Pediatric rheumatology online journal \(2015\)](#). CC BY.4.0.

Øvrige typer: 6. Arthrochalaksi type (kongenital hoftedislokasjon og hypermobilitet), 7. Dermatopraksis (ekstrem sårbar hud, skjelettdeformiteter i ansikt og korte fingre), 8. Kyfoskopisk type (skoliose, hyperelastisk hud og ledd), 9. Fragil cornea syndrom (Skade på øyne, hørsel og hypermobilitet), 10. Spondyloplastisk type (muskellhypotoni, kortvoksthet), 11. Muskelkontraktur type (multiple kontrakturer, hypermobile ledd), 12. [Myopatisk](#) type (kongenital muskelsvakheter, kontrakturer og hypermobilitet), 13. Periodontitt type (periodontitt i barnealder, pre-tibiale plakk, hypermobile ledd) ([Islam M, 2021](#)).

Det finnes flere utgaver av diagnostiske kriterier:

Diagnostiske kriterier for **klassisk Ehlers-Danlos syndrom**. Ett major- og ett minor kriterium + familieanamnese ([Islam M, 2021](#)).

Major kriterier

- Overstrekkelig hud (ved klinisk undersøkelse)
- Atrofiske arr
- Hypermobile ledd (testet ved Beighton score, se nedenfor)
- Nær slekt med Ehlers-Danlos

Minor kriterier

- Fløyelsaktig, myk hud
- Molluskoide pseudotumorer / papler
- Subkutane noduli
- Komplikasjoner til hypermobile ledd/ luksasjoner
- Tegn på fragil og overstrekkelig hud
- Hematomer som oppstår spontant
- Muskel-hypotoni
- Komplikasjoner etter kirurgi

Diagnostiske kriterier for **hypermobilitetssyndrom/Ehlers-Danlos syndrom** (Brighton 1998) ([Grahame R, Bird HA, Child A 2000](#))

Major kriterier

Beighton score $\geq 4/9$

[Artralgi](#) >3 måneder i >4 ledd

Minor kriterier

Beighton score 1–3/9

Artralgi in 1–3 ledd

Anamnese på ledd-luksasjoner

>3 bløtdels lesjoner

[Marfanoid](#) Habitus

Hud- striae, overstrekkelig, tynn hud, unormale arr

[Øye-symptomer](#): senkede øyelokk, myopi, anti-mongoloid falte. Varikøse vener, bekken prolaps

For diagnosen EDS behøves begge major kriterier eller ett major og minst to minor eller fire minor eller to minor kombinert med familie-anamnese på EDS type II.

Hypermobilitet

ICD-10: [M35.7](#)

Hypermobilitet er en tilstand preget av unormalt bevegelige ledd. Den kan være idiopatisk, uten kjent årsak, eller sekundær til en underliggende sykdom, som Ehlers-Danlos syndrom eller [Marfans syndrom](#). Hyper-

mobilitet kan være begrenset til spesifikke leddområder eller generalisert, og graden av overbevegelse varierer.

Studier har vist at 17,6-21,2% av den europeiske befolkningen har en viss grad av hypermobilitet, målt ved Beighton-skår (se nedenfor) ([Mulvey MR, 2013](#)). Selv om de fleste med hypermobilitet ikke opplever symptomer, kan noen rapportere [ledd-](#) og [muskelsmerter](#). Hypermobile ledd er mer utsatt for gjentatte luksasjoner og dislokasjoner, noe som kan øke risikoen for tidlig [artrose](#) og kronisk smerte.

Beighton-skår

Beighton-skår er en klinisk test som brukes til å vurdere graden av hypermobilitet. Testen inkluderer evaluering av bevegelse i forskjellige ledd, hudens elastisitet og evnen til å utføre visse stillinger. En høyere Beighton-skår indikerer en større grad av hypermobilitet.

Hypermobilitet i ledd vurdert ved Beighton score, som innebærer fem tester:

1. Passiv dorsalfleksjon av fingre over 90°
2. Passiv retro-posisjonering av tommel til den er i kontakt med underarmen
3. Hyperekstensjon i albuen over 10°
4. Hyperekstensjon av kne over 10°
5. Fremover fleksjon av overkropp med strake knær slik at håndflatene berører gulvet.

Bilateral affeksjon gir score = 2, uten om pkt. 5 (score=1). Maksimalt score= 9.

Litteratur: [Beighton P, 1973](#)

Årsaker til hypermobilitet

- [Arvelige/genetiske bindevevssykdommer](#) ([Marfans syndrom](#), [Ehlers-Danlos syndrom](#), osteogenesis imperfecta)
- [Williams syndrom](#) (delesjonsdefekter på kromosom 7, [vekstretardasjon](#), sosiale individer, mild til moderat mental retardasjon, kognitive defekter, evt. hyperkalsemi, aortastenose).
- [Sticklers syndrom](#): Hereditær artro-oftalmopati: Stickler 1965. Tidlig debut av artrose, myopi med senere, netthinneavløsning, irregulære epifyser og breddeførkede metafysen, evt. døvhet. Hypermobilitet, skoliose, mikrognati. Gentest. ([Klingenberg C, 2001](#); [Boothe M, 2020](#))
- [Kromosomforstyrrelser](#) (Downs syndrom, Killian-Tesler-Nicola syndrom. Palister mosaic syndrom: skyldes tetrosomi av kromosom 12, lokalisert alopeci, pigmentforandringer, mental retardasjon, brede hender og føtter med korte fingre og tær, kongenital hofteleddluksasjon).
- Andre genetisk betingede årsaker

- **Myotonica congenita**
- **Metabolske tilstander** (homocysteinuri, hyperlysinemi)
- **Ortopediske tilstander** (tilbakevendende luksasjon av skulder/patella)
- **Ervervede tilstander** (polio, Tabes dorsalis, [Febris Rheumatica](#))
- **Idiopatisk** (uten kjent årsak)

Differensialdiagnoser ved Ehlers-Danlos Syndrom og hypermobilitet ([Islam M, 2021](#)).

Diagnoser	Likheter med EDS	Forskjeller fra EDS
Hypermobilitet syndromer	<ul style="list-style-type: none"> • Ledd er hypermobile • Artralgi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen atrofiske arr • Ingen over-elastisk hud
Marfan Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Linse luksasjon • hypermobile ledd • Aorta dilatasjon med økt risiko for ruptur • Mitralklaff prolaps 	<ul style="list-style-type: none"> • Unormalt lange ekstremiteter • Brystben deformiteter • Involverer FBN1 gene
Loeys-Dietz Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Aortaaneurismer med risiko for disseksjon • Lett hematomer • Fløyel-mykt hud • Vide, atrofiske arr • Uterus-ruptur 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertelorisme • Ganespalte • Uvula bifida • Klumpfot • Ductus arteriosus persisterer • Tidlig død (gjennomsnitt ved 26 års alder) • Involverer TGFBR1 og TGFBR2 gener
Cutis Laxa Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Overstrekkelig hud 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke fragil hud • Normal tilhelning i huden • Involverer ELN, FBLN4, FBLN5, ATP6V0A2, PYCR1 gener
Autosomal Dominant Polycystisk nyresykdom	<ul style="list-style-type: none"> • Interkraniale aneurismer • Mitralklaff-prolaps • Dilatasjon/disseksjon av aortaroten 	<ul style="list-style-type: none"> • Nyrene er forstørret og cystiske • Cyster i lever, pankreas, araknoidea og seminale vesikler • Involverer PKD1 og PKD2 gener
Osteogenesis Imperfecta Type 1	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermobile ledd • Blå sklera, senso-nervral dövhet, økte skallesuturer, tann-manifestasjoner 	<ul style="list-style-type: none"> • Involverer COLIA1 og COLIA2 gener
Fibromyalgi , Depresjon og kronisk utmattelses syndrom / CFS	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk smerte • Psykososiale aspekter 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen fysiske tegn til EDS
Andre sykdommer		
<ul style="list-style-type: none"> • Menkes Syndrom • Familiær aorta aneurisme • Pseudoxanthoma elasticum 		

Behandling av EDS og hypermobilitet

Behandling av hypermobilitet fokuserer på symptomlette og forebygging av komplikasjoner. Det finnes ingen spesifikk medikamentell behandling eller genterapi for hypermobilitet, men ikke-vanedannende [analgetika](#) kan brukes for å lindre ledd- og muskelsmerter. Andre tiltak kan inkludere:

Tverrfaglig tilnærming

En [tverrfaglig behandling](#) med [rehabilitering](#) og fysikalsk behandling anbefales for å håndtere hypermobilitet ([Simmonds JV, Keer RJ Man Ther. 2007](#)).

Fysioterapi

Fysioterapeuter kan gi individuell veiledning i øvelser som styrker muskulaturen rundt leddene, forbedrer stabilitet og koordinasjon. Manuell terapi kan også være nyttig for å lindre smerte og øke bevegelsesutslaget. Målet med fysioterapi er å stabilisere leddene, øke funksjonsevnen, redusere smerter og bedre mestringsevnen.

Ergoterapi

Ergoterapeuter kan vurdere behovet for ortopediske hjelpemidler som ortoser (støtteskiner) eller bandasjer for å gi støtte og stabilitet til hypermobile ledd. De kan også gi råd om tilrettelegging av arbeidsplassen og daglige aktiviteter for å redusere belastningen på leddene.

Kirurgi

Kirurgi er sjelden nødvendig ved hypermobilitet, men kan vurderes i tilfeller der konservative tiltak ikke gir tilstrekkelig effekt. Dette kan være aktuelt ved skader på leddbånd eller sener som følge av hypermobilitet, eller ved rupturtruende aneurismer hos pasienter med Ehlers-Danlos syndrom type 4.

Litteratur

[Miklovic T, 2023](#)

[Rilay B, 2020](#)

[Meester JAN, 2017](#)

[Corrado B, 2018](#)

[Rand-Henriksen et al. Tidsskr Nor Legeforen 2006; 126: 1903-7](#)

148.

EKSTRANODALT NK/T-CELLELYMFOM (ENKTCL-NT) AV NASAL TYPE / LETALT MIDTLINJEGRANULOM (REV 038)

Øyvind Palm

Letalt midtlinje-granulom, Nasalt NK/T celle lymfom (angio-centrisk lymfom). IgG4-relatert midtlinje destruktiv sykdom

Kjennetegn på letalt midtlinje-granulom

Destruktiv vekst av lymfom sentralt i nese/ansikt, oftest blant asiater.

Nesen angripes oftest og symptomene tilsvarer nekrotiserende granulomer.

Sykdommen må vurderes dersom "atypisk" lokalisert ANCA-vaskulitt ikke responderer på behandling.

Lignende IgG4-relatert (biopsi) tilstand forekommer.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

Definisjon

Ekstranodalt nasalt NK/T-celle~~lymfom~~ (ENKTCL-NT) er en sjelden, ondartet sykdom som angriper nese, neseskillevegg, bihuler og gane. Sykdommen er hyppigst forekommende hos voksne av asiatisk opprinnelse.

Tidligere ble tilstanden kalt letalt midtlinjegrnulom på grunn av dens alvorlige prognose og karakteristiske lokalisasjon.

Revmatologens rolle ved mistanke om ENKTCL-NT er å utelukke [ANCA-vaskulitt](#) og henvise pasienten til øre-nese-hals (ØNH)-spesialist eller onkolog. [IgG4-relatert sykdom](#) kan også debutere med lignende kliniske symptomer, men har en bedre prognose ([Della-Torre E 2014](#)).

Historikk

Begrepet “lethal midline granuloma/letalt midtlinjegrnulom” ble først beskrevet i 1897 McBride. Sykdommen har senere vist seg å være en ondartet, Epstein-Barr-virus-assosiert lymfoproliferativ sykdom av NK/T-celletypen. Tidligere kunne tilstanden feilaktig bli diagnostisert som [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) med begrenset utbredelse i øvre luftveier. Siden 2017 har Verdens helseorganisasjon (WHO) klassifisert letalt midtlinjegrnulom som “ekstranodalt NK/T-cellelymfom av nasal type” (ENKTCL-NT).

Patogenese

ENKTCL-NT er en type [non-Hodgkins lymfom](#) som utgår fra NK/T-celler. Det er en antatt sammenheng med Epstein-Barr-virus (EBV), spesielt ved den nasale formen, som også er den vanligste. Makroskopisk fremstår lesjonene som nekrotiserende granulomer.

Epidemiologi

Sykdommen er sjelden og forekommer hyppigst hos personer av asiatisk og meksikansk opprinnelse. Menn i 40-årene er mest utsatt.

Symptomer

ENKTCL-NT gir kronisk, progredierende symptomer som tett nese og neseblødninger, med destruktiv vekst av tumorvev i nese, bihuler eller gane. Perforasjon og nekrose i neseskilleveggen er ofte et tidlig funn. Uspesifikke symptomer kan føre til forsinket diagnose og behandling. [Fever](#), nattesvette og [vekttap](#) (B-symptomer) kan forekomme ved samtidig benmargsaffeksjon (10–35%).

Diagnose

- **Klinisk** ved ØNH undersøkelse kan man påvise perforasjon og nekrose i neseskilleveggen i sykdommens tidlige stadium.
- **Laboratorieprøver** viser normal [ANCA](#) og [IgG4](#). Det finnes ikke spesifikke markører i blod. Urinstiks forventes å være normal.
- **Bildedagnostikk**. ENKTCL tar opp fluorodeoksyglukose (FDG), og [¹⁸FDG-PET/CT](#) vil ofte vise markerte funn. PET/CT og MR kan bidra til å kartlegge sykdomsutbredelsen.
- **Biopsi** er essensiell for diagnosen, men utbredt nekrose kan gjøre det nødvendig med flere biopsier for å få representativt vev. Markører for NK/T-celler og Epstein Barr virus forventes å slå ut i flowcy-

tometri av benmargsvæv. Histologisk undersøkelse viser utpreget angiogenese/invasjon, nekrose og positiv farging for CD2, CD56, cytoplasmatisk CD3 (men ikke overflate-CD3) og cytotoxiske markører.

Differensialdiagnoser

Tilstanden er sjelden og det er flere lignende diagnoser som må vurderes.

- [GPA / Wegeners granulomatose](#). Viktigste revmatologiske differensialdiagnose
- [IgG4 relatert sykdom](#) med affeksjon av nesen
- [Kokain-misbruk](#): Kan gi lignende symptomer.
- [Lymfom](#) (andre). Histologisk (vevsprøve) kan NK/T-celle-lymfom ligne noen andre typer lymfom.
- [Pyoderma gangrenosum](#)
- [Relapsing Polykondritt](#)
- [TAP 1-2 defekt](#): Manifestasjon oftest i barnealder, infeksjoner i ØNH-området og lunger, infiltrasjon i hud, særlig sentralt i ansiktet, BPI-ANCA +, [PR3/MPO-ANCA](#) negativ.

Behandling

ENKTCL-NT behandles av ØNH-leger og onkologer. Begrenset sykdom kan behandles med strålebehandling og cellegift, mens avansert sykdom kan krev [autolog benmargstransplantasjon](#) ([Allen PB, 2019](#)).

Prognose

Ubehandlet er letaliteten høy (opp mot 100%) for denne typen lymfom. Dødsårsaker inkluderer sepsis, perforasjon ved innvekst i blodårer og penetrasjon til hjernen med cerebral abscess ([Mallya V, 2013](#)).

Litteratur

- [Allen PB, 2019](#)
- [Della-Torre E, 2014 \(Midline IgG4 relatert sykdom\)](#)
- [Mallya V, 2013](#)

149.

ENCEFALITT, AUTOIMMUN HJERNEBETENNELSE (REV 195)

Øyvind Palm

[REV 195](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfall/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

Krampeanfall/epilepsi, koma, forhøyet intrakranielt trykk og truende tverrsnittslesjoner er omtalt i [kapitlet om nevrologiske manifestasjoner ved revmatiske sykdommer](#).

ICD-10: [G04.9 Encefalitt, uspesifisert](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

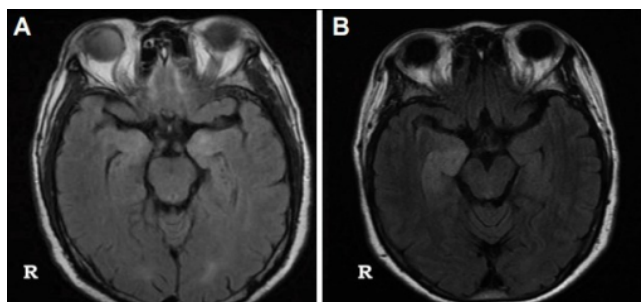
Definisjon

Autoimmun encefalitt er en gruppe non-infeksiøse inflammatoriske sykdommer der immunsystemet angriper hjernen. I noen tilfeller kan det være en underliggende [kreftsykdom](#), sjeldnere [autoimmune sykdommer](#) som [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller autoimmun [thyreoidea-sykdom](#) (Hashimotos encefalitt). Det finnes flere typer autoimmun encefalitt som kan skilles fra hverandre basert på relaterte antistoffer (se nedenfor), symptomer og spinalvæske ([Varley JA, 2023](#)).

Diagnosen og behandlingen av autoimmun encefalitt skal håndteres av en nevrolog, men en revmatolog kan involveres dersom sykdommen er relatert til revmatiske sykdommer.

Epidemiologi

Den vanligste formen for autoimmun encefalitt er anti-NMDAR encefalitt, med en årlig incidens på 1 per 1,5 millioner personer ([Dalmau J, 2019](#)).



Autoimmun encefalitt, MR av hjerne. Bilateralt (A) eller unilateralt medial temporalt med høyt signal på T2 (B). Illustrasjon: [Lee SK, J Epilepsy Res. 2016 Dec; 6\(2\): 45-52. CC BY-NC 3.0.](#)

Patogenese

Ved autoimmune encefalitt dannes det reaksjoner mot nevronale antigener, noe som fører til produksjon av antistoff ([van Coervorden- Hameete MH, 2014](#)).

Symptomer

Symptomene kan være akutte eller subakutte. Vanligvis utvikler sykdommen seg innen seks uker og progredierer over dager eller uker. De kliniske symptomene varierer og er avhengige av antistofftypen.

- **Psykiatriske symptomer:**
 - Dyskinesi
 - Endret oppførsel/personlighet
 - Kramper
- **Andre symptomer:**
 - Aggressivitet
 - Forvirrethet
 - Hallusinasjoner
 - Hodepine
 - Hukommelsessvikt ([Graus F, 2016](#)).
- **Autonome nervesystemet:** Noen kan få symptomer fra det autonome nervesystemet med ([Dutra LA, 2018](#)):
 - Hypertensjon
 - Hypoventilasjon
 - Svette
 - Tachykardi

Symptomene er delvis avhengige av hvilken type autoimmun encefalitt som foreligger:

Ulike typer autoimmun encefalitt:

Anti-N-methyl-D-aspartat reseptor (NMDAR) encefalitt er den vanligste formen, ofte hos barn eller unge kvinner ([Graus F, 2016](#)). Bakenforliggende malignitet påvises ofte, hvorav de fleste (94%) er ovariale teratomer. Herpes simpleks virus-1 encefalitt kan trigge anti-NMDAR encefalitt, slik at de fleste post-herpetisk autoimmune encefalitter er av denne typen. Prodromale symptomer med feber, hodepine, kvalme, oppkast, diare og influensa-lignende symptomer forekommer to uker før neurologiske symptomer.

Anti- α -amino-3-hydrokxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsyre reseptor (anti-AMPA) encefalitt debuterer typisk med kramper, redusert hukommelse og psykose ([Höftberger M, 2015](#)).

Anti-gamma-aminosmørsyre A reseptor (anti-GABA-AR) encefalitt ble beskrevet først i 2014. Raskt

progredierende encefalopati med tidlige personlighets- og kognitive forandringer, etterfulgt av refraktære kramper og multifokale lesjoner på MR ([Pertit-Predrol M, 2014](#)).

[Anti-gamma-aminosmørsyre B reseptor \(anti-GABA-BR\) encefalitt](#) medfører kognitive symptomer, alvorlige kramper eller status epilepticus ([Lancaster E, 2010](#)). Nær 50% kan være assosiert med små-cellet lungecancer ([Höftberger R, 2013](#)).

[Anti-LGI1 og anti-CASPR2 encefalitt](#) (tidligere beskrevet som [anti-VGKC](#)-assosiert encefalitt). Anti-LGI1 encefalitt omfatter limbisk encefalitt, hyponatremi kramper. Halvparten av pasientene utvikler facio-bracheal dystoniske kramper med korte unilaterale kontraksjoner i en arm over få sekunder flere ganger daglig, ofte tilsvarende i ansikt eller ben på samme side. To av tre har MR-forandringer i hjernens mediale temporallapp ([Lancaster E, 2011](#)).

[Glutaminsyredecarboksyase \(GAD\) encefalitt](#) katalyserer glutaminsyre til neurotransmitter GABA. Anti-GAD antistoff kan assosieres med andre autoimmune sykdommer, særlig insulinkrevende diabetes mellitus. Anti-GAD encefalitt medfører [stiff-person syndrom](#), cerebellær ataksi, epilepsi og limbisk encefalitt ([Vale TC, 2015](#)).

[Anti-Glycin reseptor \(anti-GlyR\) encefalitt](#) kan forårsake progressiv encefalomyelitt med rigiditet, myoklonus og [stiff-person syndrom](#) ([McKeon A, 2013](#)). Muligens har anti-GlyR antistoff også betydning for tilfeller av cerebellær ataksi og demyeliniserende sykdommer som opticus neuritt og multiple sklerose.

[Anti-Dipeptidyl peptidase-like protein 6 \(DPPX\) encefalitt](#) kjennetegnes ved neuropsykiatriske symptomer som agitasjon og forvirrethet, men også myoclonus, tremor, kramper og [stiff-person syndrom](#) ([Piepgras J, 2015](#)).

[Anti-IgLON5 encefalitt](#) har sannsynligvis en genetisk disposisjon (HLA-DQB1*0501 og HLA-DRB1*1001) og debuterer med unik non-REM- (rapid eye movement) og REM-søvn med obstruktiv søvnapne, stridor, episodisk sentral hypoventilasjon, halting, talevansker, svelgevansker og blikk-parese som ved klassisk tauopati (nevrodegenerativ sykdom) ([Sabater L, 2014](#)).

[Anti-Metabotrofisk glutamat reseptor 1 \(anti-mGluR1\) og anti-metabotrofisk glutamat reseptor 5 \(anti-mGluR5\) encefalitt](#) forbindes med henholdsvis subakutt cerebellær ataksi ([Lopez-Chiriboga AS, 2016](#)) og "Ophelia syndrom" som består av hukommelsestap og psykose i relasjon til Hodgkins lymfom ([Lancaster E, 2011](#)).

Undersøkelser

Anamnese; Inkluder detaljert sykehistorie, familieanamnese og komorbiditet, inkludert autoimmune sykdommer. Spør nøye om bruk av medikamenter som NSAIDs, immunglobuliner, monoklonale antistoffer, sulfonamider og penicillin, da disse kan forårsake aseptisk meningitt, en differensialdiagnose.

Klinisk neurologisk undersøkelse; Utfør en grundig neurologisk undersøkelse for å identifisere mulige neurologiske symptomer og funn.

Antistoff i blod (serum) og spinalvæske. I en stor del av tilfellene kan mer eller mindre typiske antistoff tester slå ut. Vær oppmerksom på at “falsk positive” resultater kan forekomme, og at lave titer-utslag må tolkes med forsiktighet. Antistoffene er rettet mot proteiner i sentralnervesystemet (CNS). Disse kan være membran reseptorer og ionekanal assosierte proteiner på overflaten til nevroner. Thyreoidea antistoff (anti-TPO) ved Hashimoto thyreoiditt og Hashimoto encefalitt (SREAT)

Bildedagnostikk: MR av hjerne og hjernestamme for å identifisere avvik. [PET/CT](#) av hjernen kan være nyttig i noen tilfeller.

Annet:

- EEG (elektroencefalografi) for å vurdere hjerneaktivitet
- Spinalvæske for å se etter inflammatoriske markører
- Nevropsykologisk test or å vurdere kognitive funksjoner
- Øyeundersøkelse for å utelukke okulære manifestasjoner
- Malignitet-utredning (lunger, ovarier, lymfesystem) for å utelukke underliggende kreftdiagnose

Diagnose

Diagnosen av autoimmun encefalitt kan ikke utelukkende baseres på antistofftester, da noen tilfeller er seronegative. Klinikeren må ta hensyn til sykehistorie, kliniske funn, laboratorieresultater og bildediagnostikk for å stille en korrekt diagnose. Det er viktig å utelukke andre mulige årsaker til symptomene, som [infeksjoner](#), [malignitet](#) og andre neurologiske lidelser. Følgende foreslåtte diagnostiske kriterier kan være nyttige:

Foreslåtte diagnostiske kriterier ([Dutra LA, 2018](#))

Autoimmune encefalitt

-Sannsynlig *autoimmune* encefalitt dersom all tre av følgende er oppfylt:

1. Subakutt debut (rask progresjon over mindre enn tre måneder) med redusert kort-tids hukommelse, påvirket mental status (redusert bevissthet, oppmerksomhet eller personlighetsforandring)
2. Minst en av følgende:
 1. Nye fokale CNS funn
 2. Kramper som ikke forklares av tidligere kjent sykdom
 3. CNS pleiocytose (spinalpunksjon)
 4. MR forenelig med encefalitt
3. Eksklusjon av andre åpenbare årsaker

-Auto-antistoff-negative mulig autoimmun encefalitt:

1. Subakutt debut (rask progresjon over mindre enn tre måneder) med redusert kort-tids hukommelse, påvirket mental status (redusert bevissthet, oppmerksomhet eller personlighetsforandring)
2. Eksklusjon av velkjente syndromer som typisk limbisk encefalitt, Bickerstaff, hjernestamme encefalitt, akutt disseminert encefalo-myelitt
3. Fravær av velkjente autoantistoff i serum og cerebrospinalvæsken om minst to av følgende
 1. MRI patologi forenelig med autoimmun encefalitt
 2. Cerebrospinalvæske med pleiocytose, oligoklonale bånd eller økt spinalvæske IgG indeks eller begge
 3. Hjernebiopsi med inflammatoriske infiltrater og eksklusjon av andre tilstander
4. Eksklusjon av andre åpenbare årsaker

Anti-NMDA reseptor encefalittSannsynlig diagnose krever alle tre av følgende kriterier

1. Mindre enn tre måneder med mist fire av de seks følgende punkter
 1. Unormal (psykiatrisk) oppførsel eller kognitiv dysfunksjon
 2. Tale-dysfunksjon (trykkende tale, verbal reduksjon, mutisme (stumhet))
 3. Kramper
 4. Bevegelsvansker, dyskinesi eller rigiditet / unormal fysisk holdning
 5. Redusert bevissthet
 6. Autonom dysfunksjon eller sentral hypoventilasjon
2. Minst en av følgende
 1. Unormalt EEG (fokal eller diffus langsom eller desorganisert aktivitet, epileptisk aktivitet eller ekstrem delta bølge aktivitet (langsomme delta bølger med intermitterende hurtig aktivitet))
 2. Spinalvæske med pleiocytose eller oligoklonale bånd
3. Eksklusjon av andre åpenbare årsaker

Diagnosen kan også stilles når de tre kliniske kriterier ovenfor er kombinert med systemisk teratom (ofte ovarialtumor)

Sikker anti-NMDA reseptor encefalitt foreligger når en eller flere av de seks kliniske hovedgruppene og IgG anti-GluN1 antistoff foreligger etter eksklusjon av andre åpenbare årsaker

Autoimmun limbisk encefalitt (alle fire punkter oppfylles):

1. Subakutt debut (rask progresjon over mindre enn tre måneder) med redusert kort-tids hukommelse, kramper eller psykiatriske symptomer forenelig med involvering av det limbiske system

2. Bilateral hjerne-patologi på MR T2 vektet FLAIR sekvens, begrenset til de mediale temporallapper
3. Minst en av følgende
 1. EEG med epileptogen eller langsom-bølge aktivitet som involverer temporallappene
 2. Spinalvæske med pleiocytose
4. Eksklusjon av andre åpenbare årsaker

Differensialdiagnoser

Det er mange differensialdiagnoser. Akutt disseminert encefalopati, nevromyelitis optica-sykdommer, CNS-vaskulitt, enten den er [primær \(PACNS\)](#) eller sekundær, [nevropsykiatrisk lupus \(SLE\)](#), angiocentrisk lymfom, Rasmussens encefalitt, og febril infeksjons-relatert epilepsi. Det er også viktig å utelukke infeksjoner som [HIV](#), syfilis, herpes virus-6-assosiert encefalitt hos immunosupprimerte pasienter, samt Creutzfeld-Jacob sykdom ([Granerød J, 2010](#)).

- [Bakterie infeksjon](#). [Listeria](#). Streptokokker. Syfilis (*treponema pallidum*). [Borrelia](#). [Tuberkulose](#),
- [CNS vaskulitt](#) (i hjernens blodårer)
- [Legemiddelindusert aseptisk meningitt](#) utløses hyppigst av NSAIDs, immunglobuliner, monoklonale antistoff og antibiotika (særlig sulfonamider og penicillin) ([Ågnes C, 2023](#)).
- [Multiple sklerose \(MS\)](#)
- [Skogflåttencefalitt](#) skyldes et flavovirus som overføres via skogflåttbitt. Infeksjonen er svært sjelden i Norge (tick-borne encephalitis), men vanligere i Sentral- og Øst-Europa. Inkubasjonstiden er dager-uker og immunosupprimerte personer kan være utsatt. Typisk to-fasisk forløp med initialt feber, hodepine og myalgi. Etter en afebril periode tilkommer høy feber og nevrologiske symptomer fra CNS ([Marvik Å, 2022](#)).
- [Soppinfeksjon](#) (ved svekket immunsystem på grunn av medikamenter eller [HIV](#)). *Cryptococcus-Aspergillus*
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\) med affeksjon av hjernen \(“cerebral lupus”\)](#)
- [Virus encefalitt](#). Herpes simpleks (HSV-2). Enterovirus. Varicella zoster. Tick-borne encephalitis (skogflåttencefalitt, se ovenfor), West Nile Virus. Epstein-Barr Virus (EBV).
- [Wernicke encefalitt](#): Alkoholisme. Redusert ernæringstilstand.
- [Andre](#): Intoksikasjon. [Lymfom](#). Karsinomatøs meningitt. [PACNS](#) (MR-angiografi og MR hjerne, biopsi).

Behandling

Behandling av autoimmun encefalitt retter seg mot å dempe immunsystemets overreaksjon og fjerne de skadelige antistoffene. Valg av behandlingsregime avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad og undertype. Vanlige medikamenter inkluderer:

- [Kortikosteroider](#). Prednisolon er et eksempel på et kortikosteroid som kan brukes for å dempe beten-

nelse i hjernen.

- [Intravenøs immunglobulin \(IVIg\)](#): IVIG inneholder antistoffer fra friske personer og kan bidra til å nøytralisere de skadelige antistoffene som er produsert av pasientens eget immunsystem.
- Rituksimab. Dette er et [biologisk](#), monoklonalt antistoff som retter seg mot B-celler, en type hvite blodceller som er involvert i produksjonen av antistoffer. Rituximab kan brukes i tilfeller der andre behandlinger ikke har hatt tilstrekkelig effekt.
- Cyclofosamid er en cellegift som kan brukes til å undertrykke immunsystemet i mer alvorlige tilfeller.
- I tillegg brukes [plasma utskifting/plasmaferese](#) ([Titulaer MJ, 2016](#)). I denne prosedyren fjernes plasma (den flytende delen av blodet) fra pasienten og erstattes med nytt plasma fra en donor. Dette kan bidra til å fjerne de skadelige antistoffene fra blodet.

Prognose

Prognosen for autoimmun encefalitt avhenger av flere faktorer, inkludert:

- [Tidlig diagnose og behandling](#): Jo raskere sykdommen blir diagnostisert og behandlet, desto bedre er prognosen.
- [Alvorlighetsgrad av sykdommen](#): Pasienter med mildere sykdomsforløp har generelt en bedre prognose enn de med mer alvorlig sykdom.
- [Tilstedeværelse av underliggende kreft](#): Pasienter med autoimmun encefalitt assosiert med underliggende kreft har ofte en dårligere prognose.

Generelt sett har pasienter med autoimmun encefalitt som får rask og riktig behandling en god sjanse for å bli friske. Imidlertid kan noen pasienter oppleve langvarige nevrologiske symptomer eller funksjonsnedsettelser ([Höftberger R, 2013](#)).

Litteratur

[Varley JA, 2023](#)

[Dutra LA, 2018](#)

[Kelley BP, 2017](#)

[Graus F, 2016](#)

[Lancaster E, 2016](#)

150.

EOSINOFILI (REV 064)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

ICD-10: [D72.1](#)

Revmatologer bør ha kunnskap om eosinofili fordi forhøyede nivåer av eosinofile granulocytter i blodet kan være et tegn på ulike revmatiske sykdommer, som for eksempel [eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#) og [eosinofil fasciitt](#). I tillegg er eosinofili vanlig ved komorbiditet som allergier, astma og parasittsykdommer.

Definisjon

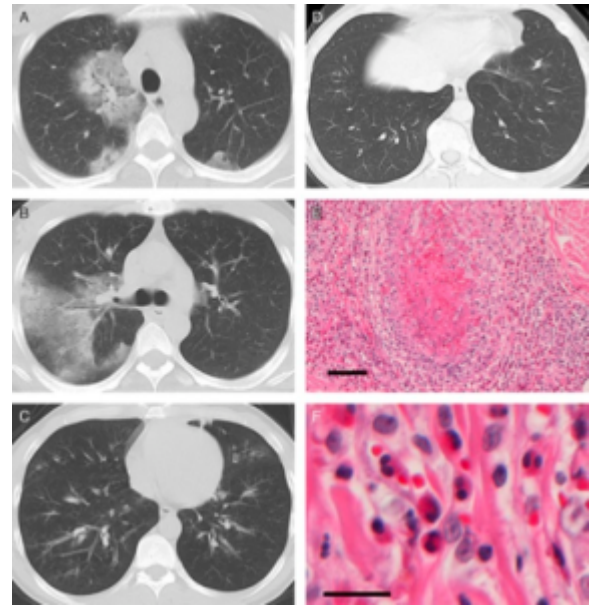
Med eosinofili menes for høyt antall eosinofile granulocytter (leukocytter) i blodbanen eller i vev. Eosinofile leukocytter produseres i benmargen. Halveringstiden i blodet er 3-8 timer. Andelen utgjør der vanligvis 1-5%. Eosinofili defineres ved at andelen eosinofile i blodet er over 3-5% ([Shomali W, 2017](#)). Vanlige årsaker til eosinofili er astma, høysnue, matallergi, medikamentallergi, insektbitt og parasittsykdommer. Eosinofili kan også ses ved flere revmatiske sykdommer for eksempel [EGPA/Churg- Strauss vaskulitt](#) og [eosinofil fasciitt](#) og flere andre sjeldne tilstander (vennligst se nedenfor).

Inndeling av for høyt antall eosinofile leukocytter (eosinofili)

- Mild eosinofili: 0,6-1,6%
- Moderat: 1,6-5,0%
- Alvorlig eosinofili >5.0%

Årsaker

- [Addison sykdom](#) (binyrebarksvikt)
- [Allergiske reaksjoner](#). Astma, rhinitt, allergisk eller atopisk eksem, pemfigus, dermatitis herpetiformis
- [Bakterielle infeksjoner](#). Lymfocytær-eosinofili i rekonvalesens etter infeksjon. Lepra.
- [Cystisk fibrose](#)
- [DRESS syndrom](#) (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
- [EGPA/Churg- Strauss vaskulitt](#).
- [Endokarditt](#) (Löfler eosinofil fibroblastisk endokarditt) ([Murbarik A, 2021](#))
- [Eosinofil fasciitt](#)
- [Eosinofil gastroenteritt](#)
- [Eosinofili-myalgi syndrom](#) (kostholdstilskudd med L-tryptofan)
- [Eosinofil myokarditt](#). Sjelden, men ses ved systemisk eosinofili, som ved klonal hypereosinofili, kronisk eosinofil leukemi, parasitt-sykdommer og idiopatisk hypereosinofilt syndrom.
- [Eosinofil pneumoni](#). Kan være reaksjon på medikamenter, inklusive [NSAIDs](#).
- [Eosinofil øsofagitt](#). Allergisk reaksjon på kost/drikke
- [Histiocytose \(Langerhans\)](#)
- Hodgkins lymfom
- [Hypereosinofilt syndrom](#) (klonal form)
 - Ingen parasitter, allergi eller annen utløsende, kjent årsak
 - Symptomer på organ-dysfunksjon: Tørrhoste og infiltrater i lungene, øyne: retina-embolier. Hjerne- og nerveaffeksjon
 - Menn/kvinner: 9/1
 - Kromosomanalyser (PDGFRA mutasjon)
 - Litteratur: [Roufosse R, 2009](#)
- [Hyperimmunglobulin E syndrom \(Job syndrom\)](#)
 - [Immunsvikt](#). Høy IgE, residiverende [infeksjoner](#), hud-abscesser (kalde), dermatitt (kløende). Fra barnealder. Pneumoni, sinusitt, frakturer. Eosinofili 40-50%
 - Diagnose: Typisk ansiktsskjelett, hud-symptomer, infeksjoner, høy IgE
- [Hypersensitivitets-vaskulitt](#) (kutan småkarsvaskulitt)
- [Immundefekter, primære](#) (barn)
 - Wiskott-Aldrich
 - DiGeorge



EGPA ved CT og biopsi fra lunger. Initial diagnose var eosinofil pneumoni. Illustrasjon: [Umeda A, Yamane T, Takeuchi J, Imai Y, Suzuki K, Yumura W – Respirology case reports \(2014\)](#)

- Nezelof
- Insektbitt
- [Juvenil arteritis temporalis](#)
- [Kawasaki sykdom](#)
- [Kimura sykdom](#)
- [KOLS](#)
- [Kolesterol emboli](#) (forbigående)
- [Kreft](#). Hodgkins lymfom, enkelte non-Hodgkins lymfom. Myeloproliferative sykdommer (leukemier: ALL, CML, eosinofil leukemi, generaliserte karsinomer.
- [Leukemi](#): Akutt myelogen
- [Løfflers endokarditt](#) (restriktiv kardiomyopati)
- [Mastocytose](#), systemisk (urticaria pigmentosa)
- Medikamenter (allergisk reaksjon: ofte penicillin, sulfa, tetrasykliner, kodein, NSAIDs, Phenytoin, carbamazepin)
- [Myelom](#). IgE myelom
- [Mykoser](#). Aspergillose (mykose)
- [Nyresykdom, interstitiell](#)
- [Parasitt-sykdommer](#). Askarider, schistosoma, echinokokker, strongyloides, ancylostoma, capillaria, toxocara, trichinier.
- [Virus](#). [HIV](#) (eosinofil follikulitt)

Utredning av eosinofili

WHO anbefaler første å utrede om sekundære årsaker til eosinofili foreligger. Neste steg er å vurdere om det foreligger en primær, klonal eosinofili i pasientens benmarg. Da er også blodprøver som måling av sirkulerende blaster, dysplastiske celler (leukemi, myelodysplastisk syndrom), monocytose (EBV), forhøyet serum B12 eller tryptase (mastocytose) nivå ([Shomali W, 2017](#)).

Anamnese: medikamenter, rusmidler, reise-anamnese, allergi, symptomer fra hud og andre organer.

Laboratorieprøver: Blodbilde med hemoglobin, trombocytter, leukocytter med differensial-tellinger, CRP, leverenzymmer, nyrefunksjon, kreatin kinase (CK) og troponin-T ved muskel-manifestasjon, tryptase ved tegn til [mastocytose](#), elektroforese, IgE og urin. Høy vitamin B12 og høy alkalisk fosfatase (ALP) i blodet kan indikere myeloproliferativ sykdom. Vurder indikasjon for [tumormarkører](#).

Immunologiske prøver: [ANCA](#), [ANA](#)

Bildedagnostikk. Røntgen- eller CT. undersøkelser av lunger. MR- eller [PET/CT-undersøkelser](#) ved mistanke om [malignitet](#).

Benmarg og biopsi fra andre organer. Ved mistanke om malignitet eller annen alvorlig, uavklart eosinofili.

Annet. Vurdere avføringsprøve på parasitter (egg, larver). Trikinose påvises ved muskelbiopsi og antistoff. [Gastroenterologiske](#) symptomer undersøkes ved endoskopi og biopsier. [Bronkoskopi](#) ved uklare [lungeinfiltrater](#).

Behandling

Behandling av eosinofili avhenger av den underliggende årsaken. I noen tilfeller kan det være tilstrekkelig å unngå allergener eller parasitter. I andre tilfeller kan det være nødvendig med medisiner, for eksempel kortikosteroider. En kort kortikosteroid-*kur* forventes god effekt ved allergisk genese. Biologiske legemidler som hemmer IL-5, IL-13 og andre cytokiner brukes på spesielle indikasjoner ([Fulkerson PC 2013](#); [Nagase H, 2020](#)).

Behandlingsalternativer ved alvorlig eosinofili ([O'Sullivan, 2019](#))

Behandling	Virkningsmekanisme
Kortikosteroider	Reduserer eosinofile cells overlevelse og fjerner eosinofile fra vev
Imatinib	Hemmer tyrosin kinase aktivitet
Hydroksyurea	Cytotoksisk legemiddel, spesifikk virkningsmekanisme er ukjent
Interferon- α	Hemer utvikling av eosinofili og funksjonell respons

Litteratur

- [Nagase H, 2020](#) (anti-IL-5 behandling)
- [Shomali W, 2017](#) (WHO)
- [O'Sullivan JA, 2017](#)
- [Fulkerson PC 2013](#)
- [Mejia R, 2012](#) (utredning av eosinofili)
- [Akuthota P, 2012](#)

151.

ERYTHEMA NODOSUM, KNUTEROSEN (REV 080)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn ved erythema nodosum

En eller flere ømme rødlige knuter 2-5 cm i diameter på fremsiden av legger (98 %)

Erythema nodosum kan være assosiert med sarkoidose, yersinia-infeksjon, tuberkulose, inflammatorisk tarmsykdom, andre sykdommer eller idiopatisk (ingen relasjon).

[REV.080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

[Hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer](#) og [psoriasis](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: [L52](#)

Erythema nodosum er en hudsykdom med potensielle revmatologiske implikasjoner. Revmatologers kunnskap om EN kan være viktig for å sikre nøyaktig diagnose, riktig behandling og optimal håndtering av komplikasjoner.

Definisjon

Erythema nodosum er akutt nodulær, septal [pannikulitt](#) med nekroser i fettvev. Tilstanden klassifiseres som en akutt eller tilbakevendende hypersensitivitetsreaksjon på ulike antigener, og kjennetegnes av betente, ømme, røde knuter under huden, ofte på forsiden av leggene. EN kan oppstå ved flere ulike sykdommer:

I revmatologi ses erythema nodosum (EN) oftest ved:

- [Løfgrens syndrom/sarkoidose](#)
- [Crohns sykdom](#)
- [Ulcerøs kolitt](#) (relatert [spondyloartritt](#))
- *Yersinia enterocolitica*-infeksjon (med [reaktiv artritt](#))



Andre mulig bakenforliggende tilstander er [tuberkulose](#) og andre mykobakterier, streptokokkinfeksjon, medikament-reaksjon og oftest Idiopatisk (ca. 50%) (vennligst se mer nedenfor) ([Perez-Garza DM, 2021](#)).

Erythema nodosum ved [sarkoidose](#). 41 år gammel kvinne i god allmenntilstand, men med bilaterale forstørrede hilus-glandler i lunger. Illustrasjon: [Diernaes JE, Bygum A, Poulsen PL – Dermato-endocrinology \(2016\). CC BY-NC 3.0](#).

Historikk

Erythema nodosum ble først beskrevet av den britiske legen Robert Williams i 1798. Han observerte de karakteristiske røde, ømme knutene på pasientenes legger og bemerket at de ofte oppsto i forbindelse med feber og andre systemiske symptomer. I løpet av 1800-tallet ble det gjort flere observasjoner som koblet EN til ulike underliggende årsaker, inkludert infeksjoner som streptokokker og tuberkulose. I 1866 beskrev den engelske legen Jonathan Hutchinson en sammenheng mellom EN og sarkoidose. I 1937 beskrev den svenske legen Sven Löfgren en spesifikk type sarkoidose som ofte presenterte seg med EN, feber og leddbetennelse (Løfgrens syndrom).

Epidemiologi

Erythema nodosum finnes over hele verden, men med geografiske forskjeller. Kvinner angripes tre-seks ganger oftere enn menn. Personer i alle aldre kan rammes, men den er vanligst mellom 25 og 40 års alder.

Symptomer og sykdomsforløp

EN starter ofte med et prodromalt stadium med feber, ledd- og noen ganger magesmerter over 3-6 dager. Deretter utvikler de erythematøse, ømme knutene seg i løpet av 1-10 dager. Knutene er vanligvis lokalisert på leggene (98 %), men kan også forekomme på knær, lår og underarmer. De er typisk 1-4 cm i diameter, med en viss symmetrisk fordeling. Knuter på underekstremitetene kan forårsake økt smerte når man står, og reaktive ødemer ved anklene er vanlig. Hilus-[lymfeknuter](#) i lungene kan være hovne, selv om [sarkoidose](#) ikke foreligger.

Hver lesjon tilheles spontant etter ca. 10 dager. De går fra å være lyse røde til mørkere og gulaktige før de gradvis forsvinner uten å etterlate arr ([Hafsi W, 2022](#)).

Sykdomsårsaker

EN kan være forårsaket av en rekke tilstander, inkludert:

- Infeksjoner: Chlamydia psittaci et pneumonie. Coccidio. Yersinia enterocolitica. Yersinia pseudotuberculosis, Tularemi, Tbc, Streptokokker, Salmonella, Histoplasmosis, Giardia lamblia, Rickettsioser (ofte også artritt) som Orientia tsutsugamushi og R. conori
- Inflammatoriske: [Mb. Crohn](#), [ulcerøs kolitt](#), [sarkoidose](#), tbc, [Mb. Behçets](#). [Familiær middelhavsfeber](#) (ev. også med erysipelas-liknende lesjoner)
- Medikamenter: sulfa, acetylsalicylsyre, fenacetin, orale kontraseptiva
- [Neoplasmer](#)
- [Graviditet](#)
- Idiopatisk (ukjent årsak): ca. 36 % av tilfellene

Undersøkelser

Anamnesen bør omfatte mulig infeksjonseksponeering for blant annet [tuberkulose](#). [Feber](#) ([familiær middelhavsfeber](#)), blodig diare, abdominal smerte ([IBD](#), infeksjon), dyspne, hoste ([sarkoidose](#)), samt [svangerskap](#) etterspørres.

Klinisk undersøkelse bør være systematisk med oppmerksomhet for relaterte funn.

Laboratorieundersøkelser bør omfatte celledtelling, CRP, IGRA-test (tuberkulose). En kan vurdere dyrkning fra hals og Strep-test (streptokokker) ved halssmerter, samt virusserologi og avføringsprøver ved mage-tarmsymptomer.

Bildedagnostikk med Rtg eller CT thoraks for å vurdere tegn til sarkoidose

Biopsi fra knute er sjelden nødvendig, men tas i tvilstilfeller.

Differensialdiagnoser

- [Infeksjoner](#) i huden, inklusiv erysipelas lar seg vanligvis skille klinisk fra erythema nodosum.
- Vaskulære [systemsykdommer](#) som [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) preges av vanligvis av høy systemisk [inflammasjon](#) og multiple organ-manifestasjoner.
- Andre former for [pannikulitt](#) har vanligvis andre lokalisasjoner og kjennetegn.
- Fistler ved [Crohns sykdom](#) og ulike abscesser har annen lokalisering og utvikler seg annerledes.

Behandling

Behandlingen av EN er hovedsakelig symptomatisk og rettet mot den underliggende årsaken.

Non-medikamentelt. Det er en fordel med hvile mens sykdommen er aktiv. Kjølige kompresser kan brukes for å redusere hevelse og ubehag. Noen har nytte av venekompresjon (kompresjonsstrømper) når de skal stå eller gå med symptomer fra underekstremiteter. Oftest går symptomene over av seg selv i løpet av noen uker.

Analgetika som paracetamol tas ved behov. **NSAIDs** eller kolkisin (1-2 mg/dag) kan forskrives inntil bedring inntreffer, men ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD) bør en være spesielt forsiktig med disse, fordi sykdommen kan forverres.

Kortikosteroider som prednisolon brukes vanligvis ikke og er reservert for spesielt alvorlige tilfeller. Behandling av den bakenforliggende tilstand er alltid aktuelt ([Hafsi W, 2022](#); [Leung AKC, 2018](#)).

Andre. Kolkisin, dapson, hydroksyklorokin og TNF-hemmere er brukt behandlingsresistente tilfeller ([Perez-Garza DM, 2021](#)).

Prognose

Prognosen ved EN er generelt god. I de fleste tilfeller går hudforandringene tilbake av seg selv i løpet av 3-6 uker, uten å etterlate arr. Imidlertid kan leddsmerter og andre symptomer vedvare i flere måneder.

Tilbakefall av EN kan forekomme, spesielt hos personer med underliggende kroniske sykdommer som sarkoidose eller inflammatorisk tarmsykdom. Risikoen for tilbakefall er høyest det første året etter den første episoden ([Perez-Garza DM, 2021](#)).

Litteratur

[Hafsi W, 2022](#)

[Perez-Garza DM, 2021](#)

[Blake T, 2014](#)

[Schwartz, R.A, 2007](#)

152.

ERYTHROMELALGI (REV 080, REV 196)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på erythromelalgi

Triade med rødhet, varme og brennende smerte i ekstremiteter.

Episodiske anfall med vasodilatasjon på føttene, sjeldnere hender.

Pasientene føler sterkt behov for å sette føttene i kalt vann.

[REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

[REV 196](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne gjenkjenne nevrologiske tilstander med leddsymptomer, og henvise til relevant spesialist.

[Hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis, erythema nodosum](#) og [nevrologiske tilstander](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: I73.8

Definisjon

Erythromelalgi er en sjelden, nevropatisk sykdom som kjennetegnes av episoder med rødhet (erthytem), varme og brennende smerter, hovedsakelig i føtter og/eller hender. Nomenklaturen “erythromelalgi” beskriver symptomene: erythros (rød), melos (ekstremiteter), algos (smerte).

Sykdommen skyldes forandringer i de små nervefibrene som påvirker sirkulasjonen i små blodårer via ionekanaler. Årsakene er flere. Det finnes to hovedtyper:

Primær erytromelalgi: Forårsaket av en genmutasjon, vanligvis i *SCN9A*, *SCN10A* eller *SCN11A*-genene, som koder for natriumkanaler i nervecellene. ([Bennett DLH, Lancet Neurol, 2014](#)).

Sekundær erytromelalgi: Assosiert med en underliggende sykdom, som myeloproliferative tilstander ([essensiell trombocytose, polycytæmia vera og myelofibroose](#)), infeksjoner ([HIV](#)), autoimmune sykdommer ([SLE, revmatoid artritt](#)), [diabetes](#), [tumorer](#) (astrocytomer, koloncancer, brystkreft), [urinsyregikt](#) eller medikamenter ([Mann N, 2019](#)).

Historie

Tilstanden ble først beskrevet i 1878 av [Silas Weir Mitchell](#) og ble opprinnelig kalt “Mitchell Disease.” I 1938 foreslo Smith og Allen navnet erythermalgia for å fremheve den karakteristiske brennende smerten. I 1990 introduserte Drenth og Michiels navnet “erythromelalgi” ([Lerox MB, 2018](#)).

Epidemiologi

Primær erythromelalgi debuterer vanligvis innen 20-30 årsalderen, mens sekundær erythromelalgi ses oftest rundt 50 årsalderen. Sykdommen er svært sjelden hos barn. Den estimerte [insidensen](#) varierer mellom 0,25 og 2 per 100.000 personer årlig. En populasjonsbasert [kohortestudie](#) fra Minnesota i USA fant 33 tilfeller som tilsvarer en årlig [insidens](#) på 1,3 per 100.000. Primær form var vanligst med 2,0 per 100.000 nye/år, mens årlig insidens ved sekundær erythromelalgi var 0,2/100.000 ([Reed KB, 2008](#)). Kvinner ser ut til å være noe mer utsatt enn menn.

Symptomer

Det typiske symptombildet ved erytromelalgi er en triade som opptrer episodisk:

- Erythem



Erythromelalgi. Erythem fra midt på leggene. Dette er arvelig tilfelle med defekt på *SCN9A* genet. Illustrasjon: [Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL – Practical neurology \(2014\). CC BY 4.0](#)

- Varme
- Brennende smerte i ekstremiteter

Føttene er affisert i 90% av tilfellene, hender og føtter i 25%, og 2-3% har også symptomer fra hode, hals eller kjønnsorganer. Symptomene er vanligvis bilaterale, men kan være noe asymmetriske.

Anfallene starter ofte med kløe som utvikler seg til brennende smerte, som kan beskrives som å gå på glødende kull eller bli stukket av nåler. Huden i det affiserte området blir rød og varm, og lett hevelse kan forekomme. Overfølsomhet utløser sterke smerter, selv ved lett berøring

Symptomene kan utløses av fysisk aktivitet, varmt klima, oppreist stilling og trange sko. Forverring om natten er vanlig, muligens på grunn av høyere hudtemperatur. Nedkjøling i kaldt vann eller med ispakninger, samt elevasjon av ekstremitetene, lindrer ofte smertene. Direkte kontakt med is på huden kan imidlertid forårsake hudskader og bør unngås. Varigheten av episodene varierer fra minutter til dager ([Kurzrock, R, 1991](#)).

Undersøkelser

Anamnesen er diagnostisk viktig. Man etterspør klassiske symptomer, tilfeller i nær slekt og tegn på bakenforliggende sykdom.

Klinisk undersøkelse. Den kliniske undersøkelsen kan være normal mellom anfallene. Under et anfall vil legen typisk observere:

- Økt varme i huden og erythem på grunn av vasodilatasjon.
- Lette ødemer
- Akrocyanose med blålig misfarging i affisert ekstremitet kan forekomme.
- Distale ulcerasjoner kan forekomme i kroniske tilfeller.

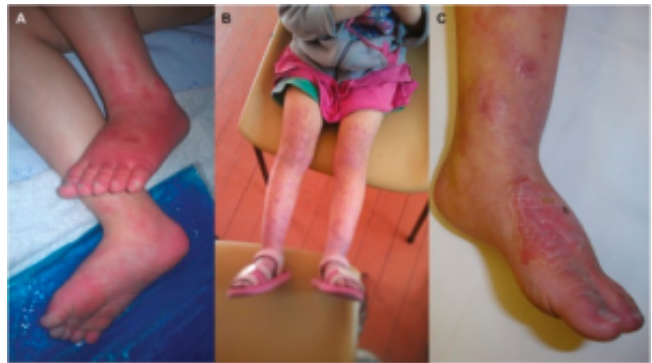
Ved undersøkelsen er det viktig å vurdere ev. tegn til bakenforliggende sykdom (sekundær erythromelalgi), slik som [splenomegali](#), [lymfadenopati](#) og eksantem ved [blodsykdommer](#) eller [systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Jha SK, 2023](#)).

Laboratorieprøver. Blodprøver kan være nyttige for å utelukke andre tilstander og for å vurdere om det foreligger en sekundær årsak til erytromelalgi. Ved primær erytromelalgi er blodprøvene vanligvis normale. Følgende prøver kan være aktuelle:

Celletellinger med differensialtelling av leukocytter gjøres med tanke på [hematologisk sykdom](#). Serologiske tester kan omfatte [ANA](#), [revmatoid faktor \(RF\)](#), [anti-CCP](#) og [HIV](#)-test. Urinsyre måles ved mistanke om [urinsyregikt](#).

Nevrografi og tynnfiber nevrografi er undersøkelser som kan påvise nerveskade, noe som er typisk ved erytromelalgi. Disse undersøkelsene utføres av en nevrolog.

Biopsi. I noen tilfeller kan det være aktuelt å ta en hudbiopsi for å utelukke andre hudsykdommer. Ved erytromelalgi viser biopsien vanligvis uspesifikke forandringer, men kan være nyttig for å utelukke andre diagnoser.



Erythromelalgi. Anfall (a), livedo retikularis mellom anfall (b), Hudskade etter kaldt vann og kløe (c). Illustrasjon: [Michelle A. Farrar, CC BY-NC-ND 4.0](#)

Differensialdiagnoser

- Akrocyanose
- [Borrelia-infeksjon](#) (atrofisk dermatitt)
- Cellulitt
- [Fabrys sykdom](#)
- Frostskaade
- [Urinsyregikt](#)
- Lipodermasklerose
- [Perifer arteriell sykdom \(iskemi\)](#)
- [Perifer nevropati](#)
- [Polynevropati](#)
- [Raynauds fenomen](#)
- [Refleks dystrofi / algodystrofi/CRPS](#)
- Restless legs syndrom (urolige ben)
- [Vaskulitt](#)

Behandling

Behandlingen av erythromelalgi er en utfordrende, og det finnes ingen enkel kur for tilstanden.

Ikke-medikamentell behandling.

Pasientinformasjon er viktig for å hjelpe pasienten med å unngå situasjoner som kan utløse eller forverre symptomene. Dette kan innebære å:

- **Unngå varme:** Varmt vær, varme bad og fysisk aktivitet kan forverre symptomene.
- **Unngå langvarig stående eller sittende:** Å løfte de affiserte føttene eller hendene kan redusere blodgjennomstrømningen og dermed lindre smertene.
- **Unngå kraftig nedkjøling:** Selv om nedkjøling kan lindre smerter, bør man unngå direkte kontakt med is eller svært kaldt vann, da dette kan skade huden.

Medikamentell behandling

Smertelindring er en viktig del av behandlingen. Ulike smertestillende medikamenter kan forsøkes, avhengig av smertenes intensitet og pasientens individuelle behov.

- **Lokale midler:** Lidokain og andre lokalanestetika kan påføres huden for å lindre smerter ([Poteruca TJ, 2013](#); [Tham SW, 2018](#)).
- **Systemiske medikamenter:** En rekke medikamenter til systemisk bruk, inkludert gabapentinoider, trisykliske antidepressiva, serotonin-noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og opioider, har blitt forsøkt med varierende effekt ([Tham SW, 2018](#)).
- **Behandling av underliggende sykdom:** Pasienter med sekundær erytromelalgi kan oppleve bedring av symptomene ved effektiv behandling av den bakenforliggende sykdommen ([Mann N, 2019](#)).

Samarbeid med hudlege anbefales for å optimalisere behandlingen og håndtere eventuelle hudkomplikasjoner.

Prognose

Prognosen for erytromelalgi varierer avhengig av om tilstanden er primær eller sekundær.

- Sekundær erytromelalgi: God prognose hvis den underliggende sykdommen kan behandles effektivt.
- Primær erytromelalgi: Ofte et kronisk forløp med tilbakevendende smerteanfall. Det er viktig å unngå sekundære hudskader på grunn av overdreven nedkjøling. Kronisk smerte kan påvirke livskvaliteten og øke risikoen for depresjon, og det kan derfor være nødvendig med psykologisk støtte ([Jha SK, 2023](#)).

Litteratur

[Jha SK, 2023](#)

[Klein-Weigel PF, 2018](#)

[Tham SW, 2018](#)

[Tang Z, 2015](#) (primær erytromelalgi)

153.

FABRYS SYKDOM (REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Fabrys sykdom

Fabrys sykdom kan debutere med diverse uspesifikke symptomer som ofte begynner i tidlig barndom, men diagnostiseres noen ganger først blant voksne.

Uklare smerte i armer, ben og i mage/tarm

Unge voksne med CNS manifestasjon assosiert med myokardinfarkt og redusert nyrefunksjon

Genetisk sykdom med mangel på enzymet alfa-galaktosiderase (alfa-Gal A)

Gutter er sterkere angrepet enn kvinner

[Læringsmål REV 73](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Lysosomale lagringssykdommer er ellers omtalt i eget kapittel](#).

[Metabolske tilstander](#) og [hemokromatose](#) er omtalt i egne kapitler. Skjelettsykdommer er beskrevet i ulike kapitler, for eksempel under [skjelett-tumorer, osteonekrose og osteopetrose](#) eller [osteomyelitt](#).

ICD-10: [E75.2](#)

Definisjon

Fabrys sykdom er den vanligste arvelige [lysosomale lagringssykdommen](#).

Den karakteriseres ved mangel på enzymet alfa-galaktosidase A (α -Gal A). Dette fører til opphopning av globotriaosylceramid (Gb3) i kroppens celler, noe som forårsaker skade i ulike organer. Sykdommen er X-bundet recessiv, hvilket betyr at kvinner er bærere av sykdommen, mens menn oftest rammes. Symptomene er ofte diffuse og kan ligne på revmatiske sykdommer, derav kallenavnet «den store imitator» ([Bokhari SRA, 2023](#)).



Fabrys sykdom med angiokeratomer ved navle (venstre), og munnslimhinner (høyre). Illustrasjon: [Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ – BMC neurology \(2011\). CC BY 2.0](#)

Tilstanden håndteres av ulike spesialister som pediater, endokrinolog, hjerte- nyre- øye- og hud-leger. Revmatologens rolle er å skille tilstanden fra revmatologiske diagnoser.

Sykdomsårsak

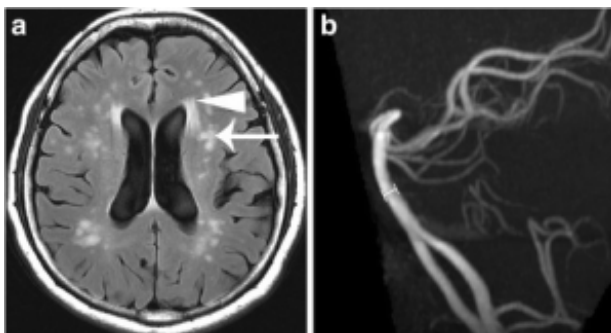
Fabrys sykdom skyldes genetisk [mutasjon](#) på X-kromosomet som fører til mangel på α -Gal A, noe som medfører akkumulering av glykosfingolipider (globotriaosylceramide, Gb3) i nerver, hud, nyrer, hjerte, hjerne, øyne og skjelett. Det er funnet hundrevis av mutasjoner i genet for α -Gal A som alle kan forårsake Fabry sykdom og er lokalisert på X-kromosomet ([Bokhari SRA, 2023](#)).

Forekomst

Fabrys sykdom forekommer i alle aldersgrupper og etnisiteter. Menn angripes (X-chromosomal recessiv arv). Den estimerte kliniske prevalensen varierer mellom studier fra 1/17.000 til 1/117.000. I Norge er det kjent rundt 100 tilfeller.

Symptomer

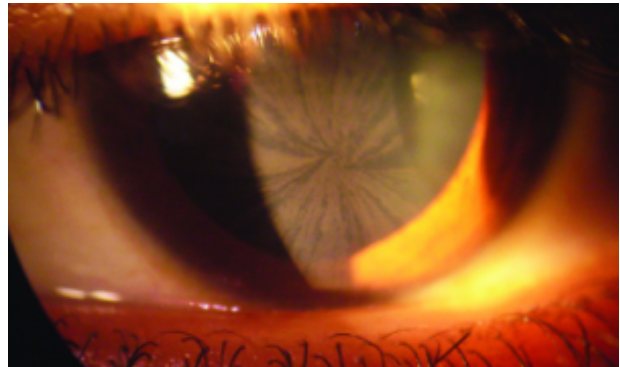
Fabrys sykdom kan gi et bredt spekter av symptomer som ofte starter i barndommen. Tidlige tegn inkluderer nevropatiske smerter i hender og føtter, gastrointestinale smerter, samt hudforandringer. Sykdommen kan også affisere en rekke andre organer ([Ortiz A, 2018](#)):



Fabrys sykdom. En middelaldrende kvinne med kardiomyopati som brått utviklet kraftsvikt og CNS-manifestasjoner. MR og angiografi viser iskemiske cerebrale skader. Illustrasjon: MR caput og angiografi: [H-J Lee, BMC Neurol, 2017. CC BY 4.0](#)

- **Abdominalt.** Smerter på grunn av mesenterial iskemi eller nevrogene smerter.
- **Hjerte:** Rytmeforstyrrelser. Hjerteklaffskader (aorta- og mitralklaffer)
- **Hud:** Angiokeratomer er små, ikke smertefulle kuler (papler/noduli), oftest på lår, magen (ved umbilicus) og over bekkenområdet. Teleangiektasier. Anhidrose (mangel på svette). Redusert spytt- og tåre produksjon: Differensialdiagnose [Sjögrens syndrom](#), [Sarkoidose](#), [Raynauds](#)-lignende hvite og

- kalde hender eller brennende smerter (som er utypisk for Raynauds fenomen).
- **Nevropati:** Begynner gjennomsnittlig ved 10 års alder: Brennende smerter, særlig i hender og føtter (tynnfibernevropati). Episoder med sterk smerte/smertekrise. [Tinnitus \(øresus\)](#). Svimmelhet. [Hjerneslag](#) i relativt ung alder. Differensialdiagnose: [DaDA2](#).
 - **Nyrer:** Protein i urinen (som kan skumme). Differensialdiagnose: Autoimmun nyrebetennelse ved blant annet [systemisk lupus \(SLE\)](#) og [JSLE](#), nyrecyster. Progredierende redusert nyrefunksjon.
 - **Luftveier/lunger:** Dyspne, stridor, tørrhoste, snorking.
 - **Skjelett: Osteoporose:** Differensialdiagnose: Andre årsaker til osteoporose blant barn. [Bennekroser](#)
 - **Øyne:** Cornea verticillata (Hornhinnene blir uklare): Kan være debutsymptom. Retinal vaskulopati, katarakt, sentral retinal arterie okklusjon (sjelden), redusert tåre sekresjon.
 - **Annet:** Redusert [hørsel](#), [Utmattelse \(Fatigue\)](#), abdominale smerter, vekttap.



Undersøkelsesfunn

Anamnese. Familieanamnese er aktuell på grunn av den X-kromosomale arveligheten. Redusert svette- og tåreproduksjon forekommer. Polydipsi og polyuri. En historie med alvorlig hjertemanifestasjoner, CNS-symptomer, svimmelhet, smertefulle pareser, abdominale kramper, diare, påvirket mikrosirkulasjon i huden og uklart syn og redusert hørsel.

Virvel-lignende cornea-forandringer (cornea verticillata) ved Fabrys sykdom hos et barn. Illustrasjon: [Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ – BMC neurology \(2011\). CC BY 2.0.](#)

Klinisk undersøkelse kan avdekke hypertoni med nedsatt nyrefunksjon, redusert tåreproduksjon (Schirmers test), kardiomyopati, rytmeforstyrrelser, smertefulle pareser i ekstremiteter, petekkier i huden, uklar linse og corneaforandringer i øyne. Angiokeratomer (mellom navle og lår), hyperhidrose, proteinuri, [hjerteraffeksjon](#), affeksjon av sentralnervesystemet, diare, evt. parestesier, [osteoporose](#), [osteonekrose](#) og [Raynaud-fenomener](#).

Laboratorieprøver kan omfatte elektrolytter og nyrefunksjonsprøver. Urin-sediment for fettlegemer. Spesifikk diagnose kan gjøres dersom det ved enzym analyse påvises for lav alpha-Gal A aktivitet i lymfocytter eller plasma.

Gen-analyser i EDTA blod er mulig, men ikke alltid konklusive. Kan sendes Avdeling for medisinsk genetik, OUS Ullevål.

Bilediagnostikk består av røntgen thoraks, CT, CT-angiografi, MR, MR-angiografi og M-spektroskopi.

Andre. [EKG](#) og ekkokardiografi for kartlegging av hjertemanifestasjoner som rytmeforstyrrelse og patologiske strukturelle forandringer.

Biopsi fra hud eller nyrer kan bidra til diagnosen. Depoter av glykolipider er typisk. Elektronmikroskopi av nyrevev viser concentriske lag med inklusjoner i form av “zebra legemer”.

Diagnosen

Diagnosen stilles basert på sykehistorie, kliniske funn og laboratorieundersøkelser. Måling av α -Gal A-aktivitet er avgjørende for å bekrefte diagnosen. Genetisk testing kan også være nyttig.

Differensialdiagnoser

På grunn av det brede spekteret av symptomer er det viktig å vurdere en rekke differensialdiagnoser ([Böttcher T, 2013](#); [Hiltz MJ, 2018](#)), inkludert:

- [DADA2 \(juvenil PAN\)](#)
- [Dermatomyositt hos barn \(JDM\)](#)
- [Erythromelalgi](#)
- [Fibromyalgi](#)
- Irritabel tarmsyndrom
- [Juvenil artritt \(JIA\)](#)
- [Hypertrofisk kardiopati](#) av andre årsaker
- Lakunære syndromer
 - [Cerebrale infarkter](#) lokalisert subcorticalt, mindre enn 15 mm i diameter.
 - Forårsaket av arterieokklusjon.
- Menieres sykdom
- [Multiple sklerose \(MS\)](#)
- [Nyresykdom](#) av andre årsaker
- [Nevropati](#) av andre årsaker
- [Revmatisk feber](#)
- [Sinusvenetrombose](#)
- [Slag](#)
- [Teleangiektasier](#) av andre årsaker

Behandling

Behandlingen av Fabrys sykdom kan omfatte tre aspekter: (a) enzym substitusjon for å kontrollere sykdomsprogresjon. (b) Supplerende smertebehandling med analgetika mot kronisk nevropati og akutte nociceptive smerter, inflammasjon eller en blanding av disse. (c) Modifisert / tilpasset livsstil ([Politai JM, 2016](#)).

Enzym-terapi (alfa-galaktosidase-A) kan stanse sykdomsutviklingen og delvis reversere symptomer. Genterapi er under utprøving ([Palaiodinou L, 2023](#)). Symptombehandling. Medikamenter mot smerte eller [kramper](#). Behandle nyresvikt. Pacemaker eller ICD (defibrillator) ved enkelte hjerterytmeforstyrrelser. Økt risiko for [slag](#) gjør at mange får profylakse med acetylsalisylsyre (ASA) eller annen antikoagulasjon.

Prognose

Dersom pasienten har hatt slag, foreligger risiko for flere slag i forløpet. Nyresvikt med transplantasjon kan bli nødvendig. Terminal [hjertesvikt](#) og [leversvikt](#) forårsaker prematur død hos noen. Kvinner som er heterozygote har en mye mildere sykdom sammenlignet med menn.

Litteratur

[Bokhari SRA, 2023](#)

[Palaiodinou L, 2023](#) (behandling)

[Mahmud HM, 2014](#)

[Chan B, SK, Therapy Lett 2018](#)

154.

FATIGUE, SYKELIG UTMATTELSE (REV 006, REV 023)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentative diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

ICD 10: [R54 \(Uvelhet og tretthet\)](#); [Z73 Utbrenthet](#)

Definisjon

Fatigue defineres som en sykelig utmattelse, en langvarig eller tilbakevendende tretthet som reduserer kapasiteten for mental og/eller fysisk aktivitet ([Krupp LB,1996](#)). Denne utmattelsen skiller seg fra normal tretthet eller søvnighet ved at symptomene vedvarer selv etter hvile.

Fatigue kan deles inn i undergrupper:

- **Generell fatigue:** En generell følelse av utmattelse.
- **Fysisk fatigue:** Utmattelse som hovedsakelig påvirker kroppen.
- **Mental fatigue:** Utmattelse som hovedsakelig påvirker evnen til å konsentrere seg og tenke klart.
- **Psykisk fatigue:** Utmattelse som påvirker den emosjonelle tilstanden.

I noen tilfeller kan fatigue være en del av:

- [Kronisk tretthets syndrom \(CFS, myalgisk encefalitt, ME\)](#): En tilstand preget av invalidiserende utmattelse kombinert med andre symptomer som har vart i minst 6 måneder (3 måneder hos barn) ([Lim WT, 2024](#)) når annen sykdom er ekskludert.
- [Fibromyalgi](#) som medfører daglige smerter i begge armer, ben og nakke eller rygg, samt en rekke ledsagende symptomer ([Beckers E, 2023](#)).

Epidemiologi

Kronisk fatigue observeres både hos ellers friske individer og ved en rekke sykdommer og tilstander. Forekomsten varierer avhengig av registreringsmetode og underliggende årsaker.

Insidens. I studier fra Storbritannia og fra USA er insidensen av fatigue (nye tilfeller/år) mellom 6.0% og 7.5% ([Lawrie SM, 1997](#); [Walker EA, 1993](#)).

Prevalens. I den voksne friske befolkningen er prevalensen (forekomsten på et gitt tidspunkt) funnet å være 14 %–25 %, avhengig av demografiske, psykologiske og sosiale faktorer ([Walker EA, 1993](#)). Kvinner rammes generelt oftere enn menn ([Risdale L, 1993](#)).

Assosierte tilstander.

- 8,5 %–34 % av tilfellene med fatigue har ingen påviselig medisinsk eller psykiatrisk forklaring ([Bates DW, 1993](#); [Nijrolder I, 2009](#)).
- Øvrige tilfeller kan være assosiert med
 - [Depresjoner](#),
 - [Panikkangst](#),
 - Somatisering
 - Overforbruk av legemidler (sovemedisin, beroligende, antidepressiva, første generasjon antihistaminer, betablokkere eller opioider)
 - Kroniske sykdommer, inkludert revmatiske tilstander eller [kreft](#) ([Manu P, 2007](#); [Okkes IM, 2002](#)).

Fatigue ved revmatiske sykdommer:

Prevalensen av fatigue ved revmatiske sykdommer varierer mellom 35 % og 80 % ([Overman CL, 2015](#)). Denne forekomsten er ulik mellom diagnosene, men ulike definisjoner og målemetoder bidrar også til forskjeller innen hver diagnose. Den høye samlede forekomsten har sammenheng med kronisk smerte som igjen kan være relatert til lav kapasitet for fysisk trening og dysfunksjon i det autonome nervesystemet. Slike smerter overlapper i stor grad med [fibromyalgi](#) som er et klinisk problem ved revmatiske sykdommer. Symptomer på fibromyalgi kan mistolkes som økt [inflammatorisk aktivitet](#) ved [autoimmune sykdommer](#) ([Haliloglu S, 2014](#)).

Forekomst av Fatigue ved noen revmatiske sykdommer ([Overman CL, 2015](#); [Nikolaus S, 2013](#)).

Sykdom	Fatigue-prevalens (definert ved vitalitet <35%)
Artrose	35%
Bekhterevs/ankyloserende spondylitt	45%
Fibromyalgi	82%
Psoriasisartritt	57%
Revmatoid artritt	41%
Systemisk lupus (SLE)	52%
Systemisk sklerose	48%

[Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#). Prevalensen av fatigue er 4-6% og korrelerer med smerte, sykdomsaktivitet og fysisk funksjonsnivå ([van Tubberger A, 2002](#)). Anti-inflammatoriske legemidler er effektive mot smerte, funksjonstap og bedrer pasientens egen vurdering av helsen, men de er dessverre ikke effektive mot fatigue ([Dernis-Labous E, 2003](#)). Fysisk aktivitet har imidlertid vist seg effektiv ([Durmus D, 2009](#)).

[Artrose](#): Selv om artrose ikke regnes som en systemisk revmatisk sykdom, er fatigue vanligere enn forventet i denne gruppen. Dette skyldes sannsynligvis smerte, redusert fysisk aktivitet og sosiale begrensninger ([Fawole HO, 2020](#)).

[Behcets sykdom](#) Fatigue synes å være assosiert med søvnforstyrrelser, restless legs syndrom, angst og vurdering av sykdomsaktivitet ([Alder NM, 2008](#); [Tascilat NF, 2012](#)).

[Revmatoid artritt \(RA\)](#). Fatigue er vanlig ved RA og assosieres med smerte, inflammasjon, funksjonsnedsettelse, nedstemthet, søvnvansker og sosiale begrensninger. Fatigue er påvist hos i overkant av 40% av pasientene ([Repping-Wust H, 2007](#)). Imidlertid har en ikke funnet sammenheng med alder, sykdomsvarighet og annen komorbiditet ([Staud R, 2012](#)). Studier tyder på at behandling med TNF-hemmere reduserer RA-relatert fatigue ([Strand V, 2005](#)).

[Sjøgrens syndrom](#). Fatigue er det vanligste symptomet ved Sjøgrens syndrom etter sicca/tørrethetssymptomer. Prevalensen er estimert til 65 %–70 % ([Segal B, 2008](#)). I en norsk studie korrelerte initiale sicca symptomer med høyere fatigue-nivå ([Haldorsen K, 2011](#)). To små dobbel-blindede randomiserte studier viste at rituksimab behandling var assosiert med bedring av fatigue ([Dass S, 2008](#); [Meijer JM, 2010](#)). Imidlertid har senere studier falt negativt ut. En studie basert på litteraturgjennom anbefaler ikke rituksimab, TNF-hemmer, anakinra, abatacept, belimumab, epratuzumab eller dehydroepiandrosteron (DHEA) mot fatigue ved Sjøgrens ([Vivino FB, 2016](#)).

[Systemisk lupus \(SLE\)](#). Fatigue er det vanligst symptomet ved SLE og forekommer hos 50-90% ([Schmeding A, 2013](#)). I en studie vurderte pasientene selv at fatigue var verre enn smerte, depresjon eller angst ([Jump RL, 2005](#)). Årsaken er multifaktoriell og inkluderer sykdomsaktivitet, angst, dårlig søvnkvalitet og lavt

fysisk funksjonsnivå ([Zonona-Nacach A, 2000](#)). Fatigue reduserer livskvaliteten, pasientenes daglige funksjon, konsentrasjon og arbeidskapasitet ([Schmedin A, 2013](#)).

[Systemisk sklerose](#). Fatigue er rapportert hos 48-89% av pasienter med systemisk sklerose ([Bassel M, 2011](#)) og er assosiert med redusert fysisk funksjon ([Yacoub YI, 2012](#)).

[Vaskulitt](#). Fatigue er et vanlig symptom ved vaskulitt, inkludert ved [granulomatose med polyangiitt \(GPA/Wegeners\)](#). Mekanismene er multifaktorielle og komplekse ([Hajj RA, 2011](#); [Greyson PC, 2013](#)). Det er vist at fatigue påvirker livskvaliteten også ved systemisk vaskulitt ([Basu N, 2010](#)).

Årsaker

Årsaken til fatigue er ikke fullstendig klarlagt, men er multifaktoriell og individuelt forskjellig. Både smerte, smerteintensitet og [inflammasjon](#) medvirker, men smerteintensitet ser ut til å være av større betydning enn systemisk inflammasjon. Funksjonshemming, søvnmangel, [depresjon](#), [angst](#) og psykososiale faktorer kan bidra ([Druce KL, 2019](#)).

Forskning tyder også på at immunstoffer som cytokinet interleukin-1 (IL-1) og nevrohormonet hypocretin i hjernevæsken er av betydning for fatigue, slik man har sett blant annet ved [Sjøgrens syndrom](#), men klinisk anvendelse av denne kunnskapen utestår ([Bårdsen K, 2019](#)).

Symptomer

Vennligst se under "Definisjon" øverste avsnittet på denne siden.

Undersøkelser

Anamnese: Spør pasienten om fatigue og hvordan det påvirker daglige aktiviteter. Vær oppmerksom på hvilke ord som brukes for å beskrive symptomene.

Klinisk. Vurder om det foreligger komorbiditet som [depresjon](#), [hypothyreose](#), [hyperparathyroidisme](#), [systemisk inflammasjon](#), [anemi](#) eller [diabetes](#). Gjennomgå medikamentlisten for å utelukke bivirkninger. Vurder redusert fysisk kapasitet, kronisk smerte, søvnmangel, [angst og depresjon](#).

Måling / Registrering av utmattelse ([Hewlett S, 2011](#))

- ["Fatigue Severity Score" \(FSS\) I](#), (Norsk versjon, Diakonhjemmet sykehus)
- Visual Analogue Scales (VAS)
- SF-36 (vitalitet subskala)

- Profile og fatigue (ProF)
- Multidimensional Fatigue Scale (MFI)
- Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F)
- Checklist Individual Strengths (CIS20R og CIS8R)
- Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ)

Tilstander med fatigue

- Allergisk rhinitt (allergi-utredning)
- [Anemi](#) (alvorlig anemi: Hb, haptoglobin, MCV, transferinreseptor, vitamin B12, folsyre)
- [Artrose](#)
- [Behcets sykdom](#)
- [Bekhterevs/ankyloserende spondylitt](#)
- [Bindevevssykdommer](#)
 - [Sjøgrens syndrom](#)
 - [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
 - [Systemisk sklerose](#)
- [Depresjon](#)
- [Ernæringsmangel](#)
- [Fabrys sykdom](#) (arvelig enzym mangel)
- [Fibromyalgi](#)
- [Hemokromatose](#) (tidlig symptom)
- [Hjerneslag](#) eller hjerneskade (senere i forløpet)
- [Hjertesvikt, kronisk](#) Pro-BNP)
- Hormonelt
 - [Hypotyreose \(TSH, f-T4\)](#)
 - [Hypertyreose \(TSH, f-T4\)](#)
 - [Diabetes mellitus](#)(blodsukker, HbA1c)
 - [Hypofyse svikt](#) (ACTH, FSH, LH, TSH, veksthormon, prolaktin)
 - [Hyperparathyreoidisme](#) (kalsium, PTH)
 - [Binyrebarksvikt](#) (Addisons sykdom; lavt kortisolnivå, høy ACTH, ikke målbart aldosteron-nivå og forhøyet plasma-renin konsentrasjon eller renin-aktivitet (PRA))
- [Hyperkalsemi](#) (kalsium, ionisert kalsium, PTH, 25OH-Vit D)
- Infeksjoner
 - [Endokarditt](#) (blodkulturer)
 - [Tbc](#) (IGRA-tester)
 - Mononukleose (EBV)(blodtest)
 - [Hepatitt](#) (Hepatitt Bog C tester)
 - Parasitt sykdom (eosinofile leukocytter, diverse)

- [HIV-infeksjon](#) (HIV-test, CD4 T-celler)
- [Cytomegalivirus](#) (CMV-PCR fra blod, urin og annet)
- KOLS (HRCT-undersøkelse av lunger)
- [Kreftsykdom](#)
- [Kronisk tretthets syndrom, CFS / ME, Chronic fatigue syndrom,](#)
- [Leversvikt](#) (Leverenzymmer, albumin)
- [Mastocytose](#)
- Medikamentavhengighet
- Medikamenter
 - Sovemedisin og beroligende medikamenter
 - Blodtrykksmedisin (betablokker)
 - Antidepressiva
- Narkolepsi
 - Nevrologisk tilstand med plutselige, korte søvnepisoder i løpet av dagen
 - Noe genetisk disposisjon (HLA-DQB1). Enkelte også utløst av vaksine (Pandemrix) mot svineinfluensa
- [Nyresvikt, kronisk](#) (kreatinin, GFR, urin)
- [Psoriasisartritt](#)
- Psykisk
 - [Depresjon](#)
 - [Angst](#)
 - Somatisering
- Refluks, [gastroøsofageal](#) (gastroskopi, røntgen øsofagus)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [Systemisk sklerose](#)
- [Søvnapné](#); Nattesøvn med unormale pustepauser medfører uttalt tretthet om dagen (ØNH, søvnlaboratorium). Barn kan utvikle hyperaktivitet
- [Vaskulitt](#)
- Ukjent årsak (eksklusjonsdiagnoser): Idiopatisk kronisk utmattelse

Behandling

Livsstil / tilpasning

- Hyppige pauser og avspenning i daglige aktiviteter
- Planlegge og prioritere aktiviteter
- Be om hjelp

- Dele oppgaver over flere dager relatert til energinivå
- Ta en dag fridag for å hente seg inn

Pasientinformasjon

- Støtte til å øke fysisk aktivitetsnivå og føre aktivitetsdagbok. Fysisk aktivitet har vist seg nyttig ([Naczenski LM, 2017](#)).
- Pasientundervisning:
 - Informere om forekomst (pasienten er ikke alene)
 - lære selvmestring av fatigue, smerte og søvnvansker.
 - Sette oppnåbare mål
 - Trene kommunikasjon
 - Kognitiv terapi og motivasjonstrening
 - Øve mestring på arbeidsplassen
 - Tilby psykososial støtte når det er mulig

Medikamenter

Behandling med medikamenter har lite eller ingen forventet virkning hos de fleste med fatigue. [Biologiske legemidler](#) kan ha en liten eller moderat bedring av fatigue, men resultatene er usikre ([Almeida, 2016](#)).

Også [DMARDs](#), [NSAIDs](#), trisykliske antidepressiva eller anti-epileptisk medikasjon kan virke via redusert [inflammasjon](#) og/eller smerte. [Kortikosteroider](#) i høye doser kan ha forbigående effekt, men bivirkninger overgår nytten på sikt.

Retningslinjer/anbefalinger

- [EULAR 2023 \(Dures E, 2023\)](#)

Litteratur

- [Beckers E, 2023](#)
- [Santos EJJ, 2023](#)
- [Dures E, 2020](#)
- [Druce KL, 2019](#)
- [Matura LA, 2018](#)
- [Sandici SC, 2015](#)
- [Overman CL, 2015](#)

155.

FEBER AV UKJENT ÅRSAK (REV 064)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål: REV 064. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

- [Differensialdiagnoser er også omtalt i egne kapitler.](#)

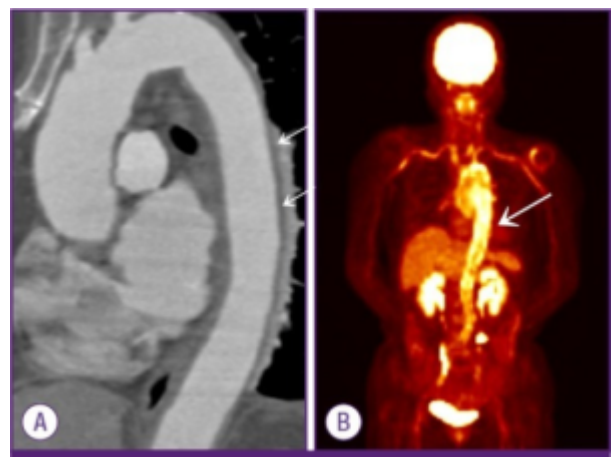
ICD-10: R 50

Feber av ukjent årsak er en diagnostisk utfordring som krever en systematisk og grundig tilnærming. En god anamnese, klinisk undersøkelse og målrettet utredning er avgjørende for å identifisere den underliggende årsaken og iverksette riktig behandling.

Definisjon

Feber defineres som en kroppstemperatur over 38,3 grader C. Det er viktig å være klar over at temperaturen målt aksillært er 0,6 °C lavere enn rektalt, oralt eller i øret. Fysiologisk temperaturstigning, altså feber som ikke skyldes sykdom, kan ses ved muskulært hardt arbeid og trening og ved muskelkramper.

Klassisk feber av ukjent årsak defineres som kroppstemperatur >38,3 grader i minst tre uker uten åpenbar årsak, til tross for utredning i over en uke ([Roth AR, 2003](#)). Feber av ukjent årsak har alltid en underliggende årsak, og utredning er nødvendig for å identifisere denne. Mulige årsaker inkluderer [infeksjon](#), [autoimmun sykdom](#) og en rekke andre tilstander (se nedenfor). Utredningen er ofte omfattende og resurskrevende ([Wright WF, 2020](#)).



PET/CT: Feber av ukjent årsak viste seg å skyldes [Takayasu arteritt](#) hos denne kvinnen. [Kim J, Oh MD – Infection & chemotherapy \(2015\). CC BY-NC 3.0](#)

Feber kan deles inn i ulike typer basert på forløpet:

- **Remitterende feber (febris undulans):** Feberer svinger i løpet av dagen, men går aldri helt ned til normal kroppstemperatur.
- **Intermitterende feber:** Feberer normaliseres minst én gang i løpet av døgnet.
- **Kontinuerlig feber:** Feberer holder seg konstant høy.

Historikk

Feber av ukjent årsak (fever of unknown origin, FUO) ble første gang beskrevet i 1961 av Petersdorf og Beesom ([Petersdorf RG, 1961](#)).

Den opprinnelige definisjonen omfattet feber over 38,3 grader Celsius i minimum tre uker uten diagnose, til tross for minst én ukes sykehusinnleggelse. Definisjonen har siden blitt modifisert i takt med utviklingen av nye analyse- og diagnostiske metoder, samt økningen i antall immunsupprimerte personer (HIV/AIDS, immunsuppressive medikamenter).

I 1991 reviderte Durack og Street definisjonen ved å dele tilfellene inn i fire subtyper: Klassisk FUO, noskomial FUO, neutropen FUO og HIV-relatert FUO ([Durack DT, 1991](#)).

Patogenese

Feber utløses av endogene pyrogener, spesielt [interleukinene](#) IL-1 og IL-6, men også $\text{TNF}\alpha$, IL-8 og interferon spiller en rolle.

Utredning av feber

Anamnese. En grundig sykehistorie er avgjørende for å begrense mulige årsaker og målrette utredningen. Innen revmatologi kan feber være et symptom på [systemisk bindevevssykdom](#), [autoinflammatorisk sykdom](#), [vaskulitt](#), [artritt](#), [juvenil artritt](#) og relaterte tilstander. Feber kan forutgå andre mer spesifikke symptomer som artritt, [pneumonitt](#) eller [nyre-manifestasjoner](#). I anamnesen er det viktig å spørre om smerter og stivhet i ledd og [muskler](#), [orale sår](#) og familieanamnese for [autoimmune sykdommer](#). Revmatisk sykdom er mindre sannsynlig hos pasienter som rapporterer feberkramper eller feberfrysninger.

Feberens forløp er også relevant; ved [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) er morgenfeber vanlig, mens [adult Stills sykdom](#) og [systemisk JIA](#) oftere har to febertopper i løpet av døgnet ([Cunha BA, 2015](#)).

Spesielle situasjoner

- **Daglige febertopper** med normal temperatur imellom ses ved [autoinflammatoriske sykdommer](#), [systemisk juvenil artritt](#) og [adult Stills sykdom](#). Ved høy feber og svært syk pasient med systemisk JIA, [SLE](#) eller adult Stills må en tenke på muligheten av et [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS\) / HLH](#). Ved malaria (*Plasmodium vivax*, *ovate*, *falciparum* og *malariae*) sees også episodevis feber.
- **Feber hos sykehusinnlagte pasienter (noskomial):** Langvarig feber (minst tre dager) av ukjent årsak hos pasient som har vært innlagt i minst 24 timer. Vanlige årsaker til noskomial feber er: Septisk tromboemboli, lungeemboli, infeksjon med *clostridium difficile* og medikament-indusert feber. Naso-gastrisk sonde og naso-trakeal tube kan medføre febril sinusitt.
- **Feber hos den immunsupprimerte pasient:** Neutropen feber påvises ved ellers uforklart feber over minst tre dager og neutrofile leukocytter på $\leq 500/\text{mm}^3$. I de fleste tilfeller er årsaken [opportunistisk bakteriell infeksjon](#). Disse responderer vanligvis på behandling med bredspektret antibiotika. Andre årsaker er sopp som candidiasis eller aspergillus. Sjeldnere ses herpes simpleks virus som kan gjenkjennes ved hudsymptomer.
- **HIV-infeksjon** ledsages ofte av feber over dager-uker. Differensialdiagnoser inkluderer andre infeksjoner som inkluderer mykobakterium avium-intracellulare kompleks, pneumocystis pneumoni og cytomegali-virus (CMV).

Anamnesen kan ved klinisk adekvat problemstilling etterspør følgende:

- [Artralgi/artritt](#)
- [Abdominale smerter](#)
- Alkoholinntak
- Diare
- Dyrekontakt
- [Dyspne](#)
- Dysuri
- Familie anamnese ([autoinflammatoriske](#)– eller [metabolske sykdommer](#))
- [Ernæring](#) og vekt utvikling
- Frostrier
- [Hodepine/ nevrologiske symptomer](#)
- Hobby-virksomheter
- [Hoste](#)
- [Kardiale rytmeforstyrrelser eller svikt-symptomer](#)
- Kirurgi, traume
- Kjæledyr
- Medikament-anamnese (og helsekost)
- [Myalgi](#)
- Nattesvette
- Operasjoner nylig
- Reise-anamnese

- Seksuell aktivitet
- Tannhelse
- Utenlandsopphold
- [Vaksiner](#), immunisering
- Yrkes-anamnese

Klinisk undersøkelse. Generelt vurderes [lymfeknutesvulst](#), [hepato-splenomegali](#) [hudforandringer](#), spesielt vaskulitt / [purpura](#) / [petekkier](#) / [urticaria](#), [hjerter](#) / [lunge](#) bilyder. Temperaturregistrering (x4/d). Ved revmatisk sykdom og feber er det viktig å lete målrettet etter patologiske forandringer som [orale ulcera](#) ([Behcets sykdom](#), [systemisk lupus /SLE](#)), fravær av perifer puls eller sideforskjell mellom høyre og venstre overarm ([Takayasu arteritt](#)), lymfadenopati (SLE, [RA](#), [sarkoidose](#)) og utslett (sarkoidose, SLE, [adult Stills sykdom](#)). [Knuter](#) epididymalt/testes og andre subkutane regioner kan tyde på [polyarteritis nodosa](#), SLE og sarkoidose, mens hepatomegali uten samtidig splenomegali er ikke typisk for revmatiske sykdommer ([Cunha BA, 2015](#)).

Blodprøver/serologi

Blodprøver: SR, CRP, Hb, trombocytter, Hvite, diff.-telling, eosinofile, leverenzymmer, elektroforese, kryoglobuliner, blodkulturer

Bakterie undersøkelse av urin/fæces/hals

Serologi: [HBV](#), [HCV](#), [HIV](#), Lues, [Borrelia](#), Parvovirus, Brucella, Rickettsia, Coxiella, Toksoplasmose. Klamydia

Virus: PCR: EBV, CMV, HBV, HCV, parvovirus B19, adenovirus

Malignitet-markører: PSA (prostata), CEA (kolon), AFP (lever), chromogranin-A (nevroendokrin), CA-125 (ovarial)

Auto-antistoff: [ANA](#), [anti-dsDNA](#), [anti-ENA](#), [ANCA](#), [a-CCP](#), [Thyreoidea](#)-antistoff (anti-TPO, TRAS)

Diverse: TB-IGRA test ([tuberkulose](#)), tryptase ([mastocytose](#)), ACE og IL2-reseptor ([sarkoidose](#))

Virus PCR

Annet: [Kateter](#) og annet inneliggende utstyr skiftes og dyrkes

Billeddiagnostikk:

CT-thoraks/abdomen/collum/bekken med kontrast (iv). MR cerebri, [PET/CT scan](#)

Annet

Ekkokardiografi

[Bronkoskopi med lavage \(BAL\)](#)

Biopsier til patolog og mikrobiolog

Benmargsundersøkelse

[Fevang B, Indremedisinen, 2/2014](#)

Sykdomsårsaker

Det er beskrevet over 200 tilstander som kan forårsake feber av ukjent årsak. Disse tilstandene kan deles inn i fire hovedgrupper [kreft](#), [infeksjoner](#), revmatisk/inflammatorisk og andre tilstander ([Cunha BA, 2015](#)). En grundig anamnese, samt målrettet og systematisk utredning er avgjørende for riktig diagnose og tilby spesifikk behandling.

Vanlige sykdomsårsaker basert på symptomer

- Feber og diare:
 - Bakterielle infeksjoner: Shigella, Salmonella, Campylobacter, Clostridium, Yersinia.
 - [Inflammatorisk tarmsykdom](#), spesielt Crohns sykdom.
- Feber og multiorgan affeksjon:
 - Infeksjoner: Cytomegali, [Borreliose](#), Brucellose, Leptospirose, [HIV](#), Histoplasmose, coccidiosis, malaria, Denguefeber.
 - [Autoimmune sykdommer](#)
 - [Immunsviktsykdommer](#).
- Feber og utslett: [Infeksjonssykdommer](#), [Sweets syndrom](#)
- Feber og lymfeknutesvulst:
 - Infeksjoner, [lymfom](#), [leukemier](#), [metastaser](#), [sarkoidose](#), [Kawasaki](#), [Castlemans sykdom](#), [Kikuchi](#), [Rosai-Dorfman](#), inflammatorisk pseudotumor.
- Feber og artritt: [Bakteriell artritt](#), [reaktiv artritt](#), hepatitt, [Whipples sykdom](#), [polymyalgia revmatika](#).

[Juvenil artritt](#), [Revmatisk feber](#), [adult Stills](#).

- Feber og splenomegali: [Infeksjoner](#), [neoplasi](#), malaria, [Stills sykdom](#), [Feltys syndrom](#), [SLE](#). [Juvenil artritt \(systemisk\)](#).

Det er viktig å merke seg at dette kun er et utvalg av mulige årsaker til feber av ukjent årsak, og at den endelige diagnosen vil avhenge av pasientens individuelle symptomer og funn ved undersøkelse.

Vennligst se også tabellen og den mer omfattende listen nedenfor:

Årsaker til feber av ukjent årsak (oversikt)	
Virus	Hepatitt, coxsachie, rubella, cytomegalo (CMV), Epstein Barr (EBV), echo, adeno, HIV
Bakterier	Tbc (særlig ekstrapulmonal), meningokokk, chlamydia pneumoni, mykoplasma, endokarditt, borreliose . Abscess i abdomen, pelvis eller dental. Endokarditt, osteomyelitt , sinusitt. Prostatitt. Divertikulitt
Parasitter/sopp	Malaria, candidiasis, aspergillus
Inflammatoriske systemsykdommer	RA , PAN, SLE , Adult Mb. Still , PMR / temporalis artritt (særlig blant pasienter over 65 års alder). non-kranial storkarsvaskulitt og Takayasu artritt . Juvenil artritt (systemisk type) . Inflammatorisk tarmsykdom (særlig Crohns) , reaktiv artritt . Revmatisk feber
Granulomatøse sykdommer	Sarkoidose , Crohns , granulomatøs hepatitt
Autoinflammatoriske febersyndromer	Familiær Middelhavsfeber (FMF), PFAFA, andre (barn)
Neoplastiske	Lymfom , leukemier . Malignitet : nyrecancer. metastaser, kolon-cancer, myelodysplastiske syndromer, pankreas-cancer, sarkomer.
Cerebrovaskulære	Tumorer, multiple sklerose (MS) .
Vaskulære	Tromboser , myokardinfarkt , postinfarkt syndrom.
Medikamenter	Drug fever / DRESS (azathioprin, anti-malariamidler, karbamazepin, sulfa-preparater, hydralazin, hydroklorothiazid, isoniazid, metyldopa, nifedipin, nitrofurantoin, penicillin, fenytoin, prokainamid)
Andre	Subakutt thyreoiditt , Sweets syndrom . Histiocytose . Mastocytose . Selvpåført feber (Münchhausen-syndrom).

[Roth AR, 2003](#)

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnosene er omfattende, men kan deles inn i fire kategorier basert på etiologi: infeksjoner, kreft, systemiske bindevevssykdommer og andre ([Brown A, 2023](#)).

[Infeksjoner](#) utgjør omtrent 1/3 av tilfellene med feber av ukjent årsak:

- Abscesser intraabdominalt, i bekken, nyre, og perirenalt
- Actinomykose (bakterie, smertefulle abscesser)
- Amøber (diare, vekttap. Oftest asymptomatisk)
- Bekken inflammatorisk sykdom (gynekologisk, klamydia eller gonokokker vanligst)
- Blastomykose (sopp, hud og lunger)
- Brucellose (bakterie via melk eller rått kjøtt, uvanlig i Norge)
- Campylobacter (bakterie, diare)
- Cat scratch sykdom (etterkattbitt, kløende blemmer/eksem og hovne lymfeknuter)
- Cytomegali virus (mononukleose, pneumoni)
- [Endocarditt Libman-sacks](#) (non-bakteriell ved [SLE](#), [antifosfolipid syndrom](#) eller malignitet)
- Epstein-Barr virus (mononukleose, lymfom, CNS)
- Giardiasis (parasitt, diare, abdominale smerter, vekttap)
- Hepatitt A-E (virus)
- Hjerne abscess (bakterier vanligst etter spredning fra bihuler, mastoid, penetrerende traumer eller hematogent)
- Cholangitt (bakterier, leverenzymmer, ikterus, smerter)
- Cholelithiasis (stase, cholecystitt, pankreatitt)
- Chagas sykdom (parasitt: trypanozomer via insektbitt, Sør-Amerika)
- Candidiasis (sopp, hud, slimhinner, systemisk)
- Dengue feber (virus via mygg, Asia, Afrika, Sør-Amerika. Eksem, ledd- og muskelsmerter: “break-bone fever”)
- [Diabetiske](#) ulcera
- Empyem i thoraks
- Empyem i galleblære
- [HIV](#). I HIV-populasjoner er 75% av tilfellene med feber av ukjent årsak forårsaket av andre mikrober
- Lever abscess
- Lunge abscess
- Leptospirose (bakterie, Asia, Afrika, Sør-Amerika. Weils sykdom. Ledd- og muskelsmerter, hodepine, ikterus og konjunktivitt)
- Leishmaniasis (parasitt via sandfluer, mest i Afrika. Kroniske sår, lever, anemi)
- Mykobakterier atypiske (lunger)
- Malaria (parasitt via mygg, fatigue, kvalme, oppkast, hodepine feber 10-14 dager etter eksposisjon. Afrika)
- Mykoplasma (bakterie, atypisk pneumoni, kuldeagglutinerer)
- Mucormycose (sopp, nese, bihulser, øyne, hjerne)
- Q feber (bakterie, ofte via dyr. Diffuse symptomer fra multiple organer på infeksjon over tid, inklusiv abdominale smerter, diare, muskel og leddsmerter)
- SARS COVID 19
- [Tuberkulose](#) extrapulmonalt (renal, CNS), tuberkulose (Tbc), miliær
- Toxoplasmose (parasitt via utilstrekkelig kokt mat. Særlig skadelig i svangerskap. [Myalgi](#), [hovne lym-](#)

[feknuter](#))

- Tyfoid/enterisk feber (Salmonella-bakterie, abdominale smerter, hodepine, eksem)

Revmatiske og andre inflammatoriske sykdommer utgjør også omtrent 1/3 av feber av ukjent årsak og kan skyldes:

- [Adult Stills sykdom](#)
- [ANCA vaskulitter](#)
- [Antifosfolipid syndrom \(APS\)](#)
- [Behcets sykdom](#)
- [Feltys syndrom](#)
- [Gaucher sykdom \(lysosomal lagringssykdom\)](#)
- [Kikuchi Fujimoto sykdom](#)
- [Kondrokalsinose / pyrofosfatarrtritt \(pseudogikt\)](#)
- Marshall syndrom (genetisk, øyne, ledd ledd. Ligner Sticklers syndrom)
- [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#)
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)
- [Reumatoid artritt \(RA\)](#)
- [Sarkoidose](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- [Takayasu arteritt](#)
- [Temporalis arteritt](#)
- [Vaskulitt i store kar \(non-kranial\)](#)
- [Urinsyregikt, polyartikulær](#)

[Kreft](#) utgjør opp til 18% av feber av ukjent årsak. De vanligste er:

- Akutt myeloid [leukemi](#)
- CNC metastaser
- Hepatom
- Kolon karsinom
- Lever metastaser
- [Lymfom](#)
- Nyre-karcsnom
- [Mastocytose, systemisk](#)
- [Myeloproliferative tilstander](#)
- Myksom atrialt
- [Multippelt myelom, myelomatose](#)
- Pankreas karsinom

Andre. De øvrige klassifisere under “andre”. Disse omfatter:

- [Crohns sykdom](#)
- [Dyp venetrombose](#)
- [Familiær Middelhavsfeber \(FMF\)](#)
- Hematomer
- Hypotalamisk dysfunksjon
- Hypertriglyceridemi (type V)
- [Lever cirrhose](#)
- [Lungeemboli](#)
- Medikament-indusert feber og [DRESS](#)
- Münchhausen syndrom (selvpåført)
- [Thyreoiditt, subakutt](#)

Litteratur

[Brown A, 2023](#)

[Wright WF, 2020](#)

[Mulder-Manders C, 2015](#)

[Fevang B, Indremedisineren, 2/2014](#)

[Roth AR, 2003](#)

156.

FIBROMATOSE, GARRODS PUTER/PADS, LEDDERHOSE SYKDOM, PEYRONIES SYKDOM, FIBROBLASTISK REVMATISME (REV 063, REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på fibromatose

Fibromatoser kjennetegnes av benign, oftest smertefri fibroblast-infiltrasjon i bløtvev.

Dupuytren's kontraktur, plantar fibromatose (Ledderhose sykdom), Garrods puter og Peyronies sykdom er fibromatoser

Læringsmål [REV 063](#) Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling

ICD-10: [M72.9](#)

Definisjon

[Forskjell på fibromatose og fibrose](#)

Fibromatose referer til en gruppe benigne bløtdelstumor som har proliferasjon av godt differensierte fibroblaster til felles. Fibromatose omfatter flere ulike sykdommer som kjennetegnes av benign fibroblastinfiltrasjon i bløtvev. De mest kjente er [Dupuytren's kontraktur](#), plantar fibromatose (Ledderhose sykdom), Garrods puter (over PIP-ledd) og penis fibromatose (Peyronies sykdom). Sykdommene antas å være relatert til økt sekresjon av vekstfaktorer, slik som IGF-1, FGF, PDGF og TGF- β , samt økt interleukin 1 alfa og beta ([Veith NT, 2013](#)).

Fibroblaster er immunologisk mer aktive forstadier til fibrocytter. De produserer bindevev i form av kollagenfibre, glykosaminoglykaner, retikulære og elastiske fibre.

Fibrose. Patogenesen ved fibromatose er delvis felles med fibrose. Imidlertid er fibrose ofte som følge av skade eller sykdom, inkludert [autoimmune sykdommer](#), infeksjoner, stråling, toksiner og kronisk inflammasjon. Fibrose kan føre til nedsatt organfunksjon, stivhet og smerter. Eksempler på fibrosesykdom er levercirrhose, lungefibrose, hjertefibrose og [systemisk sklerose](#) ([Rockey DC, 2015](#)). Nedenfor omtales tilstander med fibromatose nærmere.

[Dupuytren's kontraktur/palmar fibromatose \(i håndflater\)](#)

- [Vennligst seg eget kapittel](#)

Garrods puter (“pads” over PIP-ledd), “fiolinist-knuter”

Definisjon. Garrods puter er non-inflammatoriske, benigne fortykkede puter over fingres PIP, ledd, sjeldnere over DIP ledd og tærne.

Historikk. Beskrevet av Garrod AE i 1904 ([Garrod AE, 1904](#))

Forekomst. Hos barn og mange voksne er tilstanden idiopatisk (uten kjent årsak) og uten klinisk betydning. Tilstanden kan også være assosiert med gjentatt friksjon/trykk, uvaner som å suge eller tygge på fingre, eller visse yrker og aktiviteter som boksing og surfing. Garrods puter er en del av det autosomale dominante syndromet Bart-Pumphrey syndromet som også omfatter hørselstap, negleforandringer og fortykket hud i håndflater og fotsåler ([Gönül M, 2012](#)). Garrods puter koeksisterer ofte med [Dupuytren's kontraktur](#).

Symptomer. Langsamt voksende, smertefri fibrøs hevels, maksimalt 40mm i diameter.



Plantar fibromatose (Ledderhose Sykdom). Som ved Dupuytren's kontraktur (i hender), dannes knuter/fortykkelser på 1-2 cm typisk lokalisert medialt på foten. Illustrasjon: [Knobloch K, Vogt PM – BMC research notes \(2012\). CC BY 2.0.](#)

Utredning. Diagnosen stilles vanligvis klinisk. Bildediagnostikk med ultralyd eller MR kan gjøres for å avgrense tilstanden mot artritt eller andre differensialdiagnoser ([DiGiovanni I, 2021](#)).

Differensialdiagnoser: [Artritt](#), [urinsyre-tofi](#), synovial-cyster, vorter, xanthomer, neurofibromer, Bochards- og Heberdens knuter (ved [artrose](#)), revmaknuter (ved [revmatoid artritt](#)), retinerte fremmedlegemer og kjempecelletumorer i seneskjeder ([Sogliani D, 2021](#)).

Behandling. Legemidler, [kortikosteroidinjeksjoner](#) eller kirurgi er vanligvis ikke indisert.

Penile fibromatose (Peyronies sykdom)

Definisjon. Peyronies sykdom er en fibroserende tilstand som angriper penis og håndteres av urologer.

Årsaker. Peyronies sykdom kan være assosiert med [diabetes mellitus](#), [Dupuytren's kontraktur](#) og Ledderhose sykdom eller tidligere fysisk traumer ([Babu A, 2020](#)).

Symptomer. Penisdeformitet i form av skjevhet, redusert omkrets og lengde. Samleie kan hemmes av folding ([Patel DP, 2020](#)).

Epidemiologi. Forekomsten har trolig vært underrapportert, men en nyere studie fra USA estimerer prevalensen til 1–13%. De fleste er i 50-årene og eldre, men tilstanden forekommer også hos yngre ([DiBenedetti DB, 2011](#)).

Behandling. Ulike medikamentgrupper, traksjon og kirurgi er forsøkt, men tilstanden er fortsatt en behandlingsmessig utfordring ([Babu A, 2020](#)).

Prognose. Observasjonsstudier viser at 40-47% beholder stabil krumming, 40-48% har en langsom progresjon, og en mindre gruppe (13-12%) blir spontant bedre ([Mulhall JP, 2006](#)).

Plantar fibromatose (Ledderhose sykdom)

Definisjon: Ledderhose sykdom er en benign fibroblastisk proliferasjon av bindevev i fotsåleens overfladiske aponevrose, som kan vurderes av ortoped.

Historie: Tilstanden ble beskrevet allerede i 1610 av Plater. Tilstanden er benevnt etter George Ledderhose, en tysk lege som beskrev 50 tilfeller i 1897 ([Caroll P, 2018](#)).

Epidemiologi: De fleste pasientene er 40-50 år, men tilstanden kan debutere også hos barn. Bilateral affeksjon ses i 25% av tilfellene ([Young JT, 2019](#)).

Symptomer. Pasienten observerer en langsomt voksende, vanligvis smertefri [knote](#) medialt eller sentralt under foten. Etter fotturer og langvarig gange kan pasientene få smerter.

Klinisk palperes en indurert velavgrenset knute på 0,5-3 cm i diameter i fascien.

Laboratorieprøver forventes å være normale, men tas av differensialdiagnostiske grunner.

Bildedagnostikk: Med ultralyd vil en kunne måle størrelsen og se avgrensning mot annet vev. Sammen med MR er hensikten med bildediagnostikk å utelukke andre, lignende tilstander.

Differensialdiagnoser. Medial plantar knute kan også være leiomyom, fibrom, liposarkom, neurofibrom, rhabdomyosarcom, fibrosarkom, nodulær fasciitt, lipom, cyste ([Espert M, 2018](#)).

Behandling. Tilpassede såler og sko, sjelden behov for operasjon.

Fibroblastisk revmatisme

Definisjon. Fibroblastisk revmatisme er en sjelden sykdom med ukjent årsak som rammer hud og ledd. Typisk symptomer er [kutane noduli](#), [artralgi](#), [polyartritt](#), fasciitt og [tendinit](#). Tilstanden kan ligne [revmatoid artritt](#) og [multisentrisk retikulohistiocytose](#).

Patogenesen er ikke godt forstått og etiologien er ukjent.

Symptomer: Symmetrisk polyartritt (spesielt IP-ledd) og nodulære hudforandringer. De subkutane noduli debuterer i løpet av få dager, er rosafarget, 2-30 mm store og kan være omgitt av erythem. De er lokalisert til dorsalsiden av hender, albuer og knær og forsvinner vanligvis etter 1/2 til 2 år. Ankylose og ledd-deformiteter kan utvikles, inklusiv fleksjonsdeformiteter “main en griffe”. Sklerodaktyli eller diffus hevelse i hender kan også forekomme. Fortykket palmar fascie, [Raynaud fenomen](#), forbigående feber og forhøyet SR kan sees.

Historikk: Rapportert første gang av Chaunat et al. i 1980.

Biopsi: Histologisk vises diffus dermal fibrose med proliferasjon av fibroblaster og myofibroblaster (har redusert [kollagenproduksjon](#) i motsetning til [systemisk sklerose](#) hvor disse cellene har økt produksjon av kollagen), fortykkede kollagene fibre og hos noen nedsatt mengde elastiske fibre og tilstedeværelse av myofibroblaster.

Behandling: Behandlingsmessig kan [steroider](#) og [metotreksat](#) kan forsøkes.

Prognose: Spontan remisjon av leddmanifestasjonene kan inntreffe, men vanligere er utvikling av ankylose, ledd-deformiteter, fleksjonsdeformiteter, sklerodaktyli eller diffus hevelse i hender.

Litteratur: [Jyoti Ranjan Parida](#) 2017.

Andre lignende fibrotiske tilstander

- Fibromatosis colli: Non-neoplastisk sternocleidomastoideus muskel hyperplasi i tidlig barnealder

([Oliveira JC, 2018](#))

- Fibromatosis hyalinica multiplex (Murray–Puretic–Drescher syndrom) ([Kalgaonkar PS, 2017](#))
 - Autosomal recessive sykdom med mutasjoner i CMG-2 gen som medfører kapillærpatologi
 - Perle-hvite langsomt voksende knuter i huden blant barn og unge voksne
- Fibroserende mediastinit (Kobayashiki Y, 2021)
- Infantil digital fibromatose (Reye tumor, inklusjonslegeme fibromatose) ([Adegoke OO, 2020](#))
 - Asymptomatisk nodulær fibrose
- Infantil myofibromatose ([Larralde M, 2017](#))
- Ipofibromatose ([Khatri A, 2020](#))
- Juvenile fibromatose ([Baltacioglu E, 2017](#))
- Oral slimhinnefibrose (OSMF). Oral submukøs fibrose er hardt bindevev som kan danne seg i munnen, oftest blant dem som tygger «Paan», en betelnøtt som brukes som et lett stimulerende middel, mest i deler av Asia.

Differensialdiagnoser

- [Artritt, urinsyre-tofi](#), synovial-cyster, vorter, xanthomer, neurofibromer, Bochards og Heberdens knuter (ved [artrose](#)), revmakknuter (ved [revmatoid artritt](#)), retinerte fremmedlegemer og kjempecelletumorer i seneskjeder ([Sogliani D, 2021](#))
- Fibroblastiske og myofibroblastiske tumorer ([Parham DM, 2018](#)).
- Leiomyom, fibrom, liposarkom, neurofibrom, rhabdomyosarcom, fibrosarcom, nodulær fasciitt, lipom, cyster ([Espert M, 2018](#)).
- Palmar fasciitt og polyartritt kan være assosiert med malignitet ([Alexandroff AB, 2003](#)).

Litteratur

[Wynn TA, 2012](#) (sykdommer med fibrose)

157.

FIBROMYALGI (REV 071)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på fibromyalgi

Kroniske, generaliserte smerter som forverres etter fysisk aktivitet.

Vanligst blant kvinner.

Lokaliseres til ledd, muskulatur og rygg og nakke. Migrene-lignende hodepine, tretthet, økt trettbarhet, parestesier og hovenhetsfølelse.

Søvnforstyrrelser med hyppige oppvåkninger.

Normale laboratorieprøver og bildediagnostikk.

Risiko for utvikling av depresjon.

[Læringsmål REV 071](#) Revmatologen skal selvstendig kunne diagnostisere fibromyalgi og gi behandlingsråd til primærhelsetjenesten.

ICD-10: [M79.0](#)

Definisjon

Nøkkelord for journalskriving

Diagnosen er basert på

- Kroniske, daglige smerter i begge armer og ben, nakke eller rygg.
- Tenderpoints ($\geq 11/18$)
- Redusert søvn, utmattelse, irritabel tarm, nummenhet
- Ikke påvist annen sykdom som forklarer symptomene

Tiltak til nå

Hensikten med konsultasjonen

Fibromyalgi er en kronisk smertetilstand preget av utbredt, generalisert muskel- og skjelettsmerter, ofte ledsaget av tretthet/[fatigue](#), søvnforstyrrelser, kognitive besvær og multiple somatiske og [psykiske](#) symptomer ([Claw DJ, 2014](#)).

I motsetning til inflammatoriske revmatiske sykdommer er det ingen [inflammasjon](#) i muskler, ledd eller bindevev hos personer med fibromyalgi ([Pomares FB, 2017](#)).

De aller fleste har multiple ømme punkter (tender points) ([Wigers SH, 2002](#)). Disse inngår i tidligere klassifikasjonskriterier (ACR 1990; [Wolfe F, 1990](#)) som inkluderte krav om undersøkelse av revmatolog. Nyere kriterier fokuserer på symptomene ([Fors EA, 2020](#)). Fibromyalgi kan nå betegnes som en kronisk [smertetilstand](#) og ikke en typisk revmatisk sykdom.

Revmatologens rolle ved fibromyalgi er primært å utelukke revmatiske sykdommer med lignende symptomer og gi råd om videre oppfølging hos allmennlege.

Etiologi og patogenese

Genetiske faktorer. GWAS-studier basert på ACR 1990-kriterier indikerer en genetisk disposisjon for fibromyalgi. Potensielle kandidatgener inkluderer SLC64A4, TRPV2, MYT1L, og NRXN3 ([D'Agnelli S, 2018](#)). Omkring 25% av førstegrads slektninger har fibromyalgi. Studier som sammenlikner affiserte og uaffiserte barn av mødre med fibromyalgi, støtter også genetiske komponenter ([Bhargava J, 2023](#)). En sikker genetisk sammenheng er imidlertid ikke bevist, og fibromyalgi anses ikke som en genetisk sykdom.

Ikke-genetiske faktorer: Inflammatoriske, infeksiøse og muskulære abnormiteter er ikke involvert i fibromyalgi. Det er heller ingen assosiasjon med hjerte-kar-sykdom eller kreft.

Psykologiske og psykososiale faktorer spiller en betydelig rolle i utviklingen av fibromyalgi. Selv om en enkelt hendelse ikke utløser tilstanden, kan multiple fysiske og/eller emosjonelle traumer og stress-situasjoner forverre symptomene.

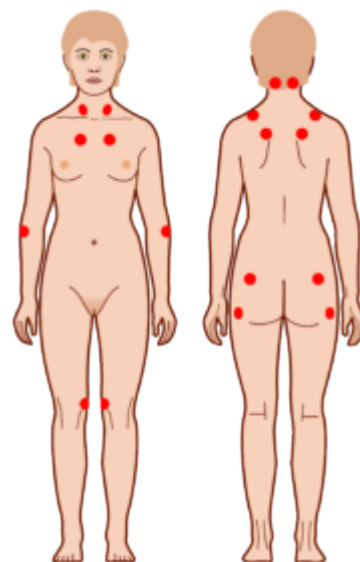
Smerteterskel og sentralnervesystemets rolle: Pasienter med fibromyalgi reagerer på smertestimuli med lavere terskel sammenlignet med friske kontrollpersoner. Dette tyder på at smertebehandlingen i hjernen er dysregulert ([Desmeules JA, 2003](#)). Deler av de psykiske symptomene kan imidlertid være et produkt av sykdommen og ikke en årsak til den ([Wigers SH, 2002](#)).

Abnormiteter i smerte-regulering: Forstyrrelser i sentralnervesystemets smerte-regulering kan føre til vekslende hudtemperatur, rød-blå misfarging og abnormiteter i mikrovaskulær funksjon i det autonome nervesystemet, oftest distalt på ekstremiteter ([Esen E, 2017](#)).

Søvnforstyrrelser er en sentralt del av fibromyalgi. Forstyrrelser i dyp søvn (non-REM) og endringer i serotoninmetabolismen, som regulerer søvn, er påvist. Avbrudd i restituerende søvn kan forklare symptomer som tretthet og økt trettbarhet.

Smertebehandling i hjernen: Forhøyede nivåer av neurotransmittere som glutamat og substans P, lave nivåer av serotonin og norepinefrin i nedstigende anti-nociseptive veier i medulla, dysregulering av dopamin og påvirket aktivitet av endogene opioider i hjernen er alle involvert i smertebehandlingen ved fibromyalgi ([Værøy H, 1988](#)).

Hvorfor rammer fibromyalgi oftere kvinner? En kombinasjon av høyere nivå av angst, uheldige mekanismer for smerte-reaksjon, høyere forekomst av depresjon og hormonelle effekter av menstruasjonssyklusen antas å være årsaker til at kvinner rammes oftere av fibromyalgi ([Bhargava J, 2023](#)).



“Tenderpoints” ved fibromyalgi. Illustrasjon: Sav vas, Jmarchn [CCO], from [Wikimedia Commons](#).

Epidemiologi

Fibromyalgi rammer personer i alle aldre, men forekomsten øker med alderen. Kvinner er betydelig mer utsatt enn menn, selv om kjønnsfordelingen er mer jevn ved bruk av nyere 2016-kriterier (se nedenfor).

Prevalensen av kronisk utbredt smerte i befolkningen er på ca 11 %, og over 40% av unge til middelaldrende kvinner rapporterer kroniske muskelsmerter ([Ihlebak C, 2010](#); [Kamaleri Y, 2008](#)). Prevalens av fibromyalgi basert på ACR 1990-kriteriene (og klinisk undersøkelse) er funnet å være 0,7-8%. I en spørreundersøkelse av nærmere 93 000 innbyggere i Nord-Trøndelag fant man en prevalens på 3,2 %. Blant kvinner var prevalensen på ca. 5 % og blant menn ca. 1 % ([Kurtze N, 2001](#)).

Insidens. Den årlige insidens av fibromyalgi hos kvinner er 0,6 %. Blant pasienter henvist til smerteklinikk, er fibromyalgi diagnosen i mer enn 40% av tilfellene ([Brill S, 2011](#)).

Samtidig forekomst med andre sykdommer: Fibromyalgi kan i henhold til ACR 1990-kriterier opptre sammen med andre revmatiske sykdommer:

- [Lupus \(SLE\)](#): 1-22%
- [Primært Sjøgrens syndrom](#) 7-22 %
- Hepatitt-C 5-16 %
- [HIV](#) 11-29 %
- Irritabel kolon 20-32 %
- [Diabetes](#): Økt forekomst

Uføretrygd: Fibromyalgi en av de vanligste diagnosene ved nye uføretrygdede i Norge. I 2006 utgjorde fibromyalgi 5,4% av alle nye uføretrygder ([Brage S, 2010](#)).

Symptomer

- **Smertes og stivhet.** Smertene rammer primært muskler, men kan også forekomme i ledd, rygg og nakke. Smerte er et obligatorisk symptom ([Björkegren K, 2009](#)). Pasientene beskriver smertene som generaliserte (“chronic widespread pain”). De forverres av fysisk aktivitet, dårlig vær, og bedres i varmt klima. Mange føler at de ikke lenger er i stand til å utføre de samme oppgavene som før. Migrene-lignende hodepine er også vanlig ([de Tommaso M, 2011](#)). Smertes i tenner, kjeve og ansikt er hyppige. Noen rapporterer å ha hatt “[voksesmerter](#)” som barn. Stivheten er ofte uttalt om morgenen.
- **Utmattelse/fatigue.** Uvanlig [tretthet og økt tretthet / fatigue](#) er et svært vanlig symptom. Selv liten aktivitet kan føre til utmattelse. I motsetning til [kronisk utmattelsessyndrom \(CFS\)](#) er søvnforstyrrelser med hyppige oppvåkninger og mangel på dyp søvn vanlig.
- **Parestesi-følelse og følelse av hevelser.** Prikking, nummenhet og følelse av hevelse er vanlig. Symp-

tomene er ikke konstante, i motsetning til [polynevropati](#), og oppstår ikke ved arteriell [iskemi/klaukiasjon](#).

- Noen observerer temperatur- og fargeforandringer, oftest på hender eller føtter i forbindelse med mental eller fysisk belastning. Nevrologiske og karfysiologiske undersøkelser viser imidlertid ingen spesielle funn.
- **Kognitive besvær.** Pasientene rapporterer ofte nedsatt konsentrasjon og hukommelse. Noen beskriver dette som mental “fibro-tåke”.
- **Mage-tarm.** Vekslende løs og hard avføring med abdominale smerter uten kliniske funn kan tyde på irritabel tarm syndrom, noe som forekommer hos mer enn 40% av pasientene med fibromyalgi ([Erdrich S, 2012](#)).
- **Tørrhetsfølelse i øyne og munn** er vanlig. Til forskjell fra [Sjögrens syndrom](#) renner øynene lett ved irritasjon, og munntørrheten er ikke konstant. Schirmers test (tåreproduksjon) viser normalt resultat.

Rapporterte symptomer (spørreskjema) blant 138 kvinner med fibromyalgi og 401 kontroller fra den generelle befolkningen. Gruppene matchet for kjønn, alder og bosted ([Bjørkegren K, 2009](#))

Symptomer	Forekomst	Friske kontroller	p (pasienter vs. kontroller)
Konstant utmattet	89%	34,7%	<0,0001
Fatigue/utmattelse i hele kroppen	91,9%	39,9%	<0,0001
Bare muskulær fatigue	46,3%	15,6%	<0.001
Tender points	95,6%	40,2%	<0.001
Følelse av stivhet	95,6%	40,0%	<0.001
Følelse av oppblåsthet	72,1%	22,1%	<0.001
Nummenhet, stikking	77,2%	22,1%	<0.001
Ikke uthvilt etter søvn	72,1%	22,1%	<0.001
Påvirket korttidshukommelse	73,5%	28,9%	<0.001
Daglig smerte	94,9%	24,4%	<0.001
Smerte i hvile	94,9%	27,9%	<0.001
Våkner på grunn av smerte	83,8%	19,4%	<0.001

Undersøkelser

En grundig anamnese med fokus på de mest fremtredende symptomene kan gi mistanke om diagnosen. En klinisk undersøkelse vil styrke mistanken, og laboratorieprøver og eventuell bildediagnostikk kan bidra til å utelukke differensialdiagnoser.

Anamnese kartlegger de mest fremtredende symptomene og kan utelukke symptomer på lignende tilstander.

Klinisk undersøkelse.

- **Tender-points.** Dette er bestemte punkter på kroppen der smerte utløses ved fast trykk. Noen ganger kan pasienten reagere med et rykk eller et “jump sign”. I andre tilfeller kan de trekke det berørte området til seg (“withdrawal symptom”). Tender points finnes på både øvre og nedre ekstremiteter og er ofte symmetriske. Triggerpunkter, som er smertefulle punkter der trykk utløser utstrålende smerte, er sjeldne ved fibromyalgi
- **Generell undersøkelse:** Det er viktig å ikke overse samtidig tilstedeværelse av andre revmatiske sykdommer. Undersøkelsen kan også avdekke tegn til nevrologiske, gastrointestinale, endokrinologiske eller alvorlige psykiatriske tilstander. Man forventer ingen abnormiteter i ledd, muskler eller indre organer. Den observerte muskelsvakheten er vanligvis smertebetinget.
- **Hudforandringer.** Noen pasienter har vekslende hudtemperatur og varierende rød-blå misfarging, oftest distalt på ekstremiteter. Dette kan skyldes nevrogen smertepåvirket mikrovaskulær funksjon ([Esen E, 2017](#)).

Laboratorieprøver. Det forventes ingen spesielle sykdomstegn. For å utelukke inflammasjon måles CRP og SR. Andre blodprøver som forventes å være normale inkluderer hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, leverfunksjonstester, nyrefunksjonstester, thyreoidea-funksjonstester, elektrolytter (kalium, kalsium), [ANA](#), [anti-CCP](#) og urin-stiks (proteinuri, hematuri).

Bilddiagnostikk. Røntgen, ultralyd, CT eller MR-undersøkelser viser vanligvis ingen spesielle, relaterte funn. Disse undersøkelsene utføres kun dersom andre undersøkelser tilsier behov for ytterligere avklaring.

Biopsi. Nærmere vevsundersøkelser av “trigger-punkter” har ikke avdekket spesifikk patologi ([Quinter JL, 2015](#)). Biopsi er ikke en del av rutinemessig utredning av fibromyalgi.

Klassifikasjonskriterier

Det finnes nyere (2016) kriterier (se nedenfor), men fortsatt er det vanlig å stille diagnosen fibromyalgi på bakgrunn av ACR 1990-kriterier.

1. Daglige, betydelige smerter i begge armer, begge ben og i nakke eller rygg, forutsatt at disse har vart i mer enn 3 måneder (kronisk generalisert revmatisk smerte)
2. I tillegg kreves ved undersøkelse tydelige smerter i minst 11 av 18 definerte punkter (“tenderpoints”) ved et visst trykk (4 kg/cm^2), slik at neglesengen til undersøker blir hvit)

Det forutsettes at ikke andre årsaker til smerten blir påvist (Differensialdiagnoser). **Litteratur:** [Wolfe F, 1990](#)

Nyere kriterier 2010 (oppdatert 2016)

Basert på spørreskjema: [Fibromyalgikriterier pasientversjon \(2019\) NEL.pdf](#) – beregnet for utskrift. Ved bruk av nyere 2016-kriterier, kreves ingen tender-points. Siden disse kriteriene ikke har eksklusjonsdiagnoser, er en revmatologisk undersøkelse ikke nødvendig for fibromyalgi-diagnosen. Imidlertid kan ikke fibromyalgi alltid forklare alle symptomene. En må være klar over at disse kriteriene ikke nødvendigvis identifiserer de samme pasientene som i tidligere kriterier ([Perrot S, 2017](#)). En har blant annet funnet at kjønnsfordelingen kvinne : mann er 2 : 1 med de nye kriteriene mot 9 : 1 tidligere. **Litteratur:** 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. ([Wolfe F, 2016](#); [Fors EA, 2020](#)).

Fibromyalgi – 2016 kriteriene

I. Bruk følgende skala for å angi alvorlighetsgrad for hvert problem i løpet av siste uke. 0: Ikke noe problem. 1: Lett eller middels problematisk; stort sett milde som kan komme og gå. 2: Moderat; betydelig problem; ofte tilstedeværende og/eller på et moderat nivå. 3: Alvorlig; Kontinuerlig, problemene forstyrrer livsutfoldelsen i stor grad.

Utmattelse	0	1	2	3
Problemer med å tenke og huske	0	1	2	3
Våkner opp trett (ikke uthvilt)	0	1	2	3

II. Har du vært plaget med noen av de følgende symptomene i løpet av de siste 6 månedene?

Smerte/krampe i nedre del av magen	Ja	Nei
Depresjon	Ja	Nei
Hodepine	Ja	Nei

III. Vennligst angi om du har hatt smerte eller ømhet på hvert område som er listet opp nedenfor i løpet av de siste 7 dager. Sett kryss i boksen hvis du har hatt smerte eller ømhet. Sørg for å markere høyre side og venstre side hver for seg.

Skulder venstre	Skulder høyre	Overarm venstre	Overarm høyre	Underarm venstre	Underarm høyre
Kjeve venstre	Kjeve høyre	Brystkasse	Buk/mage		
Nakke/hals	Øvre del av ryggen	Korsrygg			
Hofte venstre	Hofte høyre	Lår venstre	Lår høyre	Legg venstre	Legg høyre

Ingen smerte i noen av disse områdene

Diagnosen stilles på bakgrunn av antall poeng og utbredelse:

Skjemaet består av to hoveddeler:

1) **Smertes:** Punkt III ovenfor: «Widespread pain index» (WPI): 19 kroppsregioner skåres på om det er smerte der eller ikke. Smerte i en kroppsregion = 1 poeng, slik at det blir maksimalt = 19 poeng på WPI.

2) **Øvrige symptomer:** “Symptom Severity Score” (SSS): Tre Hovedsymptomer fatigue, kognitive dysfunksjoner og dårlig søvn) skåres på en 0-3 skala og kan gi til sammen maksimalt 9 poeng. I tillegg 3 andre symptomer (magesmerter/ kramper; depresjon; hodepine) som skåres hver for seg avhengig av om de finnes (=1) eller ikke (= 0), og kan derfor gi inntil ytterligere 3 poeng. SSS kan dermed totalt skåres fra 0- 12 (9 + 3) poeng.

For å få diagnosen gjelder følgende:

1) Smerteskårningen (WPI, punkt III ovenfor) må være minst 7 eller høyere samtidig som symptom skårningen (SSS) er 5 eller høyere; alternativt må WPI være 4-6 samtidig som SSS er 9 eller høyere

2) Smertene må ha utbredelse i minst 4 av 5 kroppsregioner (det er tilstrekkelig å ha 1 smertelokalisasjon i hver region, mens smerter i kjeve, brystkasse og buk/mage ikke regnes med her). Dette er regionene:

Region 1 = «Øvre venstre»: Overarm venstre, underarm venstre og/eller skulder venstre.

Region 2 = «Øvre, høyre»: Overarm høyre, underarm høyre og/eller skulder høyre

Region 3 = «Nedre venstre»: Hofte venstre, lår/kne venstre og/eller legg/fot venstre

Region 4 = «Nedre høyre»: Hofte høyre, lår/kne høyre og/eller legg/fot høyre Region 5 = «Midtregionen»:

Nakke/hals, korsrygg og/eller øvre del av ryggen

3) Symptomene må ha vært tilstede og stabile i minst 3 måneder.

4) Man kan ha en fibromyalgi-diagnose samtidig med andre diagnoser. Det ekskluderer altså ikke andre diagnoser å ha en fibromyalgi-diagnose, eller fibromyalgi hvis man har en annen diagnose, for eks. R.A eller artrose Fibromyalgiskjemaet

Diagnose

Fibromyalgi diagnostiseres av lege, primært basert på pasientens sykehistorie og klinisk undersøkelse. Den kliniske undersøkelsen er avgjørende for å utelukke lignende tilstander. Det er viktig å huske at fibromyalgi kan forekomme sammen med andre sykdommer, og disse må ikke overses.

Både ACR 1990- og 2016-klassifikasjonskriteriene brukes både i vitenskapelig forskning og i vanlig klinisk praksis.

Differensialdiagnoser

På grunn av uspesifikke symptomer kan fibromyalgi ligne på en rekke andre tilstander. Noen viktige differensialdiagnoser inkluderer:

Inflammatoriske/autoimmune sykdommer

- **Polymyalgia revmatika** : Smerter og stivhet i skuldre og hofter hos eldre pasienter, ofte med høyt CRP.
- **Spondyloartritt** (inflammatoriske rygg smerter, artritt) og ofte forhøyet CRP.

- **Myositt:** Muskelsvakheter og forhøyet CK i blodet.
- **Sjøgrens syndrom:** Redusert tåre- og spyttproduksjon, SSA-antistoffer i blodet.
- **Artritt:** Hovne ledd, ofte med forhøyet CRP.

Metabolske/endokrinologiske sykdommer:

- **Hypothyreose:** Forhøyet TSH og lavt fritt T4 i blodet.
- **Hyperparathyreoidisme:** Forhøyet kalsium og PTH i blodet.

Nevrologiske lidelser:

- **Polynevropati** (konstante symptomer, patologisk nevrografi)
- Parkinsons sykdom og parkinsonisme.

Andre tilstander:

- **Hypermobilitetssyndrom.** Hypermobile ledd.
- **Kronisk tretthetssyndrom (CFS).** Ekstrem utmattelse, søvnproblemer, kognitive vansker.
- **Irritabel tarm syndrom (IBS):** Mageplager, vekslende avføring. Overlapper ofte med fibromyalgi.
- **Kvinnelig uretra-syndrom.** Smerter ved urinering, hyppig urineringstrang. Overlapper ofte med fibromyalgi og er delvis en del av 2016-kriteriene.

Depresjon kan forårsake somatiske symptomer som ligner på fibromyalgi. Langvarig smerte kan i tillegg utløse depressive symptomer ([Haüser C, 2019](#)).

Behandling

Pasientinformasjon. Det er viktig at pasientene er godt informert om diagnosen og dens symptomer. Dette kan hjelpe dem å gjenkjenne og forstå symptomene sine og håndtere tilstanden bedre. Pasientinformasjon kan omfatte:

- **Mestringsteknikker:** Å lære å håndtere stress, spenninger, angst og smerte kan være nyttig for å lindre symptomene på fibromyalgi. Dette kan inkludere teknikker for avslapning, stressmestring og kognitiv atferdsterapi.
- **Søvnhygiene:** Å forbedre søvnkvaliteten kan ha en betydelig positiv effekt på symptomene på fibromyalgi.

Fysioterapeuter kan spille en viktig rolle i behandlingen av fibromyalgi. De kan gi veiledning i:

- **Fysisk aktivitet:** Regelmessig fysisk aktivitet, tilpasset den enkeltes evne og toleranse, kan bidra til å

redusere smerte, stivhet og forbedre funksjonen.

- **Øvelser i varmt vann:** Trening i varmt vann kan være mer behagelig og effektivt for personer med fibromyalgi.
- **Avslapningsøvelser:** Teknikker som yoga, tai chi og progressiv muskelavslapning kan bidra til å redusere stress og spenninger.

Rehabilitering. Opptreningsinstitusjoner tilbyr ofte egne programmer tilpasset personer med kroniske smertelidelser, inkludert fibromyalgi. Et opphold på en slik institusjon kan være nyttig for å lære nye mestringsstrategier, starte et treningsprogram og få veiledning av fagpersonell.

Varmt klima: Mange med fibromyalgi opplever at de har mindre smerte og stivhet i varmt klima. Forskning støtter at rehabilitering i varmt klima kan være gunstig for personer med fibromyalgi ([Clarke-Jenssen AC, 2014](#)).

Medikamenter.

Dessverre finnes det ingen mirakelkur mot fibromyalgi, og ingen medikamenter er spesifikt godkjent for å behandle tilstanden. Flere typer medikamenter har blitt prøvd med varierende grad av effekt.

- **Sarotex (amitriptylin):** 10-25 mg tatt en time før sengetid kan hos noen forbedre søvnkvalitet og lindre smerte. Bivirkninger, som “hang-over” med økt tretthet neste morgen, er vanlige ([Forseth KO, 2006](#); [Macfarlane GJ, 2016](#)).

Det er viktig å huske at behandlingen av fibromyalgi må tilpasses den enkelte pasients behov og symptomer. Samarbeid mellom pasient og helsepersonell er avgjørende for å finne den beste behandlingsstrategien.

Prognose

De fleste studier konkluderer med at fibromyalgi er en kronisk tilstand, men spontane remisjoner kan forekomme. Det er ingen økt risiko for å utvikle inflammatoriske revmatiske sykdommer, kreft eller hjerte- og karsykdommer.

Det er ikke påvist økt dødelighet ([Wolfe F, 2011](#)).

Faktorer relatert til dårlig prognose er lang sykdomsvarighet, høyt stress-nivå, depresjon, angst, langvarig arbeidsuførhet, alkohol eller medikamentavhengighet, moderat-alvorlig fysisk funksjonshemming ([Bhargava J, 2023](#)).

Langsiktig utvikling: Etter 4 år har 97 % fortsatt symptomer, 60 % er verre og 26 % bedre. Etter 16 år vil nær 100 % fortsatt ha symptomer på fibromyalgi, men 2/3 angir at de har det bedre enn ved diagnostidspunkt.

Retningslinjer

[EULAR: Macfarlane GJ, 2017 \(management\)](#)

[Andre: Kia S, 2017](#)

Råd til allmennlegen

Allmennlegen bør vurdere anamnese ved å etterspørre symptomer, varighet, intensitet og lokalisasjon. Spør også om søvnkvalitet, fatigue, kognitive symptomer, og andre plager.

Klinisk undersøkelse tar sikte på å vurdere for komorbiditet, psykiske lidelser og traumer. Kartlegg pasientens funksjonsnivå og behov for støtte.

Orienterende blodprøver bør omfatte elektrolytter, ANA, RF, CRP, TSH, og B12. Vurder andre tester basert på symptomer og differensialdiagnoser.

Bildedagnostikk kan være nødvendig for å utelukke andre diagnoser.

Allmennlegen bør vanligvis kunne stille diagnosen og følge opp. Regelmessige oppfølgingskonsultasjoner er nødvendig for å vurdere symptomer og effekt av tiltak, tilpasse behandlingen ved behov, gi støtte og veiledning til pasienten og Identifisere og håndtere komorbiditet.

[Revmatologens hovedoppgave ved fibromyalgi](#) kan være å utelukke annen revmatisk sykdom i tvilstilfeller og gi konkrete råd om videre oppfølging til allmennlegen. I den revmatologiske epikrisen bør det fremgå hva som er bakgrunnen for diagnosen, og hvilke differensialdiagnostiske vurderinger en har gjort. En bør informere om hva pasienten har fått av informasjon og hvilke tiltak en har anbefalt.

Litteratur

[Bhargava J, 2023](#)

[Siracusa R, 2021](#)

[Macfarlane GJ, 2016](#)

[Wigers SH, 2002](#)

[Forseth. Thesis \(forekomst og risikofaktorer\) Universitetet i Oslo 2000](#)

[Gran JT, 2003 \(kronisk smerte\)](#)

158.

FROZEN SHOULDER, ADHESIV KAPSULITT I SKULDER (REV 063)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på frozen shoulder

Initialt sterke skulder smerter, særlig om natten. Alle bevegelser er smertefulle. Som oftest lindrer det noe å holde skulderen i ro tett inntil kroppen.

Etter hvert tilstivning og nærmest opphevet rotasjon og abduksjon.

MR bekrefter diagnosen.

Bedring med ofte normalisering etter 1-2 års forløp.

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatii, peritendinit, kapsulitt i skulder.

- [Lumbago](#), isjias, [karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopatii](#), og [peritendinit](#) er omtalt i egne kapitler i boken.

ICD-10: [M75.0](#)

Definisjon

Frozen shoulder, også kalt adhesiv kapsulitt er en inflammatorisk skuldersykdom som medfører smerte og stivhet i leddet. Leddkapselen blir først fortykket og skrumper senere på grunn av inflammasjon. Derved hindres bevegeligheten i alle plan ([Allen GM, 2018](#)).



Sykdomsårsak

Primær adhesiv kapsulitt. Frozen shoulder kan deles i primær og sekundær subgruppe. Den primære formen begynner vanligvis gradvis og uten spesiell foranledning, altså idiopatisk. Primær frozen shoulder er Idiopatisk hos 55-75 %, assosiert med bakenforliggende, disponerende tilstander som [diabetes mellitus](#) (type I: 10,3 %, type II: 22,4 %), [thyreoidea-sykdom](#), [hypertriglyseridemi](#), cervical spondylose eller nevrologiske sykdommer.

Illustrasjon: iStock

Sekundær adhesiv kapsulitt ses etter skade som kan omfatte rotator cuff ruptur, frakturer eller immobilisering ([St Angelo JM, 2023](#)).

Epidemiologi

Omtrent 3-5% av befolkningen angripes. Kvinner utgjør 70% av tilfellene og aldersgruppen 40-60 år er mest utsatt. Ved diabetes mellitus (både type I og type II) får opptil 20% frozen shoulder. Andre disposisjoner er [systemisk bindevevssykdom](#), stoffskiftesykdom, [Dupuytren's kontraktur](#) (i håndflaten), slag og skader. Hvis en har hatt frozen shoulder på en side, øker muligheten for tilsvarende på den andre siden ([Kingston K, 2018](#)).

Undersøkelser

Symptomer. Tilstanden gir initialt betydelige smerter, særlig nattlig. Alle bevegelser er plagsomme. Som oftest lindrer det noe å holde skulderen i ro tett inntil kroppen.

Sykdomsforløpet kan deles i tre stadier

1. **Smertefull fase.** Debut med sterke skuldersmerter både dag og natt. Dette første stadium varer fra 2-9 måneder.
2. **Frossen, adhesiv fase.** Revmatisk betennelse i sener og annet bindevev som omgir leddet (leddkapsel-

len) medfører fortykkelse (fibrose) og redusert bevegelighet, slik at skulderleddet gradvis stivner helt eller delvis. I dette stadiet stivner leddet og det blir umulig å løfte armen eller føre hånden bak på ryggen (nedsatt elevasjon og rotasjon). Stivheten (stadium tre) varer vanligvis opp til ett år.

3. **Opptining eller regresjonsfase.** Bevegeligheten blir bedre i stadium tre. Full bevegelighet kan oppnå i løpet av 12-24 måneder.

Klinisk undersøkelse. Smerte ved aktiv og passiv bevegelse hindrer fullstendig undersøkelse. Rotasjon, abduksjon, innad-rotasjon og fremover fleksjon er påvirket, slik at bevegeligheten også ved passiv undersøkelse viser nedsatte utslag (pasienten deltar ikke aktivt i bevegelsen). Fysioterapeuter benytter ofte Neer og Hawkins-Kennedy tester for impingement og Speeds test for biceps tendinopati og disse er ofte positive.

Laboratorieprøver forventes å være normale. For å vurdere ev. bakenforliggende sykdom er fastende blod-sukker, TSH, fritt-T₄, kolesterol og triglyserid aktuelt. Ved mistanke om artritt forventes CRP og være forhøyet, revmafaktorer og anti-CCP ved seropositiv revmatoid artritt.

Bilediagnostikk. MR undersøkelse eller vurdering med ultralyd kan bekrefte diagnosen. En påviser fortykket leddkapsel og trange forhold i skulderleddet. Ved ultralydundersøkelse kan en iblant observere redusert bevegelighet av supraspinatus-senen i leddet. Røntgenbilder tas dersom fraktur bør utelukkes.

Injeksjonstest. Ved tvil om diagnosen kan klinikerer injisere 5ml 1% lidokain i subakromial-rommet. Ved kapsulitt/frozen shoulder vil redusert bevegelighet og smerte persistere etter injeksjonen, mens ved subakromial patologi som rotator cuff tendinitt eller subakromial bursitt vil bevegelighet og smerte straks bli tydelig bedre.

Diagnosen stilles vanligvis ved anamnese og klinisk undersøkelse. Supplerende MR-undersøkelse vil bidra til å sikre diagnosen om nødvendig.

Differensialdiagnoser

Cervical radikulopati, fraktur, kalk-tendinitt, malignitet, rotator cuff impingement, polymyalgia revmatika, skulder impingement syndrom ([St Angelo JM, 2023](#))

Behandling

Medikamenter. Alle pasienter trenger [analgetika](#) og/eller [NSAIDs](#) i flere uker (fase 1-2). Per-orale [kortikosteroider](#) har noe effekt, men ikke utover 6 uker. På grunn av bivirkninger brukes orale kortikosteroider vanligvis ikke. [Intraartikulære injeksjoner](#) kan ha effekt i tidlig stadium, men ikke mer enn til sammen 3 injeksjoner anbefales.

Fysioterapi. I sykdomsfase 3 er det viktigste tilpasset [fysioterapi](#) der bevegeligheten trenes forsiktig og langsomt opp. Det advares imidlertid mot et ambisiøst og for tungt treningsprogram.

Egentrening og øvelser for bør gjennomføres, fortrinnsvis etter initial instruksjon fra fysioterapeut.

Kirurgi. Artroskopisk kapselløsning er ikke standardbehandling, men kan prøves dersom konservativ behandling ikke fører fram. Mobilisering i anestesi eller kapselkirurgi har ikke vist sikker nytte sammenlignet med non-kirurgiske tiltak, er beheftet med komplikasjoner og anbefales vanligvis ikke ([Challoumas D, 2020](#)).

Forløp

Langvarig. Det kan to mange måneder – opptil 2-3 år – å trene opp skulderbevegeligheten. De fleste pasientene oppnår imidlertid tilfredsstillende skulder-funksjon i løpet av 18-30 måneder.

Litteratur

[St Angelo JM, 2023](#)

[Challoumas D, 2020](#)

[Le HV, 2017](#)

[Austgulen OC Tidsskr Nor Legeforen 2007](#)

159.

GASTROINTESTINAL (GI) SYKDOM (MUNN-MAGE-TARM), LEVER, FORDØYELSESSYKDOMMER OG REVMATISKE MANIFESTASJONER (REV 150, REV 151, REV 153, REV 154, REV 155, REV 156, REV 157, REV 160, REV 161)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 150](#), [REV 151](#), [REV 152](#), [REV 153](#), [REV 154](#), [REV 155](#), [REV 156](#), [REV 157](#), [REV 158](#), [REV 159](#), [REV 160](#), [REV 161](#).

Gastrointestinale (GI) sykdommer og revmatiske sykdommer har en kompleks og ofte overlappende patofysiologi. En rekke revmatiske sykdommer kan manifestere seg med GI-symptomer, og noen GI-sykdommer kan øke risikoen for å utvikle revmatiske tilstander. I tillegg kan medikamenter som brukes til å behandle revmatiske sykdommer ha bivirkninger på GI-systemet. Derfor er det viktig for revmatologer å ha en god forståelse av GI-sykdommer.

Definisjon

GI-trakten strekker seg fra munn til anus og alle deler kan angripes. Kunnskap om gastrointestinale sykdommer er en viktig del av kompetansen til en revmatolog. Denne kunnskapen er avgjørende for å gi optimal behandling til pasienter med både revmatiske og GI-symptomer, for å forebygge komplikasjoner og for å forbedre kommunikasjon og samarbeid med andre spesialister.

Koblinger mellom GI-sykdommer og revmatiske tilstander:

- **Felles patogenese:** Noen revmatiske sykdommer, som [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#), er forbundet med en dysfunksjonell tarmflora og økt tarmpermeabilitet. Denne tarmdysfunksjonen kan føre til kronisk inflammasjon, som igjen kan bidra til utviklingen av revmatiske symptomer.
- **Medikamentelle bivirkninger:** Revmatiske legemidler, som [NSAIDs](#) og [DMARDs](#), kan ha bivirkninger på GI-kanalen, som magesår, diaré og magesmerter. Kunnskap om GI-sykdommer er derfor viktig for å kunne identifisere og håndtere disse bivirkningene.

- **Komorbiditet:** Pasienter med revmatiske sykdommer har en økt risiko for å utvikle GI-sykdommer, og vice versa. For eksempel er IBD mer vanlig hos personer med [spondyloartritt](#). Gastrointestinale manifestasjoner er også vanlige ved [artritt-sykdommer](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#).
- **Diagnostiske utfordringer:** Symptomer på GI-sykdommer kan ligne på symptomer på revmatiske sykdommer, noe som kan gjøre diagnosen vanskelig. Revmatologer med kunnskap om GI-sykdommer er bedre rustet til å skille mellom disse to tilstandene.

I tillegg er primære mage-tarmsykdommer også viktige å gjenkjenne. Nedenfor er tilstander med gastroenterologiske manifestasjoner som er av spesiell interesse for revmatologen.

Abdominale smerter

Vennligst se “Magesmerter nedenfor i dette kapitlet

Antifosfolipid syndrom

Gastrointestinal (GI-) manifestasjoner ved [antifosfolipid syndrom](#) skyldes vaskulopati og [abdominal iskemi](#). Særlig i kombinasjon med [SLE](#) ses Budd-Chiari syndrom med abdominal smerte, ascites og leversvikt på grunn av trombose i portvenen og intrahepatiske vener.

- Vennligst les om [antifosfolipid syndrom i eget kapittel](#)
-

Artritt-Dermatitt syndrom

- Vennligst se [eget kapittel](#)
-

Ascites

[Læringsmål REV 153](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med ikterus og ascites, og under supervisjon kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

- [Ikterus](#) er beskrevet nedenfor i dette kapitlet.

[Læringsmål REV 153](#).

Ascites er en patologisk akkumulering av væske i det peritoneale rommet. Tilstanden er den vanligste komplikasjonen til levercirrhose og et tegn på at cirrhosen dekompenierer. Dødeligheten øker ved komplikasjoner som bakteriell peritonitt og hepato-renalt syndrom. Mortaliteten er 15-44% etter 5 år. Hos friske personer ses veldig lite fri intraperitoneal væske, men noen kvinner kan ha ca. 20 ml i løpet av menstruasjonssyklusen.

Litteratur: [Chiejina M, 2023](#)

Bakteriell overvekst

- Vennligst se [kapittel om systemisk sklerose](#)
-

Behcets sykdom

GI-manifestasjoner ved [Behcets sykdom](#) medfører kvalme, abdominal smerte, diare som kan være blodig og anoreksi. Ulcera ses oftest [oralt](#) og genitalt, men kan affisere hele GI-tractus og medføre perforasjon.

- [Vennligst se eget kapittel om Behcets](#)
-

Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt

Ved [Bekhterevs sykdom](#) påvises inflammatoriske tarm-forandringer hos to av tre, hvorav noen utvikler [kronisk inflammatorisk tarmsykdom](#) (IBD, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom). Subklinisk tarminflammasjon er vanligst.

- Vennligst les om [Bekhterevs sykdom](#) og om [IBD-relatert \(enteropatisk\) revmatisk sykdom](#) i egne kapitler.

Blødning fra gastrointestinaltrakten

[Læringsmål REV 150](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og initial behandling av gastrointestinal blødning ved hematemese, melena og anemi, herunder kartlegging av alvorlighetsgrad og vurdering av hastegrad for henvisning til endoskopi eller annen intervensjon. Under supervisjon kunne stabilisere pasienter med gastrointestinal blødning, herunder kunne korrigere koagulopati.

Definisjon Gastrointestinalt (GI) kan blødning deles inn i øvre og nedre gastrointestinal blødning. Anatomisk deles gruppene ved Treitz ligament (suspensory ligament i duodenum).

Hematemese. Årsaker til øvre GI-blødning er magesår, øsofagitt, gastritt og duodenitt, varicer, portal hypertensiv gastropati, angiodysplasi, gastrisk antral valvulær ektasi ([GAVE](#), [vannmelon-mage](#)), Mallory-Weiss lesjoner, tumorer i øvre GI-tractus, hemobili (blødning i galleveier), blødning fra pankreas ductus ([Wilkins T, 2020](#)).

Melena. Årsaker til nedre GI-blødning. Divertikulose, angiodysplasi, infeksøs kolitt, [iskemisk kolitt](#), koloncancer, hemorroider, analfissurer, rektale varicer, Stråleindusert skade, post-kirurgi (biopsi-blødning).

Symptomer. Blødningskilde ovenfor Treitz ligament medfører hematemese eller melena, mens lavere blødninger kan ses som friskt, rødt blod via rektum ([Strate LL, 2016](#)).

Utredning.

-**Anamnese** for utløsende faktorer som [NSAIDs](#), leversykdom, [infeksjon](#), [malignitet](#).

-**Klinisk** vurderes om [anemi](#)-tegn med blekhet, tachykardi eller ortostatisk hypotensjon foreligger. Abdominalt palpasjon, rektal eksplorasjon.

-**Avføring** inspiseres om mulig og testes på spor av blod, ev også calprotektin (ved [IBD-mistanke](#)). Tradisjonelt påvises spor av blod ved kvalitative, kjemiske tester, slik som Hemo-Fec. Imidlertid er sensitiviteten

bare ca 75% ([Bjerregaard NC, 2009](#)) og påvirkes av inntak av grønnsaker, kjøtt og vitamin C. Nyere tester, for eksempel FIT (fecal immunological test) benytter antistoff rettet mot globindelen av hemoglobin og påvirkes ikke av kosthold og det tas kun en prøve. De er dermed mer sensitive og spesifikke for å påvise GI-blødning ([Schwettmann L, 2022](#)).

-**Laboratorieprøver** kan omfatte full celletelling, hemoglobin/hematokrit, INR, protrombin, aktivert tromboplastintid, laktat, leverfunksjonstester.

-**Andre undersøkelser:** Henvisning til gastroenterolog for øvre og nedre endoskopi. CT-angiografi (påvise blødende kar), Meckels divertikkel-scan

-**Alvorlighetsgrad.** Akuttmedisinsk overvåkning av pasienter som er hemodynamisk ustabile, ved kontinuerlig blødning og ved alvorlig komorbiditet. Generell indremedisinsk sengepost håndterer de fleste pasientene. Det gjelder pasienter som er i god, stabil allmenntilstand, men har behov for fortløpende vurdering av tilstanden. Poliklinikken kan utrede yngre pasienter med selv-begrensende asymptomatisk blødning.

Behandling. Faste, oksygen ved behov. Legg i.v. tilgang/venekateter, bestem blodgruppe, stanse ev. antikoagulasjon, protonpumpehemmer, vurder transfusjon ved lav Hb, protrombinkonsentrat hvis INR >2, somatostatin-analog og komprimerende Blackmore/Minesota tube ved variceblødning. Kirurg kontaktes ved massiv blødning. Ved **GAVE** gjøres argon-laser koagulering i ventrikkelen. Divertikkelblødning kan koaguleres eller klipses ([DiGregorio AM, 2023](#))

Cholangitt:

Vennligst se leversykdommer nedenfor

Cogans syndrom

[Cogans syndrom](#) medfører [vaskulitt i store kar](#). Abdominal aortitt og mesenterial-vaskulitt kan resultere i abdominal smerte, kvalme og oppkast, særlig etter måltid ([iskemisk abdominal angina](#)). Hepatosplenomegali kan også ses.

- Vennligst les om [Cogans syndrom i eget kapittel](#)
-

Crohns sykdom

- [Vennligst les i eget kapittel om IBD-relatert / enteropatisk artritt](#)
-

Cøliaki

[Læringsmål REV 156](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i tynntarm, herunder cøliaki og andre malabsorpsjonstilstander.

[Cøliaki](#) er vanlig blant Nord-Europeere (prevalens 1-2%) og skilles fra glutenintoleranse som er mindre spesifikk, men vanligere tilstand. Sykdommen forårsakes av en immunrespons mot glutenproteinene i hvete og lignende kornsorter. Cøliaki er [genetisk](#) sterkt assosiert med HLA-DQ2 eller HLA-DQ8. Typisk påvises auto-antistoffer i blodet i form av transglutaminase 2 (TG2) som anbefales som første test på sykdommen. Diagnosen sikres ved biopsi fra tynntarm der en påviser lymfocytinfiltrasjon, krypte-hypertrofi og atrofi av mikrovilli. Revmatiske symptomer følger tarmsykdommens aktivitet og inkluderer [artralgi, perifer og aksial artritt](#). Andre symptomer er malabsorpsjon med jernmangel-[anemi](#), eksem, meteorisme, diare, obstipasjon og vekttap ([Caio G, 2019](#); [Lukina P, 2024](#)).

- [Vennligst les mer om revmatiske manifestasjon ved cøliaki i eget kapittel](#).
-

Diare

[Læringsmål REV 151](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med kvalme, oppkast, diaré og obstipasjon og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

- [Kvalme og oppkast](#) er omtalt nedenfor i dette kapitlet.

Akutt diaré sees særlig ved tarminfeksjoner. **Kronisk diaré** vedvarer mer enn én til to måneder. Selv om enkelte [tarminfeksjoner](#)/gastroenteritt også kan fremtre som kronisk diaré, er det som regel helt andre årsaker enn ved akutt diaré. Irritabel tarm-syndromer, [ulcerøs kolitt og Crohns sykdom](#) er betennelser i slimhinnen i tynn- og tykktarm som gir diaré som regel med blod- og slimtilblanding. [Cøliaki](#) og andre tarmsykdommer med svekket oppsugning kan føre til diaré, det samme gjelder ved enkelte typer enzymmangel, for eksempel ved mangel på enzymet laktase. Høyt [stoffskifte](#) og åreforkalkning i tarmens blodtilførsel er sjeldnere [iskemiske årsaker](#) til kronisk diaré. En sjelden gang kan diaré skyldes kreft i tarmen ([Aabakke L, Store norske leksikon, lest 26.02.2024; Sokic-Milutinovic A, 2022](#)).

Divertikkelsykdom

Divertikkelsykdom er omtalt under tykktarmsykdommer nedenfor.

Duodenum-sykdommer:

Vennligst se Tynntarm-sykdommer nedenfor.

Dysfagi:

Vennligst se “Øsofagus-sykdommer og dysfagi” nederst i dette kapitlet.

Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA, Churg-Strauss vaskulitt)

Sykdommen kan debutere med [eosinofil](#) gastroenteritt, abdominal smerte, blodig avføring, diare og kvalme er aktuelle symptomer. Iskemi kan medføre perforasjon. Tynntarm affiseres oftest, men også kolonulcerasjoner forekommer. Nekrotiserende mesenterial-arteritt kan føre til [iskemisk tarm](#). Også cholecystitt kan være sykdomsrelatert.

- [Vennligst les om EGPA i eget kapittel.](#)
-

Funksjonelle tilstander

Funksjonelle tilstander i gastrointestinaltracten kan angripe øsofagus (globusfølelse), ventrikkelen (funksjonell dyspepsi og tynn- og tykktarmen (muligens irritabel tarm-syndrom/IBS)).

Galleveissykdommer

[Læringsmål REV 159](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i galleveiene, herunder gallestenssykdom og strikturer i galleveiene.

Cholestase.

Cholestase skyldes vanligvis blokkade av intra- eller ekstrahepatiske gallesystem. Obstruksjonen som kan være lokalisert hvor som helst i utførselsgangenes forløp, medfører alvorlige komplikasjoner som hepatisk dysfunksjon, nyresvikt, ernæringsmangel, blødninger og infeksjoner. Symptomer omfatter ikterus og kløe. I blodprøver måles patologiske leverenzymmer som forhøyet bilirubin og alkalisk fosfatase.

[Sykdomsårsaker](#) ved intrahepatisk cholestase er hepatitt, medikament-indusert leverskade (antibiotika, antiepileptika, antiarrhythmika), primær biliær cholangitt, primær skleroserende cholangitt og infiltrative sykdommer som sarkoidose, tumorer, abscesser og cyster.

Ekstrahepatisk obstruksjon skyldes oftest [cholelithiasis \(gallesten\)](#), cyster, Mirizzi syndrom (gallesten in ductus cysticus komprimerer gallegang), strikturer ved primær skleroserende cholangitt, fibrose eller kreft i form av cholangiokarsinom og pankreashode cancer. Andre årsaker er infeksjoner, særlig parasitter, men også autoimmun cholangiopati.

[Cholelithiasis](#) (gallestein) er steinharde avleiringer som dannes i galleblære (cholecystolithiasis) eller øvrige galleveier.

–[Årsaker](#) til gallesten omfatter ubalanse i konsentrasjonene av kolesterol, andre lipider og bilirubin, stase av galle og disponerende faktorer som kvinnelig kjønn, overvekt, graviditet, diabetes, og høyt kolesterolnivå.

–[Symptomer](#) kan være fraværende, men i løpet av 5 år vil 10% få plager ([Shenoy R, 2022](#)). Disse omfatter smerter i øvre høyre del av magen, meteorisme, kvalme og oppkast, feber, ikterus, diare og mørk urin. Komplikasjoner kan føre til: akutt kolecystitt, cholangitt, pankreatitt og gallesteinsileus.

–[Utredningen](#) består av sykehistorie, klinisk undersøkelse, ultralydundersøkelse av galleblæren, lever og galleganger, CT-scan og MRCP (magnetisk resonans kolangiopancreatografi).

–[Behandling](#) avhenger av symptomene og steinenes størrelse og antall. Behandlingsalternativer kan inkludere observasjon (asymptomatiske gallestein trenger ikke kreve behandling), ursodeoxycholsyre,

kirurgisk kolecystektomi, ERCP (endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi) ([Shenoy R, 2022](#)).

Strikturer i galleveiene kan ha flere årsaker:

-**Primær biliær cirrhose/cholangitt** er en autoimmun leversykdom som destruerer intrahepatiske galle-
ganger og medfører portal inflammasjon, cholestase med ikterus og leverfibrose. Middeldrende kvinner
angripes hyppigst og kombinasjon med annen autoimmun sykdom, for eksempel [Sjögrens syndrom](#),
disponerer. I blodet forventes alkalisk fosfatase, [ANA og subgruppene](#) anti-mitokondrie-antistoffer å være
tydelig forhøyet. Diagnostik er også ultralyd av lever og leverbiopsi aktuelt.

Behandling omfatter ursodeoxykolsyre (Ursofalk), obeticolsyre (Ocaliva), kløestillende medikamenter,
levertransplantasjon ved avansert sykdom.

-**Primær skleroserende cholangitt** er i 80% av tilfellene assosiert med [ulcerøs kolitt](#), ellers er sykdomsårsak-
ene ukjent. Kornisk inflammasjon og fibrose reduserer størrelsen på intrahepatiske og ekstrahepatiske gal-
leganger og medfører progredierende levercirrhose og leversvikt. Flere menn enn kvinner angripes, vanligst
i alderen 25-45 år. Symptomene er diffuse i starten, slik som fatigue, redusert appetitt, kvalme, tørrhet i
hud og øyne. I forløpet kan klør, abdominale smerter, vekttap og ikterus oppstå. Vedvarende eller residiv-
erende forhøyet alkalisk fosfatase (ALP) og gamma-GT i blodprøver er ofte tidlige funn. Antistoffer (p-
ANCA, antifosfolipid, ANA) er ikke uvanlig i serum, men ingen er spesifikke. Ultralyd, MRCP ev. også
leverbiopsi sikrer diagnosen. Behandlingsmulighetene med medikamenter er begrenset. Det finnes
foreløpig ingen effektiv behandling som bremser sykdomsprogredieringen. Ursodeoksykolsyre er godkjent
for bruk ved sykdommen i enkelte europeiske land, men ikke i Norge. Pasienter med kløe eller gallestein,
kan prøve ursodeoksykolsyre 15 mg/kg/dag med effektevaluering etter tre måneder. Dette er i så fall en
spesialistoppgave ([Helgadottir H, 2023](#)). Levertransplantasjon gjøres i spesielle tilfeller.

Litteratur: [Coucke EM, 2022](#); [Sacognato S, 2022](#)

Gastritt

Årsaken, symptomene, utredningen og behandlingen er delvis overlappende med tilsvarende for [ulcus
ventriculi](#) som er omtalt nedenfor i dette kapitlet ([Sipponen P, 2015](#)).

Hematemese:

Vennligst se [Blødning fra gastrointestinaltrakten](#) ovenfor.

Helicobacter pylori

[Helicobacter pylori infeksjon](#) er omtalt under *Ulcus ventriculi* nedenfor i dette kapitlet.

Henoch-Schönlein purpura, IgA vaskulitt

Gastrointestinale manifestasjoner rapporteres hos opp til 75%. Vanligst er periumbilikal smerte. Kvalme og oppkast er også vanlig. Vanligste årsak er ulcerasjoner i tarm-mucosa, særlig i nederste del av duodenum, sjeldnere i ventrikkel, jejunum, kolon og rektum.

- Vennligst [les om Henoch-Schönleins purpura i eget kapittel](#).
-

Hepatitt

Vennligst se Leversykdommer nedenfor.

- [Hepatitt forårsaket av virus](#) er omtalt i [kapitlet om infeksjoner](#).
-

Ikterus

[Læringsmål REV 153](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med ikterus og ascites, og under supervisjon kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

- [Ascites](#) er omtalt ovenfor i dette kapitlet.

[Læringsmål REV 153](#).

Ikterus skyldes opphopning av bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi) på grunn av økt produksjon eller

reduisert utskillelse. Symptomer er gul misfarging, særlig i sklera som med sitt høye elastin-innhold har ekstra høy affinitet for bilirubin ([Joseph H, 2023](#)). Hyppige årsaker er [hemolyse](#), leversykdom, pankreas-cancer, galle-stase av andre årsaker og medikamenter, samt [IgG4 relatert sykdom](#).

Inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom

- Vennligst les om [revmatiske manifestasjoner ved IBD i eget kapittel](#)
-

Irritabel tarm-syndrom (IBS)

Irritabel tarm-syndrom (IBS) er omtalt under tykktarmsykdommer nedenfor.

Iskemisk abdominal smerte

- [Vennligst se eget kapittel om iskemi i abdomen/tarm](#)
-

Kawasakis sykdom

GI-manifestasjoner omfatter abdominal smerte, oppkast og diare. Iskemi kan medføre strikturer og tynntarm-obstruksjon. Lett ikterus relatert til hydrops i galleblære forekommer. Paralytisk ileus og lett hepatitt med transaminase-stigning er andre manifestasjoner.

- [Vennligst les om Kawasakis sykdom i eget kapittel](#)
-

Kolitt

Kolitt (mikroskopisk,, pseuomembranøs) er omtalt under avsnittet om tykktarmsykdommer i dette kapitlet, mens [ulcerøs kolitt beskrives i eget kapittel](#).

Kreft i gastrointestinaltrakten

[Læringsmål REV 160](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk, utredning og behandling av kreftsykdommer i gastrointestinaltraktus, herunder karsinomer, nevroendokrine svulster og lymfom.

Øsofaguscancer (plateepitelkarsinom eller adenokarsinom) er ofte asymptomatisk frem til avanserte stadier, selv om gastro-øsofagal refluks og dysfagi kan merkes tidligere. I avansert stadium tilkommer vekt-tap. Generelt er tilstanden svært alvorlig med dårlig overlevelse. Utredning med klinisk vurdering av lymfeknuter, røntgen øsofagus (barium-kontrast), CT og endoskopi med biopsi og PET/CT er metoder som brukes. Behandling er med endoskopisk eller åpen kirurgi, stråle- og/eller kjemoterapi ([Recio-Boiles A, 2023](#)).

Ventrikkcancer /magekreft kan også deles i to hovedgrupper adenokarsinom bestående av høyt differensiert og diffus udifferensiert type. Uheldig kosthold og infeksjon med helicobacter pylori er disponerende. Diagnose ved gastroskopi og biopsi. Den eneste kurative behandlingen er kirurgisk reseksjon med adekvat lymadenektomi ([Recio-Boiles A, 2023](#)).

Tynntarmskreft er svært uvanlig sammenlignet med forekomsten av gastro-øsofageal og kolonkreft. Det finnes flere typer som lymfom, nevroendokrine tumorer (carcinoid), adeno-karsinomer og stromale tumorer. Symptomene er diffuse og vanskelig og tolke, slik at diagnosen ofte stilles sent i forløpet. Abdominale smerter, anoreksi, gastroenterologisk blødning og vekttap er ofte fraværende i tidlig stadium. Sene symptomer kan også omfatte perforasjon, obstruksjon og ikterus. Diagnosen stilles ved kombinasjon av laboratorieprøver, bildediagnostikk og endoskopisk vurdering. Behandling og prognose er avhengig av hvilken histologisk type kreft som foreligger og av utbredelsen ([Quinones GAO, 2023](#)).

Koloncancer er den tredje vanligste kreften og den nest vanligste dødelige typen i befolkningen. Forekomsten har også vært økende. Både miljø og genetiske faktorer antas å være av betydning. De fleste er adeno-karsinomer.

- Symptomer på koloncancer er blod fra rektum, abdominal smerte og anemi. Akutt-innleggelse kan skyldes obstruksjon, peritonitt og perforasjon.

Spredning til lever (via portal systemet), til lunger via lunger via vena cava inferior og til supraclaviculære [lymfeknuter](#) via lymfebaner. Utredning omfatter koloskopi med biopsier, CT coloskopi, CT thoraks, abdomen og bekken, og/eller [PET/CT](#).

Behandling for små polypper kan være endoskopisk fjerning. For andre typer er kirurgi aktuelt. I noen tilfeller (i stadium I) er operasjon alene kurativt. Dersom lymfeknuter er angrepet er adjuvant terapi aktuelt ([Recio-Boiles A, 2024](#)).

Leverkreft (primær). har ukjent årsak, men cirrhose, hepatitt B og C: og alkoholmisbruk er disponerende faktorer.

- Symptomer kan være fraværende i tidlige stadier. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, kan symptomer som smerter i øvre abdomen eller ryggen, uforklarlig vekttap, ikterus og fatigue oppstå.

Utredningen består av blodprøver med leverenzymmer, ultralydundersøkelse, CT-scan eller MRCP (magnetisk resonans kolangiopancreatografi) og biopsi. Alfa-fetoprotein som tumormarkør kan bestemmes i blodet.

Behandlingen av leverkreft avhenger av kreftens stadium og pasientens generelle helsetilstand. Behandlingsalternativer kan inkludere kirurgi som er den eneste behandlingen som kan kurere leverkreft. I noen tilfeller kan en levertransplantasjon være mulig. Kjemoterapi, strålebehandling: og palliativ behandling ([Frager SZ, 2020](#)).

Levermetastaser er svulster som har spredt seg fra en primær kreft i et annet organ til leveren. De er den vanligste typen metastaser i kroppen. De vanligste primærorganene for kreft med metastasering til lever er: kolon- og rektum, ventrikkel, mamma, lunger og pankreas. Mange har ingen symptomer i de tidlige stadiene av sykdommen.

Lymfom i gastrointestinaltrakten (GI-lymfom). Gastrointestinaltrakten er den vanligste ekstra-nodale lokaliseringen for lymfom, hovedsakelig av non-Hodgkin type. Hele GI-takten kan angripes, men vanligste lokaliseringer er ventrikkel, tynntarm og den ilio-cøkale regionen. Vanligvis er lymfom i GI-trakten sekundært til mer utbredt lymfeknutesykdom. Primær GI-lymfom er sjelden. Sykdomsårsakene er ukjente, men cøliaki, immunsvikt og Epstein-Barr virus (EBV) antas å være disponerende faktorer. Symptomene omfatter diaré, obstipasjon, abdominale smerter, feber, nattesvette, kvalme, oppkast og vekttap. Utredningen omfatter blodprøver, bildediagnostikk og biopsi. Behandlingen tilpasses lymfomtype og stadium og kan omfatte kjemoterapi, strålebehandling, immunterapi og palliative tiltak ([Ghimire P, 2011](#)).

Pankreaskreft starter i bukspyttkjertelen som har som hovedfunksjoner å produsere fordøyelsesenzymer og insulin. Disponerende faktorer er røyking, arvelige faktorer, kronisk pankreatitt, diabetes og alkoholmisbruk.

- Symptomer på pankreaskreft merkes vanligvis ikke i tidlige stadier. Etter hvert kan symptomer som smerter i øvre magen eller ryggen, dårlig matlyst og vekttap, kvalme og oppkast, diaré og ikterus tilkomme.

Utredningen omfatter blodprøver i form av lever- og pankreasenzymmer, ultralyd, CT eller MRCP (magnetisk resonans kolangiopancreatografi) og biopsi. Behandlingen avhenger av kreftens stadium og pasientens generelle helsetilstand. Behandlingsalternativer kan inkludere kirurgi som er den eneste behandlingen som kan kurere pankreaskreft. Kjemoterapi, strålebehandling og palliativ behandling er alternativer. Prognosen for pankreaskreft er generelt alvorlig ([Luchini C, 2020](#)).

Nevroendokrine svulster (NET) er en gruppe sjeldne svulster som kan oppstå i forskjellige organer og vev i kroppen. De kan også kalles neuroendokrine neoplasmer (NEN). GI-NET er NET som oppstår i gastrointestinaltractus, inkludert ventrikkel, tynntarmen, colon og rectum. Årsakene til NET er ukjente, men genetiske faktorer kan spille en rolle.

- I de tidlige stadiene av NET kan symptomene være fraværende, men etter hvert som svulsten vokser kan de inkludere: diaré, obstipasjon, magesmerter, kvalme og oppkast. Andre symptomer er vekttap, tretthet, erythem i ansiktet, og ødem i bena. Hormonelle symptomer varierer avhengig av hvilken type hormon som produseres av svulsten.

Utredningen består av blodprøver for å se etter forhøyede hormoner (gastrin, insulin, c-peptid, pro-insulin, glukagon, VIP, pankreatisk polypeptid (PP), somatostatin, ACTH og kalsitonin) og Kromogranin A som er økt hos mellom 60 og 80 % av NET-pasientene (men ikke spesifikk), ultralydundersøkelse av magen, CT-scan eller MR av magen, endoskopi og biopsi.

Behandlingen avhenger av svulstens type, stadium og pasientens generelle helsetilstand. Behandlingsalternativer kan inkludere kirurgi, somatostatinanaloger, kjemoterapi, strålebehandling og palliativ behandling ([Coffas A, 2023](#)).

- [Kreft ved revmatiske sykdommer er generelt omtalt i eget kapittel](#)

Kvalme, oppkast, diaré og obstipasjon

[Læringsmål REV 151](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av

tilstander med kvalme, oppkast, diaré og obstipasjon og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

- [Diare](#) er omtalt tidligere i dette kapitlet.

[Kvalme og oppkast](#) utløses gjennom irritasjon av et senter i hjernen. Kvalme kan skyldes sykdom i fordøyelseskanalen, hyppigst i form av akutt gastroenteritt, men kan også stamme fra balanseorganet eller kvalmesenteret i hjernen. Intoksikasjon, for eksempel med alkohol, og en rekke generelle sykdomstilstander kan også føre til kvalme. Sjøsyke og reisesyke skyldes direkte påvirkning av balanseorganene i indre øre. Sykdommer i hjernen kan også gi kvalme. Svangerskapskvalme er også uavhengig av fordøyelsessystemet ([Aabakke L, Store norske leksikon, 2019](#)).

[Obstipasjon](#) kan defineres ved færre enn tre avføringer per uke. Andre symptomer er hard og tørr avføring, smerter eller ubehag i magen, meteorisme og kvalme. Årsaker kan være lavt fiberinntak og mangel på væske, fysisk inaktivitet, stress, medikamenter og noen sykdommer som som Parkinsons sykdom, irritabel tykktarm, lavt stoffskifte eller tykktarmskreft. Behandlingen omfatter kostholdsendringer som å øke fiberinntaket ved å spise mer frukt, grønnsaker og fullkorn. Drikk rikelig med væske, spesielt vann. Regelmessig mosjon. Avføringsmidler ([HelseNorge](#), lest 28.02.2024)

Leversykdommer og gallesykdommer

[Læringsmål REV 158](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av leversykdommer, herunder: alkoholbetingede, medikamentutløste og andre toksiske, fettleversykdom og andre metabolske, virushepatitter og andre infeksjøs, autoimmune, genetiske, vaskulære.

- [Virushepatitt](#) og andre infeksjoner er beskrevet i [kapitlet om infeksjoner](#).
- [Genetiske leversykdommer](#) (utenom Wilsons sykdom, alfa-1 antitrypsin mangel og [hemokromatose](#)) omtales i kapitlet om [lysosomale lagringssykdommer](#).
- Vaskulære leversykdommer omtales i kapitlet om [iskemi i abdomen](#)

[Læringsmål REV 158.](#)

Lever sykdommer (kroniske)

Definisjon. Kronisk leversykdom er en progressive tilstander som medfører økende leverskade over mer enn seks måneders varighet. Leverskade påvirker syntesen av koagulasjonsfaktorer, andre proteiner og nedbrytning av metabolismeprodukter, samt utskillelse av galle. Leverskaden medfører fibrose og levercirrhose.

Symptomer på kronisk leversykdom varierer fra asymptomatiske i de tidlige stadiene til tegn på omfattende skade i forløpet: tretthet, nedsatt appetitt, kvalme og oppkast, abdominale kramper, ødem, Ikterus, forvirring og hukommelsesproblemer og blødninger.

Komplikasjoner av kronisk leversykdom er: levercirrhose, portal hypertensjon, øsofagusvaricer, koagulasjonsforstyrrelser med risiko for fatale blødninger og leverkreft.

Behandlingen avhenger av årsaken og sykdommens stadium og kan inkludere: Antivirale legemidler for hepatitt B og C, kortikosteroider for autoimmune sykdommer, livsstilsendringer med avhold fra alkohol, sunn kosthold, vekttap og levertransplantasjon i alvorlige tilfeller.

Årsaker omfatter et vidt spekter:

Alkoholisk leversykdom er den vanligste årsak til kronisk leversykdom. Tilstanden inkluderer fettlever med eller uten hepatitt, alkoholisk hepatitt (reversibel) og levercirrhose som er irreversibel.

Non-alkoholisk fettlever ses ved metabolsk syndrom (fedme, [hyperlipidemi](#), [diabetes](#)).

Kronisk hepatitt B, C og D er vanligste årsak til kronisk leversykdom i Øst-Asia og Afrika sør for Sahara.

Autoimmune leversykdommer angriper kvinner oftere enn menn. I noen tilfeller foreligger også [systemisk bindevevssykdom](#), særlig [Sjögrens syndrom](#) eller [systemisk lupus \(SLE\)](#). Ved [autoimmun hepatitt](#) ses forhøyede autoantistoff i form av [ANA](#), anti-glatt muskulatur og hypergammaglobulinemi. Primær biliær cirrhose/cholangitt og Primær skleroserende cholangitt er omtalt under Galleveissykdommer ovenfor. Autoimmun hepatitt kan ubehandlet medføre levercirrhose og leversvikt. Kvinner rammes omtrent tre ganger oftere enn menn og diagnostiseres typisk i 40-60 årene. Forekomsten er beregnet til 16,9/100.00 i Norge ([Boberg KM, 1998](#)). Ofte er det forhøyede leverenzymene (ASAT og ALAT) som medfører utredning. Diagnosen baserer seg også på forhøyet serum-immunglobulin G (IgG) og/eller moderat eller høyt titer av visse autoantistoffer som ANA, glatt muskulatur-antistoffer (SMA)/anti-f-actin, eventuelt anti-LKM (lever-nyre-mikrosom)-1 og anti-SLA (anti-løselige leverantigen)). Anti-SLA kan iblant være det eneste positive autoantistoff. Virale hepatitter skal utelukkes. Kroniske leversykdommer som kan representere differensialdiagnoser og/eller komorbiditet (for eksempel ikke-alkoholisk fettleversykdom, som ses hos ca. ¼, eller annen autoimmun leversykdom) bør identifiseres. Leverbiopsi er nødvendig for å stille diagnosen og skal tas før behandling- Behandling gjøres i samarbeid med gastroenterolog og er ofte med kortikosteroider og azathioprin (Imurel) ([Vesterhus M, 2021](#)).

Genetiske tilstander er alfa-1 antitrypsin mangel som forårsaker leversykdom fra barnealder, hereditær [hemokromatose](#) (overskudd av jern) og Wilsons sykdom med akkumulering av kobber. Også de genetiske [lysosomale lagringssykdommene](#) påvirker leveren.

Kreft i leveren er omtalt ovenfor i avsnittet om kreft i gastrointestinaltrakten.

Andre årsaker til kronisk leversykdom er medikamenter som metotreksat, nitrofurantoin, amiodarone, isoniazid og fenytoin. Vaskulært ses trombose i levervener ved Budd-Chiari syndrom og ved antifosfolipid syndrom. Idiopatiske kroniske leversykdommer (uten kjent årsak) utgjør ca. 15% av tilfellene. [Hepatopulmonalt syndrom](#) kan foreligge ved samtidig lungesvikt/dyspne. Også hepatisk hydrothoraks og portopulmonal hypertensjon kan også medføre dyspne ([Ho APT, 2023](#)).

Litteratur: [Charma A, 2023](#)

Magesmerter, abdominale smerter

[Læringsmål REV 152](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med magesmerter, og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

Akutt abdomen tilsier rask undersøkelse og behandling. Årsaken kan være infeksjon, inflammasjon, vaskulær okklusjon / [iskemi](#) eller obstruksjon.

-**Symptomer** debuterer vanligvis brått og med assosiert kvalme og oppkast.

-**Diagnostisk** utføres blodprøver som omfatter celletellinger, CRP, metabolsk profil, lipase eller pankreasamylase og leverenzymmer. Ved sepsis eller mesenteral iskemi måles laktat. I urin eller serum testes fertile kvinner for [svangerskap](#). Hos personer eldre enn 40 år gjøres EKG for å utelukke myokardinfarkt eller atrieflimmer ved [mesenterial iskemi](#). Bildediagnostikk: Med ultralyd kan cholecystitt, hydronefrose, hemo-peritoneum og [aorta-aneurisme](#) raskt vurderes eller utelukkes. Også pediatrik appendicitt, ovarial torsjon kan vurderes. CT med iv. kontrast er også nyttig, mens MR sjelden er egnet i en akuttmedisinsk situasjon. med ustabil pasient.

Årsak	Noen bakenforliggende sykdommer (Murtagh J. John Murtagh's general practice, 4th ed. Sydney)
Inflamasjon	Appendisitt; cholecystitt; pankreatitt; divertikulitt.
Perforasjon	Perforert duodenalt eller ventrikkel sår; galle-peritonitt.
Obstruksjon	Akutt obstruksjon i tynn- eller tykktarm; galle- eller nyrekolikk.
Blødning	Rupturert ekstrauterint svangerskap; rupturert aneurisme eller ovarial cyste; miltblødning.
Torsjon (iskemi)	Sigmoid volvulus; torsjon av testes; ovarial cyste.

-Behandling ved hypotensjon og tachykardi kan være korreksjon av blodtap og hypovolemi. I.v tilgang sikres. Sepsis kan også tilsi behov for væske og bredspektrert antibiotika som dekker gram-negative enterogene bakterier, fortrinnsvis etter at blodkulturer eller annet materiale for mikrobiologisk diagnostikk er sikret. Adekvat smertelindring, antiemetisk behandling og tett oppfølging er nødvendig. Kirurg skal konsulteres ved akutt abdomen med tanke på at operasjon rakt kan bli nødvendig ([Patterson JW, 2023](#); [Gowender I, 2004](#))

Kronisk abdominal smerte

Kronisk abdominal smerte defineres ved kontinuerlig eller intermitterende forløp over 3-6 måneder eller mer. Kronisk abdominal smerte kan deles i organisk og funksjonell etiologi. Organisk smerte har en klar anatomisk, fysiologisk eller metabolsk årsak.

Organisk smerte. Smerten kan springe ut fra nesten ethvert organ, inklusiv urogenitalt, gastrointestinalt og gynekologiske organer. En klar sammenheng mellom lokalisering og forårsakende organ er ikke alltid til stede. Årsaker til organisk abdominal smerte er mange:

Smerte i abdominal-veggen: herpes zoster og postherpes nevralgi, segmental intercostal nevralgi, 12.costa syndrom.

Visceral smerte: Kardial svikt, ulcus, gastritt og duodenitt, gastroparese, magekreft, post-gastrisk kirurgi syndrom, pankreaskreft, [Crohns syndrom](#), [ulcerøs kolitt](#), kronisk obstipasjon, kronisk mesenterial iskemi, adherenser, koloncancer, stråle-enterokolitt, kronisk pankreatitt, galleblære-sykdom, post-cholecystektomi syndrom, lever eller galle-kreft, nyrekreft, hernier.

Abdominale smerter fra systemsykdommer: [Familiær middelhavsfeber \(FMF\)](#), [porfyri](#)

Funksjonelle tilstander. Smerte uten klar årsak til tross for grundig diagnostisk utredning betegnes som funksjonell tilstand. Man antar funksjonelle tilstander skyldes multifaktoriell visceral hypersensitivitet og dysmotilitet, samt påvirket hjerne-tarm akse. Epidemiologisk kan de fleste funksjonelle abdominale tilstander klassifiseres som irritabel tarm syndrom (IBS) eller funksjonell dyspepsi. En må likevel ikke glemme at uspesifikke tilstander kan koeksistere med organ-sykdommer.

Litteratur: [Rigel-Kulka T, 2021](#); [Sabo CM, 2021](#)

Malabsorpsjon

[Læringsmål REV 156](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i tynntarm, herunder cøliaki og andre malabsorpsjonstilstander.

Malabsorpsjon er en tilstand der kroppen ikke klarer å absorbere næringsstoffer fra mage og tarm. Dette kan føre til en rekke helseproblemer, inkludert vekttap, anemi og osteoporose.

Sykdommer der en ser økt forekomst av malabsorpsjon omfatter [cøliaki](#), [Crohns sykdom](#), laktoseintoleranse, pankreatitt og [Sjøgrens sykdom](#).

Symptomer på malabsorpsjon er abdominale smerter, oppblåsthet, flatulens, diare, tretthet, anemi, vekttap og osteoporose.

Utredning av malabsorpsjon

–**Anamnese:** Familiedisposisjon, kosthold, medisinbruk, allergier, eventuelle nylige infeksjoner og aktuelle symptomer (se ovenfor) er av interesse.

-**Klinisk undersøkelse:** vurderer allmenn- og ernæringstilstand, tegn på anemi og andre komplikasjoner av malabsorpsjon.

-**Laboratorieprøver** kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, albumin, lever- nyre- og pankreasfunksjonsprøver, jern og vitamin B12 og antistoff mot gluten.

Bilddiagnostikk: CT-scan eller MR kan brukes til å se etter avvik i mage-tarmkanalen.

Andre undersøkelser: Avføringsprøver (spor av blod, parasitter, kalprotektin), kapselendoskopi, koloskopi og gastroduodenoskopi med tarmbiopsier.

Behandling av malabsorpsjon avhenger av den underliggende årsaken. Behandlingsalternativer kan inkludere kostholdsendringer, medikamenter og tilskudd av næringsstoffer.

Litteratur: [Zuvarox T, 2023](#)

Medikamenter som påvirker abdominalorganer

[Læringsmål REV 161](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av medikamentbivirkninger i mage og tarm, og kjenne til hvilke medikamenter som kan gi bivirkninger og organskade i hvilke abdominalorganer.

Ulcus ventriculi/duodeni. [NSAIDs](#) kan forårsake sår og perforasjon i ventrikkel, tynn- og tykktarm, særlig i kombinasjon med [kortikosteroider](#) (lave og høye doser). [Kortikosteroider](#) i mono-terapi kan også medføre ventrikkel-sår, vanligst ved høye doser (over 15mg prednisolon /døgn). Forebyggende behandling med protonpumpehemmer anbefales.

Kvalme og leverpåvirkning. Blant [DMARDs](#) er metotreksat-kvalme og forhøyede leverenzymer vanlig bivirkning.

Obstipasjon kan skyldes Opioider for eksempel morfin og kodein og antidiarémedisiner for eksempel loperamid.

Stimulering av tarmbevegelse: Avføringsmidler, mykofenolat.

Tarmfloraen påvirkes av antibiotika, noe som kan medføre diare og pseudomembranøs kolitt. .

Melena:

Vennligst se [Blødning fra gastrointestinaltrakten](#) ovenfor

Myositt

Svekket muskulatur medfører øsofagus-dysmotilitet og svelgevansker.

- Vennligst les om [myositt/dermatomyositt](#), [inklusionslegeme myositt](#) og [antisynthetase syndrom](#) i egne kapitler.
 - Svelgevansker ses også ved [non-inflammatorisk myopati](#), ved [systemisk sklerose](#) og [Sjögrens syndrom](#).
-

Orale sykdommer

Revmatiske sykdommer som [vaskulitt](#) og [bindevevssykdommer](#) medfører ofte [munnsår \(Stomatitt\)](#). Munnsår er imidlertid så vanlig i befolkningen at tilfeldige sammenreff forekommer ofte. De fleste typer munnsår er harmløse og går over innen 1-2 uker. Iblant kan munnsår imidlertid bli smertefulle, vedvarende over tid eller være stadig tilbakevendende. Sårene kan omfatte lepper, innsiden av kinn, munngulv, tunge og tannkjøtt. Symptomene kan iblant vanskeliggjøre inntak av drikke og spising.

After/munnsår: [Behcets sykdom](#) (residiverende), [Cøliaki](#), [Ulcerøs kolitt](#), [Anemi](#), [SLE](#) (unilaterale sår).

- [Vennligst se også eget kapittel om orale sår](#)

Gapevne nedsatt: [Juvenil idiopatisk artritt](#), [temporalis arteritt](#), [systemisk sklerose](#)

Makroglossi: [Amyloidose](#)

Sicca (munntørhet): [Sjøgrens syndrom](#). [IgG4 relatert sykdom](#). [Sarkoidose](#). [amyloidose](#). psykiske forhold. Aldersforandringer. **Medikamenter:** Antidepressiva, antihistaminer, antikolinerge antiastmatika, antikolinerge spasmolytika, anti-Parkinson, antipsykotika, cytostatika, diuretika, morfinanalgetika.

Stomatitt: Se after/munnsår ovenfor.

Strawberry gingiva [GPA/Wegeners granulomatose](#). [Kawasaki](#).

Teleangiektasier på lepper: [Systemisk sklerose](#) (begrenset form). Idiopatisk.

Ulcerasjoner: [Behcets](#). [SLE](#). Medikamenter (metotreksat med flere). Munnsår: se after/munnsår ovenfor.

Øsofagus-dysfunksjon: [SSc](#), [MCTD](#), Myositt ([Polymyositt](#), [Dermatomyositt](#), [Inklusjonslegeme myositt](#), [antisyntetase syndromet](#)), [Forestiers sykdom \(DISH\)](#).

Pankreatitt

[Læringsmål REV 153](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med ikterus og ascites, og under supervisjon kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

Alkohol, Autoimmun ([IgG4 relatert sykdom \(Type 1\)](#)), Idiopatisk (Type 2). Cholelithiasis. Genetisk. [Hyperlipidemi](#). Hyperkalsemi. [Nyresvikt \(kronisk\)](#). [PAN. akutt og kronisk](#). Røking. [SLE](#) (sjelden). [Sjøgren](#) (asymptomatisk). Idiopatisk (uten kjent årsak).

Polyarteritis nodosa

Abdominal smerte ses hos 23-70% og er vanligste GI-symptom. Årsaken kan være [tarm-iskemi](#) (se også iskemi ovenfor).

- Vennligst les [om PAN i eget kapittel](#).
-

Reflukssykdom

[Reflukssykdom](#) er omtalt under øsofagussykdommer nedenfor

Revmatoid artritt

Kjeveledd-artritt påvirker tygge-evnen og fordøyelsen. Redusert distal øsofagus-peristaltikk med dysfagi forekommer. Ved [Feltys syndrom](#) forekommer ulcera i øsofagus. Andre ulcera i GI-tractus er vanligvis medikamentelt betinget, men unntak av GI-vaskulitt som forekommer ved svært høy sykdomsaktivitet. Kronisk atrofisk gastritt (med vitamin B12 mangel) er økt. [Amyloidose](#) ses sjelden, men kan medføre kronisk diare og alvorlig proteintap fra tarmen.

- Vennligst se [eget kapittel om revmatoid artritt](#).
-

Sjøgrens syndrom

Hele tarm-tractus kan involveres. Svelge-vansker skyldes ofte tørrhet i slimhinner, men også øsofagus-dysmotilitet forekommer. Redusert saliva medfører også mindre enzymer for fordøyelsen. Kronisk atrofisk gastritt og lymfocytære infiltrasjoner kan medføre epigastrium-smerter. Subklinisk pankreatitt er vanlig, men

også galle- og lever kan involveres. Leverbiopsi kan vise mild intrahepatisk gallegangs-inflammasjon eller primær biliær cirrhose.

- Vennligst les om [Sjøgrens syndrom i eget kapittel](#).
-

Svelgevansker:

Vennligst se avsnittet om *øsofagussykdommer* nederst i dette kapitlet.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

GI symptomer er vanlige, enten primært [SLE](#)-betinget eller sekundært til medikamenter. Vanligst er orale ulcera relatert til sykdomsaktiviteten og munntørrehet (sekundært Sjøgrens syndrom) senere i forløpet. Protein-tapende enteropati er i likhet med pankreatitt en sjelden manifestasjon. Steatose, kronisk aktiv hepatitt, primær biliær cirrhose forekommer. Ascites ses ved peritoneal inflammasjon. [Tromboembolier](#) ses ved samtidig [antifosfolipid syndrom](#).

- Vennligst les om [SLE i eget kapittel](#).
-

Systemisk sklerose

Tarmsymptomer (Refluks, GAVE, redusert peristaltikk, bakteriell overvekst, fekal inkontinens) er omtalt i [kapittelet om systemisk sklerose](#).

Temporalis arteritt

Sjeldne komplikasjoner er intestinal iskemi med gangren og akutt pankreatitt. Lever-manifestasjon med forhøyede transaminaser og alkalisk fosfatase er vanligere (ca. 20%), men responderer raskt på behandlingen.

- Vennligst les om [temporalis arteritt i eget kapittel](#)
-

Tykkarmsykdommer

[Læringsmål REV 157.](#)

Inflammatoriske tarmsykdom (IBD) omfatter [ulcerøs kolitt](#) og [Crohns sykdom](#) som begge angriper tykktarmen (kolon). [Disse sykdommene er beskrevet i et eget kapittel.](#)

[Irritabel tarmsyndrom](#) (Irritable bowel syndrome, IBS) er en av de vanligste diagnostiserte tarmsykdommene. Den defineres ved abdominal smerte, ubehag og vekslende hard og løs avføring uten at noen annen bakenforliggende sykdom påvises. Diagnosen kan være rent klinisk basert på symptomer og fravær av alarm-symptomer som jernmangel, blod i avføringen eller vekttap. Dersom symptomene er uklare kan utredning være nødvendig: Blodprøver med celletellinger, CRP, SR, lever- nyre og thyroidea-funksjonsprøver. Ved diare kan avføring testes for clostridium difficile og gardia. Cøliaki bør utelukkes. Ved familieanamnese på [inflammatorisk tarmsykdom](#), koloncancer eller ved alarmsymptomer er koloskopi med biopsier aktuelt. IBS er ofte en del av sykdomskomplekset ved [fibromyalgi](#). Behandlingen består i adekvat informasjon og tilpasset kosthold. Prognosen er god, selv om symptomene kan vedvare ([Patel N, 2022](#)).

[Divertikkelsykdom](#), divertikulose skyldes multiple sekke-lignende utposninger (divertikler) i gastrointestinaltrakten. Årsaken kan være svakhet i tarmveggen og redusert peristaltikk. De fleste oppstår i tykktarmen (kolon) og da oftest i sigmoideum. Komplikasjoner kan være infeksjon (divertikulitt) eller blødning. Utredning kan være røntgen kolon med barium-kontrast eller koloskopi. Ofte er tilstanden asymptomatisk. Dersom pasienten har sterke smerter (oftest vestre side), er CT abdomen aktuelt for å utelukke risiko for intestinal ruptur ved infeksjon eller inflammasjon. Behandling kan innebære kostholdintervensjon. Små divertikkelblødninger er ofte selvbegrensende, større blødninger kan utredes med endoskopisk, radiologisk eller kirurgisk intervensjon.

[Pseudomembranøs kolitt](#) skyldes ofte infeksjon med clostridium difficile (etter langvarig antibiotika). Tilstanden er kjennetegnet ved hovne gul-hvite plakk som former pseudomembraner på mukosa. Symptomer er abdominal smerte, diare og [feber](#). I blodprøver ses [leukocytose](#) og avføringsprøver bekrefter infeksjonen. Behandling er med tilpasset antibiotika. Sjeldnere, lignende kolitt kan ses ved [Behcets sykdom](#), kollagen kolitt, [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#), [iskemisk kolitt](#), andre infeksjoner og noen medikamenter og toksiner ([Farooq PD, 2015](#)).

[Mikroskopisk kolitt](#) defineres ved at tarmen er makroskopisk intakt og diagnosen kan bare stilles mikroskopisk ved histologisk undersøkelse. Tilstanden deles i to subgrupper.

–[Lymfocytisk kolitt](#) kjennetegnes ved kronisk inflammasjon i lamina propria med lymfocytt og plasmacelle proliferasjon.

–[Kollagen kolitt](#) har fortykket subepitelialt kollagen (>10µm).

Litteratur: [Tuslassay Z, 2020](#)

Tynntarm sykdommer

[Læringsmål REV 155](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i ventrikkel og duodenum, herunder ulcus, gastritt, helicobacter-infeksjon og funksjonelle lidelser i øvre gastrointestinaltraktus.

[Læringsmål REV 156](#).

Tynntarmen strekker seg fra ventrikkelen til kolon. Blant sykdommer som rammer tynntarmen er [Crohns sykdom](#), [cøliaki](#), malabsorpsjon, antibiotika-utløst diare og noen kreftsykdommer (omtalt under “Kreft” i dette kapittelet).

Symptomer på tynntarmsykdom er diare, obstipasjon, oppblåst, smertefull abdomen, oppkast, blodig avføring eller oppkast, uventet vekttap.

Undersøkelse. Tynntarmen er vanskeligere tilgjengelig for diagnostikk sammenlignet med tarmen for øvrig. Ved endoskopi kan imidlertid tynntarmens øvre avsnitt (duodenum) undersøkes gastroskopisk, noe som har betydning for diagnostikk av [cøliaki](#). Via koloskopi kan tynntarmens nedre del (cæcum) undersøkes der en ofte kan påvise [Crohns sykdom](#). Bildediagnostikk inkluderer CT og MR. Kapselendoskop innebærer at pasienten svelger et kamera på størrelse med en vitamin-pille. Denne vandrer gjennom tynntarmen og leverer fortløpende film og bilder.

Ulcerøs kolitt

Vanligste ekstra-intestinale manifestasjon er [perifer artritt](#) (oftest ankler og knær). Også [aksial manifestasjon \(inflammatorisk ryggsmerte\)](#) er relativt vanlig.

- [Vennligst les i eget kapittel om IBD-relatert / enteropatisk artritt.](#)

Ulcus ventriculi / magesår

[Læringsmål REV 155](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i ventrikkel og duodenum, herunder ulcus, gastritt, helicobacter-infeksjon og funksjonelle lidelser i øvre gastrointestinaltraktus.

Definisjon. Ulcus ventriculi er et åpent sår i mageslimhinnen.

Årsak. Utløsende årsak er ofte [helicobacter pylori-bakterien](#) som infiserer mageslimhinnen og svekker dens beskyttende barriere. [NSAIDs](#) i monoterapi og særlig kombinert med kortikosteroider og over tid er risikofaktor, hvorav eldre pasienter er aller mest utsatt, Røking og høyt alkoholforbruk virker også ugunstig på mageslimhinnen.

Symptomer omfatter brennende, stikkende eller gnagende smerter i epigastriet. Smerten kan forbigående lindres ved mat- eller væskeinntak. Kvalme, oppkast, hematemese (se ovenfor) og melena (se ovenfor) forekommer også.

Undersøkelser er først og fremst gastroskopi med biopsi, blodprøve for test på helicobacter pylori.

Behandling er utryddelse av helicobacter-bakterien med antibiotika, slutte med [NSAIDs](#), protonpumpehemmere og livsstilsendringer.

Komplikasjoner: Blødning med hemoptyse og/eller melena (se ovenfor i dette kapitlet), perforasjon (operasjonsindikasjon) og pylorusstenose.

Litteratur: [Ramakrishnan K, 2007](#)

Ventrikkel og duodenum sykdommer

[Læringsmål REV 155](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i ventrikkel og duodenum, herunder ulcus, gastritt, helicobacter-infeksjon og funksjonelle lidelser i øvre gastrointestinaltraktus.

[Læringsmål REV 155](#).

Sykdommer i ventrikkelen og duodenum omfatter en rekke tilstander. Gastritt kan ha ulike årsaker: syre-relatert, infeksjøs, medikamentbetinget ([NSAIDs](#)) eller toksisk. Helicobacter pylori infeksjon er en hyppig årsak. Atrofisk gastritt kan forårsake B12 mangel. Gastroparese er retensjon uten fysisk hinder. Peptiske ulcera og gastroenteritt kan også omfatte duodenum. Ved non-ulcer dyspepsi påvises ingen spesiell årsak. Magekreft er omtalt ovenfor i dette kapitlet. Totteatrofi i duodenum kan indikere cøliaki.

Whipples sykdom

- [Vennligst les om Whipples sykdom i eget kapittel](#)

Øsofagussykdommer og dysfunksjon

[Læringsmål REV 154](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i øsofagus, herunder reflukssykdom, varicer og motilitetsforstyrrelser. Ha kunnskap om tilstander som krever videre utredning av spesialist, herunder strikturer og stenoser.

[Læringsmål REV 154](#).

[Reflukssykdom](#) (gastro-øsofagalt) defineres som en tilstand der magesyre og ventrikkelinhold returnerer

til øsofagus eller videre til munn, larynks eller lunger og forårsaker symptomer eller komplikasjoner. Diagnosen stilles på bakgrunn av symptomer og undersøkelser med endoskopi, refluks-monitorering og respons på protonpumpe-behandling. Andre tiltak omfatter vektreduksjon ved overvekt og elevvert overkropp ved sengeleie.

[Øsofagusvaricer](#) er en komplikasjon til levercirrhose. Årsaken er ofte alkoholisme og fedme. Den mest alvorlige komplikasjonen er livstruende blødning som har betydelig mortalitet. Tidlig behandling og forbedrede endoskopiske teknikker kan redusere morbiditet og mortalitet ([Boregowda V, 2019](#)).

[Strikturer, ulcera og stenoser](#). Øsofagus kan påvirkes av magesyrerefluks slik at erosiv øsofagitt, striktur-formasjon og stenoser oppstår distalt. Sjeldnere ses fistler og perforasjoner. Ved Barretts øsofagus (BE) erstattes det normale epitelet med metaplastisk epitel som kan påvises ved endoskopi med biopsi og histologi. Tilstanden kan utvikle seg til adenokarsinom og utredes via gastroenterolog ([Milind R, 2012](#)).

[Svelgevansker](#) foreligger ved mange revmatiske sykdommer av ulik etiologi:

-Autoimmune sykdommer: [Systemisk sklerose](#) 90%. [Eosinofil fasciitt](#). [Primært Sjøgrens syndrom](#) 75%. [SLE](#) 13%. [Myositt](#) 8-30%, [inklusionslegeme myositt](#). [MCTD](#) 38%. [Revmatoid artritt](#) 33%. [Behcets](#) 3-26%.

-[Elektrolytter](#): Hypokalsemi, hypofosfatemi

-Genetiske sykdommer: [Ehlers-Danlos syndrom](#), [Marfans syndrom](#).

-[Nevrologisk](#): Nevromuskulære (apopleksi, myastenia gravis, Parkinsons sykdom, ALS, MS m.m.)

-Andre: [Sarkoidose](#), [Crohns](#). [Muskeldystrofi](#), lokalinflammatoriske årsaker (glossitt, øsofagitt). Sykdommer i nakkevirvler ([Forestiers sykdom \(DISH\)](#)) og andre mekaniske årsaker ([struma](#), mediastinal tumor). Cancer i øvre GI-tractus inklusiv tunge-cancer.

Litteratur: [Sheehan, NJ. Rheumatology, 2008](#)

Litteratur

[Kröner P, 2019](#)

[Cojucaru M, 2011](#)

[Ramos-Casal SM, 2017](#)

160.

GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD). AVSTØTNINGSREAKSJON (REV 022, REV 038)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 038](#). Differensialdiagnoser ved vaskulitt. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

ICD-10: [T 86.0 \(Transplantat mot vert sykdom\)](#)

Definisjon

Transplanterte organer (benmarg, nyrer, hjerte, andre) fra en annen person (allogent transplantat) kan aktivere immunsystemet slik at sykdom oppstår ([Aladag E, 2020](#)). Tilsvarende kan også skje etter [blodtransfusjoner](#) eller etter kontakt med andre fremmede stoffer, inklusiv medikamenter.

Graft-versus-host disease (GVHD) er en systemisk sykdom som oppstår når graftet (vevet som blir transplantert) blir gjenkjent som fremmet og angrepet av mottakerens egne immunceller ([Socie G, 2014](#)). Transplantasjon av eget vev (autologt transplantat) eller vev fra enegget (genetisk identisk) tvilling utløser derimot ikke GVHD. GVHD medfører symptomer, hyppigst fra hud, øyne, munnhule, mage-tarm, genitalia, lunger, muskler, fascier og ledd ([Rørvik SD, 2023](#)).



Akutt GVDH grad III med kraftig hudreaksjon etter allogent benmargstransplantasjon. Illustrasjon: [Villarreal CD, Alanis JC, Pérez JC, Candiani JO –Anais brasileiros de dermatologia \(2016 May-Jun\). CC BY-NC 4.0](#)

Symptomene kan feiltolkes som [revmatiske bindevevssykdommer](#), særlig [systemisk lupus](#) eller [kutan vaskulitt](#). GVHD utredes og behandles ofte av immunologer eller transplantasjonsmedisinere. Tilstanden defineres som en *akutt* avstøtnings-reaksjon når den oppstår innen 100 dager ([Aladag E, 2020](#)), senere som *kronisk* GVHD ([Hamilton GK, 2021](#)). Overlappende tilstander mellom disse forekommer også. Sykdommen håndteres av hematolog, immunolog og spesialister på de de angrepne organer. Revmatologens oppgave er å skille tilstanden fra revmatiske sykdommer.

Patogenese

GVHD oppstår når organmottakerens [immunsystem](#) reagerer på uforlikelighet. Dette kan skje etter en allogent transplantasjon (mellom individer av samme art), selv om en forebygger med immunsupprimerende medikamenter. Risikofaktorer er vevstypeuforlikelighet mellom donor og pasient, bruk av mobiliserte stamceller fra perifert blod, tidligere akutt GVHD, høy pasientalder, kvinnelig donor til mannlig pasient og mangelfull profylakse som reduserer andelen T-celler ([Atkonson K, 1990](#)). Profylakse med antitymocytt-immunglobulin reduserer risikoen for GVHD ([Rørvik SD, 2023](#)). Den [immunologiske reaksjonen](#) er ikke helt forstått, men donors T-celler, antigen-presenterende celler (APC) og B-celler av betydning der også cytokiner, kemokiner og andre signalsubstanser bidrar ([Magenau J, 2016](#)). Kronisk GVHD medfører vedvarende inflammasjon og fibrose i ulike organer.

Epidemiologi

Forekomsten er størst etter allogent benmargstransplantasjon (ved behandling av [systemisk sklerose](#) med [HMAS](#) benyttes autolog transplantasjon). Til tross for profylakse og HLA-forlikelighet ses akutt GVDH hos 30-50% etter allogent hematopoetisk stamcelle transplantasjon (benmargstransplantasjon med ikke-eget vev) fra første grads slektning ([Al-Kadhimi Z, 2014](#)). Forekomsten er høyere når vev stammer fra ikke-

matchede donorer. Mange av tilfellene forløper kronisk. Insidens av kronisk GVHD varierer mellom 6% og 80% ([Atkinson K, 1990](#)). Data fra Oslo Universitetssykehus viste at forekomsten sank fra 47% til 19% etter innføring av profylakse med antithymocyt-immunglobulin ([Vo DD, 2023](#); [Jacobsohn DA, 2012](#)).

Symptomer

Symptomer oppstår oftest 3-12 måneder etter transplantasjon. Hos ca. 10% debutterer manifestasjonene senere. Manifestasjoner fra [mage og tarm](#), [hud](#) og [feber](#) er vanligst. Vanligvis angripes ett organ, selv om kombinasjoner forekommer ([Ferrara JL, 2009](#)) ([Vaillant AAJ, 2022](#)).

- [Hud-symptomer](#) foreligger hos 67%. Makulopapulært eksem på hals, ører, skuldre håndflater og fot-såler. "Solbrent" hud. Blemmer og utslett over hele kroppen er mer alvorlige symptomer (se foto ovenfor). Ved kronisk GVHD kan huden bli indurert på grunn av fibrose, noe som kan minne om [systemisk sklerose eller lokalisert skleroderma/morfea](#). Pigmenttap, hårtap og negledystrofi kan også ses.
- [Gastrointestinale symptomer](#) ses hos ca. 30%. Sår i øsofagus, diare, kvalme, oppkast, abdominale knipende smerter er vanlig.
- [Genitale sår](#) (lichen planus-lignende, ulcerasjoner, arr-forandringer) ses hos 12%.
- [Infeksjoner](#) er en komplikasjon som kan relateres til behovet for immunsuppressiv medikasjon.
- [Lever](#) angripes hos ca. 44%. Leverenzymmer i blodet stiger. ALP og konjugert bilirubin stiger først (ikterus).
- [Lunge-manifestasjoner](#) ses hos 50%. Ny belastningsdypne, tørrhoste kan være tegn på relatert bronchiolitis obliterans som er en karakteristisk manifestasjon.
- [Muskler og ledd](#) angripes hos 29%. [Myositt](#), fasciitt og sklerose med kontrakturer kan forekomme.
- [Orale sår](#) ses ved kronisk GVHD hos ca. 60%. Munntørrhet og ulcerasjoner er vanlig. Kronisk forløp kan ligne lichen planus, men kan også utvikle seg til plateepitel karsinom.
- [Sicca-symptomer](#). Tørr munn og tørre øyne ([Sjögren syndrom](#)-lignende) forekommer ved kronisk GVHD. Keratokonjunktivitis sicca er en indikator for dårlig prognose.
- [Øyne](#) angripes hos 48%. Smerte, røde øyne og tørrhet er typisk.

Differensialdiagnoser

- [Behcets sykdom](#)
- [Feber av "ukjent årsak"](#)
- [Hud](#); Eksem utløst av medikamenter, [DRESS](#). Virus-infeksjoner. Stråle dermatitt (kreftbehandling)
- [Mage-tarm](#) ([Naymagon S, 2017](#)); [Infeksjoner](#) med diare; clostridium, CMV- eller Epstein barr virus reaktivering, adenovirus, rotavirus, mycobacterium avium kompleks, giardia, cryptosporidium. Annet: trombotisk mikroangiopati, galle-salet malabsorpsjon. Kvalme, oppkast, anoreksi: iatrogen sekundært til kjemoterapi, immunsuppresjon, stråling, antibiotika eller opioider.
- [Medikament-bivirkning/DRESS](#)
- [Myositt / Dermatomyositt](#)

- **Lever** ([Matsumaka KE, 2016](#)): [Viral hepatitt \(Hepatitt B, Hepatitt C\)](#). Medikament-indusert toksisitet og [DRESS syndrom](#). Immunterapi-indusert hepatotoksisitet (ved kreft-behandling). Sinusoidalt obstruktivt syndrom (okklusjon av små levervener). Sjokk-lever.
- [Kreft](#)
- [Sjøgrens syndrom](#) (sicca-fenomen)
- [Stills sykdom i voksen alder \(Adult Stills\)](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)

Behandling

Behandlingen tar sikte på å redusere symptomer og organskade. Spesielt er utvikling av lungesvikt viktig å forhindre. På lengre sikt kan immunologisk toleranse utvikles, slik at behandlingen kan trappes ned. Ved mild sykdom kan lokalbehandling være tilstrekkelig.

Kortikosteroider. Systemisk behandling med [kortikosteroider](#) (initialt 0,5-1mg/kg) er første valg ved akutt GVHD ([Goker H, 2001](#)). Imidlertid responderer 35-50% av pasientene ikke tilstrekkelig og trenger supplerende tiltak ([Murata M 2015](#)). Valg av annen-linje behandling baseres på effekt tidligere behandling og potensiell toksisitet ([Martin PJ, 2012](#)).

[Plasmaferese \(plasmautskiftning\)](#) vurderes i tillegg til medikamenter.

Immunosuppressiva. [csDMARDs](#), [JAK-hemmere](#) og [biologiske legemidler](#). Disse omfatter [JAK-hemmeren](#) ruksolitinib (Jakavi), [DMARDs](#) som metotreksat og mykofenolat mofetil eller [biologiske legemidler](#) som anti-IL-2R antistoff, alemtuzumab, antithymocyt globulin (ATG), etanercept, og infliksimab ([Malard F, 2020](#)). De fleste av disse medikamentene brukes da [utenfor godkjent indikasjon](#), noe som medfører behov for spesiell informasjon og oppmerksomhet.

T-celledepleksjon: I noen tilfeller fjernes T-celler fra den transplanterte stammen for å redusere risikoen for GVHD ([Bleakly M, 2022](#)).

Infeksjonsprofylakse med valaciklovir mot virus og sulfametoksazol og trimetoprim mot pneumocystis jirovecii anbefales. Ved høye doser prednisolon (>20 mg/d kombinert med annen immunosuppressiv behandling), benyttes også posakonazol mot muggsopp ([Rørvik SD, 2023](#)).

Prognose

Ved kronisk GVHD og behov for systemisk behandling er median behandlingsvarighet ved steroid-resistens 2-3 år. Omtrent 50% kunne avslutte behandlingen innen syv år ([Vigorito AC, 2009](#); [Rørvik SD, 2023](#)).

Kliniske risikofaktorer for langvarig tilstand er uttalte hud-manifestasjoner, diare, [trombocytopeni](#), økte leverenzymmer, lunge- eller lever-manifestasjoner ([Müller JA, 2016](#)). Risikoen for GVHD er høyere etter transplantat fra donorer som ikke er blant HLA-identisk søsken eller anen nær slektning. Andre risiko-

faktorer er høy alder blant pasient eller donor, kvinnelig donor, perifert blod som stamcelle kilde ([Zeiser R, 2017](#)), tidligere GVHD og seropositivitet for cytomegalovirus og Epstein Barr virus. Omtrent 14-36% utvikler alvorlig akutt GVHD ([Al-Kadhimi Z, 2014](#)).

[Lunge-komplikasjoner](#) over tid er bronchiolitis obliterans syndrom, interstitiell lung sykdom (ILD), obliterativ bronchiolitt, organiserende pneumoni og pleuroparenchymal fibroelastosis ([Bergeron A, 2017](#))

[Gastroenterologisk](#) ses fibrose, motilitetsforstyrrelser og malabsorpsjon.

[Lever-komplikasjoner](#) omfatter endotelcelle-inflammasjon, gallegang-destruksjon og pericholangitt ([Ferrara JL, Lancet 2009](#)).

[Mortalitet](#) skyldes kronisk GVHD og er estimert til ca. 10% ([MacMillan ML, 2015](#)). Dødsårsaker er GVHD i seg selv eller komplikasjon med [opportunistiske infeksjoner](#).

Litteratur

- [Rørvik SD, 2023](#)
- [Vaillant AAJ, 2022](#)
- [Blazar BR, 2012](#)
- [Villa NY, 2016 \(behandling\)](#)
- [Ferrara JL, Lancet 2009](#)

161.

HEMOKROMATOSE (REV 073, REV 191)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på hemokromatose

Leddsmarter og degenerativ artritt med hevelser i 2. og 3. MCP-ledd i hender.

Symptomer er sjelden før 40-års alder.

Økt serum Fe og Ferritin. Nedsatt TIBC.

Gentest er aktuelt.

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose.

[Læringsmål REV 191](#). Revmatologen skal ha kjennskap til utredning og behandling av hemokromatose.

- [Metabolske sykdommer er ellers omtalt i eget kapittel](#)
- [Lysosomale lagringssykdommer](#) og [Fabrys sykdom](#) har også egne kapitler.

ICD-10: [E83.1](#) , [M14.5](#) (ledd-manifestasjoner)

Definisjon

Hemokromatose er en tilstand der kroppen lagrer for mye jern i vevene. Dette kan føre til skade på organer som lever, bukspyttkjertel, hjerte og ledd. Selv om normalt jerninntak er essensielt for kroppen, kan personer med hemokromatose ikke effektivt kvitte seg med overflødig jern. Tilstanden kalles også “bronsediabetes” på grunn av hudens misfarging og [diabetes mellitus](#) som kan oppstå hos noen pasienter som følge av bukspyttkjertelproblemer ([Brissot P, 2018](#)).



Typer hemokromatose:

- **Hereditær (primær)** hemokromatose er den vanligste typen, en autosomal recessiv [genetisk](#) sykdom hos hvite.
- **Sekundær hemokromatose** oppstår på grunn av sykdom i bloddannelsen (erythropoesen) eller gjentatte blodtransfusjoner. Tilstanden ses ved [talassemi](#), [sigdcelle anemi](#), hereditær spherocytose, X-bundet sideroblastisk anemi og pyruvat kinase mangel ([Porter JL, 2023](#)).

Hemokromatose med radiologisk smale leddspalter og degenerative forandringer, særlig i MCP 2 og 3. Aktuell differensialdiagnose til [revmatoid artritt](#), særlig blant menn. Illustrasjon: [Pascart T, Richette P, Flipo RM – Arthritis \(2014\). CC BY 3.0.](#)

Genetikk

Hereditær hemokromatose er [autosomal recessiv sykdom](#), noe som betyr at begge kopiene av HFE-genet på kromosom 6 må være muterte for at sykdommen skal utvikle seg. Mutasjoner, vanligst C282Y og H63D, fører til økt jernabsorpsjon, selv ved normalt jerninntak og en av de vanligste genetiske sykdommene blant kaukasiere. Penetransen er imidlertid variabel ([Feder JN, 1996](#)).

Epidemiologi

Hemokromatose er vanligere enn man tidligere antok, og rammer hovedsakelig kaukasiere. Menn rammes 2-3 ganger oftere enn kvinner. Kvinner kan forbli symptomfrie til de er eldre (60-årene) på grunn av menstruasjonsblødninger som fjerner jern fra kroppen ([Moirand R, 1997](#)). Hos menn debuterer sykdommen oftest i 50-årene. Juvenil hemokromatose starter i 10-30-årene ([Porter JL, 2023](#)).

HFE-genet finnes hos 4-5 % av den europeiske befolkningen, men penetransen (andelen som utvikler sykdommen) er lav. Hemokromatose rammer ca. 0,5 % av befolkningen (en av 150-300 kaukasiere) ([Bacon BR, 2011](#)). Omkring 85 % av tilfellene er hereditær (primær) hemokromatose forårsaket av mutasjon i HFE-genet. Dette genet styrer produksjonen av et protein som regulerer jernopptaket i tarmen.

Patogenese

Ved hemokromatose avleires jern unormalt i organer, noe som kan føre til celledskade. Opphopning av jern

med avleiring av hemosiderin forårsaker vevsskade. Den nøyaktige mekanismen er Ikke fullstendig klarlagt, men overskudd av fritt jern katalyserer dannelsen av frie radikaler som skader cellemembraner. Arvelig hemokromatose skyldes oftest mutasjon (p.C282Y) i *HFE*-genet som medfører økt jernabsorpsjon fra tarmen. [Artralgi, artritt](#) og tidlig [artrose](#) kan skyldes avleiring av kalsiumpyrofosfatkrystaller i ledd ([pyrofosfat-artritt, kondrokalsinose](#)).

Symptomer

Symptomene på hemokromatose utvikler seg gradvis og dukker sjelden opp før 40 års alderen. Hos personer med kjent familiær disposisjon kan symptomene vise seg tidligere.

- **Preklinisk stadium.** [Fatigue](#) er te tidlig symptom som kan kjennes opp til 10 år før diagnosen stilles.
- **Klinisk stadium:**
 - Nesten alle pasienter med hemokromatose opplever [utmattelse/fatigue](#).
 - Andre symptomer avhenger av hvilke organer som angripes.
 - [Artralgi](#) (hos 3/4) kan være første symptom.
 - Pasientene kan klage over negleforandringer.
 - Abdominal smerte ved hepatomegali.
- **Sluttstadium:** Multiorgansvikt (bronsediabetes med cirrhose). Av de som utvikler levercirrhose, vil 30 % også få hepatocellulært karsinom. Kardiomyopati sees også.

Undersøkelser

Preklinisk stadium: Tilfeldig påvist økt serum Fe, nedsatt TIBC (Total Iron Binding Capacity), senere forhøyet serum ferritin som reflekterer størrelsen på jernlagrene. Det tidligste funnet er økt transferrinmetning (jern/TIBC x 100 > 45 %).

Lever, milt og pankreas. Ved klinisk undersøkelse påvises forstørret lever, evt. med tegn til levercirrhose (10-15 % i forløpet), ed utviklet levercirrhose foreligger økt risiko for portal hypertensjon og for hepatocellulært karsinom (30 % ved cirrhose) som en kan få mistanke om blant annet ved auskultasjon av bilyder over lever. Ikterus er et sent symptom. Splenomegali er ofte kombinert med lever-manifestasjoner. [Diabetes](#) pga. jernavleiring i pankreas.

Kardialt. Restriktiv og dilatert kardiomyopati med arytmier og kardial svikt er typisk. Gynekomasti og redusert kroppshår kan være sekundært både til kronisk leversykdom og hypofysesvikt. EKG gjøres for å vurdere arytmie.

Endokrinologisk ses redusert libido, ev. impotens, amenore og på grunn av hypofyse-svikt og [diabetes mellitus](#) ved pankreas-afleksjon. Også thyreoidea kan angripes ([hypothyreose](#)), binyrer (binyresvikt), [parathyreoidea \(hypoparathyroidisme\)](#) og [osteoporose](#) kan utvikles.

Hud, hår og negler. Misfarging av huden (bronse diabetes) sen hos 90 % i forløpet. Omtrent 60% utvikler

redusert hårvekst (mest ved pubes) på kroppen, komplett hos 12 %. Negler er tynne, konkave og sprø (koilonychia) hos 50 %, oftest pekefinger. Omtrent 25 % får generaliserte negleforandringer.

Revmatologiske manifestasjoner: Leddmanifestasjonen preges av en kronisk [degenerativ artritt](#) / artrose-tegn og som ved [pyrofosfat-artritt](#), [kondrokalsinose](#). Vanligst er hevelse av 2. og 3. MCP-ledd i hender og generell artralgi. [Radiologisk](#) leddspaltereduksjon, leddnære cyster og forkalkninger som ligner kondrokalsinose. Utvikles hos omkring halvparten av pasientene med manifest hemokromatose. Utenom fingre angripes ofte også knær, håndledd, hofter, føtter og columna (både nakke og rygg). Ingen sikker sammenheng mellom graden av hemokromatose og risiko for artrittutvikling. Nesten alltid negative for [anti-CCP antistoffer](#). [Osteoporose](#) utvikles hos 1/3.

Laboratorieprøver. Økt serum Fe, nedsatt TIBC og økt Ferritin. Økt transferrin metning (> 35 % for menn, > 50 % for kvinner) er nærmest diagnostisk for hemokromatose og bør medføre genetisk testing. [Gentest](#) (C282Y og H63D mutasjon i HFE genet utgjør 90% av tilfellene) ([Salgia RJ, 2015](#)). Fastende blodsukker og HbA1c er aktuelt med tanke på [diabetes mellitus](#). Leverenzymene er forhøyet hos 75 %. Det vanligste er at leverenzymene ikke er mer enn doblet så høye som øvre referanseområde ([Cherfane CE, 2013](#)). Pankreasamylase eller lipase, NT-proBNP for hjerte-manifestasjon med kardial svikt kan bidra til å påvise relaterte organ-manifestasjoner.

Bilediagnostikk. Røntgenbilder viser en blanding av [artritt](#) og [artrose](#) og kan påvises hos 80 %, oftest i hender. Røntgen thoraks kan indikere stort [hjerte](#) og Kardiomegali, samt økte vaskulære tegninger i lunger. Ekkokardiografi er neste metode for å vurdere hjertefunksjonen. CT av lever viser økt tetthet, mens en ved MR-lever kan beregne jerninnholdet ([Gandon Y, 2004](#)).

Biopsi. Vevsprøve fra synovia vil vise hyperplastisk synovitt med økt deponering av jern. Leverbiopsi er den mest sensitive og spesifikke metoden for å måle jerninnholdet og kan også vise graden av leverskade. Histologisk farges med Perls Prøysisk (Berlin-) blå farging viser et klassisk mønster med jerninnlagring, primært i hepatocytter og galleepitel med noen Kupffer celler. Indikasjoner for leverbiopsi er 1) Forhøyede leverenzymene 2) ferritin > 1000 µg/L.

Diagnosen

Hvis en påviser hyperferritinemi, forhøyet transferrinmetning i plasma og mutasjon i p.C282Y i HFE-genet er diagnosen arvelig hemokromatose temmelig sikker ([Hagve TA, 2022](#)).

Differensialdiagnoser

- [Alkoholisk leversykdom](#)
- Biliær cirrhose
- [Fettlever, non-alkoholisk](#)
- Hemolytisk anemi
- [Hepatitt B og C](#)

- Hereditær aceruloplasminemi (annen genetisk sykdom med jerninnlagring i hjerne og indre organer)
- Jerntilskudd i altfor store doser
- Metabolsk hyperferritinemi (ved metabolsk syndrom)
- Overbelastning med jern via mange blodtransfusjoner
- [Profyria cutanea tarda](#)

Behandling

Flebotomi (årelating). Tapping av blod (flebotomi) er den vanligste behandlingen for hemokromatose. Målet er å fjerne overflødig jern fra kroppen. Dette gjøres ved å tappe blod regelmessig, vanligvis to ganger i uken. Antall tappinger og mengde blod som tappes varierer fra person til person, men målet er å normalisere jernnivået og ferritinnivået (som måler jernlagre i kroppen) til under 50 µg/l. Etter at jernnivået er normalisert, kan det være nødvendig med vedlikeholdsbehandling med flebotomi 3-4 ganger i året for å hindre at jernnivået stiger igjen. Flebotomi er en effektiv behandling for hemokromatose og kan bidra til å forhindre organskader og forbedre symptomer. Behandlingen er imidlertid livslang ([Tassi TB, 2014](#)).

Andre viktige punkter i behandlingen:

-**Alkohol** skal unngås med hensyn på toksisk effekt på lever og pankreas ([Porter JL, 2023](#)).

-**Generelle kostholdsråd:** Pasientene bør unngå jerntilskudd, C-vitamininntak og rødt kjøtt.

-**Erythropoietin.** I noen tilfeller kan erythropoietin, et hormon som stimulerer røde blodlegemer, brukes i kombinasjon med flebotomi for å opprettholde hemoglobinnivået under jernmobilisering.

-**Levertransplantasjon** kan være et alternativ for personer med hemokromatose som har utviklet leversvikt i slutfasen.

-**Levercreening.** Personer med hemokromatose har en økt risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom (leverkreft). Regelmessig screening med ultralyd og måling av alfato-fetoprotein-nivåer i blodet kan bidra til å oppdage kreft på et tidlig stadium, når det er lettere å behandle ([Porter JL, 2023](#)).

-**Leddmanifestasjoner.** Til tross for behandling, kan leddmanifestasjonene fortsette. Årsaker kan være sen diagnose og behandling. Behandling for ledd er symptomatisk med NSAIDs, fysioterapi og synovektomi.

-**Screening av slektninger:** Førstegrads-slektninger (foreldre, søsken, barn) bør screenes for hemokromatose.

Litteratur

- [Porter JL, 2023](#)
- [Brissot P, 2018](#)
- [Brian K et al. Am Fam Physician. 2013](#)

- [Hagve. Tidsskr Nor Legeforen 2009](#)
- [Richette et al. J Rheumatol 2010](#)

162.

HISTIOCYTOSE. LANGERHANS, ERDHEIM-CHESTERS, MULTISENTRISK RETIKULOHISTIOCYTOSE, ROSAI-DORFMAN (REV 063, REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på histiocytose

Vanskelige diagnoser å gjenkjenne.

De fleste typer begynner blant barn før 10 års alder, men voksen-former finnes også. Mange ulike manifestasjoner, fra harmløst til alvorlig.

Feber, vekttap, multiple skjeletthevelser, oftest i hodet/skallen, eksantem på hodet (Langerhans). Polyartritt i fingre (retikulohistiocytose), skjelettsmerter (Erdheim-Chester). Hepatosplenomegali (stor lever og milt), nodulære lungefortetninger (pulmonal histiocytose X). Lymfeknuteforstørrelser.

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet

ICD-10: [D76.3](#) (non-Langerhans), [C96.0](#) Langerhans histiocytose (disseminert)

Definisjon

Histiocytose er en gruppe sjeldne sykdommer der histiocytter (spesielle hvite blodlegemer: vevsmakrofager) ved en feil lagres i store mengder i ulike organer der de forårsaker vevsskade og funksjonsnedsettelse. Eldre navn på sykdommene er Histiocytose-X, Letter-Siwe sykdom, Hand-Schüller-Christian sykdom og diffus retikuloendoteliøse. Vevsprøver (biopsi) beskrives ved histiocytose i blant som "eosinofilt granulom". Histiocytose ble tidligere (WHO 1987) delt inn i tre hovedgrupper: Langerhans histiocytose (LCH), non-Langerhans og malign (ondartet) histiocytose. Senere er det foreslått en inndeling i fem hovedgrupper (se nedenfor) ([Emile J-F, 2016](#)).

Histiocytose håndteres vanligvis av hematolog. Revmatologens oppgave kan være differensialdiagnostiske vurderinger i utredningen.

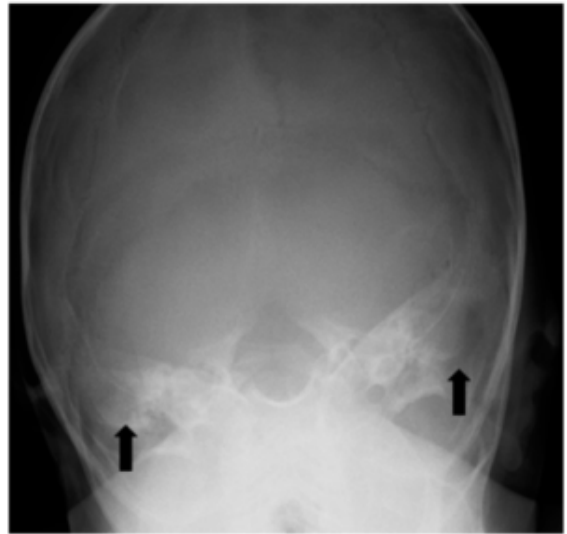
Forekomst

Histiocytose defineres som en [sjelden sykdom](#). Langerhans histiocytose er den vanligste formen med [insidens](#) på 1-2/million per år ([Tillotson CV, 2023](#)).

Symptomer

Symptomer og undersøkelsesfunn varierer avhengig av hvilken type histiocytose som foreligger og hvilke organer som angripes hos den enkelte.

- [Smerte og hevelse i skjelettet](#) er spesielt vanlig ved Langerhans celle histiocytose (LCH) og Erdheim-Chester sykdom.
 - Retikulohistiocytose kan ligne [revmatoid artritt \(RA\)](#).
- [Feber, tretthet og vekttap](#) er generelle symptomene kan forekomme ved alle typer histiocytose.
- [Lymfadenopati](#): Kan ses ved LCH, Rosai-Dorfman sykdom (RDD) og hemofagocytisk lymfocytose (HLH).
- [Eksem eller noduli](#): Kan være et tegn på LCH eller andre former for histiocytose.
- [Dyspne eller hoste](#): Kan indikere lungeinvolvering, som er vanlig ved pulmonal Langerhans celle his-



Jente 2 år gammel med 10 dager erythem hevelse bak venstre øret. Langerhans histiocytose: Lyttiske lesjoner i skallen. CRP 58, SR 64. Differensialdiagnostiske overveielser inkluderte otomastoiditt, rhabdomyosarcom, lymfom, metastase ved for eks nevroblastom eller atypisk [GPA/Wegeners granulomatose](#). Illustrasjon: [Coleman MA, Matsumoto J, Carr CM, Eckel LJ, Nageswara Rao AA – The open neuroimaging journal \(2013\). CC BY-NC 3.0](#)

tiocytose.

- **Diabetes insipidus:** En tilstand med økt tørste og urinproduksjon på grunn av påvirkning av hypofy- sen, kan forekomme ved LCH ([Lin KD, 1998](#)).
- **Nevrologiske symptomer:** Som hodepine, svimmelhet eller balanseproblemer, kan oppstå hvis histio- cytose påvirker nervesystemet.
- **Hud** Vanligste sykdomsdebut er eksem, sår og subcutane noduli.

Diagnosen

Diagnosen stilles på bakgrunn av symptomer og undersøkelsesfunn. En benytter CT- MR- og [PET/CT](#) undersøkelser, men resultatet av vevsprøve (biopsi) er avgjørende.

Ulike typer histiocytose

1.) "L" (Langerhans) gruppen

Langerhans celle-histiocytose (LCH)

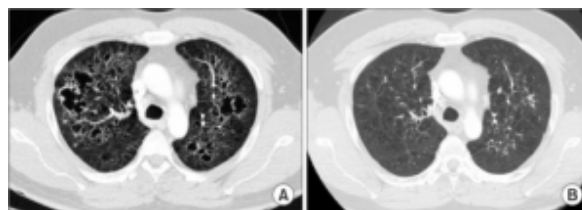
Definisjon. Langerhans celle-histiocytose (LCH) er en sjelden tilstand ,med ukjent årsak, kjennetegnet ved unormale Langerhans (antigen presenterende) celler. Dette medfører en rekke symptomer fra hud, skjelett, lunger, lever, milt, lymfeknuter tarm eller hypofyse.

Forekomst: LCH rammer 1-2 per million og debuterer vanligvis i barnealder, med 76 % av tilfellene under 10 år.

Symptomer. Symptomer og alvorlighetsgrad varierer fra mild til alvorlig. Vanlige symptomer inkluderer utslett (ofte debutsymptom), feber, vekttap, multiple skjelet- tforandringer (ca. 80 %), oftest i hodet/skallen, men også i hofter/bekken, lårbein eller ribbein. Andre symptomer kan være eksem, sår, hepatosplenomegali (forstørret lever og milt), lymfeknuteforstørrelse og asymptomatiske, nodulære fortetninger i lungene (pulmonal histiocytose X).

Diagnosen bekreftes ved biopsi, vanligvis fra huden. Lesjoner farges med S-100 og CD1a. Elektron- mikroskopi viser cytoplasmatiske Birbeck-granula.

Differensialdiagnoser er acrodermatitis enteropathica, acropustulosis hos nyfødte, kongenital candidiasis,



42 år gammel mann med ett års sykehistorie med polydipsi og sykdomsfølelse. Påvist diabetes insipidus. Krepitasjoner over begge unger. Pulmonal Langerhans histiocytose med multiple lungecyster. Illustrasjon: [Choi YS, Lim JS, Kwon W, Jung SH, Park IH, Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Lee SJ, Jung YR, Choi J, Choi JS, Jeong JT, Yoo JS, Kim SH – Tuberculosis and respiratory diseases \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

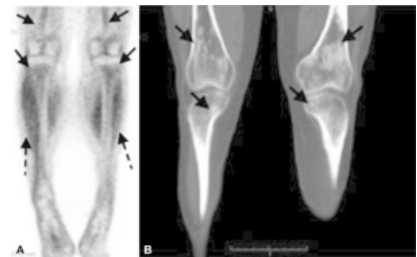
eosinofil pustuløs follikulitt, incontinentia pigmenti, leukemi, lymfom, [mastocytose](#), myelom og neonatal pustulær melanose,

[Behandlingen](#) varierer avhengig av alvorlighetsgrad og kan omfatte observasjon, medikamenter, kirurgi og strålebehandling.

Litteratur: [Tillotson CV, 2024](#).

Erdheim-Chester sykdom (ECD)

ICD-10: [D76.3](#)



Erdheim-Chester sykdom hos en 45 år gammel kvinne. Utredet for nytt, papulært eksantem i ansikt, på armer og ben diagnostisert som kutan sykdomsform.

Skjelett-undersøkelser viser flekket sklerose i femur og tibia .

Illustrasjon: [Neckman JP, Kim J, Mathur M, Myung P, Girardi M – JAAD case reports \(2016\)](#). CC BY-NC-ND 4.0

Definisjon: Erdheim-Chester sykdom (EDS), er en sjelden, non-Langerhans histiocytose kjennetegnet av skjelettforandring er, ofte nært ankelleddene. Sykdommen kan imidlertid manifestere seg i flere organer og regnes som en multisystemsykdom. Bilde til høyre: Leddnær skjelett-sklerose.

Historikk: ECD ble først beskrevet av [Jakob Erdheim](#) (1874-1937) og hans elev William Chester i 1930 som “lipoid granulomatose” (Chester W. Über Lipoidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat 1930; 279: 561 – 6).

Etiologi: Sykdomsårsaken skyldes mutasjoner i BRAF-genet eller andre signalmolekyler som er assosiert med inflammatoriske cytokiner.

Epidemiologi: ECD er en sjelden sykdom som rammer menn hyppigere enn kvinner. Gjennomsnittlig debutalder er 55 år, men den kan oppstå i alle aldre (16-80år).

Symptomer: **Smerter over tibia** er et vanlig symptom, og biopsi vil vise fettrike histiocytter (CD68-positive).

Sykdommen kan også gi en rekke andre symptomer avhengig av hvilke organer som er

involvert:

- **Retroperitoneum:** Fibrose
- **Øyne:** Eksoftalmus (utstående øyne)
- **Lunger:** Interstitiell lungesykdom (ILD)
- **Hypofyse og hypotalamus:** Hormonelle forstyrrelser
- **Nyrer:** “Hairy kidneys” (fibrose rundt nyrene)
- **Hud:** Xantelasmer (gule kolesterolavleiringer)
- **Hjerte og aorta:** Periaortal fortykkelse, kardiomyopati

Laboratorieprøver kan vise forhøyet CRP, senkningsreaksjon (SR) og alkalisk fosfatase (ALP). Ved mistanke om hormonpåvirkning kan prolaktin LH, FSH, ACTH, GH, TSH vise utsalg. Nyrefunksjonsprøver (kreatinin, GFR) gjøres for å vurdere nyrefunksjonen.

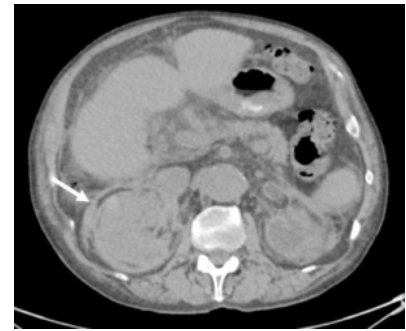
Bilddiagnostikk:

- **Skjelett:** Røntgen og MR kan vise sklerose i de lange rørknoklene, spesielt symmetrisk osteosklerose.
- **Bihuler:** MR eller CT kan avdekke forandringer i sinus maxillaris.
- **Nyrer og aorta:** CT kan vise “hairy kidneys” og periaortal fortykkelse.
- **Hjerte:** Ekkokardiografi kan avdekke klaffesvikt, rytmeforstyrrelser, kardiomyopati (hyppigst i høyre ventrikkel) og periaortal fibrose med mulig innvekst i koronararteriene.
- **PET/CT:** Ansett som den beste metoden for oppfølging av sykdommen ([Mazoor RD, 2013](#)).

Ekkokardiografi vurderer svikt i hjerteklaffer, rytmeforstyrrelse, sykdom i hjertemuskelen (kardiomyopati hyppigst i høyre hjertedel) og økt bindevev (fibrose) omkring aorta (peri-aortalt) med innvekst og tranghet også i koronar-arterier.

Biopsi: Histologisk undersøkelse av vevsprøver viser skummakrofager eller xantogranulomatøs infiltrasjon i fibrinøst bindevev/stroma. Erdheim-Chester-celler uttrykker histiocyttmarkørene CD68 og CD163, men ikke CD1a eller S100, som skiller dem fra Langerhans-celler. Tester for BRAF og MAPK-ERK kan være relevante for behandlingsvalg.

Behandling: Behandlingen av ECD tilpasses alvorlighetsgraden. Asymptomatiske pasienter kan observeres uten medikamenter. Ved påvist BRAF V600E-mutasjon er vemurafinib (BRAF-hemmer) førstevalg. Interferon alfa er et alternativ. Ved andre mutasjoner (NRAS, KRAS, PIK3CA, MAP2K1 og ALK) kan cobimetinib vurderes. [Kortikosteroider](#) kan redusere inflammasjon, men påvirker neppe mortaliteten.



Erdheim-Chester sykdom med "hairy kidneys" (fibrose rundt nyrene; pil). Biopsiverifisert diagnose. Illustrasjon: [Zeier MG, Samson M, Rossi C, Soltani Z, Charlotte F, Zanetta G, Rebibou JM – Clinical kidney journal \(2013\). CC BY-NC 4.0](#)

Litteratur: [Jridi M, 2023](#); [Haroche J, 2020](#); [Mazoor RD, 2013](#); [Midtvedt Ø, 2014](#)

Systemisk Juvenilt xanthogranulom

Kjennetegn. Hudforandringer, Nervesystem (CNS), lever og milt, øyet, svelg, muskler, Oftest barn under 1 års alder, men kan ses også hos eldre barn og voksne.

Litteratur: [Hernandez-San Martin MJ, 2020](#); Collie JS, 2021.

2.) "C" gruppen (Cutan (hud) og mucocutan (hud og slimhinner))

Multisentrisk Retikulo-histiocytose (MRH)

Definisjon. Multisentrisk retikulohistiocytose (MRH) er en sjelden, systemisk inflammatorisk sykdom klassifisert som en non-Langerhans celle histiocytose klasse 2b ([Zelger BWH, 1996](#)).

Historikk. Sykdommen ble beskrevet som egen tilstand i 1937 av Weber og Freudenthal ([Weber FP, 1937](#)).

Epidemiologi. MRH er en sjelden sykdom som vanligvis rammer kvinner i alderen 50-60 år. Omkring 25 % har samtidig en malign sykdom.

Symptomer. MRH kjennetegnes ved alvorlig artritt i hendene, ofte med hurtig innsettende, destruktiv og symmetrisk polyartritt. Sykdommen rammer ofte distale interfalangealledd (DIP-ledd) og ledsages av karakteristiske hudlesjoner med et "perlekjede"-utseende rundt leddene. Xantomer (kolesterolavleiringer i huden) forekommer hos 30 % av pasientene, og 30 % har lipidavvik i blodet. Andre symptomer kan inkludere muskelsmerter (myalgi) og kontrakturer. Hos 60 % av pasientene oppstår artritt først, ofte 3 år før andre symptomer.

Diagnose. Tidlig diagnostisering er essensielt for prognosen. En grundig klinisk undersøkelse og biopsi er viktig. Biopsi fra hud og synovium (leddhinne) kan vise multiple histiocytter med multinukleære kjempeceller og "matt-glass"-lignende eosinofilt cytoplasma. Histiocytterne inneholder PAS (periodic acid-Schiff) positivt materiale.

Behandlingen består av [NSAIDS](#), [kortikosteroider](#), metotreksat og [biologiske legemidler](#) ([Tariq S, 2016](#)).

Forløp og prognose. Sykdomsaktiviteten ved MRH kan variere og svinge over flere år. Tidlig behandling er viktig for å forhindre alvorlig, erosiv artritt som kan føre til leddskade og funksjonsnedsettelse.

Litteratur: [Tariq S, 2016](#)

Begrenset Retikulo-histiocytose: Det finnes også en begrenset form for retikulohistiocytose, men denne er ikke omtalt her.

Xantogranulom gruppen: Ulike former som kan angripe fra små barn til voksne. Enkelte eller mange rødgule knuter i huden. 0,5-1,0 cm i diameter. Dersom også andre organer omfattes, innordnes sykdommen i "L" Gruppen (se ovenfor)



Multisentrisk retikulohistiocytose på albuer (a) og på og omkring øret (b). 55 år gammel kvinne med sterke, generaliserte leddsmerter. Biopsi-verifisert diagnose: Multinukleære kjempeceller og histiocytter med eosinofilt cytoplasma. Illustrasjon albuer og øre: [Shah SP, Shah AM, Prajapati SM, Bilimoria FE – Indian dermatology online journal \(2011\). CC BY-NC-SA 3.0](#)



Multisentrisk retikulohistiocytose. "Perlekjede-tegn". Illustrasjon fingre: [Long V – Indian journal of dermatology \(2016 Mar-Apr\). CC BY-NC-SA 3.0](#).

Sea-blue histiocytose

Hudaffeksjon med histiocytter i fettvev. Arvelig eller etter langvarig parenteral fettrik ernæring. Ofte relatert til myelodysplastisk syndrom (MDS) ([Howard MR, 1993](#)).

3.) “M” (Malign/kreft) Gruppen. Malign histiocytose

Sekundære former ved lymfom og leukemi. Subtype av akutt myeloid leukemi

Symptomer: Hoste, redusert appetitt, anemi, dyspne

Klinisk: Lunger, lymfeknuter, lever, milt og CNS kan affiseres ved histiocytt-infiltrasjon (biopsi)

Biopsi. Ulike primære former som ved vevsprøve skilles fra lymfom. Mer enn 20% blaster ved benmargsundersøkelse.

4.) “R” (Rosai-Dorfman) gruppe og forskjellige former som ikke angriper hud

Rosai-Dorfman sykdom, Sinus histiocytose med massiv lymfadenopati (SHML)

Definisjon: Sjelden sykdom med mange ulike manifestasjoner der blant annet lymfeknuter hovner opp. Vevsprøve (biopsi) som er avgjørende for diagnosen viser et typisk bilde med histiocytter som inneholder lymfocytter. Angriper vanligst barn og unge voksne.

Symptomer: Feber, nattesvette, tretthet, vekttap

Medisinske undersøkelsesfunn: Varierende symptomer og forandringer: Hovne lymfeknuter, oftest på halsen, hudforandringer med fettatrofi, tetthet i nese og bihuler, trykk bak [øyne og dobbeltsyn](#), forstørret milt. [osteonekrose](#)

Diagnose: Symptomer og undersøkelsesfunn kan gi mistanke. Biopsi er avgjørende.

Differensialdiagnoser: [GPA \(Wegeners granulomatose\)](#). [Pannikulitt](#). Langerhans histiocytose. Lymfom. [Sarkoidose](#). Tuberkulose. [IgG4 relatert sykdom](#)

Behandling: [Immundempende medikamenter](#). [Kortikosteroider](#) kan være tilstrekkelig hos noen.



46 år gammel afrikansk kvinne som i 6 år har hatt et kronisk eksem. Histologisk bekreftet Rosai-Dorfman sykdom. Bilder før og etter behandling med thalidomid. Illustrasjon: [Chen E, 2016. JAAD Case Rep. CC BY-NC-Nd 4.0](#)

Litteratur: [Abla O, 2018](#)

5.) “H” Gruppen. Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) og Makrofag aktiverings syndrom (MAS)

Cytokin storm med ukontrollert aktivering av lymfocytter og makrofager (spesielle typer hvite blodlegemer i immunsystemet)

Se også [makrofag aktiverings-syndrom \(MAS\)](#)

Annet

Histiocytter ses også ved [Kikutchi-Fujimoto sykdom \(KFS\)](#) er en sjelden, benign, nekrotiserende lymfadenopati (sykdom i lymfeknuter), oftest på halsen hos unge kvinner. Histologi (vevsundersøkelse ved biopsi) viser histiocytter og nekrotiserende non-maligne funn. Vennligst les om [KFS i eget kapitel](#).

Litteratur

- [Tillotson CV, 2023](#) (Langerhans)
- [Emile J-F, 2016](#) (Klassifikasjon)
- [Allen CE, 2015](#) (Langerhans: Behandling)
- [Grischikowsky M, 2015](#) (Langerhans: Management)
- [Tariq S, 2016](#) (multicentrisk retikulohistiocytose)

163.

HIV OG REVMATISK SYKDOM (REV 183)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn ved HIV

Ca. 50% får influensa-lignede symptomer 2-3 uker etter infeksjon.

Ulike revmatiske symptomer som kan ligne artritt-sykdom, bindevevssykdom eller vaskulitt.

Hypergammaglobulinemi (polyklonal), anti-kardiolipin antistoff, ANCA, ANA, revmatoide faktorer og sirkulerende immunkomplekser kan forekomme.

Falsk positiv HIV-test er sett ved SLE (gjelder ELISA-, ikke Western blot metode)

[Læringsmål REV 183](#). Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon fra spesialist kunne iverksette adekvat antimikrobiell og støttebehandling hos pasienter med ervervet immunsvikt på grunn av HIV.

ICD-10:[B23.0](#) (akutt HIV)

Definisjon. Humant immunsviktvirus (HIV) er et RNA-virus som tilhører familien Lentivirus (en type retrovirus). HIV angriper primært celler som bærer CD4-reseptoren ([T-hjelper celler](#)), noe [svækker immunsystemet](#). Sykdommen følges vanligvis opp av infeksjonsmedisinere, men revmatologer kan bli konsultert for differensialdiagnoser og revmatiske manifestasjoner som komplikasjon.

Historikk. Den første pasienten med AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom) ble rapportert i 1981, og etiologien klarlagt i 1984.

Smitten overføres seksuelt, hematogent (via blodprodukter eller urene sprøyter) eller fra infisert mor til foster under graviditet eller fødsel. Viruset produseres i store mengder fra starten av infeksjonen (10 milliarder viruspartikler daglig), og omkring 2 milliarder CD4-celler kan ødelegges hver dag.

Symptomer. To til fire uker etter HIV smitte kan pasienten oppleve symptomer på primærinfeksjon, som fatigue, muskelsmerter, eksem, hodepine, sår hals, [hovne lymfeknuter](#), [leddsmerte](#), nattesvette og diare. Deretter utvikles kronisk HIV infeksjon som kan vare i flere tiår. Den kroniske infeksjonen kan være asymptomatisk over lang tid. Ubehandlet HIV kan progrediere til AIDS, som medfører [opportunistiske infeksjoner](#) og ofte er fatalt.

Behandling. HIV behandles vanligvis med en kombinasjon av tre antivirale medikamenter (HAART – highly active antiretroviral therapy). Selv om behandlingen ikke er helbredende, reduserer den smittefaren, forebygger AIDS-utvikling og gir god overlevelse.

Litteratur: [Angel A, 2024](#)

Revmatiske symptomer

Revmatiske manifestasjoner forekommer hos ca. 5 %, men har blitt sjeldnere etter innføringen av moderne HIV-behandling (highly active antiretroviral therapy, HAART). Unntakene er for [systemisk lupus \(SLE\)](#) og for [revmatoid artritt](#), der ubehandlet HIV og AIDS paradoksalt nok kan redusere sykdomsaktiviteten. Dette skyldtes sannsynligvis at HIV angriper CD4+ T-celler, som er sentrale i patogenesen til disse sykdommene ([Vega LE, 2020](#)).

Følgende revmatiske tilstander observeres ved ubehandlet HIV:

- [Artralgi](#) og [myalgi](#): De hyppigste manifestasjonene og presenteres oftest sent i sykdomsforløpet som intermitterende, polyartikulære og milde.
- [Reaktiv artritt / Reiters syndrom](#). Ofte utløst av infeksjoner med Shigella eller Campylobacter, og



[Reaktiv artritt](#) ble påvist hos 7/300 (2,3%) pasienter med HIV i en studie med hydrops i venstre kne hos HIV-pasient. Illustrasjon: [Kole AK, Roy R, Kole DC – Indian journal of sexually transmitted diseases \(2013\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

karakterisert ved polydaktylitt og polyentesopati. Sterk assosiasjon til [HLA-B27](#). “Malar rash” ved Reiter syndrom bør vekke mistanke om ubehandlet HIV.

- [Psoriasisartritt](#): Forekom hos opptil 32 % av HIV-pasienter før HAART, men er nå uvanlig.
- Andre artritter: Idiopatisk seronegativ artritt, “painful arc syndrome” og akutt symmetrisk erosiv polyartritt. [Septisk artritt](#) opptrer sjelden ved HIV.
- [Myositt](#)/myopati/[rhabdomyolyse](#)/pyomyositt: Polymyositt og dermatomyositt ved HIV er ikke klinisk forskjellig fra de primære formene. “The wasting syndrome” beskriver vekttap og ikke-inflammatorisk myopati. Pyomyositt er rapportert. Zidovudin kan gi myopati.
- [Sjögren](#)-liknende sykdom (Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome/DILS, evt. med parotitt): Noen pasienter kan utvikle Sjögren-liknende syndrom, men de inflammatoriske infiltratene består av CD8-celler – ikke CD4-celler som ved primært Sjögren syndrom. [Anti-SSA og anti-SSB](#) påvises ikke, og parotidhevelse er vanlig. Kalles gjerne Diffus infiltrativ lymfocytose syndrom. Gir ofte myopati og lungeaffeksjon i tillegg.
- [Osteonekrose/osteoporose/osteomalasi/osteomyelitt](#): Ubehandlet HIV-infeksjon øker risikoen for [osteonekrose](#), spesielt hofter.
- [Vaskulitt](#) (bl.a. [PAN](#))-lignende tilstander: Kan forekomme, men er sjeldne.

Laboratorieprøver og immunologiske tester. En rekke [immunologiske markører](#) kan påvises ved HIV-infeksjon, inkludert polyklonal-, hypergammaglobulinemi, IgG anti-kardioprotein antistoffer, [ANCA](#), [ANA](#), sirkulerende immunkomplekser og [revmatoide faktorer](#). Falsk positiv HIV-test forekommer ved [SLE](#) når denne bestemmes med ELISA teknikk, og det anbefales derfor å bruke Western blot. Avansert HIV-infeksjon defineres ved lave T-lymfocytter (CD4 celletall <50 celler/mikroliter).

Behandling og primær oppfølging av HIV bør overlates infeksjonsmedisiner med spesialkompetanse.

Antiretroviral behandling (HAART) er hovedbehandlingen og består av en kombinasjon av antivirale legemidler som hemmer virusreplikasjon og bevarer immunforsvaret. De fleste regimer er godt tolerert med få bivirkninger. Bivirkninger kan variere avhengig av type legemiddel og kan inkludere kvalme og oppkast, diaré, hodepine, tretthet og muskel- og leddsmarter.

De revmatiske manifestasjonene er blitt sjeldnere med moderne HAART-behandling, men kan i enkelte tilfeller kreve behandling med [kortikosteroider](#), [DMARDs](#) i form av metotreksat eller ciclosporin A. Blant [NSAIDs](#) er indometacin brukt aktuell da substansen kan hemme virusreplikasjon.

Litteratur

- [deClercq E, 2024](#) (antiviral behandling, oversikt)
- [Angel A, 2022](#)
- [Vega LE, 2020](#)
- [Adizie T, 2016](#)
- [Rosenberg NE, 2016](#)

- [Yao Q, 2008](#)
- [Melaku & Haga HJ. Tidsskr Nor Legeforen 2000](#)
- [Frøland SS. Tidsskr Nor Legeforen 2006.](#)

164.

HJERTE-MANIFESTASJONER, HJERTET, ATEROSKLEROSE, KARDIOVASKULÆR SYKDOM, EKG, ARYTMIER, ENDOKARDITT, KORONAR HJERTESYKDOM, MYOKARDITT, TAKOTSUBO, HYPERTONI / HYPERTENSJON / HØYT BLODTRYKK (REV 094, REV 095, REV 097, REV 098, REV 099, REV 100, REV 110, REV 111, REV 112, REV 113, REV 114, REV 115, REV 116, REV 117, REV 118, REV 119, REV 129, REV 121, REV 122, REV 123, REV 124, REV 140, REV 146, REV 147)

Hjerte-manifestasjoner ved Revmatiske sykdommer

Øyvind Palm

Læringsmålene som omtales i dette kapitlet er: [REV.094.](#) [REV.095.](#) [REV.097.](#) [REV.098.](#) [REV.099.](#) [REV.100.](#) [REV.110.](#) [REV.111.](#) [REV.112.](#) [REV.113.](#) [REV.116.](#) [REV.115.](#) [REV.117.](#) [REV.118.](#) [REV.119.](#) [REV.120.](#) [REV.122.](#) [REV.123.](#) [REV.124.](#) [REV.140.](#) [REV.146.](#) [REV.147.](#)

Revmatiske sykdommer og kardiovaskulær sykdom er nært knyttet sammen. Mange revmatiske sykdommer øker risikoen for å utvikle kardiovaskulær sykdom, og noen kardiovaskulære tilstander kan ha revmatiske manifestasjoner. I tillegg kan medikamenter som brukes til å behandle revmatiske sykdommer påvirke hjerte- og karsystemet.

Derfor er det viktig for revmatologer å ha god kunnskap om kardiovaskulær sykdom for å kunne:

- **Identifisere og håndtere kardiiovaskulære komplikasjoner** hos pasienter med revmatiske sykdommer.
- **Vurdere kardiiovaskulær risiko** hos revmatologiske pasienter og iverksette forebyggende tiltak.
- **Skreddersy behandling** av revmatiske sykdommer for å minimere risikoen for kardiiovaskulære hendelser.
- **Samarbeide effektivt** med kardiologer for å gi optimal behandling til pasienter med både revmatiske og kardiiovaskulære sykdommer.

Definisjon

Autoimmune revmatiske sykdommer kan angripe hjertet og medføre alvorlige hjertekomplikasjoner. Disse omfatter myokarditt (for eksempel ved [revmatoid artritt](#) eller [systemisk lupus erythematosus SLE](#)), koronar tromboemboli ([SLE](#)), perikarditt ([revmatoid artritt](#), [SLE](#)), endokarditt ([SLE](#)), [ankyloserende spondylitt](#)), arytmier ([myositt](#)) eller [pulmonal hypertensjon](#) ([systemisk sklerose](#)).

Årsaker

Årsakene er flere: revmatisk sykdom kan skade hjertet direkte via [autoimmune mekanismer](#) og kronisk inflammasjon øker utvikling av aterosklerose. Revmatisk sykdom bidrar også til disponerende faktorer som inaktivitet og dermed fedme, hypertensjon, [diabetes](#) og [hyperlipidemi](#) ([Hørnberg K, 2020](#)). Risikoen øker ved aktiv revmatisk sykdom over tid og bruk av kortikosteroider. Kombinasjon med andre risikofaktorer som høyt blodtrykk, røyking og diabetes er spesielt ugunstig.

Manifestasjoner

Kardiale manifestasjoner kan forløpe atypisk ved samtidig revmatisk sykdom. Myokarditt, [perikarditt](#), endokarditt, ledningsforstyrrelser, [pulmonal hypertensjon](#) og koronar hjertesykdom kan fremvise lite eller uvanlige symptomer, slik at symptomene lett overses. Årsaken er blant andre at analgetika, [NSAIDs](#), [kortikosteroider](#), [DMARDS](#), [biologiske legemidler](#) og andre immunsupprimerende medikamenter kan påvirke symptomer og forløp. Det er imidlertid ingen tvil om at tidlig, aktiv diagnostisering og adekvat behandling kan redusere komplikasjonene og bedre overlevelsen.

Manifestasjoner	RA	SLE	SSc	ankyloserende spondylitt
Ledningsforstyrrelser	+	+++	++	++
Klaffer	+	++	+	+
Myokard	+	+	+++	+
Perikard	++	+++	++	-
Vaskulær/ Aterosklerose	++	++	++	+

Patogenese

[Inflammatoriske celler](#), kemokiner, cytokiner, proteaser, autoantistoff, adhesjonsmolekyler og andre er involvert i patogenesen. Disse kan skade hjertet direkte. Resultatet er hjertesvikt, arytmier, tidlig aterosklerose og iskemisk hjertesykdom ([Amaya-Amaya J, 2014](#)). I tillegg vil den systemiske inflammasjonen over tid fremskynde arteriosklerose, og anti-revmatisk behandling med [kortikosteroider](#) kan øke forekomsten av hypertoni og patologisk glukose-metabolisme.

Symptomer

Det kan være vanskelig å diagnostisere hjertesykdom ved samtidig revmatisk sykdom. Ofte er pasienten kardiologisk asymptomatisk mens hjertesykdommen progredierer. [Analgetika](#) og [NSAIDs](#) mot revmatiske smerter kan bidra til symptom-supprimering. En bør være spesielt oppmerksom ved bryst smerter ved belastning, arytmier, synkope, påfallende dyspne eller perifere ødemer er varselsymptomer.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) omfatter slekt, røking, diabetes, hypertoni, hyperlipidemi, medikamenter, rusmidler og suspekke symptomer (se ovenfor).

[Klinisk undersøkelse](#): Puls (palpabel distalt, rytme), auskultasjon ev. stenoselyder over halskar, precordiet og abdominalt, samt bilyder over hjerteklaffer. Perifere ødemer, dyspne.

[Supplerende](#) undersøkelser: CK, troponiner, elektrolytter, kolesterol og pro-BNP i blodet. EKG, ekkokardiografi, ultralyd halskar, ultralyd abdomen. MR-, CT- eller [PET/CT-cor](#) på spesielle indikasjoner som [systemisk sklerose](#) (myokardfibrose), [myositt](#) (myokarditt) kardial [sarkoidose](#) eller [amyloidose](#).

Retningslinjer

[Forebygging av hjerte og karsykdom: Nasjonale anbefalinger, Helsedirektoratet](#)

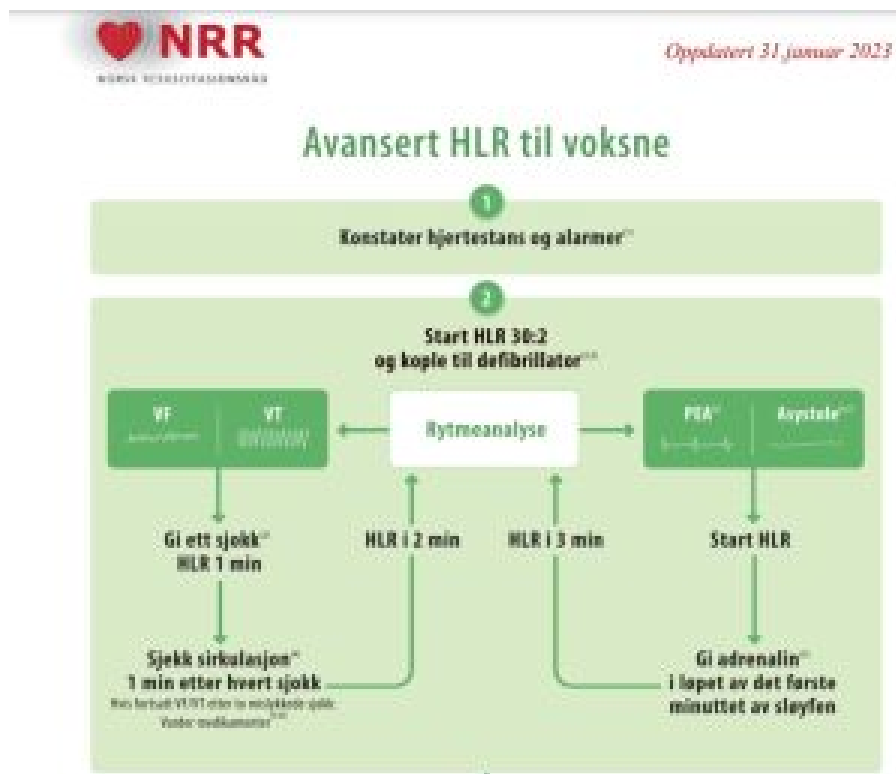
Akutt Koronarsykdom

Vennligst se [Koronarsykdom](#) nedenfor

AHLR; Avansert Hjerne-Lunge-Redning

Læringsmål REV 094. revmatologen skal beherske resuscitering ved hjertestans med bruk av gjeldende AHLR-algoritme. Selvstendig kunne lede hjertestansteam sammen med andre faggrupper i tråd med etablerte retningslinjer.

Norsk Resuscitasjonsråd (NRR) publiserer oppdaterte faglige retningslinjer for gjenoppliving av nyfødte, barn og voksne. Lokale metodebøker for eksempel fra Oslo Universitetssykehus (OUS) følger disse retningslinjene. Algoritmer for metoden av avansert hjerne-lunge-redning av voksne er gjengitt nedenfor (versjon av 2021, oppdatert 2023):



BEHANDLING

1. Berolige, gierte ikke-steroid
2. Steroidester: Følg anbefaling fra leger eller etter 1-3 mg/kg/døgn per os
3. Fruktose: 100-150 mg per os
4. Sirkulasjonsstøtte: Maks 10 µg
 - Tegn på for høyt trykk, lungeødem, normal puls
 - Følg
 - Raskt avslutt
5. Adrenalin 1 mg i.v.
 - 10-15 µg/min i første 10 min, deretter ved behov opp til 1 mg/min
 - 10-15 µg/min i de første 10 min i hver dag
6. Amiodaron
 - 10-15 µg/min i første 10 min
 - 10-15 µg/min i de første 10 min
 - 10-15 µg/min i de første 10 min
7. Spis av mat og drikk av vann

Etter reetablert sirkulasjon (ROSC)

- Porsjonsvurder
- Tegn på normal EKG (12-18 µg)
- Tegn på normal trykkløst
- Ta 10-15 µg/min i de første 10 min
- Tegn på normal trykkløst
- Behandling av komplikasjoner
- Behandling av komplikasjoner

Behandle spesielle årsaker "10 og 15"

- Hjerte (10 µg/min)
- Hjerte (15 µg/min)
- Hjerte (10 µg/min)
- Hjerte (15 µg/min)

Ved første anfalling

- Anfalling (10 µg/min)
- Anfalling (15 µg/min)

Vurder

- Anfalling (10 µg/min)
- Anfalling (15 µg/min)
- Anfalling (10 µg/min)
- Anfalling (15 µg/min)

Fortsatt ABLR

- 10-15 µg/min i de første 10 min
- 10-15 µg/min i de første 10 min
- 10-15 µg/min i de første 10 min

NRR

AHLR fra NRR retningslinjer.

Angina pectoris

Vennligst se [Koronar hjertesykdom](#) nedenfor

Aortainsuffisiens

Sykdomsårsak: Aortainsuffisiens oppstår ofte ved dilatasjon av aorta ascendens (vaskulitt) eller ved skadet aorta-klaff (endokarditt, svekket bindevev).

Sykdommer: Ankyloserende spondylitt/[Bekhterevs og non-kranial storkarsvaskulitt](#), [Cogans syndrom](#), [Behçets sykdom](#), [Relapsing polychondritt](#)

Arytmier, rytmeforstyrrelser

[Læringsmål REV100](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og akuttbehandling av arytmier.

[Læringsmål REV 113](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne håndtere frekvens- og rytmebehandling ved atrieflimmer/-flutter, samt prinsippene for antikoagulasjonsbehandling.

Arytmi er uregelmessig hjerteraktivitet. Årsakene kan være flere.

Inndeling. Arytmi kan inndeles etter hvor i hjertet skaden foreligger 1) Patologisk impuls fra sinusknuten eller heterotope lokalisasjoner. 2) Forstyrrelser i ledningssystemet ved sinuatrial blokk, atrioventrikulær blokk eller intraventrikulær forsinkelse eller blokk. 3) Sick-Sinus-Syndrom. 4) Tachykardier.

Sinus bradykardi, definert ved <50 slag/minutt, kan være fysiologisk blant godt trente personer. Ved synkope-tendens bør utredning med EKG gjøres.

Tachykardier er beskrevet nedenfor i dette kapitlet. Vennligst se også EKG-avsnittet i dette kapitlet. Behandlingen er varierende og individuelt tilpasset. Asymptomatiske tilfeller som er utredet og funnet å være ufarlige, trenger ikke spesielle tiltak. Andre trenger hjertemedisiner, antikoagulasjon, elektrokonvertering eller ablasjon.

Ved atrieflimmer som er den vanligste symptomatiske rytmeforstyrrelsen kan kardiaale tromber dannes og medføre [embolier](#) perifert. Antikoagulantia er indisert ved varighet mer enn 48 timer, enten med warfarin/Marevan eller perorale antikoagulantia (DOAK/NOAK). Etter minst 3–4 uker kan Konverteringsforsøk gjøres. Antikoagulasjonsbehandlingen kontinueres i 3–4 uker etter konvertering ([Norsk Legemiddelhåndbok, 2018](#)).

Behandling av arytmier velges etter type arytmi, alvorlighetsgrad og komplikasjonsrisiko. Ved sinusarytmi ($R-R >0,12$ s) gis vanligvis ingen spesifikk behandling. Behandlingen kan ved andre årsaker være medikamentell for å redusere hjerterytmen eller forebygge tromboemboli. Kateterablasjon kan gjøres for å hindre anfall, i noen tilfeller er pacemaker eller hjertestarter nødvendig. For supplerende informasjon vises til dokumenter i lokale metodebøker som Metodebok for indremedisin, OUS-Ullevål for [generell informasjon om arytmier](#) og [informasjon om spesifikke arytmier](#).

Alvorlig arytmi kan utløse sirkulasjonsstans. For akuttbehandling vises til lokale prosedyrer eller [metodebok i Indremedisin, OUS-Ullevål \(hjerne-lunge-redning\)](#).

Litteratur: [Dasai DS, 2023](#)

Arytmi ved revmatiske sykdommer

Revmatoid Artritt (RA): Patologiske prosesser i det kardiaale ledningssystemet kan medføre hjertery-

meforstyrrelser og atrioventrikulært blokk. Blant pasienter med [RA](#) har analyser vist at høy inflammatorisk aktivitet øker forekomsten av kardiale ledningsforstyrrelser og rytmeforandringer, noe som er uheldig for prognosen. RA-pasienter med revmaknuter ([noduli](#)) er mest utsatt, noe som kan være relatert til langvarig, seropositiv sykdom.

[Systemisk Lupus Erythematosus \(SLE\)](#): Arytmier ses ved [SLE](#). Vanligst er sinus-tachykardi (opptil 50% av pasientene), atrieflimmer og ekstraslag og at forekomsten korrelerer med sykdomsaktivitet i myokard ([Teixeira, R.A. 2014](#)). Maligne ventrikulære arytmier ses imidlertid sjeldent ved SLE. Sinus bradykardi og forlenget QT- intervall er sett i relasjon til høye titere av [SSA \(Ro\) antistoff](#) (slik som ved neonatal lupus). Ledningsforstyrrelser ved SLE skyldes vaskulitt i små kar og infiltrasjon av granulomatøst vev. Hos 34-70% er det også sett ledningsforstyrrelser etter gjennomgått (asymptomatisk) myokarditt. Ved ekkokardiografi er det funnet at SLE mer enn 10 års sykehistorie og et SLEDAI score over 6 har redusert systolisk funksjon enn kontroller ([Wislowska, M. 2009](#)).

[Systemisk sklerose \(SSc\)](#): Atrieflimmer, flutter og paroksysmal supraventrikulær tachykardi ses hos 20-30% ved [SSc](#). En del av disse har også ventrikulære arytmier med premature ekstraslag som er assosiert med høy mortalitet. De fleste har imidlertid lavgradig hjertebløkk, sjelden andre og tredje grads hjertebløkk. I patogenesen er hovedsakelig en kardial infiltrasjon av fibrøst bindevev ansvarlig for ledningsforstyrrelsene.

[Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#): Ledningsforstyrrelser forårsaket av inflammasjon i myokard påvises i 2-20%: Vanligst er AV-blokk grad 1, sjeldnere atrieflimmer ([Ozkan, Y. 2016](#)).

Aterosklerose

[Læringsmål 124](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon for og nytte av intervensjon ved: hypertensjon, røyking, dyslipidemi, diabetes mellitus, fysisk inaktivitet, overvekt og metabolsk syndrom.

Risikofaktorer er hypertoni, dyslipidemi, diabetes mellitus, røking. Langvarig inflammasjon, slik ens er ved kroniske inflammatoriske sykdommer er også risiko. Menn er mest utsatt. [Riskokalkulatoren NORRISK 2 \(Helsedirektoratet\)](#) er validert i Norge og egnet for risikovurdering hos pasienter uten hjerte-karsykdom. Siden viser også at risikoen kan multipliseres med 1,4 for [revmatoid artritt](#).

Symptomer: Ingen symptomer før sykdommen er manifest: Klaudikasjon (legger), slag, nyresvikt, angina pectoris, kardialt infarkt.

Behandling. Det anbefales å følge [nasjonale retningslinjer](#). En kan også bruke en to-trinns behandling i tråd med europeiske anbefalinger ([Visseren FLJ](#)), hvorav trinn 1 gjelder alle, mens trinn 2 er individuelle tiltak.

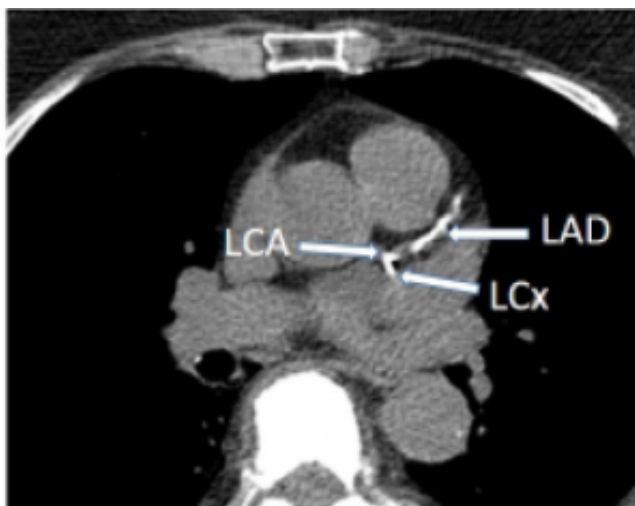
-Trinn 1 omfatter livsstilsendringer som absolutt fravær av røyking, selv om det skulle medføre at vekten øker. Alle bør ha fysisk aktivitet i form av 150-300 minutter med moderat aktivitet eller 75-150 minutter med hard aktivitet hver uke. Et sunt kosthold begrenser inntak av salt, mettet fett, sukker, prosessert mat og animalsk føde og tilstreber jevnlig inntak av fisk, middelhavskost, fiber, belgfrukter, nøtter, frukt og grønnsaker. Alkoholinntaket bør ikke overstige 100g/uke som tilsvarer gjennomsnittlig en alkoholenhet daglig. Systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg bør reduseres til $<140/80$ mm Hg.

-Trinn 2 er tiltak for å oppnå behandlingsmål som ikke nås ved Trinn 1 (se ovenfor) ([Sverre E, 2022](#)).

Ved kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom bør tilbys behandling med acetylsalicylsyre (ASA), eller som 2. valg annen platehemmer (klopidogrel). Også statin skal tilbys med behandlingsmål LDL-kolesterol i blodet $<1,8$ mml/L. Vurder kolesterolabsorpsjons-hemmer (ezetimib) ved statinintoleranse, eller når behandlingsmålet ikke nås ([nasjonal retningslinje, Helsedirektoratet 2021](#)). Gevinsten av intensivert forebygging/behandling er størst hos pasientene med høyest risiko, slik som ved etablert hjerte- og karsykdom og blant personer over 70 års alder.

Revmatiske sykdommer med økt forekomst av hjertesykdom (et utvalg)

Revmatoid artritt (RA): Prematur aterosklerose er en komplikasjon til RA som ofte ikke er assosiert med tradisjonelle risikofaktorer (kjønn røking, overvekt, hyperkolesterolemi, diabetes og hypertensjon). Forekomsten av myokardinfarkt er doblet sammenlignet med kontroller ([Marks, J.L. 2012](#)). Årsakene knyttes til [inflammasjon](#) (TNF-alfa, IL6), celleinfiltrater, adhesjonsmolekyler og endotel dysfunksjon og økt dannelse av ustabile vaskulære plakk ([Prasad, M.2015](#)). Dette understøttes av at aktiv behandling med metotreksat og TNF-hemmere reduserer den økte risikoen for aterosklerose ved RA ([Roman M.J. 2007](#)).



Kalsifiserende aterosklerose i koronarkar ved [revmatoid artritt](#). Illustrasjon: [Wahlin B, Meedt T, Jonsson E, Henein MY, Wållberg-Jonsson S, 2016. CC BY-4.0](#)

Aterosklerotiske forandringer kan påvises i preklinisk fase ved å måle carotid-media tykkelse og plakk ved ultralyd halskar og arteriell stivhet.

[Ankyloserende spondylitt](#): Risiko for koronarsykdom er funnet økt med ratio 1,41 ved Bekhterevs sammenlignet med kontroller. Årsaken antas å være påvirket endotel funksjon og redusert elastisitet i aorta ([Yuan, S.M. 2009](#)).

[Psoriasisartritt](#) – pasienter har også økt forekomst av kardiovaskulær sykdom. Årsaken ser ut til å være en kombinasjon av at kronisk inflammasjon akselererer utvikling av aterosklerose og at pasientene i gjennomsnitt har flere andre risikofaktorer som overvekt, røking, hypertensjon, diabetes og hyperlipidemi ([Landgren AJ, 2020](#)).

[Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#): Utvikling av tidlig aterosklerose i koronararterier er viste i store SLE-studier og forekomsten er uavhengig av de tradisjonelle risikofaktorer ([Prasad, M. 2015](#)). Risiko for aterosklerose ved SLE knyttes til sykdomsvarighet, lengden på behandling med kortikosteroider, sykdomsrelatert skade (damage score), høyt homocystein og LDL i blodet, samt høy alder ved sykdomsdebut ([Roman, M.J. 2007](#)).

[Systemisk sklerose \(SSc\)](#): SSc medfører ikke vesentlig systemisk inflammasjon og det er usikkert om det foreligger økt risk for aterosklerose eller fibro-vaskulære prosesser som medfører økt stivhet i deler av karsystemet ([Cheng, K.S. 2003](#)).

[Myositt](#): Få data, men en stor, kontrollert studie fra Taiwan og data fra Sverige har funnet 2-3 ganger økt risk for kardiovaskulær sykdom ([Weng M-Y, 2019](#); [Zöller B, 2012](#)).

[Vaskulitt-sykdommer](#): Økt forekomst av aterosklerose i forløpet ([Soulaidopoulos S, 2020](#))

- Vennligst les også om [hyperlipidemi og metabols syndrom i kapitlet om metabolske sykdommer](#)

Brystsmerter

[Læringsmål REV 099](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utrede symptombilder med brystmerter og dyspne med henblikk på kardiaale og ikke-kardiaale årsaker.

Brystsmerter kan ha mange forskjellige årsaker, og det er viktig å vurdere nøye for å få en nøyaktig diagnose.

Vanlige årsaker:

- **Hjerteinfarkt** (vennligst les mer nedenfor i dette kapitlet): Brystsmerter er presserende, klemmende eller brennende, og kan stråle til armer, nakke eller kjeve. Kan være ledsaget av kvalme, svetting og kortpustethet.
- **Angina pectoris** (vennligst les mer ovenfor i dette kapitlet): Smerter som oppstår ved kardial iskemi. Symptomene kan beskrives som et press, klem eller svie i brystet, og kan stråle til armer, nakke eller kjeve. De utløses ofte av anstrengelse eller stress.
- **Perikarditt**: Betennelse i hjerteposen. Kan gi skarpe, stikkende smerter i brystet som forverres ved dyp respirasjon eller hoste.
- **Pneumoni**: Smerter i brystet som forverres ved dyp respirasjon. Kan være ledsaget av hoste, feber og dyspne.
- **Astma**: Smerter eller tetthet i brystet, ofte ledsaget av hoste, dyspne og pipelyder.
- **Lungeemboli**; ofte i respirasjonsavhengige brystsmerter, **dyspne**, **utmattelse** og **synkope**. Akutt høyresidig hjertebelastning kan medføre hemodynamisk instabilitet med **tachykardi**, tachypne, **feber**, oksygenmangel.
- **Muskel- og skjelett**: Smerter i thoraksmusklene eller costa. Kan forverres ved bevegelse eller trykk.
- **Psykosomatiske smerter**: Smerter i brystet som ikke har en fysisk årsak. Kan være relatert til stress, angst eller depresjon.

Andre mulige årsaker: Gastroøsofageal reflukssykdom (GERD), cholelithiasis, pneumoni, herpes zoster, panikkanfall

Undersøkelser: Anamnese på hjerte og lungesykdom, tromboembolier. Auskultasjon av hjerte og lunger. EKG, røntgen thorax, CT og blodprøver.

Behandling: Behandlingen av brystsmerter avhenger av den underliggende årsaken.

Dyslipidemi

Læringsmål REV 120. Revmatologen skal selvstendig kunne utrede og behandle pasienter med dyslipidemi.

- [Vennligst les om dyslipidemi/hyperlipidemi under metabolske tilstander.](#)
-

Dyspne

[Læringsmål REV 099](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utrede symptombilder med brystmerter og dyspne med henblikk på kardiale og ikke-kardiale årsaker.

Vennligst les om dyspne i [kapittelet om lungesykdommer](#)

EKG

[Læringsmål REV 110](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne tolke EKG ved ulike presentasjonsformer av iskemisk hjertesykdom, arytmier, perikardsykdom og kardiomyopater. Under supervisjon kunne utføre og tolke arbeids-EKG.

Definisjon. Elektrokardiogram (EKG) måler non-invasivt på kroppens overflate elektrisk aktivitet i hjertet. EKG brukes i utredning og oppfølging av en rekke hjertesykdommer som rytmeforstyrrelser, iskemisk hjertesykdom, revmatisk hjertesykdom og perikarditt.

Tolkning av EKG

Hjertefrekvensen måles ved R-R intervall. Hjerterytme ses best i avledningene I, II, aVF og V₁. **Hjerteakse** kan estimeres ved avledning I og aVf. Venstre akse deviasjon: positiv QRS i I og negativ i aVF. Høyre akse deviasjon: ved QRS negativ i I og positiv i aVF. **P-bølgen** representerer atrial repolarisering. Stor P-bølge kan indikere atrial hypertrofi. **PR intervallet**. Langt PR intervall kan skyldes AV blokk. Ulike typer blokk: sinusknute, sino-atrial eller atrio-ventrikulær (AV)-blokk (ulike grader). Kort PR-intervall ses ved WPW syndrom og LGL syndrom som medfører rytmeforstyrrelser. **QRS-komplekset** (normalt 60-100 ms) er forlenget ved hyperkaliemi og grenblokk. **Q-bølgen** (I, aVL, V₅, V₆) kan indikere tidligere myokardinfarkt. **R-bølgen** øker i amplitude fra V₁ til V₅ Redusert R-progresjon. Redusert R- progresjon kan indikere anteroseptalt infarkt eller venstreventrikulær hypertrofi. **S-bølgen** representerer depolarisering av Purkinje fibre. **T-bølgen** viser ventrikulær depolarisering. Høye T-bølger i III, aVR og V₁ med negativ QRS kan indikere akutt myokardinfarkt. Også elektrolyttforstyrrelser, myokarditt, perikarditt, kardiomy-

opati, akutt abdominal sykdom, intrakranial patologi og fysiologiske forhold kan medføre høye T-bølger. **ST-segmentet**. ST-elevasjon ses ved akutt myokardinfarkt, perikarditt, myokarditt, hyperkaliemi, traume, lungeemboli, subaraknoidalblødning, ventrikulært aneurisme og venstre grenblokk. **QT-intervallet**. For lang QT tid disponerer for ventrikkelarytmier og ventrikkelflimmer.

Iskemisk hjertesykdom. ST-heving: Dette er et av de mest typiske tegnene på iskemi. ST-segmentet er en del av EKG-kurven som representerer hjertemuskelens elektriske aktivitet. Når ST-segmentet er hevet, indikerer det at hjertemuskelen ikke får nok oksygen. **ST-depresjon:** Dette kan også være et tegn på iskemi, men det er mindre spesifikt enn ST-heving. ST-depresjon kan også være forårsaket av andre tilstander, som for eksempel hjertehypertrofi. **T-bølgeforandringer:** T-bølgen representerer hjertemuskelens repolarisering. Forandringer i T-bølgen, som for eksempel inversjon eller flattening, kan være et tegn på iskemi. **QRS-kompleksforandringer:** QRS-komplekset representerer hjertemuskelens depolarisering. Forandringer i QRS-komplekset, som for eksempel breddeøkning, kan være et tegn på hjerteinfarkt.

Arytmi. Bradykardi: Hjerterefrekvensen er under 60 slag per minutt. **Tachykardi:** Hjerterefrekvensen er over 100 slag per minutt. Hjerterytmien kan være **uregelmessig**. Uregelmessig arytmi kan være forårsaket av:

- **Atrieflimmer** (P-bølger: Uregelmessige og flimrende, QRS-kompleks: Normalt utseende, frekvens: Varierende, ofte rask: 100-160 slag per minutt).
- **Atrieflutter** (P-bølger: Savnede P-bølger, i stedet for sagtakkede "flutterbølger". QRS-kompleks: Normalt utseende. Frekvens: Regelmessig, ofte rask (130-250 slag per minutt)).
- **Ventrikulær tachykardi** (P-bølger: Kan være vanskelig å se på grunn av den raske hjerterefrekvensen. QRS-kompleks: Bredt og deformert. Frekvens: Regelmessig, ofte veldig rask, over 100 slag per minutt).
- **Ledningsforstyrrelser:** Elektriske impulser fra hjertet blir ikke ledet normalt. Dette kan for eksempel være forårsaket av **AV-blokk** (PQ-intervallet er forlenget til over 0,2 sekunder. P-bølger kan være blokkert, slik at ikke alle P-bølger fører til et QRS-kompleks. QRS-kompleks har normalt utseende. Frekvensen kan være normal eller bradykard. Ved **WPW-syndrom** er PQ-intervallet kort, under 0,12 sekunder. En påviser delta-bølgeform av en ekstra bølge før QRS-komplekset. QRS-komplekset er bredt; over 0,12 sekunder. Frekvensen kan være normal eller tachykardi).

Perikardsykdom: ST-heving er diffus, ofte i alle avledninger. PR-depresjon kan være tilstede.

Myokarditt: ST-heving eller ST-depresjon kan være lokalisert eller diffus. T-bølgeforandringer kan være tilstede. QRS-kompleksforandringer forekommer. Arytmier kan ses.

Hjertesvikt: tegn til venstre ventrikkelhypertrofi, QRS-kompleksforandringer i form av breddeøkning kan indikere ledningsforstyrrelser. ST-T-forandringer kan indikere iskemi eller hjertemuskelskade. Forekomst av arytmier kan indikere komplikasjon.

Arbeids EKG gjøres oftest under sykling med økende motstand eller tempo. En ønsker å se om sykdomstegn oppstår under fysisk belastning. Noen av de vanligste diagnosene som kan stilles basert på AEKG

inkluderer: Iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt, Hjerterytmeforstyrrelser og hjertesvikt. Oftest er arbeids EKG en del av utredningen ved mistanke om koronar hjertesykdom (se nedenfor i dette kapitlet).

Tolkning av AEKG: 1). ST-segmentforandringer: a) ST-heving: Kan indikere iskemi (oksygenmangel) i hjertemuskel. b) ST-depresjon: Kan også indikere iskemi, men er mindre spesifikk enn ST-heving. 2). QRS-kompleksforandringer: Breddeøkning: Kan indikere hjerteinfarkt eller ledningsforstyrrelser. 3). Arytmier: Forekomst av arytmier under belastning: Kan indikere en hjerterytmeforstyrrelse. 4). Hjerterefrekvens og blodtrykk: Unormalt høy eller lav hjerterefrekvens: Kan indikere et problem med hjertets evne til å pumpe blod. Unormalt høyt blodtrykk: Kan indikere hypertensjon eller andre hjerte problemer.

Litteratur: [Sattar E, 2021](#)

Endokarditt og hjerteklaffer

[Læringsmål REV 115](#). Revmatologen skal ha kjennskap til medisinsk behandling og oppfølging av pasienter med ulike klaffesykdommer, herunder endokardittprofylakse og antikoagulasjon ved klaffeprotoser.

[Læringsmål REV 116](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere pasienter som må utredes for endokarditt samt kjenne diagnostiske kriterier og starte utredning ved mistanke om endokarditt. Selvstendig kunne initiere empirisk antimikrobiell behandling ved endokarditt.

Definisjon. Endokarditt er inflammasjon i endokard som kler hjertet indre del og hjerteklaffene. Endokarditt kan deles inn i infeksjøs- og non-infeksjøs subgrupper. Infeksjøs endokarditt forårsakes i 80-90% av bakterier som gram-positive streptokokker, stafylokokker og enterokokker, hvorav staphylococcus aureus er vanligst. Non-infeksjøs endokarditt er en komplikasjon som spesielt er viktig ved systemisk lupus (SLE) (Libman-Sacks endokarditt).

Symptomer på endokarditt er feber, nedsatt allmenntilstand, vekttap, nattesvette, hjertebank, dyspné, emboli i hjernen, lungene eller andre organer, eksem, leddsmerter.

Utredningen omfatter blodprøver for å dyrke bakterier eller sopp, EKG for å se etter hjerterytmeforstyrrelser, ekkokardiografi for å se etter hjerteklaffefeil, CT-scan eller MR-scan for å se etter hjerteabcesser eller andre komplikasjoner.

Kriterier for diagnose omfatter bruk modifiserte Duke kriterier ([Li JS, 2000](#)) og ekkokardiografi ([Baddour LM, 2015](#)).

Behandling av infeksøs endokarditt er med antibiotika, fortrinnsvis etter resistensbestemmelse og i henhold til lokale prosedyrer i sykehus. Som ved non-infeksøs endokarditt er også tilstanden til affiserte hjerteklaffer av behandlingssmessig betydning. Etter ev tromboembolisk komplikasjon er antikoagulasjon aktuelt. Behov for kirurgisk tiltak for klaffesvikt vurderes individuelt. Behandling av grunnsykdommen er viktig også ved non-infeksøs endokarditt. Ved kjent tidligere endokarditt er antibiotikaproylakse før orale inngrep som tannekstraksjon, andre tannkirurgiske inngrep med forventet blødning ([Helsedirektoratet, retningslinjer, 2018](#)) Ofte brukes amoxicillin oralt 2 g x 1 gitt 1-2 timer før inngrepet. Ikke behov ved vanlig tannbehandling. Supplerende informasjon kan hentes fra lokale metodebøker som [Metodebok i Indremedisin \(Bakteriell endokarditt\)](#).

Revmatiske sykdommer som kan rammes av endokarditt

Revmatoid artritt (RA): Sykdom i hjerteklaffer omfatter insuffisiens, påleiringer og Libman-Sachs vegetasjoner og påvises relativt hyppig ved [RA](#), [SLE](#), [antifosfolipid syndrom](#) og [Bekhterevs](#). Selv om de fleste er asymptomatiske, er klaffesykdom den hyppigste hjertemanifestasjonen ved ekkokardiografi- eller autopsistudier. Ved RA er mitralklaffinsuffisiens vanligst og er sett hos 80% vs 37% blant kontroller ([Owlia, M.B. 2012](#)). Aorta- og trikuspidal-insuffisiens er neppe økt.

Systemisk lupus (SLE): Endokarditt (Libman-Sacks) og knuter på hjerteklaffene kan påvises hos mer enn 50% ved transøsofageal ekkokardiografi, sjeldnere i kliniske studier ([Prasad, M, 2015](#)). Forekomsten øker med SLE aktivitet og sykdomsvarighet ([Moyssakis, I, 2007](#)). En viktig risikofaktor er også forekomst av antifosfolipid-antistoff.

Systemisk sklerose (SSc): Klaffesykdom er sjelden blant pasienter med systemisk sklerose. Først i 1979 påviste [Kinney, E.; 1979](#), at aorta- og mitralklaffer kunne være fortykket med tegn til insuffisiens relatert til sykdommen, noe senere studier har bekreftet.

Bekhterevs: Aortaklaffinsuffisiens og/eller aortitt er vanlig ved Bekhterevs. Oftest ses fortykkelse ved aortaroten, dilatasjon, fortykket aortaklaff, men også mitral-insuffisiens ([Owlia M.B, 2012](#)). Fortykket vev kan medføre stenose, hypertensjon ventrikulær hypertrofi og diastolisk dysfunksjon. Forandringene disponerer også for [tromboemboliske](#) komplikasjoner.

Litteratur: [Yallowitz AW, 2021](#) (infeksøs endokarditt); [Ibrahim AM, 2021](#) (Libman-Sacks endokarditt)

Hjertefeil, medfødte

[Læringsmål REV 122](#). Revmatologen skal kjenne til de vanligste medfødte hjertefeil, herunder ASD, VSD, coarctatio.

Atrium septum defekt (ASD) er en vanlig medfødt hjertefeil og ses hos 1.6 per 1000 blant levende fødte barn ([Yetman AT, 2018](#)). Defekten innebærer manglende lukning av åpningen mellom atriene. Tilstanden er oftest uten annen sykdom, men kan også ses som del av noen genetiske tilstander/syndromer. Septale defekter på mindre enn 5 mm. vil vanligvis lukke seg spontant i løpet av første leveår. Defekter større enn 1 cm forventes å trenge medisinsk eller kirurgisk intervensjon for å lukke åpningen ([Menillo AM, 2021](#)).

Ventrikkelseptum defekt (VSD) er den vanligste medfødte hjertefeilen. I likhet med ASD kan VSD opptre uten annen sykdom eller kombinert med andre tilstander med misdannelser i hjerte og arteriene fra hjertet. De aller fleste tilfellene lukker seg spontant i løpet av det første leveåret. Symptomer som tilsier videre utredning og behandling omfatter redusert vekst og symptomer på økt blodtilførsel til lungene. Utredning kan være med ekkokardiografi, ve. videre med hjertekateterundersøkelse dersom det er behov for supplerende målinger, inklusiv arterielt pulmonaltrykk og pulmonal arteriell motstand ([Spicer DE, 2014](#)).

Coarctatio er en medfødt hjertefeil som rammer 0.06% -0.08% av den generelle befolkningen. En påviser stenose i aorta, vanligst like etter venstre a. subclavia-avgangen, men andre lokaliseringer er også mulig. Stenosen medfører økt arteriestrykk proksimalt med hypertensjon i overekstremiteter. Ubehandlet kan prematur koronar hjertesykdom, ventrikulær dysfunksjon, aorta-aneurismer og cerebral vaskulær sykdom oppstå allerede i 30-40 årene. Også denne tilstanden ses ved enkelte andre medfødte tilstander/syndromer ([Law MA, 2021](#)).

Hjerteinfarkt

- Vennligst se [Koronar hjertesykdom](#) nedenfor
-

Hjertestans og resuscitering

[Læringsmål REV 094](#). revmatologen skal beherske resuscitering ved hjertestans med bruk av gjeldende AHLR-algoritme. Selvstendig kunne lede hjertestansteam sammen med andre faggrupper i tråd med etablerte retningslinjer.

Vennligst er også avsnittet om [AHLR ovenfor](#).

I følge [Metodebok i Indremedisin \(OUS-Ullevål, Hjertestans og hjerte-lunge-redning \(HLR\)\)](#) har plutselig sirkulasjonsstans hyppigst kardial årsak (ca. 80 %). Ikke-kardial årsaker respirasjonsstans, cerebrovaskulær sykdom, lungeemboli og intoxic. Som en grov huskeregel kan man si at ved kardial årsak er ventrikkelflimmer (VF) hyppigst. Ved ikke-kardial årsak er asystoli/PEA (pulsløs elektrisk aktivitet) hyppigst. Alle leger i tilstedevakt og sykepleiere ved overvåkningen/intensivavdelinger skal beherske avansert HLR (AHLR). Følgende tiltak har dokumentert effekt på overlevelsen ved hjertestans; tidlig og god HLR og tidlig defibrillering under resuscitering, akutt koronarangiografi og evt. PCI ved akutt hjerteinfarkt samt standardisert målrettet sykehusbehandling inklusive terapeutisk hypotermi etter gjenopprettet spontansirkulasjon hos komatøse pasienter.

Hovedfokus under HLR er å utføre kvalitativt gode brystkompresjoner med så få pauser som mulig, samt å defibrillere dersom det foreligger VF (evt. VT). Et fornuftig forhold mellom kvalitativt gode brystkompresjoner og defibrillering er viktig. Ikke stopp HLR for intubasjon/ innlegg av i.v. inngang. Man må være nok kvalifisert personale tilstede dersom dette skal gjøres.

Ved en stanssituasjon skal defibrillatoren bringes til pasienten, slik at en evt. defibrillering kan utføres før stansteamet ankommer.

Ved bruk av AED (halvautomatiske defibrillatorer som er strategisk utplassert ved postene på hele sykehuset), følger man den talestyrte anvisningen fra maskinen ved utførelse av HLR og defibrillering.

Alle som uventet mister bevisstheten og slutter å puste, skal forsøkes gjenopplivet hvis ikke “Ikke forsøk HLR” eller tilsvarende (“HLR-/R-“) er anført i journalen/kurve. Har man ansvaret for pasienter som åpenbart ikke skal gjenopplives – eller dette må anses som tvilsomt – må man derfor som pasientansvarlig lege ta stilling til dette slik at avklaring foreligger før en evt. akuttsituasjon oppstår.

Litteratur: [Metodebok i Indremedisin \(OUS-Ullevål, Hjertestans og hjerte-lunge-redning \(HLR\)\)](#)

Hjertesvikt

[Læringsmål REV 118](#). Revmatologen skal ha kunnskap om patogenese, patofysiologi og årsaksforhold ved hjertesvikt. Beherske initial diagnostikk av hjertesvikt, herunder enkel ekkokardiografisk undersøkelse, vurdere røntgen thorax, EKG-forandringer og biokjemiske analyser.

[Læringsmål REV 119](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne håndtere medikamentell behandling av pasienter med kronisk hjertesvikt.

Definisjon. Hjertesvikt rammer ca. 10% etter 75 års alder i Norge og skyldes redusert pumpefunksjon/kontraktilitet.

Årsak. Økende forekomst av hjertesvikt i befolkningen skyldes økende andel eldre, økende forekomst av risikofaktorer og bedre overlevelse av koronarsykdom, samt redusert mortalitet også for andre sykdommer. Det er flere årsaker til at kontraktiliteten svekkes. En av hovedårsakene er fibroseutvikling som medfører økt stivhet i myokard ([Chaffin M, 2022](#)).

Risikofaktorer omfatter koronarsykdom, systemiske bindevevssykdommer og revmatoid artritt, metabolske sykdommer som diabetes, thyroidea-sykdommer og veksthormon-mangel, hypertensjon, hjerteklaff-sykdom, myokarditt, infiltrative tilstander som sarkoidose og amyloidose, postpartum kardiomyopati, Takotsubo (stress kardiomyopati), medikamenter som anabole steroider, amfetaminer, toksiner som alkohol og kokain, alvorlig ernæringsmangel.

Symptomer er økende dyspne ved belastning eller når en ligger flatt (se også lungeødem i dette kapitlet), ødem i begge føtter og legger, økende vekt og hjertebank, tretthet, redusert utholdenhet, svimmelhet eller synkope, natthoste.

Undersøkelser omfatter anamnese som også bør dekke familie-disposisjon, endret medikasjon, disponerende faktorer og komorbiditet. Klinisk vurderes vitale funksjoner som blodtrykk, hjerterefrekvens, temperatur, oksygenmetning og respirasjonsfrekvens. En måler pasientens høyde og vekt, ev. venestuvning på halsen (jugularis), helst i 45 graders elevert leie, pulsens styrke, kraft og regelmessighet. Hjertet og lunger auskulteres for bilyder. Abdominalt vurderes tegn til hepatomegali og ascites. Underekstremiteter undersøkes for perifert ødem, hudtemperatur (kalde ben ved redusert kardial pumpefunksjon).

NYHA klassifisering:

- Klasse I: ingen symptomer på hjertesvikt ved fysisk aktivitet
- Klasse II: Symptomer ved moderat fysisk aktivitet
- Klasse III: Symptomer ved nesten all fysisk aktivitet
- Klasse IV: Symptomer i hvile og all fysisk aktivitet

Laboratorieprøver. Celletellinger, elektrolytter, CRP, lever-, nyre og thyreoidea-funksjonsprøver. N-terminal proBNP (NT-proBNP) er økt ved hjertesvikt og kan brukes som indikator på behandlingseffekt.

Bildedagnostikk. Røntgen thoraks kan indikere svikt ved stuvningstegn, forstørret hjerteskygge, Kerley-B-liner og pleuravæske. Ekkokardiografi er vanligste metode. Den kan estimere systolisk og diastolisk dysfunksjon og klaffepatologi. Med CT og MR kan kongenitale hjertefeil påvises. Med kardial MR måles også høyreventrikulær funksjon. Ved sarkoidose-myopati og hjertefibrose ved systemisk sklerose er også MR nyttig.

Annet: EKG (se eget avsnitt i dette kapitlet). Holter-monitorering for å avdekke rytmeforstyrrelser. Hjertekateterundersøkelse kan gi direkte mål for hjertefunksjon og behandlings-respons.

Differensialdiagnoser til hjertesvikt er akutt [nyresvikt](#), [nefrotisk syndrom](#), acute respiratory distress syndrome (ARDS), levercirrhose, lungefibrose, [lungeemboli](#).

Behandling. Behandlingsmål er å bedre livskvaliteten, redusere sykehusinnleggelser og redusere mortalitet. Valg av medikasjon gjøres ofte etter resultater av ekkokardiografi. Behandlingen kan omfatte bruk av diuretika, renin-angiotensin system hemmer, angiotensin-converting enzyme (ACE) hemmer eller angiotensin II reseptor blokker og beta-blokker. Også nitroglyserin, digoksin og aldosteronantagonist som spironolakton og ivabradin (pulssenkende) brukes.

Noen har behov for pacemaker for å holde hjertefrekvensen oppe. Andre trenger implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for å hindre residerende ventrikkelflimmer. Relativt unge pasienter kan komme i betraktning for hjertetransplantasjon.

Ved lett hjertesvikt (NYHA I-II) er ACE-hemmer eller AT II hemmer aktuelt. Mot væskeretensjon/ødem kan en kombinere med en liten dose diuretikum. Livsstilsendringer er også aktuelt; Røykeslutt, sunt kosthold, regelmessig fysisk aktivitet, begrensning av saltinntaket og av alkoholinntaket.

Supplerende informasjon finnes i lokale metodebøker og [Metodebok i Indremedisin \(OUS-Ullevål, kronisk hjertesvikt\)](#).

Litteratur: [Malik A, 2021](#)

Hypertoni / hypertensjon

[Læringsmål REV 140](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede og behandle pasienter med hypertensjon. Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle hypertensive kriser, herunder oftalmoskopi for å identifisere papilleødem. Under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, samt identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

[Læringsmål REV 146](#). Revmatologens kal ha kunnskap om utredning og behandling av hypertensjon.

[Læringsmål REV 147](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, og kunne identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

Definisjon: Blodtrykk (BT) over 130/80 mmHg regnes som hypertensjon. Legmiddelbehandling anbefales hos alle med systolisk BT ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk BT ≥ 100 , samt ved BT $\geq 140/90$ mmHg når det foreligger påvist organskade og/eller diabetes. Behandlingsmålet er et stabilt blodtrykk $< 140/90$ mmHg ([Helsedirektoratet](#), lest 23.02.2024).

Ubehandlet medfører hypertensjon økt risiko for [slag](#), koronar hjertesykdom med myokardinfarkt, hjertesvikt og [nyresvikt](#).

Symptomer på hypertoni er ny [hodepine](#), men symptomer kan være helt fraværende frem til tegn på organskade manifesterer seg, slik som [cerebral iskemi \(TIA, slag\)](#), hypertensiv encefalopati, brystmerter, [dyspne](#) eller akutt lungeødem. Selv ved hypertensiv krise er symptomene uspesifikke, selv om dyspne, brystmerter, arytmier og synkope forekommer ([Varounis C, 2017](#)).

Utredning omfatter [anamnese](#) på symptomer (se ovenfor) og tegn på utløsende sykdom (ved sekundær hypertoni). **Klinisk** er blodtrykksmåling essensielt. Det anbefales 2-3 målinger med minst ett minutt mellomrom og etter minst 5 minutter hvile. For å utelukke sideforskjell, kan trykket på begge overarmer måles, ev også ankeltrykket ved stenoser i begge overarmer. Riktig bredde på mansjetten i forhold til overarmens

tykkelse viktig fordi for smal mansjett overvurdere og for bred mansjett undervurdere det reelle trykket. En vurderer også symptomer på organskade (kardiovaskulært, nyrer, CNS) og metabolske årsaker.

-Oftalmoskopi/fundoskopi (øyne) for å utelukke hyperten retinopati og papilleødem ved hypertensiv krise og forhøyet intrakranielt trykk. Papilleødem er en hevelse av synsnervepapillen, som er den delen av synsnerven som er synlig i øyet. Supplerende utredning av papilleødem kan inkludere fundusfotografi av netthinnen, synsfeltmåling, optisk koherenstomografi (OCT) og MR-undersøkelse av hjernen.

-Laboratorieprøver kan bestå av Hg, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, CRP, SR, kreatinin, eGFR, elektrolytter, HbA1c, TSH, f-T₄, kolesterol nivåer og urinsyre. Urin: protein/kreatinin ratio.

-Bilddiagnostikk kan inkludere ultralyd Doppler av karotisarterier på halsen, ev også av nyrearterier og hjertet, samt ultralyd av nyrene. Ved [cerebrale symptomer](#) er MR av hjernen aktuell.

-EKG kan vise tegn til ventrikulær hypertrofi, unormal frekvens og rytme.

Behandling av hypertoni. Hos noen er endringer i livsstil tilstrekkelig. Ved overvekt står vektreduksjon sentralt. Røkestans påvirker ikke blodtrykket direkte, men reduserer risiko for komorbiditet fra hjerte-kar systemet. Også salt-restriksjon, røkestans, adekvate tiltak ved søvnapne og økt fysisk aktivitet kan være aktuelt. Vektreduksjon alene kan senke det systoliske blodtrykket med 5-20 mmHg. Røkestans senker ikke trykket direkte, men begrenser sekundære skader av hypertoni. Samlet sett regner en med at endringer i livsstil kan redusere kardiovaskulære hendelser med opp til 15%. Vennligst se også livsstilsendringer nedenfor.

-Medikamenter. Valget av legemiddel avhenger av flere faktorer, inkludert pasientens alder og generell helsetilstand, alvorlighetsgraden av hypertensjonen, tilstedeværelsen av andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer og eventuelle bivirkninger av legemidlene. Farmakologisk brukes angiotensin-converting enzym hemmere (ACE-hemmere), angiotensin-reseptor-II-antagonister (ARB), betablokkere, diuretika (vanligvis tiazider) og kalsium kanal blokkere. Ofte vil det være behov for en kombinasjon av to eller flere av disse. Man kan kombinere ACE hemmer eller angiotensin II reseptor-hemmer med et tiazid (diuretikum) og en kalsiumblokker. Alternativt kan en med monoterapi trappe opp dosen først før ev et annet medikament suppleres. Oppfølging hos lege etter behandlingsstart er viktig. Det er også en fordel om pasienten kan måle blodtrykket også hjemme før og under behandlingen. Når blodtrykket er tilfredsstillende (<140/90 mmHg), er en grundigere evaluering igjen aktuelt etter 8-12 uker med tanke på etterlevelse og eventuelle komplikasjoner ([Iqbal AM, 2021](#)).

Essensiell/idiopatisk hypertoni (uten kjent årsak) utgjør de fleste tilfeller. En årsak kan være økt sensitivitet slik at inntak av salt lett øker blodtrykket.

Sekundær hypertensjon kan skyldes koartikasjon (stenose) av aorta (med blodtrykkforskjell mellom armene og/eller mellom over- og underekstremiteter), aortaklaffsykdom, renovaskulær sykdom (prerenal ved [Takayasu arteritt](#) eller [fibromuskulær dysplasi](#), infrarenal ved polycystiske nyrer eller nefritt), [endokrine sykdommer](#) som [hypertyreose](#) eller hyperkortisonisme (Cushing syndrom). Blant pasienter med

[systemisk sklerose](#), diffus form, kan malign hypertensjon som del av nyrekrise oppstå spontant, oftest i løpet av sykdommen første to år.

Hypertensiv krise/malign hypertensjon. Hypertensiv krise kjennetegnes ved økende blodtrykk, oftest >160/110 mmHg eller tydelig høyere enn det som er vanlig for pasienten. I utgangspunktet ses ikke tegn på akutt organskader, men tilstanden kan utvikle seg til malign hypertensjon hvis den ikke behandles. Behandlingen er rask senkning av blodtrykket, intravenøs eller oral antihypertensiv medisiner med ACE-hemmer er essensielt, samt overvåking på sykehus. I revmatologi ses hypertensiv krise oftest ved [systemisk sklerose, diffus form \(vennligst se nærmere beskrivelse der\)](#). Malign hypertensjon kan defineres ved alvorlig forhøyet blodtrykk på >200/120 mmHg med tegn på akutt organskader (papilleødem, bevisstløshet, kramper, hjerteinfarkt, hjertesvikt, akutt nyresvikt, aortadisseksjon). Behandlingen akutt blodtrykksbehandling og overvåking på sykehus, ofte på intensivavdeling. Felles for malign hypertensjon og hypertensiv krise er dermed at begge er medisinske nødsituasjoner som krever rask og effektiv behandling.

Litteratur:

- [Iqbal AM, 2023](#) (essensiell hypertensjon)
- Nasjonale retningslinjer for kartlegging og forebygging av hypertensjon: [Helsedirektoratet](#)

Koronar arteritt/vaskulitt

- [Polyarteritis nodosa](#) (hyppig)
- [SLE](#) (8%)
- [GPA/Wegeners granulomatose](#)
- [Kawasakis sykdom](#) (barn)

Koronar hjertesykdom

[Læringsmål REV 097](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling av akutt koronarsyndrom.

[Læringsmål REV 099](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utrede symptombilder med brystmerter og dyspnoe med henblikk på kardiale og ikke-kardiale årsaker.

[Læringsmål REV 111](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om patogenesen ved koronarsykdom, hvilke forhold som avgjør presentasjonsformen (stabil koronarsykdom, ustabil angina, NSTEMI og STEMI) og hvilken betydning dette har for prognose og behandling.

Definisjon. Koronar hjertesykdom medfører redusert arteriell perfusjon til myokard og er den vanligste dødsårsaken i befolkningen.

Patogenese. For lav perfusjon i koronararterier medfører myokardiskemi. Vanligste årsak er plakk ved aterosklerose (se ovenfor i dette kapitlet), mens vaskulitt i koronarkar er sjeldnere. Risikofaktorer for koronar hjertesykdom kan deles i ikke-modifiserbare og modifiserbare. Blant ikke-modifiserbare årsaker er høy alder, mannlige kjønn, genetisk disposisjon og etnisitet. Modifiserbare årsaker er hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, fedme, røking, uheldig kosthold og manglende fysisk aktivitet. Også kroniske sykdommer som non-alkoholisk fettlever, nyresykdom, inflammatoriske sykdommer som systemisk lupus (SLE), revmatoid artritt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD) disponerer.

Stabil iskemisk koronarsykdom kjennetegnes ved smerter eller trykk substernalt med forverring ved fysisk eller emosjonelt belastning og lindres ved bruk av nitroglyserin. Symptomene skal ha vart i to måneder eller mer ([Katz D, 2019](#)).

Akutt og ustabil koronarsykdom/ustabil angina debuterer med brå start i form av smerter og en klemmende følelse substernalt, ofte med utstråling til halsen og venstre arm. Dyspne, hjertebank, tretthet, synkope og hjertestans kan utvikle seg. Man deler tilstanden inn etter EKG-forandringer: **ST-elevasjon myokard infarkt (STEMI)** og **non-ST elevasjon myokard infarkt (NSTEMI)**, samt ustabil angina.

Undersøkelser

– **Anamnesen** omfatter symptomer (se ovenfor) og disponerende faktorer som hyperlipidemi, hypertoni, diabetes, familieanamnese, røking.

– **Klinisk** måles blodtrykk og puls, auskultatorisk vurdering av hjerte, halskar og abdomen.

-**Andre:** EKG, belastnings-EKG (kardiolog), ekkokardiografi (kardiolog), koronar CT, koronar angiografi (med stenting ved behov).

Behandling følger retningslinjer. Ved stabil angina omfatter disse bruk av lav dose acetylsalisylsyre (ASA), statin, beta-blokker og nitroglyserin ved behov. Ved akutt koronarsykdom gis også ASA og nitroglyserin forutsatt at kontraindikasjoner ikke foreligger. Dersom EKG viser STEMI er utblokking av koronarkar (perkutan koronar intervensjon: PCT) som øyeblikkelig hjelp indisert, forutsatt at denne kan utføres innen to timers avstand. PCI har bedret prognosen betydelig. Alternativet til PCI er intravenøs trombolytisk behandling forutsatt at kontraindikasjoner ikke foreligger.

-**Retningslinjer.** Alle personer med kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom bør tilbys behandling med acetylsalisylsyre (ASA), eller som 2. valg annen platehemmer (klopidogrel). Også statin skal tilbys med behandlingsmål LDL-kolesterol i blodet <1,8 mmol/L. Vurder kolesterol-absorpsjonshemmer (ezetimib) ved statinintoleranse, eller når behandlingsmålet ikke nås. Ved koronarsykdom med klinisk hjertesvikt under infarktforløpet og/eller ved påvist skade på venstre ventrikkel (ved EF <40%), bør vedvarende behandling med ACE-hemmer tilbys (andrevalg: Angiotensin II-antagonister). Ved koronarsykdom uten større skade på venstre ventrikkel bør ACE-hemmer (evt. Angiotensin II-antagonister) vurderes, men gevinsten er mindre klar og må veies mot ulemper knyttet til bivirkninger og polyfarmasi. Slik behandling er mer aktuell jo større grad av risiko, som ved diabetes og hypertensjon ([Nasjonale retningslinjer, Helsedirektoratet 2021](#)). For supplerende informasjon vises også til lokale metodebøker som [OUS-Ullevål, Akutt indremedisin, brystmerter](#).

Litteratur. [Shajehan RD, 2021](#)

Livsstilsendringer

Læringsmål 124. Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon for og nytte av intervensjon ved: hypertensjon, røyking, dyslipidemi, diabetes mellitus, fysisk inaktivitet, overvekt og metabolsk syndrom.

Hypertensjon. Indikasjon for intervensjon ved hypertensjon er blodtrykk over 160/100 mmHg eller 140/90 mmHg ved diabetes eller tegn til organskade. Målet er redusert risiko for kardiovaskulær sykdom, særlig hjerteinfarkt og hjerneslag. Alle røkere bør slutte. Nytt av dette vil være redusert risiko for lungekreft, andre kreftformer, KOLS, hjertesykdom og hjerneslag. Intervensjon ved **dyslipidemi** er forhøyet LDL-kolesterol, lavt HDL-kolesterol eller forhøyet triglyserider. Målet er redusert risiko for hjerteinfarkt og

hjerneslag. Ved [diabetes mellitus](#) intervereres ved blodsukker over 7 mmol/L, fastende blodsukker 11 mmol/L 2 timer etter måltid. Alle bør være [fysisk aktive](#) minst 30 minutter per dag. Det vil redusere risiko for hjertesykdom, hjerneslag, diabetes type 2, kreft og overvekt. [Metabolsk syndrom](#) omfatter overvekt, økt mageomkrets, høyt blodtrykk, høye insulinverdier og ugunstige nivå av lipider i blodet og er alltid en indikasjon for intervensjon. Tilsvarende anbefales tiltak ved [BMI over 25 kg/m²](#). En reduserer da risiko for hjertesykdom, hjerneslag, diabetes type 2, kreft og andre helseproblemer. En anbefaler kostholdsendringer, røykeslutt, økt fysisk aktivitet og vektreduksjon. Medikamenter kan omfatte antihypertensiva, kolesterolsenkende medisiner, diabetesmedisin og vektreduserende medisiner som Xenical tabletter, Mysimba tabletter, Saxenda injeksjoner og Wegovy injeksjoner.

Lungeødem, akutt

[Læringsmål REV 098](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved akutt lungeødem.

[Læringsmål REV 098](#).

Definisjon. Lungeødem skyldes akkumulering av ekstravaskulær væske i lungeparenkymet, noe som medfører redusert alveolær gassutveksling og mulig respirasjonssvikt.

Sykdomsårsaker er ofte stuvning ved [hjertesvikt](#) eller non-kardiogen sykdom i [lunger](#) eller traume mot thoraks. Også [blodtransfusjon](#) kan utløse lungeødem.

Symptomene omfatter [dyspne](#), tachypne noen ganger også perifere ødemer. Hoste med blodtilblandet sputum kan også forekomme.

Klinisk er auskultasjonen patologisk med høy respirasjonslyd ved inspirasjon og en måler nedsatt oksygenering. Progredierende lungeødem kan utløse acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Kliniske forskjeller på kardialt lungeødem og astma bronchiale (Herold G, Innere Medizin, 2024):

Kardialt lungeødem	Astma bronchiale
Anamnese på hjertesykdom	Anamnese på lungesykdom
oftest fuktig hud	Tørr hud
Fuktige raslelyder basalt ved auskultasjon	Tørre raslelyder ved auskultasjon

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte rutineprøver for å utelukke tegn til infeksjon og annen organsvikt, elektrolytter, samt Brain-type natriuretic peptide (NT-pro BNP), troponin, albumin og (pankreas-amylose). Arteriell blodgass.

[Bilddiagnostikk](#) kan ved røntgen thoraks vise tegn til sentralt ødem, pleuravæske, Kerley B linjer, peribronkial fortykkelse og forstørret hjerte.

[Ekkokardiografi](#) vil kunne påvise venstre ventrikulær systolisk dysfunksjon, klaffepatologi eller diastolisk dysfunksjon.

[Ultralyd av lunger](#) kan estimere mengden av ekstravaskulær væske i lungene.

[Pulmonalarteriekateterisering](#) er gullstandard for å påvise kardial årsak til lungeødem. Forhøyet [arteria pulmonalis trykk](#) > 18 mmHg indikerer kardiogen årsak.

Behandling. Pasienten undersøkes i sittende stilling med dypt hengende ben. Oksygen tilføres. Øvrige tiltak rettes mot symptomer og bakenforliggende årsak. Diuretika, ofte furosemid vasodilatorer inklusiv nitroglyserin i.v og morfin benyttes ofte initialt. For supplerende informasjon om lungeødem anbefales lokale prosedyrer eller [Metodebok i Indremedisin fra OUS-Ullevål \(akutt hjertesvikt, lungeødem\)](#).

Litteratur: [Malek R, 2021](#)

Myxom (atrialt)

En sjelden tumor som oppstår i ett av hjertets forkamre, 75% i venstre atrium, 18% i høyre atrium, 7% i ventriklene. Symptomene kan feiltolkes som [vaskulitt](#).

[Symptomene](#) er avhengig av myxomets lokalisering og kan medføre embolier til hjerne, lunger, nyrer, myokard, hud og ekstremitetsarterier. Emboliene ledsages av allmenn-symptomer som feber og vekttap.

[Diagnosen](#) stilles ved ekkokardiografi.

[Behandlingen](#) er kirurgisk.

Litteratur: [Nguen T, 2021](#)

Myokard

Myokarditt

Definisjon: inflammatorisk eller infeksiøs skade på hjertemuskelceller. Det finnes flere sett kriterier som kan anvendes ([Hazebroek MR, 2014](#)).

Symptomer: Akutt brystsmerte, perikard-smerte, dyspne, rytmeforstyrrelser, kardiogent sjokk.

Utredning: Troponin T og/eller troponin I i blodet (se nedenfor), EKG (AV-blokk, ST-elevasjon, T-inversjon, rytmeforstyrrelser), ekko, angiografi eller MR (mest spesifikk) viser typiske forandringer. Myokardbiopsi kan sikre diagnosen.

Infeksiøse årsaker: Bakterier. Fungi. Protozoer. Helminter. Virus

Non-infeksiøse årsaker til myokarditt: Inflammatoriske sykdommer, særlig myositt (se nedenfor). Medikamenter/toksiner (cyklofosamid, litium, alkohol, kokain, arsenikk, slangebitt). Hypersensitivitet. Bestråling.

Troponin T: markør i blodet for myokardskade (myositt, infarkt). “Falsk positiv” ved blant annet hjertesvikt, nyresvikt, lungeemboli, subaraknoidalblødning.

Troponin I: mer spesifikk enn troponin T, men analyseres ikke ved alle laboratorier.

Behandling og oppfølging: Lavgradig myokarditt er ikke uvanlig ved myositt og flere andre systemiske bindevevssykdommer. Behandlingen kan være optimal oppfølging av grunnsykdommen og observasjon av hjertets funksjon og rytme. Kardiologiske kontroller med tiltak i noen tilfeller.

Revmatisk sykdom og myokard

Revmatoid artritt (RA): Hjertemuskelene angripes ved mange av de inflammatoriske revmatiske sykdommene. Pasienter med RA har klart økt risiko for hjertesvikt og iskemisk hjertesykdom som til sammen utgjør økt mortalitet ([Nicola, P.J. 2006](#), [Wolfe F, 2004](#)). Pasienter med andre ekstra-artikulære manifestasjoner er mest utsatt. Man antar at proinflammatoriske cytokiner bidrar til myokard dysfunksjon ([Owlia, M.B. 2012](#)).

Myositt: Myokard kan angripes (myokarditt) som en del av den generaliserte muskelaflaksjonen. Post-mortem påvist myokarditt hos 25-30%. Klinisk funn hos 9%, vanligst ved [myositt-skleroderma overlapp](#), sjelden ved [inklusionslegememyositt](#) (4%) ([Lilleker JB, 2018](#))

Systemisk lupus (SLE): Hjerter-manifestasjon ved SLE omfatter hypertrofi av venstre ventrikel, redusert ejsjonsfraksjon og diastoliske volum. Dette kan skyldes kronisk inflammasjon med subklinisk vaskulitt, asymptomatisk myokarditt eller aterosklerose ([Pieretti, J. 2007](#))

Systemisk sklerose (SSc): Myokardfibrose er vanligste manifestasjon. De fleste hjertemanifestasjoner ved SSc forblir klinisk asymptomatiske, men er til stede hos 15-35%. I patogenesen synes mikrovaskulær sykdom være sentral. Den medfører ventrikulær systolisk og diastolisk dysfunksjon som oftest ses sent i sykdomsforløpet uten at koronararteriene trenger være involvert ([Kahan, A. 2009](#)). En norsk studie påviste systolisk dysfunksjon hos 12% ([Tennøe AH, 2019](#)).

Bekhterevs: Risiko for hjertesvikt er vist å være noe økt (1,34 ganger) ved Bekhterevs sykdom, hovedsakelig betinget i venstre ventrikkel diastolisk dysfunksjon ([Szabo, S.M.2011](#))

Sarkoidose. Kjempecelle myokarditt.

EGPA (Churg-Strauss vaskulitt). Alvorligste EGPA-manifestasjonen og er den hyppigste årsaken til død. Kardiomyopati og perikarditt ses hos henholdsvis 16% og 15% av pasientene ([Comarmond C, 2012](#)).

Kawasaki vaskulitt (barn).

Perikarditt, akutt

Læringsmål REV 117. Revmatologen skal beherske diagnostikk, utredning og behandling ved akutt perikarditt.

Revmatiske sykdommer med perikarditt

Revmatoid artritt (RA): **Perikarditt** er den vanligste hjertemanifestasjonen ved RA, men er ofte uten kliniske kjennetegn. Blant pasienter med alvorlig RA påvises perikarditt hos 30-50% ved ekkokardiografi eller autopsi-studier ([Amaya-Amaya, J. 2014](#)). Perikarditt er overrepresentert blant menn md RA. De fleste er a-CCP positive, har revmaknuter (noduli) og andre ekstra-artikulære manifestasjoner ([Cojocaru, M.2010](#)).

Systemisk lupus (SLE): **Perikarditt** er en av de typiske manifestasjonene ved SLE og den vanligste formen for hjerteaffeksjon. Forekomsten er 20-50% og relater til sykdomsaktivitet. Typiske symptomer er brystmerter, med forverring i liggende stilling, men asymptomatiske forløp forekommer også. Oftest påvises (ekkokardiografi, CT, MR, EKG) bare litt økt perikardvæske, men også tilfeller med behov for perikardvæsketapping forekommer.

[Systemisk sklerose \(SSc\)](#): Perikard-manifestasjoner i form av fibrinøs [perikarditt](#), perikardadherenser og perikardvæske påvises hos 33-72% ([Lambova, S, 2014](#)), selv om bare 7-20% har symptomer.

[EGPA](#). Perikarditt (se myokard ovenfor).

[Bekhterevs](#): Perikarditt og perikardvæske er uvanlig ved Bekhterevs.

- [Diagnostikk, utredning og behandling ved akutt perikarditt er omtalt i et eget kapittel.](#)

Pulmonal hypertensjon

[Læringsmål REV 123](#). Revmatologen skal ha kunnskap om ulike årsaker til pulmonal hypertensjon og utredning av disse.

[Pulmonal hypertensjon](#) har flere årsaker: [Systemisk sklerose](#) er den vanligste bakenforliggende revmatiske sykdommen. Andre: [MCTD](#), [SLE](#), Kongenital, [HIV](#), Amfetamin (kan komme flere år etter), [Behcets](#), Multiple lungeembolier, Mitralstenose, [antifosfolipid syndrom](#). Utredningen omfatter anamnese, klinisk undersøkelse, EKG, CT lunger/thoraks, ekkokardiografi og hjertekateterisering.

[Vennligst les om pulmonal hypertensjon i eget kapittel](#)

Sjokk

[Læringsmål REV 095](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om årsaker, patofysiologi og behandling av de ulike typer sirkulasjonssvikt (sjokk): kardiogent sjokk, hypovolemisk sjokk, septisk sjokk, anafylaktisk sjokk.

Definisjon. Sjokk er en livstruende svikt i den systemiske blodsirkulasjonen. Sjokk medfører hypoksi i vevet med risiko for celledød og funksjonssvikt i sentrale organer. Sjokk defineres ofte ved hypotensjon med systemisk blodtrykk under 90 mm Hg eller middelstrykk under 65 mmHg.

Patofysiologi. Sirkulasjonskollaps medfører blodtrykksfall og påfølgende kompensatorisk utsondring av katekolaminer som øker hjertefrekvens, medfører konstriksjon av arterioler og venøse årer. Kritisk sirkulasjonssvikt medfører anaerob vevshypoksi med hyperlaktatemi og metabolsk acidose.

Det er flere subgrupper sjokk, avhengig av bakenforliggende årsak:

Kardiogent sjokk skyldes nedsatt kardial output og systemisk hypoperfusjon. Årsaker til kardiogent sjokk er kardiomyopater som akutt myokardinfarkt, dilatert kardiomyopati, myokarditt, arytmier og hjertestans, alvorlig aortaklaff- eller mitral-insuffisiens (akutt ved ruptur av papillærmuskler eller chordae tendinae) eller ruptur av aneurisme i ventrikkelveggen.

Hypovolemisk sjokk kjennetegnes ved nedsatt intravaskulært volum, fallende kardial output og hypotensjon. Hypovolemisk sjokk kan deles i subtypene hemoragisk og non-hemoragisk.

Septisk sjokk. Sepsis kan medføre livstruende organ-dysfunksjon som reaksjon på infeksjon.

Anafylaktisk sjokk er et klinisk syndrom med alvorlig hypersensitivitetsreaksjon mediert av immunoglobulin E (IgE) noe som kan medføre kardiovaskulært sammenbrudd eller respirasjonssvikt ved bronkospasme.

Systemisk inflammatorisk respons syndrome (SIRS) er en klinisk tilstand der uttalt systemisk inflammasjon på bakgrunn av infeksjon, pankreatitt, forbrenninger, fettemboli, luftemboli eller amnionvæske emboli.

Nevrogent sjokk kan oppstå etter traume mot CNS (spinalkanalen og medulla eller hjernen).

Endokrint sjokk skyldes endokrine sykdommer som binyresvikt (Addison krise) og myksødem ved hypothyreose.

Obstruktivt sjokk skyldes vanligvis ekstrakardiale tilstander som medfører redusert venstreventrikulær kardial output. Pulmonal-vaskulær årsak er lungeemboli eller alvorlig pulmonal hypertensjon. Også redusert venøs retur til hjertet på grunn av trykk-pneumothoraks, perikard tamponade, restriktiv kardiomyopati og konstriktiv perikarditt kan medføre sjokk.

Behandlingen av sjokk tar sikte på å stabilisere luftveier og respirasjon med oksygen og mekanisk ventilasjon ved behov. Tilgang for perifere og intraossøse infusjoner etableres. Sentralt vevnekateter kan være aktuelt. Intravenøs væske gis, etterfulgt av vasopressorer ved behov. Ytterligere behandling er avhengig av bakenforliggende årsak og subtype av sjokk.

For supplerende informasjon vises til lokale metodebøker eller [Metodebok for Indremedisin, OUS-Ullevål, kardiogent sjokk](#).

Litteratur: [Koya HH, 2021](#)

Synkope

[Læringsmål REV 112](#). Revmatologen skal beherske utredning og initial behandling av synkope.

Definisjon: Synkope er forbigående bevissthetstap og krampetendens med påfølgende spontan tilfriskning. Tilstanden medfører mellom 1% og 3% av alle akuttinnleggelseser i USA ([Grossmann SA, 2021](#)).

Sykdomsårsaker er redusert cerebral perfusjon av ulike årsaker. Alvorlighetsgraden varierer mellom ufarlig vasovagal synkope og livstruende tilstand, relatert til ev. bakenforliggende organisk sykdom; Kardial synkope: rytmeforstyrrelser (se *arytmier* i dette kapitlet), klaffesykdom. Cerebrovaskulær årsak: vertebralisert insuffisiens. Vaskulær tilstand: vasovagal, ortostatisk hypotensjon, carotis-sinus synkope.

Utredning. Anamnesen omfatter symptomer, risikofaktorer og eventuelle tidligere episoder med synkope. Ved fysisk undersøkelse auskulteres hjertet, lungene og magen palpere. Blodtrykket og pulsen måles. Blodprøver kan tas for å utelukke anemi, elektrolyttforstyrrelser, og andre medisinske tilstander. EKG kan tas for å se etter hjerterytmeforstyrrelser. Holter-monitorering er en 24-timers EKG-registrering som kan brukes til å fange opp arytmier som ikke er tilstede under EKG-undersøkelsen. Ekkokardiografi kan vise hjertemuskelatur og hjerteklaffer. Tilt-test/vippetest kan også gjøres.

Differensialdiagnoser: Primære kramper. Metabolsk hypoglykemi, hypoksi og anemi. Psykogen med panikkangst.

Behandlingen er rettet mot bakenforliggende årsak. For eksempel kan arytmier behandles med medikamenter eller ablasjon, og hjerteinfarkt kan behandles med angioplastikk eller kirurgi. Forebyggende tiltak kan omfatte å unngå dehydrering, stå opp sakte fra sittende eller liggende stilling, og å ta medisiner for å behandle arytmier. I noen tilfeller kan det være nødvendig å implantere en pacemaker eller defibrillator for å forhindre fremtidige episoder med synkope. ([Grossmann SA, 2021](#)).

Tachykardi

Definisjon. Hjerterytme over 100/minutt. Subgrupper er supraventrikulær tachykardi som har P-bølger i EKG og ventrikulær tachykardi (uten -P-bølger). Kardiolog vurderer og håndterer pasientene ved behov.

Årsaker: Supraventrikulær takykardi er ofte ufarlig, men kan også representere atrie-flutter og andre utslag

av hjertesykdom som bør utredes og behandles. Ventrikulær tachykardi viser i EKG brede QRS-komplekser med varighet mer enn 120 millisekunder. Det kan foreligge hjertesykdom som hos yngre omfatter myokarditt, hypertrof kardiomyopati, Langt QT-syndrom, høyre ventrikkelhypertrofi og kongenitale koronararterie abnormiteter.

Undersøkelser omfatter EKG, 24-timers EKG, belastings / arbeids EKG, ekkokardiografi, hjertekateter og elektrofysiologiske undersøkelser ved behov.

Behandling. Asymptomatiske tilfeller som er utredet og funnet å være ufarlige, trenger ikke spesielle tiltak. Andre trenger hjertemedisiner, elektrokonvertering eller ablasjon.

Litteratur: [Liwanag M, 2021](#) (supraventrikulær/ atrial tachykardi) [Foth C, 2021](#) (ventrikulær tachykardi).

Takotsubo kardiomyopati (broken heart syndrom)

Definisjon: Takotsubo kardiomyopati medfører brystmerter som ved et koronarsyndrom (Takotsubosyndrom), men også hjertesvikt. Ofte foreligger en annen kritisk alvorlig sykdom samtidig, inkludert kritisk fase ved [systemisk lupus \(SLE\)](#) og andre [systemiske bindevevssykdommer](#) eller vaskulitt ([Lin W, 2021](#)). Takotsubo kardiomyopati forekommer også etter alvorlig emosjonelt stress ("broken heart") og under cytostatikabehandling for kreft ([Steen SW, 2023](#)).

Patogenese: Stresshormoner som katekolaminer er betydelig forhøyet, men en endelig avklaring av sykdomsårsaken foreligger ikke.

Forekomst: Takotsubo kardiomyopati er vanligst hos kvinner (90%) og over 80% er over 60 år gamle ([Gunnæs P, 2019](#)).

Diagnose: Vanligvis er distribusjonsområdet større enn for en enkelt koronararterie. I tillegg kan forlenget korrigeret QT-tid og økte verdier av NT-proBNP gi økt mistanke om takotsubosyndrom. Ultralyd av hjertet (Ekko Doppler) viser svekket funksjon i venstre hjertekammer. EKG forandringer kan være som ved anteriort hjerteinfarkt. I blodprøver ses stigning i markører for hjerteinfarkt (troponiner, CKMB) i noen tilfeller. Koronarangiografi er normal ([Scantlebury DC, 2014](#); [Steen SW, 2023](#)).

Litteratur: [Lin W, 2021](#), [Wang Y, 2015](#); [Gunnæs P, 2019](#)

Litteratur

[Florina Buleu, 2019](#) (kardial og revmatisk sykdom; metaanalyse av 50 publikasjoner mellom 2020 og 2017)

165.

HUDMANIFESTASJONER/KUTANE SYMPTOMER VED REVMATISKE SYKDOMMER (REV 080)

Hudsymptomer ved revmatisk sykdom

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

[Læringsmål REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

Hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer

Definisjon: Hudmanifestasjoner er vanlige ved mange revmatiske sykdommer og kan ofte være det første symptomet.

For eksempel er psoriasis et typisk symptom på [psoriasisartritt](#), hud- og slimhinneforandringer kan sees ved [reaktiv artritt](#), og flyktig erythem er vanlig ved [systemisk juvenil artritt](#). Ved [systemiske bindevevssykdommer](#) som [lupus erythematosus \(SLE\)](#), [dermatomyositt](#) og [systemisk sklerose](#) er hudforandringer en essensiell del av [sykdomsbildet](#). Det samme gjelder [vaskulitt-sykdommer](#).



Petekkier og Purpura (2a og 2b). Store ekkymoser / hematom (2c). Illustrasjon: [Bashawri LA, Ahmed MA – Journal of family & community medicine \(2007\)](#). [CC BY-NC-SA 3.0](#).

For å klassifisere hudmanifestasjoner er det viktig å observere forandringene nøye, og ta hensyn til pasientens bakgrunn, inkludert underliggende sykdommer, [malignitet](#), medikamentbruk og sol-eksponering.

Sykdomsårsak: Årsakene til hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer varierer. Lesjonene ved [vaskulitt](#) forårsakes av ekstravasering av erytrocytter (blodlekkasje fra blodkar), mens erythem oppstår på

grunn av økt sirkulasjon i små blodkar, ofte kombinert med inflammasjon. [Noduli](#) kan ha ulike årsaker. Vennligst se også [kapittelet om anatomi og fysiologi](#).

Utredning: For å klassifisere hudmanifestasjoner er det viktig å observere forandringene nøye og ta hensyn til pasientens bakgrunn, inkludert underliggende sykdommer, malignitet, medikamentbruk og soleksponering.

Supplerende undersøkelser kan være nødvendige for å avklare diagnosen. Dette kan omfatte blodprøver for å undersøke nivået av [ANA](#), [antifosfolipid-antistoffer](#), [ANCA](#), [anti-CCP](#), kryoglobuliner, komplementfaktorer og andre relevante markører, avhengig av behov for [differensialdiagnostisk utredning](#)). Ofte vil hud-biopsi i form av stanse-biopsi være nyttig. Henvisning til hudlege dersom komplisert eller mistanke om alvorlig affeksjon. Vurder symptomer på ev. bakenforliggende [systemsykdom](#).

Behandling av hudmanifestasjoner avhenger av den spesifikke diagnosen og symptomene. Behandlingsalternativer kan inkludere lokale- eller systemiske [kortikosteroider](#), kremer, salver og immunosupprimerende medikamenter som [csDMARDs](#) og [bDMARDs](#). I tillegg kan det være aktuelt å anbefale solbeskyttelse, fuktighetsgivende kremer og å unngå triggere som forverrer symptomene.

Akne

Akne er en vanlig hudlidelse som oftest skyldes bakterien *Cutibacterium acnes*, en del av hudens normalflora. Tilstanden er mest utbredt blant ungdom, men kan også oppstå eller forverres av hormonelle endringer, inkludert bruk av [kortikosteroider](#). Ved [Behcets sykdom](#) kan aknelignende forandringer være en del av sykdomsbildet hos noen pasienter.111111160

Alopeci (Håravfall)

Årsaker: Endokrinologiske sykdommer: [Hypo/hypertyreose](#), [hyperparatyreose](#), [diabetes](#), hypopituitarisme.

- Vennligst les om [alopeci i eget kapittel](#)
-

Ekkymoser

Definisjon (>10mm), kan skyldes [kortikosteroid](#)-bivirkning.

Erysipelas

[Læringsmål REV 178](#). Revmatologen skal selvstendig kunne vurdere utredning og behandling samt differensialdiagnoser ved erysipelas/cellulitt.

- [Vennligst se kapitlet om infeksjonssykdommer](#)
-

Erythem

Rødhet i huden. Palmart erythem ved leversykdom. Erythema migrans ved [borreliose](#).

Erythema nodosum

[Læringsmål REV 080](#) Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

Vennligst se [eget kapittel om erythema nodosum](#)

Hematom

Større blødninger under huden (kan også defineres som ekkymoser). Koagulopati.

Kalsinose

- Vennligst se [eget kapittel om kalsinose](#)
-

Kløe (generalisert), pruritus

Kløe, eller pruritus, er en vanlig plage som kan ha mange ulike årsaker. Ved generalisert kløe, altså kløe som rammer hele kroppen, er det viktig å utrede for å utelukke underliggende sykdom.⁰

Årsaker til generalisert kløe ([Navarro-Trivino FJ, 2023](#)).

- **Maligne sykdommer:** spesielt [Hodgkins og andre lymfom](#).
- **Lever sykdom:** alle typer, spes. Primær biliær cirrhose.
- **Nyresykdom:** kroniske, spes. ved uremi.
- **Endokrinologisk:** [diabetes mellitus](#), [graviditet](#).
- **Medikamenter:** kan opptre uten ledsagende eksantem

Utredning av generalisert kløe

Anamnese: Det er viktig å kartlegge pasientens bruk av medikamenter, samt inntak av alkohol og eventuelle rusmidler. Graviditet bør også avklares.

Blodprøver: Følgende blodprøver kan være relevante:

- CRP og SR: For å vurdere generell inflammasjon i kroppen.
- Hb, trombocytter og hvite blodlegemer: For å utelukke blodsykdommer.
- Perifert blodutstryk og benmargsundersøkelse: Kan være aktuelt ved mistanke om leukemi.
- Leverprøver (ASAT, ALAT, GT, ALP, bilirubin): For å undersøke leverfunksjonen.
- Nyrefunksjonsprøver (kreatinin, eGFR): For å vurdere nyrefunksjonen.
- Fastende blodsukker: For å utelukke diabetes mellitus.

Bildedagnostikk: CT abdomen kan være nyttig for å visualisere organer i bukhulen og utelukke sykdom i lever, galleveier eller andre organer.

Hudbiopsi: I noen tilfeller kan det være nødvendig med hudbiopsi for å avklare diagnosen.

Behandling

Behandlingen av generalisert kløe avhenger av den underliggende årsaken. Det er derfor avgjørende å først identifisere og behandle den primære sykdommen eller tilstanden som forårsaker kløen.

Kreft, hudkreft

Læringsmål REV 080 Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

Definisjon. Hudkreft kan deles inn i to hovedtyper: non-melanom og melanom. Non-melanom hudkreft omfatter basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom, mens melanom er en mer aggressiv form for hudkreft.

Årsaker til hudkreft

Både genetisk disposisjon og miljøfaktorer spiller en rolle i utviklingen av hudkreft. Soleksponering er den viktigste risikofaktoren for begge typer hudkreft. Personer med lys hudtype, spesielt kaukasiere, er mer utsatt for solskader og dermed hudkreft.

Pasienter som behandles med immunsuppressive medikamenter, som **DMARDs** (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler), over lengre tid har også økt risiko for hudkreft. Det er derfor viktig at disse pasientene er spesielt forsiktige med soleksponering og bruker høy solfaktor.

Kliniske undersøkelser

ed undersøkelse av mistenkelige hudlesjoner er det viktig å beskrive følgende:

- **Lokalisering:** Hvor på kroppen lesjonen befinner seg.
- **Konsistens:** Om lesjonen er hard, myk eller har en ujevn overflate.
- **Størrelse:** Diameteren på lesjonen.
- **Farge:** Om lesjonen er ensfarget eller har flere fargenyanser.
- **Form:** Om lesjonen er rund, oval, asymmetrisk eller har ujevne kanter.

- **Avgrensning:** Om lesjonen er skarpt avgrenset eller går diffust over i normal hud.
- **Nylige forandringer:** Om lesjonen har vokst, endret farge eller form, begynt å blø eller klø.

Premaligne keratoser er forstadier til plateepitelkarsinom og kan fremstå som ujevne, ru flekker på rødlig hud. **Basalcellekarsinomer** er ofte perleaktige knuter med synlige blodkar. **Plateepitelkarsinomer** kan være røde, ru flekker eller knuter. **Melanomer** kjennetegnes ved asymmetriske, ujevne lesjoner med varierende farge og en diameter større enn 6 mm. Enhver føflekk som endrer seg eller skiller seg ut bør undersøkes nærmere.

Biopsi og histologisk undersøkelse.

Suspekte lesjoner bør fjernes kirurgisk og alltid undersøkes histologisk for å bekrefte diagnosen.

Litteratur: [Gruber P, 2023](#); [Garbe C, 2022](#)

Köbner Fenomen

Skraping eller trykk medfører hevelse og rødhet, ses ved psoriasis og [systemisk JIA](#).

Legemiddelreaksjoner

[Læringsmål REV 080](#) Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

Medikamentutløste hudreaksjoner kan deles inn i to hovedkategorier: klassiske allergiske reaksjoner og non-allergiske hypersensitivitetsreaksjoner. Begge mekanismene involverer aktivering av [immunsytemet](#), noe som fører til en inflammatorisk respons i huden.

Symptomene på medikamentutløst hypersensitivitet varierer betydelig i alvorlighetsgrad. Milde hudreaksjoner kan inkludere makulopapuløst eksantem (røde flekker og små knuter) og urtikaria (elveblest). I mer alvorlige tilfeller kan systemiske reaksjoner oppstå, som anafylaksi (en potensielt livstruende allergisk reaksjon), [eosinofili](#) (økt antall eosinofile granulocytter i blodet) og [DRESS](#) (legemiddelreaksjon med eosinofili

og systemiske symptomer). Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er sjeldne, men svært alvorlige hudreaksjoner som kan være livstruende.

Behandling avhenger av reaksjonens type og alvorlighetsgrad:

Generelle tiltak:

- **Avbryt mistenkt medikament:** Det første og viktigste trinnet er å identifisere og avbryte det medikamentet som mistenkes å forårsake reaksjonen.
- **Symptomatisk behandling:** For milde reaksjoner som kløe og utslett kan antihistaminer og kortikosteroidkremer (lokalt eller systemisk) lindre symptomene.
- **Observasjon og oppfølging:** Pasienter med moderate til alvorlige reaksjoner bør overvåkes nøye, da tilstanden kan forverres raskt.

Spesifikke tiltak:

- **Anafylaksi:** Krever øyeblikkelig behandling med adrenalin, antihistaminer og kortikosteroider. Pasienten bør legges inn på sykehus for observasjon.
- **DRESS:** Behandles med systemiske kortikosteroider og eventuelt andre immunsuppressive medikamenter.
- **Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse:** Krever intensivbehandling på sykehus, ofte på brannskadeavdeling eller intensivavdeling. Behandlingen inkluderer væske- og elektrolyttbehandling, smertelindring, sårbehandling og eventuelt immunsuppressive medikamenter.

Litteratur: [Warrington L, 2018](#)

Livedo reticularis og Livedo racemosa

Livedo reticularis og livedo racemosa er begge tilstander som gir blålige, retikulære åretegninger under huden. Disse mønstrene ses ofte rundt albuer og andre kroppsdelar. Den generaliserte formen, også kalt cutis marmorata, er vanligvis ufarlig og ikke et tegn på sykdom.

Forskjeller på livedo retikularis og racemosa

Livedo reticularis kjennetegnes av ringformede, lukkede strukturer i åretegningene, mens livedo racemosa ofte har åpne, ikke-komplette ringstrukturer. Livedo racemosa er ofte assosiert med underliggende sykdommer, som for eksempel:

- Systemisk lupus erythematosus ([SLE](#))
- [Antifosfolipid syndrom](#)
- [Sneddons syndrom](#)
- DDA2 / juvenil [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)

Diagnostikk og klassifisering

Ved mistanke om underliggende sykdom er det viktig å utføre en biopsi av det affiserte hudområdet. Biopsien bør inkludere det hvite senteret i åretegningene, hvor det okkluderte blodkaret vanligvis befinner seg. Cyanose ligger perifert for dette området.

For å stille riktig diagnose er det hensiktsmessig å klassifisere livedo reticularis/racemosa etter etiologi:

- **Primær livedo reticularis:** Idiopatisk (uten kjent årsak), vanligvis hos middelaldrende kvinner.
- **Sekundær livedo racemosa:** Assosiert med underliggende sykdom, som for eksempel de nevnt ovenfor.

Ved sekundær livedo racemosa er det viktig å utrede og behandle den underliggende sykdommen:

Sykdomsårsaker

- [GPA / Wegener](#)
- [Infeksiøse lidelser:](#)
 - Bakterier: Neisseria meningitides og gonorrhoea, Listeria monocytogenes, Stafylokokker, Vibrio vulnificus, Yersinia.



Livedo retikularis (foto) er en benign tilstand som er symmetrisk og reversibel, ofte hos middelaldrende kvinner. Livedo racemosa ses sekundært til annen sykdom. Antifosfolipid antistoffer bør undersøkes med tanke på [antifosfolipid syndrom](#). Illustrasjon: [Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM – Indian dermatology online journal \(2015 Sep-Oct\). CC BY -NC-SA 3.0.](#)

- Virus: Enterovirus, Coxsachie A9, Echovirus, Epstein Barr, Cytomegalo, Parvo
- [IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein](#)
- Inflammatorisk (= Vaskulitt)
- [PAN](#)
- [Revmatoid artritt \(RA\)](#)
- [Sjøgrens](#)
- [SLE](#)
- [Sneddons syndrom](#) / [DADA2 \(barn\)](#)
- [Systemesykdommer](#)
- Traumatisk betinget

Litteratur: [Sajjan VV, 2015](#)

Macula

Flate, begrensede hudforandringer. Når macula er røde, kalles de erythema (for eksempel [erythema nodosum](#))

Nekrotiserende fasciitt

[Læringsmål REV 179](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske tegn ved nekrotiserende fasciitt, og selvstendig kunne iverksette nødvendige behandlingstiltak.

- [Vennligst se kapitlet om infeksjonssykdommer](#)
-

Noduli (kutane og subcutane knuter)

- Vennligst se [eget kapittel om noduli og revmaknuter](#)
-

Palmart erythem

- [Leversykdom](#), [revmatoid artritt](#), [thyreotoksikose](#), [malnutrisjon](#), alkoholisme
-

Pannikulitt

- [Inflammasjon og nekroser i fettvev \(pannikulitt\)](#) er beskrevet i eget kapittel
-

Papel

Lokalisert fast hevelse i huden. Ved horisontal utbredelse kalles den plakk (som ved psoriasis), [dermatomyositt](#): Gottrons papler. Morfea.

Patergi fenomen

Induksjon av hudlesjon etter hud-punksjon (venepunksjon, injeksjoner). Brukes diagnostisk ved [Behcets sykdom](#).

Petekker

Petekker er små blødninger i hud, slimhinner eller øyets bindehinne (konjunktiva) som oppstår på grunn av lekkasje fra kapillærene, de minste blodårene. Petekkiene er vanligvis mindre enn 2 mm i diameter og kan derfor være vanskelige å oppdage. Årsaker til petekker kan være sykdom, medikamenter eller økt trykk i kapillærene. For mer informasjon om større hudblødninger, se avsnittet om "Purpura" nedenfor-

Sykdomsårsaker:

- [Aplastisk anemi](#)
- Akutt hemoragisk ødem (Finkelsteins sykdom): Begynner før to års alder.
- [Bakteriell sepsis](#) (Meningokokk-sepsis)
- [Disseminert Intravasal Koagulasjon \(DIC\)](#)
- [Ehlers-Danlos syndrom](#)
- [Endokarditt](#)
- Idiopatisk/Immunmediert Trombocytopenisk Purpura (ITP): Uten kjent årsak.
- [Henoch-Schönleins purpura \(Iga-vaskulitt\)](#)
- [Kawasakis sykdom](#)
- [Koagulopati \(von Willebrand\)](#)
- [Leukemi](#)
- Parvovirus
- Schamberg's sykdom (Purpura Pigmentosa Progressiva, PPP)
- [Sjøgrens sykdom](#)
- [Systemisk lupus](#) (med [trombocytopeni](#))
- [Trombocytopeni](#) (alle årsaker)
- Vitamin C eller vitamin K -mangel



Petekker på begge ben hos en 10 år gammel gutt med lett feber. Påvist parvovirus B19 infeksjon. Spontan tilbakegang etter få dager. [Takeuchi M, Shiozawa R, Hangai M, Takita J, Kitanaka S – BMC infectious diseases \(2013\). CC BY 2.0](#)

Litteratur: [McGrath A, 2023](#)

Pigmentforandringer

Pigmentforandringer i huden kan oppstå som følge av ulike årsaker, inkludert revmatologiske sykdommer. Disse forandringene kan være hyperpigmentering (økt pigmentering) eller hypopigmentering (tap av pigment).

Vitiligo, hypopigmentering: Anemia pernisiøsa, [hypertyreose](#), lesjoner ved [SLE](#) og [SCLE \(subakutt kutan lupus\)](#), [Systemisk sklerose](#) (Pepper og salt -forandringer), [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#)

Hyperpigmentering: [Addison](#). [Mastocytose](#), [akromegali](#), [primær biliær cirrhose](#), [lymfom](#), [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#).

Litteratur: [Thawabteh AM, 2023](#)

Pitting scars

Arr-forandringer på fingertupper etter ulcera (foto nedenfor). [Systemisk sklerose](#)

Psoriasis

[Læringsmål REV 080](#) Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

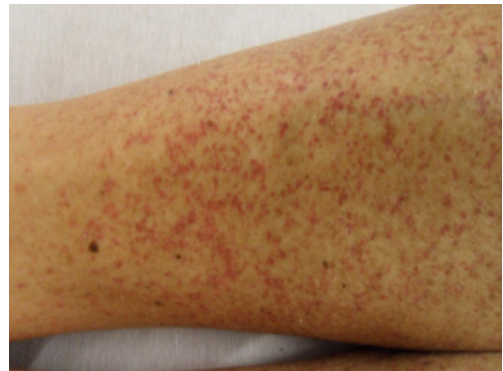
Psoriasis er en kronisk, proliferativ og [autoimmun inflammatorisk sykdom](#) i huden. Symptomer er erythematøse plakk med sølvfarget, skjellende overflate. Vanligste lokalisering er strekksider av albuer og knær, hodebunn og korsrygg. Psoriasis er i 10-30% av tilfellene komplisert med artritt/ [spondyloartritt](#).

- [Psoriasis og psoriasisartritt er derfor omtalt i eget kapittel.](#)
-

Purpura

Purpura er et hudutslett karakterisert ved blødninger i huden, slimhinner eller øyets bindehinne (konjunktiva). Dette kan være et symptom på en rekke ulike sykdommer, inkludert: [IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein](#), [primært Sjøgrens syndrom](#), [kryoglobulinemi](#) og lymfoproliferativ sykdom.

Med purpura forstås lesjoner som oppstår på grunn av ekstrasvasjon av blod. Derfor sees alltid blødning i slike lesjoner.



Størrelse og type purpura:

- **Petekkier:** Små, runde blødninger ($\leq 2\text{mm}$).
- **Ekkymoser:** Større, blålige flekker.
- **Hematom:** Store blødninger, ofte etter traume.
- **Palpabel purpura:** Små, hevet purpura som kan tyde på småkarsvaskulitt.

Purpura på legg ved [Henoch-Schönlein / IgA vaskulitt](#). Uvanlig presentasjon hos en eldre mann med rektal blødning. Nyrebiopsi bekreftet IgA nefritt. Illustrasjon: [Cheungpasitporn W, Jirajariyavej T, Howarth CB, Rosen RM – Journal of medical case reports \(2011\)](#). [CC BY 2.0](#)

I tillegg kan purpura deles inn etter årsak eller type patologi:

- **Palpabel purpura:** Hevet purpura som kan indikere småkarsvaskulitt (betennelse i små blodkar)
- **Ortostatisk purpura:** Blødninger som oppstår på grunn av økt trykk i blodårene ved stående stilling
- **Inflammatorisk purpura:** Blødninger forårsaket av betennelse i blodårene, ofte sett ved [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) i små og mellomstore kar.

Noen regner purpura som større enn petekkier ($>2\text{mm}$), mens andre klassifiser dem etter størrelsen, for eks. i petekkier ($\leq 2\text{mm}$), ekkymoser og hematom.

Blødninger i huden kan ha ulike årsaker:

- **Langvarig bruk av [kortikosteroider](#):** Kan føre til svekkelse av blodåreveggen og økt risiko for blødninger.
- **Trombocytopeni eller andre [koagulasjonsforstyrrelser](#):** Redusert antall blodplater (trombocytter) eller nedsatt funksjon av koagulasjonsfaktorer kan øke blødningstendensen.
- **[Disseminert intravaskulær koagulasjon \(DIC\)](#):** En alvorlig tilstand med ukontrollert aktivering av koagulasjonssystemet, som kan føre til blødninger og blodpropper.
- **Anstrengelse:** Kan forårsake høyt trykk i kapillærene og føre til purpura hos ellers friske personer. Et eksempel er golfspillerens purpura ([Drivanes JL, 2024](#)).

Spesielle typer purpura

- **Nekrotisk purpura:** Ofte sett ved [Granulomatøs Polyangiitt \(GPA\)/Wegeners granulomatose / EGAP \(Churg Strauss vaskulitt\)](#).
- **Purpura utløst eller forverret av fysisk aktivitet:** Kan være et tegn på [Kryoglobulinemi](#) og primært [Sjøgrens syndrom](#).
- **Marevan-nekrose:** En sjelden, men alvorlig komplikasjon av warfarinbehandling (Marevan), som kan føre til hudnekrose og blødninger.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

TTP er en sjelden, men alvorlig tilstand som krever rask behandling. For mer informasjon om TTP, se eget kapittel: [trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#).

Behandlingen av purpura avhenger av den underliggende årsaken.

Pustler, pustulose, blemmer

Pustler er små, pussfylte blemmer i huden. Pustulose er en tilstand preget av flere pustler. Pustler og pustulose kan oppstå som følge av en rekke ulike tilstander, inkludert:

- **Aftøs stomatitt:** Vanlige munnsår som kan oppstå hos opptil 20% av befolkningen.
- **Behcets syndrom:** En kronisk inflammatorisk sykdom som kan gi sår i munnen og på kjønnsorganene, samt pustler.
- **Degos syndrom:** En sjelden vaskulitt som kan gi hudlesjoner og pustler.
- **Dermatitis-artritt syndrom:** En sjelden tilstand som kan oppstå etter tarmoperasjoner (intestinal by-pass-inngrep) og gi pustler og leddbetennelse.
- **Infeksjoner:** Gonokokker, meningokokker, virusinfeksjon med bakteriell sekundær infeksjon (herpes), candidiasis, [HIV](#).
- **Medikamenter**
- **Pemfigus:** En gruppe autoimmune sykdommer som gir blemmer i huden og slimhinnene.
- **Psoriasis**
- **Pustulosis palmoplantaris (PPP):** En kronisk hudsykdom som gir pustler på håndflater og fotsåler.
- **Reaktiv artritt/ Reiters syndrom** (keratoderma blennorrhagica).
- **SAPHO-syndromet** (En inflammatorisk tilstand som kan gi pustler, artritt og beinsykdom).



Pustulose hos pasient med artritt i sternoclaviculær ledd, ett håndledd og en ankel: [SAPHO / Sonozaki syndrom](#) hos 53 år gammel kvinne. Illustrasjon: [Su O, Pirmir S, Ozkaya DB, Kural YB, Onsun N - Indian journal of dermatology \(2011\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

- Skleromyksødem (papulær mucinose), en sjelden hudsykdom som gir papler (små knuter) og fortykket hud.
- [Sweets syndrom](#): En sjelden inflammatorisk tilstand som gir feber, leddsmerter og pustler.

Pyoderma gangrenosum (PG)

Pyoderma gangrenosum (PG) er en sjelden, men alvorlig hudsykdom som kjennetegnes av smertefulle sår med blålilla, underminerte kanter. Tilstanden kan være assosiert med inflammatorisk tarmsykdom ([Crohns sykdom](#), [ulcerøs kolitt](#)) eller idiopatisk (uten kjent årsak). En overfladisk, bulløs variant av PG er assosiert med myeloproliferative sykdommer.

Patogenese: PG er ikke en primær vaskulitt (betennelse i blodårene), men en såkalt neutrofil dermatose, en hudsykdom karakterisert ved opphopning av nøytrofile granulocytter.

Epidemiologi: insidensen er estimert til å være 5,8 per 100.000 personer årlig ([Xu A, 2020](#))

Symptomer: Utslettet ved PG starter ofte som smertefulle pustler (blemmer fylt med puss) som utvikler seg til dype, åpne sår med karakteristiske blålilla, underminerte kanter. Sårene kan være svært smertefulle og kan ligne på musebitt.

Diagnosen PG stilles ofte klinisk, basert på det karakteristiske utseendet til sårene. En hudbiopsi fra kanten av såret kan vise nøytrofil inflammasjon og bekrefte diagnosen. Biopsien tas fra kanten av lesjonen (neutrofil inflammasjon).

Behandling:

Det finnes ingen "gullstandard" for behandling av PG. Behandlingen er ofte multimodal og kan inkludere:

- **Smertelindring:** Analgetika (smertestillende medikamenter) er ofte nødvendig for å håndtere smertene.
- **Lokal sårbehandling:** Sårbehandling med fuktige bandasjer og antiseptiske midler er viktig for å fremme sårtilheling og forebygge infeksjoner.
- **Systemisk behandling:** [Kortikosteroider \(prednisolon\)](#) eller ciklosporin (et immunsuppressivt medikament) kan brukes for å dempe betennelsen.
- **Kombinasjonsterapi:** I alvorlige tilfeller kan kombinasjonsterapi med [csDMARDs](#) og kortikosteroider



Pyoderma gangrenosum på legg. Ulcerøs kolitt påvises hos 10-15%, [Crohns](#) noe sjeldnere. Oftest idiopatisk. Foto: [Wollina U – Orphanet journal of rare diseases \(2007\)](#). CC BY 2.0

der, som for eksempel ciklosporin/takrolimus eller mykofenolat og prednisolon, være nødvendig ([Patel F, 2015](#)).

Behandlingen av PG kan være utfordrende og krever ofte tverrfaglig samarbeid mellom hudleger, gastroenterologer og revmatologer.

Litteratur: Fletscher J, 2019

Rosacea

Rosacea er en kronisk hudsykdom som kjennetegnes av rødme, kviser og synlige blodkar i ansiktet. Utslettet opptrer ofte i panne, over nese og på kinn, og kan ligne på akne. Rosacea er ikke en revmatisk sykdom, men kan noen ganger forveksles med hudutslett som oppstår ved [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller [dermatomyositt](#).

Symptomer og behandling

Typiske symptomer på rosacea inkluderer:

- Rødme og flushing i ansiktet
- Kviser og papler
- Telangiektasier
- Brennende eller stikkende følelse i huden
- Øyeproblemer (tørre, irriterte eller røde øyne)

Rosacea kan variere i alvorlighetsgrad og utseende. Noen pasienter opplever kun mild rødme, mens andre kan utvikle mer alvorlige symptomer som fortykket hud, spesielt på nesen (rhinophyma).

Behandling av rosacea bør skje i samråd med hudlege. Behandlingsalternativene inkluderer:

- Topiske medikamenter: Kremer og geler som inneholder antibiotika, azelainsyre eller metronidazol kan bidra til å redusere betennelse og rødme.
- Orale medikamenter: Antibiotika (tetracykliner) eller isotretinoin kan brukes i mer alvorlige tilfeller.
- Laserbehandling: Kan bidra til å redusere rødme og synlige blodkar.

Det finnes ingen kur for rosacea, men behandling kan bidra til å kontrollere symptomene og forbedre livskvaliteten.

Litteratur: [van Zuuren EJ, 2021](#)

Skleroserende forandringer i huden

Årsaker og differensialdiagnoser

Sklerose, eller herding av huden, kan være et symptom på flere ulike tilstander, inkludert:

- [Systemisk sklerose](#). En kronisk autoimmun sykdom som rammer bindevevet i huden og indre organer. Sklerose i huden, spesielt på hender og ansikt, er et karakteristisk trekk ved denne sykdommen.
- [Eosinofil fasciitt](#). En sjelden inflammatorisk sykdom som rammer fascien (bindevevshinnen) under huden, og kan gi sklerodermilignende hudforandringer.
- [Diabetes mellitus](#). Langvarig diabetes kan føre til fortykkelse og herding av huden, spesielt på hender og føtter.
- [Skleredema Buschke](#). En sjelden hudsykdom som gir fortykkelse og herding av huden på rygg og nakke.
- [POEMS syndrom](#): En sjelden multisystemsykdom som kan gi sklerodermilignende hudforandringer, polynevropati, organomegali, endokrinopati, M-protein og hudforandringer.
- [Nefrogen systemisk fibrose](#): En sjelden, alvorlig tilstand som kan oppstå hos pasienter med [nyresvikt](#) og eksponering for gadoliniumholdige kontrastmidler. Gir fortykkelse og herding av huden.
- [Pitting ødem \(hos eldre\)](#): En tilstand med væskeansamling i vevet som kan gi en grop etter trykk på huden, og i noen tilfeller føre til skleroserende forandringer.
- [Borreliose i ankelregion/akrodermatitt](#): En senmanifestasjon av borreliose som kan gi rødlig, skjellende hud og eventuelt sklerose i ankelregionen.



Sklerodaktyli ved [systemisk sklerose](#) hos en ung mann. Pitting scars på fingerpulpa. Illustrasjon: [Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Saha I, Barua JK – Indian journal of dermatology \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Soleksem, fotosensitivitet

Soleksem og fotosensitivitet er hudreaksjoner som utløses eller forverres av sollys. Det finnes ulike typer soleksem, og årsakene kan variere.

Konfluerende

Denne typen soleksem kjennetegnes av sammenflytende, røde utslett. Det kan være forårsaket av flere tilstander, inkludert: [SLE](#), subakutt kutan lupus (SCLE), [Sjøgrens syndrom](#), [dermatomyositt](#), rosacea,

Fotoallergisk kontaktdermatitt, Polymorft lysutslett, Pemfigus erythematosus, seboreisk dermatitt og medikamenter ([Hofmann GA, 2021](#)).

Vasomotorisk

Vasomotorisk soleksem skyldes endringer i blodårenes diameter og kan gi rødme, hevelse og kløe. Mulige årsaker inkluderer: Vasomotorisk soleksem skyldes endringer i blodårenes diameter og kan gi rødme, hevelse og kløe. Mulige årsaker inkluderer: Carcinoid, Cushing, Feokromocytom, Obstruksjon av vena cava superior.

Soleksem med diskrete plakk

Denne formen for soleksem gir seg utslag i separate, avgrensede flekker eller plakk. Årsakene kan være: [Diskoid lupus](#), Polymorft lysutslett, [sarkoidose](#), granuloma faciale, Benign lymfocytisk infiltrasjon, Lymfocytoma cutis, Lymphoma cutis, Angiolymphoid hyperplasi m. eosinofili, Erythro poetisk protoporfyri.

[Porfyria cutanea tarda \(PCT\)](#) er en sjelden form for porfyri som kan forårsake soleksem. Utslettet oppstår vanligvis en stund etter soleksponering og kan gi blemmer, sår og økt behåring.

Teleangiektasier

Teleangiektasier er utvidede, synlige blodårer i huden. De kan fremstå som tynne, røde eller blålige streker, eller som et nettverk av små blodårer. Teleangiektasier er ikke en form for vaskulitt (betennelse i blodårene), og de er relativt vanlige, spesielt hos eldre personer.

Årsaker og assosiasjoner

Teleangiektasier kan oppstå uten noen underliggende sykdom, men de kan også være assosiert med visse tilstander, som for eksempel:

- [Systemisk sklerose](#) (begrenset form): En bindevevssykdom som kan gi teleangiektasier i ansikt og på hender.
- **Rosacea**: En kronisk hudsykdom som ofte gir rødme og synlige blodkar i ansiktet.
- **Solskader**: Langvarig eksponering for sollys kan skade blodårene i huden og føre til teleangiektasier.
- **Levercirrhose**: Alvorlig leversykdom kan føre til økt trykk i blodårene og utvikling av teleangiektasier.
- **Arvelige tilstander**: Noen arvelige tilstander, som for eksempel Osler-Weber-Rendus syndrom, kan gi teleangiektasier i hud og slimhinner.

Behandling

Teleangiektasier er vanligvis ufarlige og krever ikke behandling. Dersom de er kosmetisk sjenerende, finnes det flere behandlingsalternativer, inkludert laserbehandling, skleroterapi og elektrokoagulasjon.

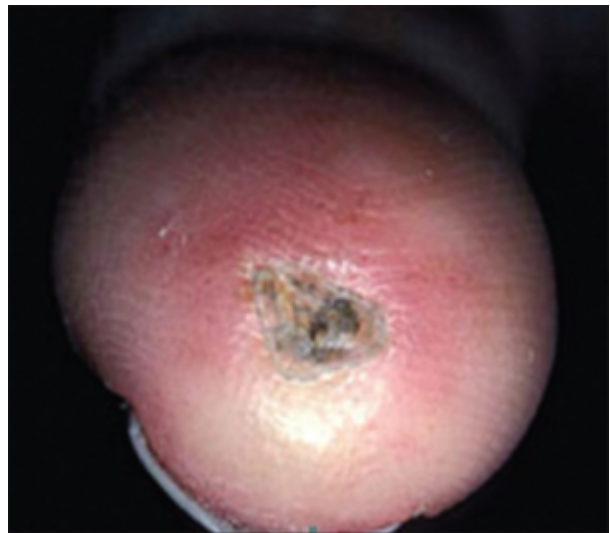
Ulcera / sår i hud

Læringsmål: REV 022 Bindevevssykdommer. REV 038 Vaskulitt. REV 064; Differensialdiagnose. REV 080 Hudsykdommer.

Hudsår kan være forårsaket av en rekke faktorer, inkludert: Sirkulasjonsproblemer, trykksår, infeksjoner, hudsykdommer og skader.

Iskemisk Ulcus

- [Diabetisk](#) angiopati
- [Fibromuskulær dysplasi](#)
- [Hyperlipidemi](#)
- [Koagulopati](#)
- [Kolesterolemboli \(«Blue toe syndrome»\)](#)
- [Kryoglobulinemi](#)
- Legemiddelutløst
- Nevropatisk sår
- [Paramalignitet](#)
- Systemisk bindevevssykdom ([SSc](#), [SLE](#), [MCTD](#)), [Anti-fosfolipid syndrom \(aPLS\)](#)
- Vaskulitt ([PAN](#), [GPA / Wegeners granulomatose](#), [EGPA / Churg Strauss vaskulitt](#), [Takayasu arteritt](#)), [Burgers sykdom](#)



Digital ulcer ved [systemisk sklerose](#). Uttalt (sekundært) [Raynauds fenomen](#) er disponerende. Lignende sår kan oppstå ved subkutan kalsinose og kalkutfelling. Illustrasjon: [Aghaei M, Gharibdost F, Zayeni H, Akhlaghi M, Sedighi S, Rostamian AR, Aghdami N, Shojaa M – Indian dermatology online journal \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

[Tromboembolisk sykdom](#)

- Venøs insuffisiens
- Klippel Trenaunay Weber syndrom (angio-osteo-hypertrofi syndrom, hemangiektatisk hypertrofi)
- [Infeksjoner](#): Amøber, chlamydia pneumonia, herpes simpleks, kryptokokker, sporotrikose, [histiocytose](#)
- LGL leukemi
- [Lymfom](#)
- Mycosis fungoides

- Pyoderma gangrenosum

Behandling av hudsår.

Behandlingen av hudsår avhenger av årsaken og alvorlighetsgraden:

- **Sårbehandling:** Rengjøring og bandasjering av såret er viktig for å fremme sårtilheling og forebygge infeksjoner.
- **Kompresjonsbehandling:** Ved venøse sår kan kompresjonsstrømper eller bandasjer bidra til å forbedre blodsirkulasjonen og redusere hevelse.
- **Medikamentell behandling:** Antibiotika kan være nødvendig ved infiserte sår, og smertestillende medikamenter kan brukes for å lindre smerter.
- **Kirurgisk behandling:** I noen tilfeller kan kirurgi være nødvendig for å fjerne dødt vev eller forbedre blodsirkulasjonen.

Urticaria

Urtikaria, også kalt elveblest, er en hudlidelse som kjennetegnes av kløe eller brenning, og vabler som dukker opp og forsvinner i løpet av minutter til timer. Kraftig hevelse rundt øyne, på lepper og tunge kan også forekomme.

Urtikaria kan ramme alle aldersgrupper, men er mest vanlig hos kvinner.

Akutt urtikaria kan ha varierende utbrudd over inntil seks uker. Vanligste form er da kontakturtikaria/kontaktseksem enten ved allergi eller direkte toksisk reaksjon.

Kronisk urtikaria varer i mer enn seks uker. I mange tilfeller er årsaken ukjent, men det kan også være relatert til autoimmune sykdommer eller infeksjoner.

Behandling av erkjent urtikaria er først og fremst å fjerne utløsende årsak, dernest brukes anti-histaminer. Ved utilstrekkelig effekt kan det indikere behov for immundempende legemidler. Dette bør vurderes i samråd med hudlege.

Urtikaria med vedvarende lesjoner kan være kronisk [urtikariell vaskulitt](#), hypokomplementemisk vaskulitt,



Kronisk spontan urtikaria. Illustrasjon; [Sussman G, et al – Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology \(2015\). CC BY 4.0 DEED](#)

[Sjögrens](#), [SLE](#), [IgA-vaskulitt/Henoch-Schönlein](#), [Kryoglobulinemi](#), prodromalt ved hepatitt B, initialt ved mononukleose.

Litteratur: [Sabroe RA, 2021](#)

Vaskulitt i huden (kutan vaskulitt)

- Vennligst les om [hud-vaskulitt i eget kapittel](#)

Vesikler

Lokaliserte blemmer fylt med eksudat eller blod. Bulla hvis større enn 0,5 cm. Pemfigus.

Revmatiske sykdommer med affeksjon i huden

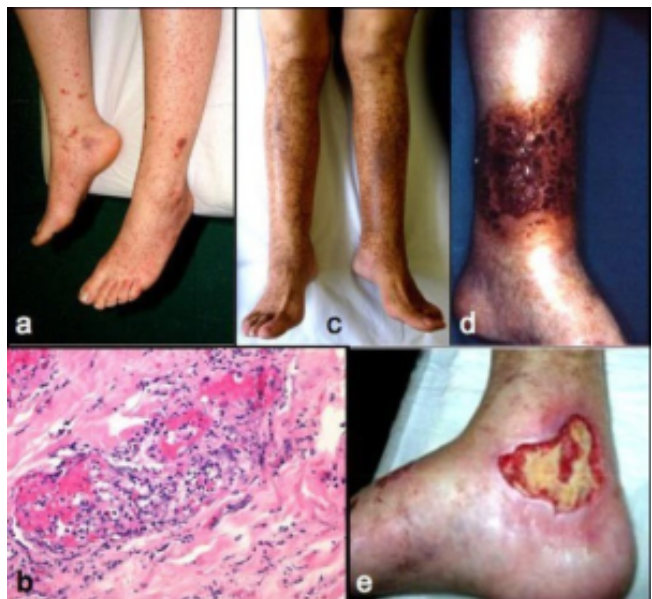
Artritt

- [Revmatoid artritt \(RA-noduli, RA-vaskulitt\)](#)
- [Adult Stills](#) og [systemiske JIA](#) (flyktig, lakserødt erythem ved feber)
- [Psoriasis artritt](#) (psoriasis, pustulose)
- [Reaktiv artritt \(Reiters syndrom\)](#). Balanitt, keratoderma blennorrhagica

Autoinflammatoriske sykdommer

- Vennligst se [eget kapittel om autoinflammatoriske sykdommer \(febersyndromer\)](#)

Bindevevssykdommer



[Kryoglobulinemisk vaskulitt](#) er ofte assosiert med autoimmune sykdommer (Sjögrens) eller infeksjon (Hepatitt C, HIV). Illustrasjon: [Ferri C – Orphanet journal of rare diseases \(2008\)](#). CC BY 2.0

[Antisyntetase syndrom](#) (Mekanikerfingre, lungeaffeksjon, myositt)

[Dermatomyositt](#) (ansiktsødem, Sjal- og V-tegn, Gottrons tegn eller papler, heliotropt eksantem, kalsinose)

[Sjøgrens syndrom](#) (SSA/SSB antistoff, soleksem, palpabel purpura: oftest på legger)

[Subakutt kutan lupus](#) (SSA/SSB antistoff, annulære lesjoner på øvre truncus), sol-sensibilitet

[Systemisk lupus](#) (sommerfugleksantem, generalisert eksantem, Chilblain, [pannikulitt](#))

[Systemisk sklerose](#) (Raynauds fenomen, sklerodaktyli, kutan sklerose, capillar leak syndrom, ulcera på fingre, teleangiektasier, kalsinose)

Metabolske tilstander ([lenke](#))

- Vennligst les om [revmatiske symptomer ved metabolske tilstander](#) og [lysosomale lagringssykdommer](#) i egne kapitler

Maligne sykdommer

- Vennligst les om [kreft/maligne sykdommer og revmatiske manifestasjoner i eget kapittel](#)

Vaskulitt (små kar)

- Vennligst se eget kapittel om [kutan vaskulitt/ vaskulitt i hud](#)

Andre tilstander med hud-manifestasjoner

[Amyloidose](#)

[Borreliose](#)

[Degos sykdom](#) (malign atrofisk papulose)

Dercums sykdom / Adipositas dorlorosa (smertefulle lipomer)

[Eosinofil fasciitt](#) (varm ujevn hud med inndragninger, mest legger)

[Endokarditt](#)

[Erythromelalgi](#)

[Graft vs Host](#) (avstøtningsreaksjon etter transplantasjon)

Jessners sykdom / lupus tumidus / Kutan lymfoid hyperplasi (papler og plakk, oftest hals og ansikt).

[Kalsinose](#)

Kolesterolemboli (Blue toe syndrome)



Generalisert erythem hos 43 år gammel kvinne med TIF-1 gamma positiv [Dermatomyositt](#). Bakenforliggende årsak var brystkreft. [Kubecek O, 2016. CC BY 4.0](#)

[Mastocytose](#)

[Morfea](#)

[Porfyri](#)

[Raynauds fenomen](#)

[Sarkoidose](#) (EN, noduli, infiltrasjon).

[Sklerødem Buschke](#)

[Sweets syndrom](#)

[Trombocytopeni](#) (purpura)

Xantomer, Lipid-flekker: Årsaker; [Hyperkolesterolemi](#), hypotyreose, [diabetes](#), primær biliær cirrhose, [nefrotisk syndrom](#). Vennligst se også [kapittel om metabolske tilstander](#)



[Sarkoidose](#) kan feiltolkes som psoriasis. 52 år gammel kvinne med økende hudlesjoner i ansikt og på ekstremiteter det siste året. Hvitlig skjelling på overflaten minner om psoriasis. Illustrasjon: [Reddy RR, Shashi Kumar BM, Harish MR – Indian journal of dermatology \(2011 Sep-Oct\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Litteratur

[Goldmann N, 2022](#)

[Clarke JT 2010](#)

[Jagadeesan S, 2017](#)

166.

HYPEREOSINOFILT SYNDROM, HES (REV 064)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 064. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- skjelettsystemet.

ICD-10. [D72.1 \(eosinofili\)](#)

Definisjon

Hypereosinofilt syndrom (HES) er en samlebetegnelse for en gruppe sjeldne tilstankjennetegnet ved vedvarende høyt antall eosinofile granulocytter i blodet ([eosinofili](#)) kombinert med kliniske tegn på organpåvirkning ([Klion AD, 2022](#)).

[Eosinofili](#) deles inn i mild ($0,5-1,5 \times 10^9/L$, markert ($>1,5 \times 10^9/L$) og massiv ($>5,0 \times 10^9/L$). HES defineres ved markert eosinofili ($>1,5 \times 10^9/L$) påvist ved to separate målinger med minst fire ukers mellomrom, samt kliniske tegn på organaffeksjon.

HES kan deles inn i fire hovedgrupper:

1. **Arvelig (familiær) type**
2. **Primær (klonal/neoplastisk) type**, forårsaket av neoplastiske klonale eosinofiler
3. **Sekundær (reaktiv) type**, den vanligste formen (ca. 95%), som inkluderer lymfocyttvarianten ([Valent P, 2012](#)).
4. **Idiopatisk type**, hvor årsaken er ukjent ([Azrakhsh NA, Gastroenterologen 2020](#)).

Etiologi og patogenese

Primær, klonal HES skyldes oftest defekter i tyrosinkinase-fusjonsgener, og det er påvist over 70 ulike subtyper. *Reaktiv* HES utløses derimot oftest av medikamenter, [autoimmun sykdom](#), allergier, parasitter, tumorer eller er idiopatisk (uten kjent årsak).

Symptomer

Generelle symptomer inkluderer fatigue, vekttap, feber, hudforandringer med kløe og eksem, lymfeknuteforstørrelse, splenomegali, nevropati, kardial tachykardi og brystmerter, dyspne.

Huden er det hyppigste affiserte organet (69%), så lunger (44%) og dernest gastrointestinaltrakten (38%). Hjertereffeksjon avdekkes hos omtrent 20% av pasientene, selv om kun 6% har hjertereffeksjon ved debut. Sjeldnere kan også sentralnervesystemet, øynene og urinveiene affiseres. ([Azrakhsh NA, Gastroenterologen 2020](#)).

[Klonalt eosinofilt syndrom](#) rammer nesten utelukkende menn, og organsymptomer er mindre fremtredende enn ved reaktiv HES. Allergisk kløende eksem, dyspne (lunge) og hjertesymptomer kan likevel forekomme.

[Reaktivt eosinofilt syndrom](#) gir mer fremtredende organsymptomer, særlig fra lungene (dyspné, hoste, astma, eosinofil pneumoni), bihulene (bihulebetennelse) og hjertet (hjertesvikt, endokardfibrose, intrakardiale tromber). Noe sjeldnere affiseres mage-tarmkanalen (enterokolitt), huden (elbalest, kløe), nyrene og beinmargen ([Helbig G, 2021](#)).

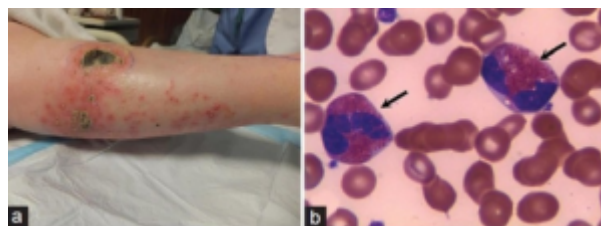
Undersøkelsesfunn

Utredningen av HES er ofte omfattende på grunn av de mange differensialdiagnosene.

[Sykehistorien](#) kartlegger aktuelle symptomer (se ovenfor), reise-anamnese, inntak av nye medikamenter, rusmidler eller kosttilskudd, samt symptomer på [tromboembolier](#). Utelukk anamnese for parasitter, allergi eller annen kjent eosinofil utløsende årsak.

[Ved klinisk undersøkelse](#) undersøkes spesielt hud, bihuler, lunger, hjerte, tarm, nervesystem ([polynevropati](#)), lymfeknuter og abdomen (serositt, [splenomegali](#)). Tørrhoste og infiltrater i lungene, samt retina-embolier i øyne kan forekomme. Klonalt eosinofilt syndrom kjennetegnes ved oftest isolert splenomegali som eneste organmanifestasjon. Ved diaré bør [mastocytose](#) overveies (mål tryptase i serum).

[Laboratorieprøver](#) inkluderer celledtelling med differensialtelling av leukocytter, hvor høyt antall og andel eosinofile forventes. Vær spesielt oppmerksom på blaster og monocytose, som kan indikere klonal



Hypereosinofilt syndrom. a)Kutant makulært ulcererende utslett. (b) Perifert bloodutstryk med eosinofile celler (Wright-Giemsa, $\times 500$)
Illustrasjon [Dinary B, Shaheen K, Eisa N, Alraies MC, Alraiyes AH, Ravakhah K – North American journal of medical sciences \(2013\). CC BY-NC-SA 3.0 DEED.](#)

HES. LD er ofte økt. Eosinofil kationisk protein (ECP) forventes forhøyet, men er ikke spesifikk. Tryptase måles med tanke på [mastocytose](#). CK og troponiner undersøkes også (kardial manifestasjon). Eosinofile $>1,5 \times 10^9/L$ i seks måneder er typisk. Urinprøve tas for å utelukke vaskulitt/glomerulonefritt, eventuelt også parasitter. Kromosomanalyser (PDGFRA-mutasjon) og avføringsprøver ved mistanke om parasitter kan være aktuelle.

EKG med tanke på [rytmeforstyrrelser](#).

Bilddiagnostikk omfatter CT bihuler, CT lunger og abdomen, ev ultralyd abdomen og lymfeknuter. MR hjerte ved mistanke om kardial affeksjon.

Biopsi av benmarg for cytogenetikk er viktig for å diagnostisere klonal HES.

Differensialdiagnoser

- [EGPA \(eosinofil granulomatose med polyarteritt/Churg-Strauss vaskulitt\)](#) kan være vanskelig å skille fra HES, da noen symptomer og funn da overlapper. EGPA er imidlertid en primær vaskulitt som alltid manifesterer seg som systemisk sykdom over tid. I første fase ses astma som ofte forverres, samt sinusitt og polypper. I fase to infiltrerer eosinofile celler organer, og i fase tre oppstår vaskulitt i ulike organer, inkludert vasa nervorum med mononevritt/neuropati som følge. Hjerteraffeksjon er en alvorlig manifestasjon. Blodprøver viser tegn til systemisk inflammasjon, og ca. 50% har [ANCA, vanligst MPO-ANCA](#). [Vekttap](#) på flere kilo er vanlig i sykdomsforløpet ([Cottin V, 2017](#)).
- Andre differensialdiagnoser inkluderer:
 - Allergiske legemiddelreaksjoner (inkludert [DRESS](#))
 - Allergisk pneumonitt
 - Atopisk dermatitt
 - [GVHD](#)
 - Endokrinopatii (spesielt binyrebarksvikt og tyreotoksisk krise)
 - [Eosinofil fasciitt](#)
 - Eosinofile gastrointestinale sykdommer omfatter IBD eller cøliaki. Den mest kjente prototypen til EGID er eosinofil øsofagitt (EoE), men andre varianter av EGID omfatter eosinofil gastroenteritt og kolitt.
 - Gleich syndrom: ledsages av syklisk hyper eosinofili til forskjell fra [capillary leak syndrom](#), stigning i IgM, angioødem og urtikarielt hudutslett.
 - [Kreftsykdommer](#) (inkludert lymfoproliferativ neoplasi).
 - Muckle-Wells syndrom ([autoinflammatorisk sykdom](#))
 - Mykoser (inkludert allergisk bronkopulmonal aspergillose, ABPA)
 - Parasittinfeksjoner
- For andre differensialdiagnoser vises til [egget kapittel om eosinofili](#). Litteratur: [Schwaab J, 2016](#)

Behandling

Klonalt eosinofilt syndrom kan respondere svært godt på imatinib (Glivec), forutsatt at sykdommen er av tyrosinkinase-typen. Ved reaktiv HES er det avgjørende å fjerne utløsende årsak (se ovenfor). Supplerende behandling består primært av [kortikosteroider](#), men også [DMARDS](#) som metotreksat, azathioprin, cyklofosfamid og [biologisk](#) behandling i form av IL-5 hemmeren mepolizumab kan være aktuelle ([Valent P, 2012](#)).

Litteratur

[Helbig G, 2021](#)

[Azrakhsh NA, Gastroenterologen 2020](#)

[Valent P, 2012](#)

[Roufosse R, 2009](#)

167.

IGG4 RELATERT SYKDOM (MULTIFOKAL FIBROSKLEROSE) (REV 064)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på IgG4 relatert sykdom

Sklerotisk benign tumor som kan fortrenge, komprimere og skade tilgrensende organer.

Lymfeknuter, spytt- og tårekjertler, pankreas og retroperitonealt vev angripes hyppigst, men alle lokalisasjoner er mulig.

God allmenntilstand.

IgG4 i serum oftest forhøyet i aktiv fase, men er ikke spesifikk eller sensitiv. Sikker diagnose ved biopsi.

God effekt av kortikosteroider, selv i lave doser.

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

ICD-10: [M35.5 Multifokal fibrosklerose](#)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

IgG4-relatert sykdom (IgG4-RD) er en kronisk inflammatorisk tilstand karakterisert ved ([Wallace ZS, 2024](#); [Kamisawa T, 2014](#)):

- Langsamt voksende, godartede fibro-inflammatoriske svulster i ett eller flere organer, inkludert tåre- og spyttkjertler, øyehulen, bukspyttkjertelen, galleveier, retroperitoneum, aorta, lymfeknuter og skjoldbruskkjertelen.
- Forhøyet nivå av IgG4 i blodet.
- God respons på behandling med [glukokortikoider \(steroider\)](#).
- Fravær av [feber](#), artritt og [forstørret milt](#).

Nøkkelord ved journalskriving

Bakgrunn for diagnosen

- Langsamt voksende sklerotiske svulster i en eller flere organer:
 - Tåre- og spyttkjertler (parotis, submandibularis)
 - Orbital pseudotumor
 - Pankreas/pankreatitt
 - Cholangitt, skleroserende
 - Retroperitoneal fibrose, noen av tilfellene
 - Aortitt
 - Lymfeknuter, oftest på hals
 - Thyreoidea
- Forhøyet IgG4 i serum
- Effekt av kortikosteroider
- Fravær av [feber](#), [artritt](#), ingen splenomegali (> 14

Revmatologer spiller en viktig rolle i diagnostisering og behandling av IgG4-RD, spesielt når sykdommen rammer flere organsystemer. Samarbeid med andre spesialister er ofte nødvendig for å vurdere og behandle spesifikke organmanifestasjoner. Målet med konsultasjonen er å:

- Bekrefte eller avkrefte diagnosen IgG4-RD.
- Vurdere omfanget av sykdommen og hvilke organer som er affisert.
- Starte behandling med glukokortikoider og eventuelt andre immunsuppressive legemidler.
- Utarbeide en plan for oppfølging og monitorering av sykdomsaktivitet og behandlingseffekt.

Historie

Sykdommen vi i dag kjenner som IgG4-relatert sykdom (IgG4-RD), har en lang og interessant historie. Allerede i 1892 beskrev Johann von Mikulicz-Radecki en 42 år gammel bonde med symmetrisk hevelse i tårekjertlene, ørespyttkjertlene og kjertlene under kjeven, uten symptomer på tørrhet. Mikroskopisk undersøkelse av vevet viste massiv infiltrasjon av en type hvite blodceller kalt mononukleære celler (J. Mikulicz; "Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Trähnen- und Mundspeicheldrüsen. Beiträge Zur Chir Festschr Gewidmet Theodor Billroth Stuttg Ferdinand Enke" (1892), pp. 610-630).

Det skulle gå over hundre år før neste milepæl i forståelsen av IgG4-RD. I 2001 ble det beskrevet en sammenheng mellom autoimmune betennelser i bukspyttkjertelen og høye nivåer av IgG4 i blodet ([Hamano H, 2001](#)). Dette ledet til at

IgG4-RD ble anerkjent som en egen sykdom i 2003 ([Kamiasawa T, 2003](#)).

I årene etter 2003 ble det stadig tydeligere at IgG4-RD kunne ramme nærmest alle organer i kroppen. Sykdommen ble hyppigst sett i de store spyttkjertlene, øyehulen, bukspyttkjertelen, galleveiene, lungene, hovedpulsåren, området bak bukhinnen, hjernehinne, skjoldbruskkjertelen og lymfeknuter.

Før man forsto at dette var ulike manifestasjoner av samme sykdom, ble de oppfattet som separate tilstander. Mikulicz syndrom (symmetrisk sykdom i tåre- og spyttkjertler), Küttners tumor (betennelse i kjertler under kjeven), Riedels tyreoiditt (betennelse i skjoldbruskkjertelen), Ormonds sykdom (retroperitoneal fibrose) og autoimmun pankreatitt var alle diagnoser som senere ble samlet under paraplyen IgG4-RD.

Patogenese

Etiologien/årsaken til IgG4-relatert sykdom (IgG4-RD) er fortsatt ukjent, men man antar at det er en autoimmun sykdom der immunsystemet feilaktig angriper kroppens eget vev.

Selv om sykdommen kjennetegnes av høye nivåer av IgG4-antistoffer i blodet, antas ikke disse å være den direkte årsaken til sykdommen. Dette støttes av at IgG4-antistoffer ikke aktiverer komplementsystemet, ikke danner immunkomplekser, og at andre tilstander med høye IgG4-nivåer, som IgG4 myelom, ikke gir symptomer på IgG4-RD ([Chen LYC, 2019](#)).

I stedet ser det ut til at CD4+ T-celler, en type hvite blodceller, spiller en sentral rolle i sykdomsutviklingen. Disse cellene aktiverer andre immunceller, inkludert B-celler som produserer IgG4-antistoffer, og stimulerer dannelsen av bindevev (fibrose). Denne prosessen fører til at store mengder arrvev dannes og infiltrerer ulike organer, noe som kan fortrenge normalt vev og redusere organfunksjonen ([Mattoo H, 2016](#)).

Det er fortsatt mye forskning som gjenstår for å avdekke de nøyaktige mekanismene bak IgG4-RD. En bedre forståelse av sykdommens patogenese vil kunne bidra til utvikling av mer målrettede og effektive behandlingsmetoder.

På bakgrunn av sykdommens lymfocytinfiltrater, fibrose mønsteret, aortitt og oblitererende flebitt klassifiserer noen IgG4-RD blant vaskulitt-sykdommene (Stone JH, EULAR, 2024).

cm)

Gjennomgått behandling (prednisolon, rituksimab, andre)

Hensikten med konsultasjonen

Epidemiologi

Prevalens og insidens

Den nøyaktige forekomsten av IgG4-relatert sykdom (IgG4-RD) i befolkningen er ikke fullstendig kartlagt. Estimater antyder en prevalens på 5,3 per 100 000 og en insidens på 0,78-1,39 per 100 000 personår ([Wallace ZS, 2023](#)). Det er imidlertid grunn til å tro at sykdommen er underdiagnostisert, og at den reelle forekomsten kan være høyere ([Chen LYC, 2019](#)).

Alder og kjønnsfordeling

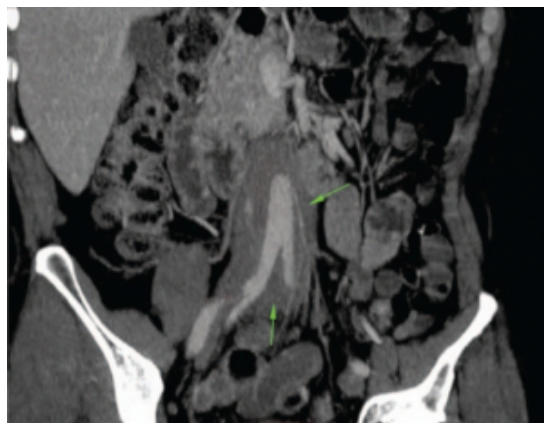
Alder og kjønnsfordeling varierer avhengig av hvilke organer som er rammet. Generelt er menn omtrent dobbelt så ofte rammet som kvinner. Hyppigst forekomst sees hos menn mellom 50 og 70 år, hvor autoimmune pankreatitt type 1 er den vanligste manifestasjonen. IgG4-RD er sjelden hos barn, men øyeffeksjon (retroorbitalt eller tårekjertelen) og pankreasaffeksjon er beskrevet ([Wallace ZS, 2023](#)).

Symptomer

Sykdomsbildet ved IgG4-relatert sykdom (IgG4-RD) varierer avhengig av hvilke organer som er rammet. Symptomene kan være subtile og utvikle seg gradvis over tid, noe som kan gjøre diagnostiseringen utfordrende. ([Wallace ZS, 2024](#)).

Eksempler på symptomer ved affeksjon av ulike organer:

- **Spyttkjertler:** Tørr munn (sicca-syndrom).
- **Øyehulen:** Fremstående øyeeple (proptose) på grunn av orbital pseudotumor.
- **Bihuler:** Tap av luktesans (anosmi) ved betennelse i nese og bihuler.
- **Arterier:** Utposninger på blodårene (aneurismer) eller rift i arterieveggen (disseksjon).
- **Nyrer:** Kronisk obstruksjon av urinlederen (ureter) eller væskeansamling i nyrene (hydronefrose) på grunn av retroperitoneal fibrose. Nedsatt nyrefunksjon (tubulointerstitiell fibrose).
- **Bukspyttkjertel:** Nedsatt funksjon av bukspyttkjertelen (eksokrin og/eller endokrin pankreassvikt), som kan føre til problemer med fordøyelsen og regulering av blodsukkeret.



Periaortitt og IgG4 relatert retroperitoneal fibrose. Illustrasjon; CT bildet til høyre: [Perugino C, Medicine, 2016. CC BY 4.0.](#)

Ved affeksjon av overfladiske organer kan pasientene selv merke en eller flere harde, langsomt voksende svulster. Dette kan ramme områder rundt øynene (periorbitalt), spyttkjertelen parotis, submandibularis, lymfeknuter eller thyreoidea (skjoldbruskkjertelen).

Pasienter med IgG4-relatert autoimmun pankreatitt kan utvikle [Ikterus, abdominale smerte](#) og vekttnap sent i forløpet. Også pankreasfunksjonssvikt (både eksokrin og endokrin) kan også forekomme. [Feber](#), forstørret milt (over 14 cm) og [artritt](#) er uvanlig.

Respons på steroidbehandling. Et karakteristisk trekk ved IgG4-RD er den gode responsen på behandling med [glukokortikoider \(steroider\) som prednisolon](#). Disse medikamentene demper betennelsen og fører ofte til reduksjon av svulstene. Sykdomsprogresjon under behandling med relativ høy dose prednisolon (30-40 mg/dag i 4 uker) er svært sjelden og kan tyde på en annen diagnose.

Kliniske kjennetegn i fire sentrale sykdomsmanifestasjoner av IgG4-RD ([Wallace ZS, 2024](#))

	Pankreas og-hepatobilære sykdommer	Retroperitoneal og aorta	Hode- og halsbegrenset sykdom	Mikulicz og systemisk sykdom
Typiske manifestasjoner	Autoimmun pankreatitt, skleroserende cholangitt	Retroperitoneal fibrose, aortitt, stor-kar-sykdom	Spytt- og tårekjertel forstørrelse, orbital manifestasjon	Klassisk symmetrisk tåre- og spyttkjertel-forstørrelse med manifestasjoner i thoraks og abdomen.
Mannlig predominans	Ja	Ja	Nei	Ja
Alder (gjennomsnitt, år)	63	58	55	63
Serum IgG4 konsentrasjon	Forhøyet	Normal til lett forhøyet	Forhøyet	Svært høy
Eksempler på feildiagnoser/ lignende tilstander	Pankreascancer, autoimmun pankreatitt type 2, primær skleroserende cholangitt	Lymfom, Erdheim–Chester sykdom, temporalis arteritt	Sjøgrens sykdom og andre autoimmune bindevevssykdommer, granulomatose med polyangiitt/GPA, lymfom	

Undersøkelser

IgG4-RD kan ramme et bredt spekter av organer og vev, noe som gjør diagnostiseringen utfordrende. Sykdommen kan etterligne [kreft, infeksjoner](#) og andre [inflammatoriske](#) tilstander. Tidlig diagnose er viktig for å unngå irreversible organskader.

Mistanke om IgG4-RD bør vekkes ved:

- Langsamt voksende svulster eller diffus hevelse i ett eller flere av de typiske organene.
- Uforklarlige symptomer som magesmerter, tørr munn, tørre øyne, gulsott eller nyreproblemer.
- Forhøyet IgG4-nivå i blodet.
- God respons på behandling med steroider.

Diagnosen bekreftes ved:

- Histologisk undersøkelse av biopsi fra affisert vev, som viser karakteristiske forandringer med IgG4-positive plasmaceller og fibrose.
- Bildediagnostikk (CT, MR, PET-CT) som kan visualisere svulster og organaffeksjon.

Utredningen initieres ofte av hevelser i parotis, lymfeknuder, tegn til autoimmun pankreatitt, eosinofili og hypergammaglobulinemi ([Chen LYC, 2019](#)). Vurder om typisk(e) organ er angrepet (pankreas, galleganger, orbita, tårekjertler, store spyttkjertler, retroperitoneum, lunger, nyrer, aorta, pachymeninger, thyreoidea /Riedels struma). Det er *ikke* typisk med feber, [leukopeni](#), [trombocytopeni](#) eller manglende behandlingsrespons på [kortikosteroider](#).

Klinisk vurdering av overfladiske organer kan avdekke manifestasjoner i tårekjertler, orbita-nært, parotis, submandibularis, lymfeknuder på hals og andre lokalisasjoner, samt thyreoidea. Fibrøs, sklerotisk hevelse i eller omkring angrepne organer er typisk ved palpasjon. Allmenntilstanden påvirkes ved multiorgan-manifestasjoner. Vekttap ses særlig ved pankreasaffeksjon.

Laboratorieprøver. Rutinemessig kan det være aktuelt i utredningen å måle hemoglobin, leukocytter, trombocytter, CRP, nyre- lever- galle- pankreas- og thyreoidea-funksjonsprøver, Immunglobuliner med sub-klasser av IgG (inkludert IgG4). Hormonprøver (TSH, veksthormon/somatotropin, anti-diuretisk hormon/ADH) ved mulig hypofyse-manifestasjoner. Urin-stiks. Fekal elastase 1 (FE-1) ved mulig pankreas-affeksjon.

Forhøyet serum IgG 4 > 1.4 g/L ses hos 70% – 80% av pasientene. Jo høyere IgG, desto større sjans for at pasienten har IgG4-RD. IgG4-nivå på det dobbelte av øvre referanseområde (ofte benyttes referanseområde 0,03-2,010 g/L) er funnet å ha en spesifisitet på 99% for IgG4-relatert sykdom

([Ghazale A, 2007](#)). De høyeste verdiene ses ved Mikulicz syndrom (parotis og submandibularis) med systemisk manifestasjon. Multiorgan manifestasjon assosieres med høyere IgG4 i serum, men normale verdier utelukker ikke sykdommen. Lave verdier forventes ved pankreas-, lever/galle-manifestasjon eller retroperitoneal fibrose ([Wallace ZS 2018](#)). På den andre siden er forhøyet IgG4 et non-spesifikk funn. Hele 5% av befolkningen kan ha økt IgG4 i serum uten sykdommen. Høy IgG4/IgG ratio i serum. IgG4 utgjør > 10% av IgG totalt i serum. Normalt utgjør IgG4 mindre enn 5 % av alt IgG (referanse-verdi: 6,1-15,7g/L). Ved IgG4 sykdom ses ofte økte nivåer også av total IgG og IgE.



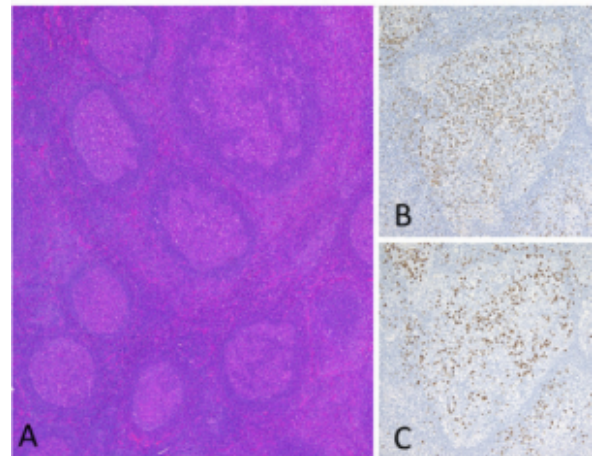
IgG4 relatert sykdom med bilateralt forstørrede sub-mandibularis-glandler. Illustrasjon: [Li W, Chen Y, Sun ZP, Cai ZG, Li TT, Zhang L, Huang MX, Hua H, Li M, Hong X, Su JZ, Zhang ZY, Liu YY, He J, Li ZG, Gao Y, Yu GY – Arthritis research & therapy \(2015\). CC BY-4.0.](#)

Perifer [eosinofili](#) er rapportert hos ca. 40%, da ofte kombinert med astma eller atopi. Forhøyet CRP og SR er også uspesifikke funn i likhet med positive [anti-nukleære faktorer \(ANA\)](#) og [revmafaktorer \(RF\)](#) hos noen. Serologisk forventes fravær av [PR3 eller MPO-ANCA](#), [SSA/Ro](#) og andre spesifikke antistoff og [kryoglobuliner](#). Lave komplementer kan relateres til immunkompleks-dannelse i nyrer og pankreas. Det er uvanlig med [leukopeni](#), [trombocytopeni](#) og [kryoglobuliner](#).

Høye verdier av plasmablaster (umodne plasmaceller) er også relatert til IgG4 sykdom. Målingene kan gjøres ved flow-cytometrisk analyse av B-celle populasjonen, men er ikke rutine. Andre diagnostiske metoder er ofte mer avgjørende i klinisk praksis. Referanseverdier fra friske kontroller: median 94, range 1-653/ml.

Bildedagnostikk. IgG 4 relatert sykdom i angrepne organer kan visualiseres ved ultralyd, MR, CT eller [PET/CT](#). Det er uvanlig med rask radiologisk progresjon, splenomegali eller patologiske funn i lange rørknokler (vurder differensialdiagnoser: [histiocytose](#), [Erdheim Chester](#)). Ved pankreas-manifestasjon kan bildediagnostikk ikke skille sikkert mellom IgG4 relatert sykdom og malignitet, men typisk er at IgG4 relatert autoimmun pankreatitt ved MR viser en diffust forstørret pankreas med forsinket kontrastopptak og upåfallende avgrensning mot periferien. PET/CT er vist sensitivitet ved IgG4 relatert sykdom i arterier, spyttkjertler og lymfeknuter. Metoden kan dermed brukes til stadium-inndeling og monitorering ([Ebbo M, 2014](#)). Endoskopisk retrograd cholangio-pankreatografi (ERCP) og endoskopisk ultralyd (EUS) kan være nyttige for biopsi-taking i pankreas og galleveier. I tillegg er ultralyd nyttig ved mistanke om nyremanifestasjon og behov for nyrebiopsi ([Nabiar S, 2023](#)).

Biopsi er viktig for å sikre diagnosen ([Deshpande V, 2012](#)). IgG 4 relatert sykdom kjennetegnes ved tre klassiske funn: lymfoplasmacyttisk inflammasjon, fibrose med stråmatte/bølgelignende mønster og obliterativ venulitt. I tillegg kan keloid eller hyaline mønster ses. Granulomer er derimot uvanlig, slik at en da bør vurdere differensialdiagnoser ([Nabiar S, 2021](#)). IgG4 utgjør ved IgG4 sykdom >40% av totalt IgG, men ulikt i ulike organer. I enkelte tilfeller påvises ikke økt IgG4, muligens fordi sykdommen er i en mindre aktiv fase eller på grunn av behandlings-respons. "Stori-form" -fibrose (stråmatte-/bølgelignende). Lymfo-plasma-cellerike, tette celleinfiltrater med økt andel IgG4+ plasma celler uten granulomer eller nekrotiserende vaskulitt. Oblitererende flebitt (vene-okklusjon). Lett økt antall [eosinofile leukocytter](#).



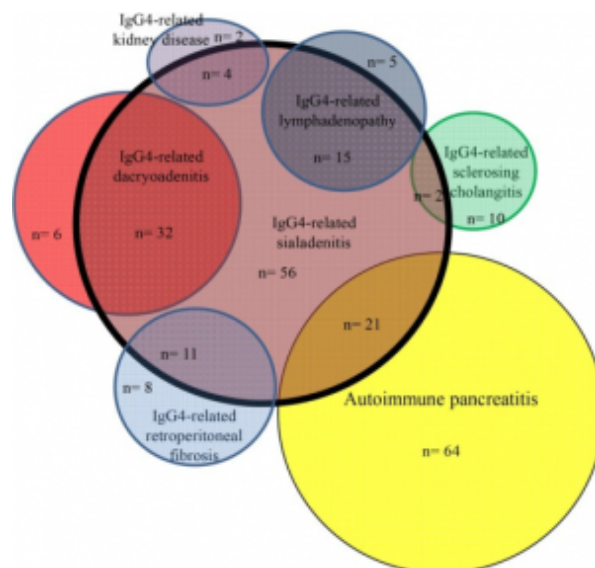
IgG4 relatert sykdom. Vevsprøve ved IgG4 relatert sykdom. Submandibulær lymfeknute. A: Betydelig forandrede germinale centra germinal centers. B-C: Immunfarging for IgG (B) og IgG4 (C). Mange plasmacelle infiltrater ses. Illustrasjon: [Fujii M, Sato Y, Ohara N, Hashimoto K, Kobashi H, Koyama Y, Yoshino T – Diagnostic pathology \(2014\). CC BY-2.0](#)

Tilstander som kan klassifiseres som IgG4 relaterte sykdommer

Ved en rekke tilstander sees assosiasjon til IgG4. Det skal imidlertid bemerkes at bare en viss andel av

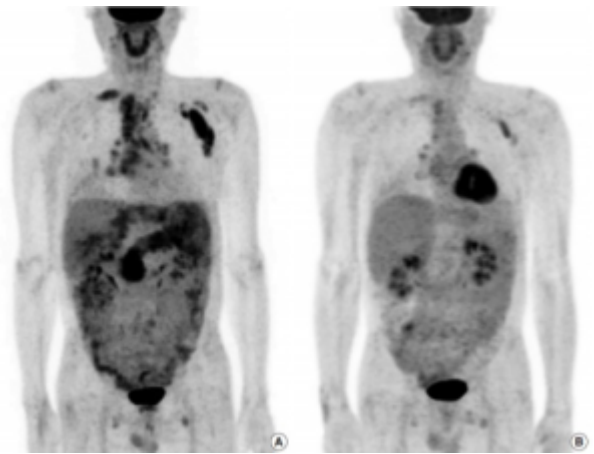
hver enkelt sykdomskategori er assosiert med IgG4. For eksempel er bare 50 % av alle idiopatiske *abdominal-aortaaneurismer* assosiert med IgG4 ([Kasashima S, 2011](#)). Av alle reseserte *thorakal-aorta* aneurismer vil bare 0,5-16 % være assosiert til IgG4.

- Abdominalt [aortaaneurisme](#) og andre aneurismer ([Kasashima G, 2018](#))
- Aortitt. Definert ved at media-laget histologisk er angrepet (periaortitt når adventitia er involvert). Som ved periaortitt er infrarenale aorta oftest angrepet ([Onkaramurthy NJ, 2023](#))
- Dakryoadenitt, kronisk skleroserende (ofte bilateral hevelse med lymfoid hyperplasi og fibrose) ([Wang M, 2019](#))
- Eosinofil angiocentrisk fibrose (orbita og øvre luftveier) ([Ahn J, 2018](#))
- Hypofysitt (autoimmun) ([Decker L, 2016](#))
- Inflammatorisk pseudotumor i lunge ([Zhu L, 2017](#))
- Kuttners tumor (tumor-hevelse av submandibularis) ([Kaminski B, 2020](#))
- Skleroserende mediastinititt (Mediastinal fibrose) ([Satochi T, 2020](#))
- Mesenteritt (skleroserende) ([Lee SJ, 2016](#))
- Mikulicz sykdom ([Kaminski B, 2020](#))
- Multifokal fibrosklerose = IgG4 relatert sykdom
- Pachymeningitt ([Levrant M, 2019](#))
- Paranasal sinus fibrose ([Bashyam M, 2018](#))
- Pankreatitt (autoimmun) type I ([Basyal B, 2021](#))
 - Ofte kombinert gallegangsstenose som ved skleroserende kolangitt
 - Lymfadenopati hos 50%
 - Ikterus, abdominale smerte og vekttnap sent i forløpet
 - Pankreas funksjonssvikt (eksokrin og endokrin) forekommer



Overlapping mellom de vanligste IgG4 relaterte sykdommene. Illustrasjon: [Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Kuwata G, Fujiwara T, Fujiwara J, Arakawa T, Koizumi K, Momma K – Journal of Korean medical science \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

- [Periaortitt](#) definert ved at histologisk adventitia er angrepet med eller uten også media-manifestasjon.
 - Oftest menn og da infrarenale aorta. Kvinner har oftere manifestasjoner over diafragma.
 - Karakteriseres av et fibro-inflammatorisk vev som starter i de ytre lagene av abdominalaorta og iliaca-arteriene og som kan strekke seg inn i det omkringliggende vevet. Ofte uttalt affeksjon av adventitia, men ikke nødvendigvis media og intima. Derav betegnelsen periaortitt. Kan også affisere torakalaorta ([Peng L, 2020](#))
- [Perikarditt](#) (konstriktiv) ([Arao K, 2019](#))
- [Retroperitoneal fibrose](#) ([Konno S, 2019](#))
- Riedels [thyreoiditt](#) ([Dahlgren S, 2010](#))
- Subglottis stenose (idiopatisk) ([Bach A, 2021](#))
- Sialoadenitt (kronisk skleroserende)
 - Submandibularis eller parotis adenitt med
 - Samtidig dakryoadenitt (Mikulicz sykdom)
 - Spesielt ofte sees hevelse av submandibularis, polyklonal hypergammaglobulinemi og evt. hypokomplementemi. Ikke alle har sicca-symptomer, men ny tørrhet i munn- eller øyne kan være debut symptomer ([Kaminski B, 2020](#))
- Skleroserende kolangitt ([Tanaka A, 2019](#))
- Trakeal stenose (idiopatisk) ([Gabrovska N, 2021](#))
- Tubulo-interstitiell nefritt (inflammatorisk pseudotumor i nyre) og [TINU syndrom](#) ([Mann S, 2016](#); [Joyce E, 2017](#))



IgG4 relatert sykdom med debut i galleganger. PET/CT viser at også [multiple lymfeknuder](#) er angrepet (A). Tydelig tilbakegang etter kortikosteroid-behandling. [Kim S, Bae H, Choi M, Kim B, Heo JS, Kim HS, Choi SH, Jang KT – Journal of pathology and translational medicine \(2016\) CC BY-2.0 DEED](#)

Kriterier for diagnose

Japanske kliniske diagnostiske kriterier (*sikker: 1 + 2 + 3. Sannsynlig: 1 + 3. Mulig: 1 + 2:* ([Nabiar S, 2021](#))).

1. Klinisk undersøkelse som viser typisk diffus/lokalisert hevelse eller masser i ett eller multiple organer.
2. Hematologisk undersøkelse viser forhøyet serum IgG4 konsentrasjon (over 135 mg/dL).
3. Histopatologisk undersøkelse viser: a) Markert lymfocytt og plasmacyttisk infiltrasjon og fibrose. b) Infiltrasjon av IgG4 + plasma celler: ratio av IgG4 +/- IgG + celler større enn 40% og større enn 10 IgG4 + plasma celler/HPF (high-power fields).

Klassifikasjonskriterier (ACR/EULAR konsensus kriterier)

Disse er omfattende, men er nyttige ved fordypning og studier ([Wallace ZS, 2019](#)). [ACR/EULAR konsensus 2019: Wallace ZS, 2020](#) (spesifisitet 99,2-97,8%, sensitivitet 85,5-82,0%).

Differensialdiagnoser

Økt IgG4 i blodet (uten IgG4 relatert sykdom) forekommer også ved infeksjoner, en rekke [autoimmune sykdommer](#) og [kreft](#). Blant pasienter med primær skleroserende kolangitt er IgG4 forhøyet hos 10-15% ([Boonstra K, 2014](#)). Ved kreft i pankreas-galle systemet, [infeksjoner](#) og inflammatoriske sykdommer er tilsvarende 10%. Ved høye IgG4 nivåer uten passende symptomer og kliniske funn, bør en også vurdere IgG4 myelom som diagnostiseres ved benmargsbiopsi. Økning av IgG4 (som normalt utgjør 3-6 % av total IgG) og “storiform pattern” ved biopsi sees også ved atopisk dermatitt, astma bronkiale og pemfigus vulgaris. Diagnosen IgG4 relatert sykdom må derfor stilles på bakgrunn av symptomer og andre undersøkelser i tillegg.

Andre differensialdiagnoser omfatter:

-Autoimmun pankreatitt (non-IgG4 relatert)

-[Castlemans sykdom](#)

-[Crohns sykdom](#)

-[Eosinofili](#) av andre årsaker, inkludert hypereosinofilt syndrom

-[Kimura sykdom](#)

-[Histiocytose](#) (Rosai Dorfman, Erheim Chester)

-[Lymfadenopati](#) av andre årsaker ([sarkoidose](#) med flere)

-[Lymfom](#)

-Multicentrisk [Castleman sykdom](#)

-[Orbital sykdom](#) av annen årsak (GPA, [EGPA/Churg-Strauss](#), [Graves thyreoiditt](#), tumorer)

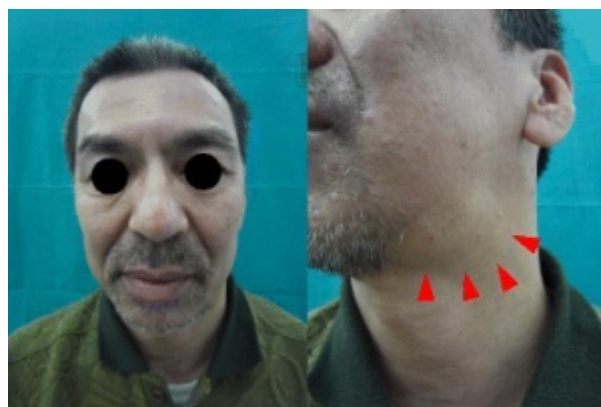
-[Plasma celle neoplasi](#) (inkludert IgG4 myelom)

-Polyklonal hypergammaglobulinemi

-[Sarkoidose](#)

-[Sjögrens sykdom](#)

-[Ulcerøs kolitt](#)



Igg4 relatert sykdom i lymfeknute på høyre side av halsen til en 52 år gammel japansk mann. Inicialt ble den feiltolket som lymfom. [Nakamura M, Iwamoto O, Chino T, Todoroki K, Kusukawa J – Diagnostic pathology \(2016\). CC BY 2.0 DEED](#)

Behandling

Før behandlingen startes er det viktig at pasienten er oppklart om sykdommen, behandlingsmål og bivirkninger. Behandlingsmålet avklares i samråd med pasienten.

Behandling av IgG4-relatert sykdom avhenger av organ-manifestasjonene og sykdommens alvorlighetsgrad. Behandlingsalternativene inkluderer medikamenter og kirurgi.

I noen tilfeller er symptomene mild, og man kan vente å se om behandling er nødvendig. En sjelden gang kan forandringene gå tilbake av seg selv.

[Kortikosteroider](#) (som prednisolon) er førstelinjebehandling for de fleste pasienter. De er effektive i 93% av tilfellene og kan gi en fullstendig tilbakegang av symptomer og funn hos ca. 66%. Behandlingsregimet er vanligvis prednison 0.6 mg/kg/dag initialt, med gradvis reduksjon med 5 mg hver annen uke ([Masaki Y, 2017](#)).

Responsen på behandlingen måles ved kliniske, biokjemiske og radiologiske parametere. Det er viktig å være oppmerksom på risikoen for steroid-[diabetes](#) ved bruk av kortikosteroider.

Begynnende tilbakegang av svulster forventes 2-4 uker fra behandlingsstart. Behandlingen bør fortsette i minst 3-6 måneder. I løpet av denne tiden vil svulsten vanligvis ikke lenger komprimere omliggende organer og strukturer.

Det er imidlertid viktig å være klar over at ca. 50% av pasientene får gradvis tilbakefall etter 6 måneder. I praksis kan dosen for eksempel være Prednisolon 30-40mg i inntil 4 uker, deretter nedtrappende doser, med vurdering av seponering etter 2-6 måneder. Residiv-raten er imidlertid 10 til over 50%. Vedvarende behandling reduserer residivene, og målet er å finne lavest mulig effektive dose (for eksempel Prednisolon 2,5-5mg/dag) ([Nambiar S, 2021](#)).

Ved store aortaaneurismer, kan kortikosteroider fremprovosere ruptur. Behandlingsnytte må derfor nøye veies opp mot risikoen i hvert enkelt tilfelle ([Onkaramurthy NJ, 2023](#)).



CT viser non-aterosklerotisk dilatasjon i abdominal aorta, iliaca communis og mesenterica superior. God behandlingseffekt av rituksimab. [Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH - Medicine \(2016\) IgG4 relatert aortitt. CC BY-4.0](#)

Rituksimab er et [biologisk legemiddel](#) som hemmer B-celler og har vist effekt i behandlingen av IgG4-relaterte sykdommer. Det er et alternativ (og et mulig supplement) til kortikosteroider, men brukes . som [utprøvende behandling](#) /off-label for denne indikasjonen. Doseringen er som ved [revmatoid artritt](#) (to doser med 1000mg iv med to ukers mellomrom). Behov for ev. vedlikeholdsbehandling (for eksempel 500 eller 1000mg hver 6 måned eller lengre intervaller) vurderes i hvert enkelt tilfelle. Behandlingsresponsen forklares, i alle fall delvis, ved at rituksimab interferer med tilbakekomst av kort-levde plasmaceller som produserer IgG4 ([Khosroshahi A, 2012](#)).

Andre [DMARDs](#) som også brukes er azathioprin (Imurel) (2 mg/kg /dag), mykofenolat mofetil (opp til 2.5 g/dag hvis toleranse), og metotreksat. Dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier mangler imidlertid for disse legemidlene ([Nambiar S, 2021](#)).

[Kirurgisk behandling og stenting](#) kan være aktuelt mot obstruksjon forårsaket av pankreas- galle- eller nyre- affeksjon. Karkirurgi kan være nødvendig ved truende [aneurismeruptur](#) eller alvorlige stenoser.

Oppfølging

IgG4-RD utvikler seg vanligvis langsomt over måneder eller år. Medikamentell behandling forventes å stanse sykdomsprogresjonen og gradvis redusere størrelsen på de godartede svulstene. Regelmessig klinisk undersøkelse og bildediagnostikk av de affiserte organene er viktig for å overvåke sykdomsaktiviteten. Kontroll av organfunksjonsprøver (f. eks. ALP, bilirubin, kreatinin, urin stiks), og IgG4-nivå i blodprøver er også nødvendig.

Risiko for tilbakefall

Residiv (tilbakefall) av IgG4-RD er relativt vanlig, og derfor anbefales livslang oppfølging. Faktorer som øker risikoen for residiv inkluderer:

- Høye IgG4-nivåer i blodet
- Affeksjon av flere organer
- Atopi (allergisk disposisjon)
- Perifer eosinofili (økt antall eosinofile granulocytter i blodet)
- Høyt IgE-nivå i blodet

Regelmessig oppfølging og monitorering av disse risikofaktorene er viktig for å kunne oppdage og behandle tilbakefall tidlig ([Wallace ZS, 2024](#)).

Retningslinjer

[Europeiske \(UEG og SGF\): Löhr J-M, 2020](#)

[Internasjonale: Khosroshahi A, 2015](#)

[Patologi: Deshpad V, 2012](#)

[Norsk revmatologisk Forening](#)

Litteratur

[Wallace ZS, 2024](#)

[Onkaramurthy NJ, 2023](#)

[Nambiar S, 2023](#)

[Wallace ZS, 2020](#)

[Bjørlykke KH, 2020](#)

[Shenoy A, 2019](#)

[Chen LYC, 2019](#)

[Ardila-Suares O, 2016](#)

[Kamisawa T, 2014, Lancet](#)

[Stone JH, 2012](#)

168.

IMMUNSVIKT: ERVERVET (SEKUNDÆR) (REV 183), PRIMÆR IMMUNSVIKT, SCID, CVID, MBL-MANGEL

Ervervet Immunsvikt

Øyvind Palm

Kjennetegn på immunsvikt

Immunsvikt deles i primær (medfødt, genetisk) og sekundær (ervert) type.

Kan debutere i alle aldre i form av påfallende, hyppige infeksjoner.

Måling av immunglobuliner, supplerende utredning og tiltak i samarbeid med infeksjonsmedisiner eller immunolog er aktuelt.

[Læringsmål REV 183](#) Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon fra spesialist kunne iverksette adekvat antimikrobiell og støttebehandling hos pasienter med ervert immunsvikt på grunn av HIV, kreftsykdom, nyresvikt, bruk av immunmodulerende legemidler som cytostatika og biologiske legemidler.

Definisjon. Immunsvikt er en tilstand der kroppens [immunsystem](#) ikke fungerer optimalt. Dette kan medføre økt risiko for [opportunistiske og andre infeksjoner](#), [autoimmune sykdommer](#) og kreft. Immunsvikt skyldes en reduksjon eller mangel på viktige komponenter i immunsystemet som lymfocytter, fagocytter og komplementsystemet.

[Typer immunsvikt](#)

Immunsvikt kan deles inn i to hovedtyper:

- **Primær (medfødt) immunsvikt:** Skyldes genetiske defekter som påvirker utviklingen eller funksjonen av immunsystemet.
- **Sekundær (ervert) immunsvikt:** Oppstår som følge av andre sykdommer eller tilstander, som for eksempel [HIV](#), [kreft](#), [nyresvikt](#), [immunsuppressiv behandling](#), [diabetes](#), [underernæring](#) og [høy alder](#) ([Chinen J, 2010](#)).

Symptomer på immunsvikt kan variere avhengig av typen og alvorlighetsgraden av tilstanden. Hyppige og alvorlige [infeksjoner](#) er et vanlig tegn, men disse kan være vanskelige å gjenkjenne fordi immunsystemet ikke reagerer like tydelig som hos personer med normalt immunforsvar. Andre symptomer kan inkludere kronisk tretthet, vekttap, nattesvette, tørrhoste og kortpustethet.

Utredning. Ved mistanke om immunsvikt bør pasienten henvises til immunolog og/eller hematolog for videre utredning. Dette er viktig for å kunne stille riktig diagnose og iverksette optimal behandling. Utredningen vil ofte inkludere blodprøver, hudtester og genetiske tester for å identifisere den underliggende årsaken til immunsvikten som T-cellesvikt, B-cellesvikt, fagocyttsvikt eller komplement-defekter.

Behandlingen avhenger av typen og alvorlighetsgraden av tilstanden.

-**Profylakse.** Forebygging av infeksjoner er viktig for personer med immunsvikt. Dette kan inkludere [vaksinasjon](#) (med unntak av levende vaksiner) og individuelt tilpassede infeksjonsmedisinske råd.

-**Immunglobulin-substitusjon.** Ved immunglobulinmangel kan det være nødvendig med substitusjonsbehandling med immunglobulin, enten subkutan eller intravenøst. Intravenøst (IVIG) 0,2-0,4 g/kg hver 3-4 uke brukes som substitusjon og har immunsuppressiv effekt. Subkutan immunglobulin 0,05-0,1 g/kg kan gis hver uke (ev fordelt på 2-3 doser) som substitusjon.

-**Annen immunterapi.** I noen tilfeller kan annen immunterapi, som for eksempel behandling med cytokiner eller monoklonale antistoffer, være aktuelt. En tilstreber normalisering av IgG-nivået til 6-10 g/L.

-**Antibiotika:** Behandling av infeksjoner med antibiotika. Til forskjell fra vanlige retningslinjer, er terskelen for å starte antibiotikabehandling ved bakteriell infeksjon mye lavere ved kjent immunsvikt. Pasienten bør føre infeksjonsdagbok både før og under behandling ([Patel SY, 2019](#)).

-**Benmargstransplantasjon:** I alvorlige tilfeller av primær immunsvikt kan benmargstransplantasjon være en behandlingsmulighet.

Oppfølging. Det er viktig at pasienter med immunsvikt følges opp regelmessig og får nødvendig behandling og støtte. En infeksjonsdagbok kan være nyttig for å overvåke infeksjonsfrekvensen og vurdere effekten av behandlingen.

Primær immunsvikt

Primær immunsvikt er en gruppe medfødte tilstander forårsaket av genetiske defekter som påvirker [immunsystemet](#). Alvorlige former kan debutere barneårene, mens mildere typer kan bryte ut senere i livet. De vanligste formene for primær immunsvikt er antistoffmangler, spesielt mangel på subclassene IgG og IgA ([Cooper MA, 2003](#); [Leonardi L, 2020](#)).

Hyppige og tilbakevendende infeksjoner, spesielt i luftveiene, kan være et tegn på primær immunsvikt. Mer enn 60% debuterer før 5-års alder. Ca. 20% oppdages først i voksen alder. Sen debut kan skyldes inkomplette mutasjoner eller hypomorfe genvarianter, somatiske varianter eller mosaikkformer.

Forekomst og klassifisering

Primær immunsvikt omfatter et bredt spekter av tilstander, fra milde til alvorlige. Forekomsten varierer avhengig av type:

- **Lette former:** MBL-mangel (1:20), IgA-mangel (1:600)
- **Moderate former:** IgG-mangel (1:20 000)
- **Alvorlige former:** Severe combined immunodeficiency (SCID) (1:1 000 000)

Data fra [ESID register \(European Society for Immunodeficiencies\)](#) er basert på ca. 30.000 tilfeller og ca. 500 tilstander:

Primære immundefekter	Andel
Antistoff-relaterte sykdommer	50,4%
Kombinerte immundefekter	10,3%
Fagocytose-defekter	8,2%
Immun dysregulering	5,9%
Autoinflammatoriske sykdommer	3,0%
Uklassifiserte immundefekter	1,4%
Benmargsassosierte	<1%
Andre definerte primære immundefekter	15,1%

Klassifikasjon av primære immunsviktsykdommer

B-celler mangler: Primære: Brutons agammaglobulinemi. Selektiv IgA, IgM eller IgG mangler. Sekundære: Medikamentinduserte, proteintap, malignitet

T-celler mangler. Primære: Medfødt thymus aplasi. Sekundære: Infeksjoner, autoimmune sykdommer, malignitet, lever- eller nyresvikt, bruk av immunsuppressiva

Kombinerte B- og T-celle mangler. SCID (Severe combined immunodeficiency) er en gruppe sykdommer som medfører alvorlig immunsvikt kan medføre død i løpet av de første leveårene. Tilstanden er i media blitt omtalt som “The Boy in the bubble” sykdom.

Common Variable Immunodeficiency Syndrome (CVID)

CVID er en heterogen gruppe tilstander som alle kjennetegnes av hypogammaglobulinemi av minst én klasse (IgG, IgM). Over 20% av pasientene diagnostiseres etter fylte 20 år, og menn og kvinner rammes like ofte. Prevalensen i Norge er estimert til 1:20-30 000.

Symptomer. Pasienter med CVID kan ha hyppige luftveisinfeksjoner, oftere bakterielle enn virale. Det kliniske bildet kan også ligne på revmatoid artritt [RA](#). Noen pasienter kan debutere med autoimmune fenomener som idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) eller hemolytisk anemi. Destruktive infeksjøs artritt forårsaket av *Ureaplasma urealyticum* og mykobakterier er en fryktet komplikasjon. Det er også en viss økt risiko for maligne sykdommer, spesielt non-Hodgkins lymfom. Noen har kronisk granulomatøs inflammasjon som kan ramme hud, benmarg, lymfeknuter og lunger.

Feber kan feiltolkes som revmatisk inflammasjon ([systemisk JIA](#), [Stills sykdom](#)) og [autoinflammatoriske sykdommer](#), men årsaken er infeksjoner. I noen tilfeller foreligger en kombinasjon mellom primær immunsvikt og [autoimmune sykdommer](#).

Behandlingen av CVID består hovedsakelig av substitusjon med immunglobulin (for eksempel Oktagam eller KIOVIG) ved IgG-mangel. Pasienter med anti-IgA kan få alvorlige allergiske reaksjoner og bør derfor ikke behandles med immunglobulinprodukter som inneholder IgA. Oktagam doseres med 0,2-0,6 g/kg.

Utredning av primær immunsvikt

-Anamnese. Familieanamnese, tidligere sykdommer, medikamenter, autoimmune fenomener, kreft, veksthemming, diare.

-Laboratorieprøver: Celletelling med diff.telling, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, blodsukker, immunglobuliner med subklasser, IgG, IgM, IgA, T-celle subpopulasjoner (CD3, CD4, CD8), NK-celler, komplementfaktorer, s-elektroforese, albumin, haptoglobin, virus: HIV, hepatitt, CMV, EBV.

Genetiske tester: NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing), karyotype (kromosomundersøkelse), exome-sekvensering (protein-kodende gener i det humane genom), Sanger-sekvensering (analyserer et spesifikt gen eller en spesifikk region av genomet), paneltester, helgenomsekvensering (GWAS) og transkriptomanalyse.

-Bilddiagnostikk. CT thoraks og abdomen.

-Biopsi: Benmarg med flowcytometri. Ved behov: lymfeknuter, hud eller slimhinner.

-Måltrettet utredning etter avtale med immunolog eller hematolog: tester for T-celle svikt, B-cellesvikt, fagocyttdetekter og komplement-defekt. Genotyping.

Behandling av primær immunsvikt.

- **B-celle mangel:** Immunglobulinbehandling kan bedre prognosen betydelig. Behandlingen må gis regelmessig.
- **T-celle mangel:** Thymustransplantasjon kan være aktuelt ved DiGeorge syndrom.
- **SCID:** Benmargstransplantasjon eller genterapi kan være livreddende.

Litteratur: [Angel A, 2023](#)

Ervervet (sekundær) immunsvikt

Medikamenter og immunsvikt.

Mange immunsuppressive medikamenter kan forårsake ervervet immunsvikt. Disse kan deles inn i ulike grupper basert på virkningsmekanisme:

- **Kortikosteroider:** Reduserer produksjonen av **cytokinene** (IL-1, IL-6, TNF- α), svekker leukocyttdetekter, celleadhesjon, fagocytose og lymfocyttenes antall og funksjon.
- **Kalsineurinhemmere** (ciklosporin og takrolimus) hemmer T-celleaktivering.
- **Cytotoksiske medikamenter.** Dreper eller hemmer delende celler, inkludert immunceller.
- **JAK-hemmere** Blokkerer Janus kinase (JAK)-signalveien, som er viktig for immuncellenes funksjon.
- **Biologiske legemidlene** hemmer spesifikke komponenter i **immunsystemet** som kinaser, cytokiner og visse lymfocyttsubpopulasjoner.
 - Rituksimab (**biologisk behandling**) Rituksimab, et biologisk legemiddel, er kjent for å forårsake lavt IgG-nivå og økt infeksjonsrisiko.



Antisyntetase syndrom hos 56 år gammel kvinne. Rituksimab medførte lav IgG, noe som øker risiko for luftveisinfeksjoner. Illustrasjon: [Cherin P, J Med case Rep, 2017. CC BY 4.0](#)

Risikofaktorer for sekundær immunsvikt i revmatologisk praksis inkluderer:

- Langvarig behandling med høye doser prednisolon (20-30 mg/dag i over 4 uker)
- Behandling med rituksimab eller cyklofosfamid
- Høy alder
- Tidligere svekket immunsystem
- Lavt IgG-nivå
- Lavt CD4+ T-celletall (<200 celler/ml)

Profylaktisk behandling med Bactrim (trimetoprim-sulfametoksazol) kan være aktuelt for å forebygge pneumocystis jiroveci-pneumoni (PJP) hos pasienter med høy risiko. Ved lavt IgG-nivå kan substitusjonsbehandling med immunglobuliner vurderes.

-Diabetes og immunsvikt.

Diabetes kan svekke immunforsvaret ved å redusere fagocytose, kjemotakse og [T-celle funksjon](#). Redusert glukosemetabolisme og blodsirkulasjon sammen med denervasjon bidrar til økt infeksjonsforekomst, oftest i form av hudinfeksjoner, bakterielle og mykotiske luftveisinfeksjoner og systemiske virusinfeksjoner ([Daod AK, 2008](#)).

-HIV.

Ubehandlet [HIV-infeksjon](#) kan føre til alvorlig immunsvikt (AIDS) med markert lymfopeni (lavt antall lymfocytter) og økt risiko for opportunistiske infeksjoner. HIV medfører lymfopeni ved at viruset induserer apoptose, og det har en cytotoxisk effekt ([Shen L, 2008](#)). HIV-viruset angriper CD4+ T-celler, som er sentrale i immunforsvaret. Behandling med antiretrovirale medikamenter kan bremse sykdomsprogressjonen og gjenopprette immunfunksjonen.

Andre årsaker til ervervet immunsvikt

- [-Høy alder](#). Forsinket hypersensitivitetsreaksjon (Type IV) og lav lymfocytt proliferasjon ved bakterielle infeksjoner tyder på svekket immunsystem i høy alder. Tilsvarende, blir B-celle repertoaret redusert, og en ser redusert respons på vaksiner. I tillegg til økt nedbrytning av hud- og mukosa-barrierer, påvirket metabolske og endokrinologiske prosesser redusert sår-tilhelning ([Gomez CR, 2008](#)).
- [-Kreftsykdommer](#) medfører generell svekkelse med økt infeksjonsrisiko.
- [-Nyresykdom](#) med tap av proteiner og særlig ved nefrotisk syndrom, svekker immunsystemet ved at også immunglobuliner går tapt.
- [Infeksjoner](#). Noen infeksjoner, som cytomegalovirus (CMV), influensa og meslinger-virus kan indusere lymfopeni og redusert T-celle aktivitet, men dette er forbigående og oftest mindre alvorlig enn ved [HIV-infeksjon](#) og påfølgende AIDS.

Utredning av sekundær immunsvikt

Utredningen av sekundær immunsvikt starter med å undersøke om det foreligger en immunsvikt. Dette kan gjøres ved hjelp av blodprøver, bildediagnostikk og eventuelt vevsprøver.

Blodprøver kan omfatte celledtelling med Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW, leukocytter og trombocytter. Immunglobuliner (IgG, IgA, IgM. Lavt nivå av immunglobuliner med sub-klasser kan indikere en defekt i B-cellefunksjonen). T-celle subpopulasjoner (CD3, CD4, CD8. Forandringer i T-celle subpopulasjoner kan indikere en defekt i T-cellefunksjonen). NK-celler som spiller en viktig rolle i forsvaret mot virus og kreftceller. Komplementfaktorer; Komplementsystemet er en viktig del av det medfødte immunsystemet. Autoantistoffer (ANA med subgrupper) som kan indikere en autoimmun sykdom. Elektroforese av serumproteiner kan gi informasjon om monoklonale gammopatier, som kan være et tegn på myelomatose eller lymfom. C-reaktivt protein (CRP). Spesifikke antistoffer mot bestemte patogener, for eksempel pneumokokker, influensavirus og herpesvirus.

Bilediagnostikk: CT thoraks og abdomen

Biopsi. Benmargsbopsi med flowcytometri (myelodysplastisk syndrom, granulomer, spesifikke syndromer). Andre vevsprøver ved behov. for eksempel lymfeknutebiopsi, hudbiopsi eller slimhinnebiopsi.

Litteratur: [Angel A, 2021](#); [Folkehelseinstituttet/smitteveileder](#); [Chinen J, 2010](#)

Mannose bindende lektin (MBL) -mangel (ICD-10 D84.8)

Definisjon. MBL (mannosebindende lektin) er en komplementfaktor og en del av [det innate \(medfødte immunsystemet\)](#) som bidrar til å bekjempe infeksjoner. MBL gjenkjenner og binder seg til karbohydrater på overflaten av mikroorganismer, og aktiverer dermed komplementsystemet, som ødelegger inntrengerne.

Noen personer har [genetisk](#) lave MBL verdier i blodet, noe som øker risiko for alvorligere forløp av infeksjoner, særlig meningokokk-sykdom. MBL-mangel øker også tromboemboli risiko.

Forekomst. Omtrent 5% av befolkningen har genetisk lave MBL-verdier i blodet. Dette kalles MBL-mangel.

Klinisk betydning. MBL-mangel forårsaker ikke sykdom i seg selv, men kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner, spesielt meningokokksykdom. MBL-mangel er også assosiert med økt risiko for [tromboembolisme](#).

Det er viktig å merke seg at MBL-mangel i seg selv ikke forårsaker sykdom, men det kan påvirke alvorlighetsgraden av infeksjoner og autoimmune sykdommer som [bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#).

Behandling og forebygging

Det finnes ingen spesifikk behandling for MBL-mangel. Imidlertid kan forebyggende tiltak mot infeksjoner være aktuelle, som for eksempel [vaksinasjon](#), sårstell og antibiotikabehandling ved behov. Dersom pasienten også har lave IgG-verdier (immunglobulin G), kan substitusjonsbehandling med immunglobuliner være aktuelt.

Litteratur: [K Takahashi, 2011](#)

RAG (Recombinase Activating Genes) -svikt

RAG (Recombinase Activating Genes) er gener som spiller en avgjørende rolle i utviklingen av T- og B-celler, to viktige komponenter i immunforsvaret. RAG-genene initierer rekombinasjon av T- og B-celle-reseptorer, en prosess som er nødvendig for at immunsystemet skal kunne skille mellom kroppens eget vev og fremmede inntrengere.

RAG-svikt og immunsviktssykdommer

Defekter i RAG-genene kan føre til alvorlige immunsviktssykdommer, inkludert:

- **SCID (Severe Combined Immunodeficiency):** En alvorlig tilstand med mangel på både T- og B-celle-funksjon.
- **Omenn syndrom:** En form for SCID der T-cellene ikke fungerer normalt, og B-cellene mangler.
- **CID (Combined Immunodeficiency):** En gruppe tilstander med redusert eller manglende funksjon av både T- og B-celler.

Symptomer på RAG-svikt

Symptomene på RAG-svikt kan variere avhengig av den spesifikke sykdommen, men en studie basert på 125 tilfeller har identifisert følgende vanlige symptomer ([Delmonte OM, 2018](#)):

Symptomer/funn	Forekomst
Cytopenier	>50%
Autoimmun hemolytisk anemi	>30%
Idiopatisk trombocytopeni	20%
Autoimmun neutropeni	15%
Inflammatorisk tarmsykdom, IBD	13%
Vitiligo	12%
Hypo/hypertyreose	10%
Vaskulitt	9%
Alopeci	7%
Lever sykdom	6%
Autoimmun nevropati	6%
Autoimmun myopati	6%
Autoimmun nefritt	4%

Diagnose og behandling

Diagnosen RAG-svikt stilles ved hjelp av genetiske tester og immunologiske undersøkelser. Behandlingen avhenger av den spesifikke sykdommen og alvorlighetsgraden, men kan inkludere:

- **Immunglobulinbehandling:** Ved mangel på B-celler og antistoffer.
- **Stamcelletransplantasjon:** Kan være livreddende ved alvorlige former for RAG-svikt.
- **Genterapi:** Er under utvikling som en potensiell behandlingsform for RAG-svikt.

Litteratur

[Angel A, 2023](#)

[Patel SY, 2019](#)

[Bonilla FA, 2016](#)

[Chinen J, 2010](#)

[Frøland SS, 2006](#)

[Helsebiblioteket/norsk immunsviktforening](#) (Immunglobulin-behandling, 2021)

[Senter for sjeldne diagnoser](#) (primær immunsvikt)

169.

INFEKSJONER; ERYSIPELAS,
GASTROENTERITT, HEPATITT,
MULTIRESISTENTE MIKROBER,
NEKROTISERENDE FASCIITT,
OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER,
PNEUMONI, SEPSIS, SÅRINFEKSJONER,
URINVEISINFEKSJONER,
ZOSTER-INFEKSJON, PNEUMONI,
ERYSIPELAS, NEKROTISERENDE FASCIITT,
HEPATITT, OPPORTUNISTISKE (REV 169,
REV 170, REV 171, REV 172, REV 173, REV
174, RE 175, REV 176, REV 177, REV 178, REV
179, REV 180, REV 181, REV 182, REV 183,
REV 184, REV 185)

Øyvind Palm

Dette kapitlet omtaler [Læringsmål REV 168](#), [REV 169](#), [REV 170.](#), [REV 171](#), [REV 172](#), [REV 173](#),
[REV 174](#). [REV 175](#). [REV 176](#). [REV 177](#). [REV 178](#). [REV 179](#). [REV 180](#). [REV 181](#). [REV 182](#). [REV 183](#).
[REV 184](#). [REV 185](#).

ICD-10 koder: vennligst se under diagnosene nedenfor

Prosedyre koder: Leddpunksjon: TN_10. UL veiledet leddpunksjon: NXA10K. Mikroskopi av leddvæske: NXFT05. Utredning av kroniske sår: QXFX30. Intravenøs infusjon: WBG M00

En grundig forståelse av infeksjonssykdommer er avgjørende for revmatologer for å kunne tilby optimal behandling og omsorg til pasientene våre. Det er avgjørende for revmatologer å ha en grundig forståelse av infeksjonssykdommer av flere grunner:

1. [Inflammatoriske revmatiske sykdommer og behandlingen av disse kan øke risikoen for infeksjoner](#): Pasienter med revmatiske sykdommer, spesielt de som behandles med immunsuppressive medisiner ([csDMARDs](#), [tsDMARDs](#), [bDMARDs](#) og [kortikosteroider](#)) som gir en [sekundær immunsvikt](#) og økt risiko for å utvikle infeksjoner ([Fragoulis G, 2022](#)).
2. [Infeksjoner kan etterligne revmatiske sykdommer](#): Enkelte infeksjoner kan presentere seg med symptomer som ligner på revmatiske sykdommer, noe som kan føre til feildiagnostisering. Eksempler er [borreliose](#) ([artritt](#)), parvovirus B19 ([artralgi og artritt](#)), [HIV](#) ([artralgi, artritt](#)), hepatitt B og C ([artralgi og artritt](#), [Sjögrens syndrom](#)) og [endokarditt](#) ([vaskulitt i små kar](#)).
3. [Infeksjoner kan utløse eller forverre revmatiske sykdommer](#): Enkelte infeksjoner, som for eksempel parvovirus B19 eller Epstein-Barr-virus, kan utløse eller forverre revmatiske sykdommer (for eksempel [juvenil SLE](#)) hos predisponerte individer ([Mahroum M, 2024](#)).

Definisjon

Infeksjonssykdommer forårsakes av bakterier, virus, sopp eller parasitter. Til langt utpå 1900-tallet var epidemier og infeksjonssykdommer de dominerende folkesykdommene i Norge. Mange døde av barnesykdommer, [tuberkulose](#), influensa og andre infeksjoner. Årsaker til at infeksjoner har blitt et mindre folkehelseproblem er høyere levestandard med innføring av moderne kloakksystemer, trygg drikkevannsforsyning, bedre ernæring, bedre boliger og mindre trangboddhet, godt smittevern, [vaksiner](#), antibiotika og andre antimikrobielle midler. Likevel rammer infeksjonssykdommer et stort antall mennesker i Norge hvert år, men de er sjelden livstruende. De gir først og fremst akutt sykdom med lite helsetap over tid. Det er beregnet at infeksjonssykdommene utgjorde 0,7 % av det totale helsetapet og 6 % av dødsfallene i Norge i 2013. Den store majoriteten av infeksjonsdødsfallene er forårsaket av nedre luftveisinfeksjoner og skjer hos [personer over 70 år](#) (Folkehelseinstituttet, 2019). Man kan skille vanlige infeksjoner fra opportunistiske infeksjoner.

[Opportunistiske infeksjoner](#) skiller seg fra vanligere infeksjoner ved at de er uvanlige, men lettere oppstår hos immunsupprimerte personer og da kan forløpe mer alvorlig sammenlignet med hos immunkompetente personer. Eksempler på opportunistiske infeksjoner er herpes zoster, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), nocardiosis, pneumocystis jirovecii pneumonia, histoplasmose, herpes simplex og tuberkulose (tbc). Opportunistiske infeksjoner er nærmere omtalt nedenfor i dette kapitlet og [tuberkulose i et eget kapittel](#).

Skåringsverktøy

[Læringsmål REV 168](#). revmatologen skal selvstendig kunne vurdere klinisk alvorlighetsgrad av infeksjonssykdom ved bruk av gjeldende anerkjente skåringsverktøy.

[Læringsmål REV 169](#), Revmatologen skal selvstendig kunne bruke de rådende skåringskriteriene om faresignaler ved truende septisk sjokk. Selvstendig kunne finne sannsynlig fokus for sepsis og initiere adekvate videre undersøkelser. Selvstendig kunne iverksette initial antibiotikabehandling og støttebehandling ved sepsis.

Skåringsverktøy tildeler poeng til forskjellige kliniske funn, som for eksempel symptomer, tegn, laboratorieverdier og risikofaktorer. Poengsummen brukes deretter til å kategorisere pasienten i en risikogruppe eller til å veilede behandlingsbeslutninger.

Fordeler med skåringsverktøy er forbedring av objektiviteten i beslutningstakingen, hjelp til å til å identifisere pasienter med høy risiko for komplikasjoner og bidra til å optimalisere bruken av antibiotika.

Ulemper med skåringsverktøy er at de ikke alltid nøyaktige og kan gi feil resultater, de kan være tidkrevende å bruke og kan være vanskelig å tolke. Det er derfor viktig å bruke skåringsverktøy i samråd med klinisk skjønn og annen relevant informasjon.

Eksempler på skåringsverktøy ved infeksjon:

- CURB-65-skår: brukes for å vurdere risikoen for død hos pasienter med sepsis.
- NEWS-skår: brukes for å vurdere risikoen for organ dysfunksjon hos pasienter med sepsis.
 - NEWS er nærmere omtalt i [kapitlet om akuttmedisinske tilstander ved vaskulitt](#).
- SOFA-skår: brukes for å vurdere organ dysfunksjon hos pasienter med sepsis.
- IDSA-retningslinjer: brukes for å veilede behandlingen av ulike infeksjonssykdommer.

Sepsis og septisk sjokk er omtalt i avsnittet om sepsis nedenfor i dette kapitlet.

Smittevern

[Læringsmål REV 172](#). Revmatologen skal ha kunnskap om smitteverntiltak ved særlig smittsomme lungeinfeksjoner.

Pneumoni smitter via luftveissekret i form av dråpe- og kontaktsmitte. Smittevern er også avhengig av hvilke bakterier som foreligger og lokale prosedyrer.

Generelle smitteverntiltak omfatter: Hyppig vask av hendene grundig med varmt vann og såpe. Hoste eller nyse i albuen eller i et papirlommetørkle som en kaster umiddelbart etterpå. Holde avstand til personer som er syke. Holde seg hjemme fra jobb eller skole hvis en er syk. Vaksiner mot influensa og pneumokokker.

Spesifikke smitteverntiltak ved dråpesmitte er bruk munnbind når en er i kontakt med andre personer. Ved kontaktsmitte bør en vaske og desinfisere overflater som ofte berøres. Personer med smittsomme lungeinfeksjoner kan være smittsomme i ulik tid, avhengig av infeksjonen. Isolasjon kan være nødvendig for å forhindre spredning av smitte.

- Vennligst se også avsnittet om [Pneumoni](#) nedenfor i dette kapitlet.

[Læringsmål REV 175](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om utredning, og selvstendig kunne behandle og iverksette smitteverntiltak ved akutt gastroenteritt.

Smittevern ved gastroenteritt; Vask hendene ofte og grundig med varmt vann og såpe. Desinfiser overflater som ofte berøres. Unngå unødvendig nærkontakt med personer som er syke.

Smittehåndtering: Personer med gastroenteritt bør isoleres fra andre personer. De bør bruke eget toalett og håndkle. Sengetøy og klær bør vaskes i varmt vann og desinfiseres. Overflater som ofte berøres bør desinfiseres regelmessig.

- Vennligst les også i avsnittet om [gastroenteritt](#) i dette kapitlet.

[Læringsmål REV 176](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, isolasjonsrutiner og behandling av Clostridium difficile enterokolitt. Ha kunnskap om symptomer og tegn på komplikasjoner.

Pasienttiltak. Pasienter med Clostridium difficile enterokolitt bør isoleres i enerom med eget toalett. De bør bruke håndsprit før og etter kontakt med andre personer, bruke engangshansker ved kontakt med kroppsvæsker, plassere skitne klær i en lukket beholder og vaske hendene grundig med varmt vann og såpe etter toalettbesøk.

Helsepersonell bør bruke engangshansker og vernefrakk ved kontakt med pasienten eller pasientens omgivelser. De bør vaske hendene grundig med varmt vann og såpe etter kontakt med pasienten eller pasientens omgivelser og overflater som ofte berøres bør desinfiseres regelmessig.

Varighet av isolasjon: Isolasjon bør opprettholdes til diaréen har stoppet i minst 48 timer.

[Læringsmål REV 177](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, smitteverntiltak og behandling av virale hepatitter.

Generelle smitteverntiltak mot hepatitt omfatter hyppig vask av hendene ofte med varmt vann og såpe. En bør unngå å dele mat og drikke, personlige gjenstander som tannbørster, barberhøvler og håndklær med andre. En bør bruke kondom ved sex og ta vaksiner mot hepatitt A og B.

Spesifikke smitteverntiltak:

-Hepatitt A: En bør unngå å spise mat og drikke som kan være forurenset med avføring, vaske frukt og grønnsaker grundig før en spiser dem og koke skalldyr grundig.

-Hepatitt B: En bør unngå kontakt med blod og andre kroppsvæsker fra personer med hepatitt B. Vær forsiktig med piercing og tatoveringer. Gravide kvinner med hepatitt B bør få behandling for å forhindre smitte til barnet.

- Hepatitt C: En bør unngå kontakt med blod og andre kroppsvæsker fra personer med hepatitt C, være forsiktig med piercing og tatoveringer, ikke dele sprøyter eller annet utstyr for injeksjonsbruk.

- Hepatitt E: En bør unngå å spise mat og drikke som kan være forurenset med avføring, vaske frukt og grønnsaker grundig før en spiser dem. Kjøtt kokes grundig.

- Vennligst les om [hepatitt](#) i eget avsnitt nedenfor i dette kapitlet.
- Supplerende informasjon også via [Smittevernveilederen fra Folkehelseinstituttet](#) og lokale metodebøker.

Aktuelle Infeksjoner (alfabetisk)

Erysipelas

Læringsmål REV 178. Revmatologen skal selvstendig kunne vurdere utredning og behandling samt differensialdiagnoser ved erysipelas/cellulitt.

ICD-10: [A46](#)

Definisjon. Erysipelas er en hudinfeksjon, men kan involvere det overfladiske lymfesystemet. Erythemet er skarpt begrenset, elevet og oftest på underekstremiteter, nest vanligst i ansiktet. Diagnosen overlapper med cellulitt som klinisk har mindre skarpe grenser og en langsommere utvikling ([Michael Y,2023](#)).

Vanligste årsak er en huddefekt eller faryngitt som inngangsport for bakterier i form av streptokokker, hvorav gruppe A er vanligst ved ansikt-infeksjon ([Rath E, 2017](#)) og non-gruppe A på underekstremiteter. Risikofaktorer er lymfeødem, immunsuppresjon og nylig kirurgi.

Symptomer som [utmattelse](#), [feber](#) og frysninger kan debutere 48 timer før hudlesjonen. Symptomene lokalt er brennende smerte og kløe og vesikler, og nekrose i alvorlige tilfeller.

Utredning omfatter laboratorieprøver der CRP og leukocytter (neutrofile) forventes å være forhøyet. Blodkulturer har vanligvis liten verdi, men er aktuelt hos klinisk dårlige pasienter, stoffmisbrukere, ved [proteser](#), [kunstige hjerteklaffer eller graft](#). Også septiske pasienter må utredes omfattende.



Erysipelas i høyre legg. Økt varme, smerte og rødhet i huden. [https://commons.wikimedia.org. Grook Da Oger, CC BY-SA 3.0](https://commons.wikimedia.org/Grook Da Oger, CC BY-SA 3.0)

Differensialdiagnostisk vurderes andre årsaker til erythem, økt varme og smerte. Disse omfatter septisk [bur-sitt](#), nekrotiserende fasciitt, orbital cellulitt, dyp venetrombose, abscess og [urinsyregikt](#).

Behandlingen er med antibiotika, hvorav penicillin som monoterapi er førstevalg. Ved MRSA må en supplere med spesielle tiltak.

Prognosen under behandling er god. Ubehandlet kan livstruende systemiske komplikasjoner oppstå, slik som pneumoni og meningitt ([Michael Y,2023](#)).

ESBL (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) er beskrevet under avsnittet om [Multiresistente mikrober](#) i dette kapitlet.

Gastroenteritt

[Læringsmål REV 175](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om utredning, og selvstendig kunne behandle og iverksette smitteverntiltak ved akutt gastroenteritt.

[Læringsmål REV 176](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, isolasjonsrutiner og behandling av *Clostridium difficile* enterokolitt. Ha kunnskap om symptomer og tegn på komplikasjoner.

[Læringsmål REV 180](#). Revmatologen skal ha kunnskap om de hyppigste årsaker til feber, importdiaré og andre infeksjoner hos hjemvendte reisende, samt ha kunnskap om adekvate tiltak for videre utredning.

ICD-10: [A08.4 \(virus\)](#); [A08.9 \(bakterier\)](#)

Definisjon. Gastroenteritt er en infeksjon i [ventrikkel og tarm](#). Økt motilitet i tarmen medfører hyppige tømninger og diare med eller uten oppkast, feber og abdominale smerter. Økt tømningfrekvens foreligger ved tre eller flere vandige eller løse avføringer i døgnet eller minst 200 g avføring daglig. Basert på varigheten klassifiseres tilstanden som akutt ved varighet i 14 dager eller mindre, persistent over 14 dager, men mindre enn 30 dager, kronisk mer enn 30 dager og residiverende dersom diare begynner igjen etter 7 dagers symptomfrihet. Gastroenteritt kan forårsakes av ulike agens, vanligst er virus, deretter bakterier, sjeldnere parasitter eller sopp. [Reaktiv artritt](#) kan hos disponerte personer ofte relateres til forutgående gastroenteritt.

Symptomer er løs, vandig avføring, abdominale smerter, oppkast, [hodepine](#), [muskel-](#) og [ledd smerter](#) og påvirket allmenntilstand med [feber](#), frysninger, svette og nedsatt appetitt.

Undersøkelser omfatter anamnese for føde og væskeinntak, utenlandsreiser, varighet av symptomer, avføringsfrekvens og konsistens. Klinisk gjøres en generell status for å utelukke alarmerende funn. I blodprøver er CRP, Hb, hematokritt, leukocytter med differensialtelling trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoidea funksjonsprøver, albumin, LD og elektrolytter aktuelt. Blodkulturer gjøres ved høy feber og alvorlig påvirket allmenntilstand. Avføringsprøver for bakterier kan være indisert ved dårlig eller langvarig tilstand, gravide, immunosupprimerte, alder over 70 år, komorbiditet og ved sykehusinnleggelse.

Smitte skjer fekal-oralt og via kontaminert føde, drikke og vann. God hygiene er forebyggende tiltak.

Behandlingen er først og fremst rehydrering gjennom drikke. Dersom dette ikke er tilstrekkelig kan intravenøs væske og elektrolyttinntak være nødvendig.

Viral gastroenteritt kjennetegnes ved brå debut kort tid etter smitte, men avhengig av det spesifikke viruset. Ved [norovirus](#) er inkubasjonstiden 12-48 timer, ved adenovirus opp til 3-10 dager. Norovirus er vanligst og svært smittomt. Det er også mer resistent til mot desinfeksjon med klor og etanol enn andre virus. Sykdommen er imidlertid selvbegrensende, slik at de fleste friskner til i løpet av 72 timer uten senskader. [Rotavirus](#) er svært vanlig i befolkningen. Barn blir vaksinerte i henhold til [vaksinasjonsprogrammet](#) fordi småbarn (og nyfødte) er utsatte og lett utvikler komplikasjoner dehydrering. Blant voksne forløper rotavirus-infeksjon ofte asymptomatisk. Risiko for å smitte andre varer ca. 10 dager. Immunosupprimerte pasienter med rotavirus-infeksjon kan imidlertid ha lengre symptomvarighet og mer langvarig virusutskillelse (smitte) ([Stuemfig ND, 2021](#)).

Bakteriell gastroenteritt forårsakes av salmonella (vanligst), campylobakter, Clostridium difficile, shigella, shiga-toksinproduserende e.coli og sjeldnere vibro, yersinia eller listeria- bakterier. Bakteriell gastroenteritt forløper ofte mer alvorlig enn viral sykdom, slik at symptomer over mer enn tre dager er vanlig. Sykdomsforløpet kan da medføre alvorlige komplikasjoner. En bør spesielt være oppmerksom ("røde flagg") ved klinisk utvikling av tørre slimhinner, redusert turgor i huden, påvirket mental status, tachykardi, hypotensjon og ortostase, blodige avføringer, nylig sykehusopphold eller antibiotikabehandling, alder over 65 år og komorbiditet som [diabetes](#), [HIV](#) eller sykdom behandlet med immunosuppressive medikamenter. Utredningen kan omfatte dyrkning av avføring for salmonella, campylobacter, shigella er aktuelt, listeria, clostridium, vibro og yersinia ved [svangerskap](#), spesiell mistanke eller disposisjon. Ved blodig diare testes også for

shiga-toksin og leukocytter i avføringen med tanke på EHEC (Enterohaemorrhagisk e. coli). Vedvarende symptomer kan indikere behov for parasitt-undersøkelser. Behandling er vanligvis uten antibiotika, men i spesielle tilfeller gis azitromycin eller fluoroquinoloner empirisk som ved alvorlig sykdom med flere enn 6 avføringer daglig, feber eller behov for sykehusinnleggelse. Tetracycliner har størst effekt mot *vibrio*, mens ved clostridium stanses utløsende antibiotika. Gravide med listeria kan behandles med ampicillin ([Sattar SBA, 2021](#)).

Clostridium difficile enterokolitt

[Læringsmål REV 176](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, isolasjonsrutiner og behandling av Clostridium difficile enterokolitt. Ha kunnskap om symptomer og tegn på komplikasjoner.

Clostridium difficile enterokolitt er en tarminfeksjon forårsaket av bakterien Clostridium difficile (C. diff) som er en spore-dannende bakterie som kan finnes i tarmen hos friske mennesker, men den kan forårsake infeksjon hos personer som har tatt antibiotika.

-Symptomer: Diaré, feber, abdominale smerter, blod og slim i avføringen, kvalme og oppkast, dehydrering.
Utredning:

-Diagnose: Avføringsprøve for å påvise C. diff-toksin. Blodprøve for å utelukke andre årsaker til symptomene

-Behandling: Avbryte antibiotikabruk (hvis mulig), behandling med metronidazol eller vankomycin. Probiotika for å gjenopprette tarmfloraen.

Importdiaré

[Læringsmål REV 180](#). Revmatologen skal ha kunnskap om de hyppigste årsaker til feber, importdiaré og andre infeksjoner hos hjemvendte reisende, samt ha kunnskap om adekvate tiltak for videre utredning.

Importdiaré er diaré som oppstår hos personer som har reist utenlands. Den er vanligvis forårsaket av inntak av forurenset mat eller drikke. Importdiaré kan være mild eller alvorlig, og kan i verste fall være livstruende.

Utredning: **Reiseanamnese:** Pasientens reisehistorie, inkludert hvor pasienten har reist, hva slags mat og drikke pasienten har spist og drukket, og om pasienten har hatt kontakt med andre syke personer er av interesse. **Klinisk undersøkelse** for å se etter tegn på dehydrering, feber og andre symptomer er aktuelt. **Laboratorieundersøkelser:** Avføringsprøve og blodprøve kan tas for å identifisere årsaken til diaréen.

Eksempler på importdiaré: **Turistdiaré:** Den vanligste typen importdiaré, ofte forårsaket av bakterier som Escherichia coli (E. coli) eller Salmonella. **Giardiasis:** Forårsakes av parasitten Giardia lamblia. **Amebiasis:** Forårsakes av parasitten Entamoeba histolytica. **Tyfus er** forårsakes av bakterien Salmonella typhi.

Andre importsykdommer omfatter malaria, Denguefeber, Zikavirus, hepatitt A og hepatitt E.

Behandling av importdiaré avhenger av årsaken. Mild diaré kan vanligvis behandles med rehydrering og hvile. Alvorlig diaré kan kreve sykehusinnleggelse. Antibiotika kan være nødvendig for å behandle bakteriell diaré. Parasittiske infeksjoner kan behandles med antiparasittiske legemidler.

Smittehandtering ved gastroenteritt er viktig og nærmere omtalt under Smittevern ovenfor i dette kapitlet. For nærmere informasjon vises til [Smitteveilederen, Folkehelseinstituttet](#) og lokale metodebøker. For smittevern og håndtering etter utenlandsreiser vises til [Folkehelseinstituttets veileder, 2019](#).

Hepatitt (viral)

[Læringsmål REV 177](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning, smitteverntiltak og behandling av virale hepatitter.

ICD-10: [B15.9 \(hepatitt A\)](#); [B18.1 \(hepatitt B, kronisk\)](#), [B18.2 \(hepatitt C, kronisk\)](#); [B18.8 \(kronisk virus hepatitt, annen\)](#)

Definisjon: Virus hepatitt er inflammasjon i lever utløst av virus. Sykdommen kan forløpe akutt eller kronisk. Sykdommene har varierende symptomer og ulik prognose avhengig av det utløsende virus. Hepatitt B er et DNA, virus, alle andre virushepatitt forårsakes av RNA virus. Hepatitt A og E overføres fekal-oral, mens Hepatitt B, C, og D smittes via blod. For nærmere informasjon om smitteverntiltak vises til [Smitteveilederen](#), [Folkehelseinstituttet](#) og lokale metodebøker. [Autoimmun hepatitt](#) er omtalt i [kapitlet om infeksjoner](#).



Ikterus ved akutt hepatitt A. [Public domain](#)

Hepatitt A

Hepatitt A-virus forårsaker akutt hepatitt, vanligvis via oral-fekal smittevei fra kontaminert mat, vann eller tett fysisk kontakt mellom mennesker. Forekomsten i den vestlige verden er lav. Utsatt er intravenøs stoffmisbrukere, menn som har sex med menn, personer som reiser i endemiske områder eller lever tett i kohorter. Hepatitt A virus forårsaker ikke kronisk sykdom i motsetning til hepatitt B og C og forløpet er vanligvis selvbegrensende og fulminant hepatitt er sjelden.

Symptomene på akutt infeksjon omfatter kvalme, oppkast, abdominal smerte, utmattelse, redusert appetitt og feber.

Inkubasjonstiden er vanligvis ca. 4 uker.

Klinisk kan ikterus observeres.

Diagnosen baseres på hepatitt spesifikke antistoff (HAV IgM) i blodet. I tillegg kan PCR test for viral RNA. IgG antistoff oppstår raskt etter infeksjon og vedvarer livet ut. Øvrige blodprøver viser forhøyede leverenzymer (ALAT), økt bilirubin og mild lymfocytose. Enzymene og bilirubin normaliseres innen 4-6 måneder. Protrombin er vanligvis normal. Forhøyet protrombin gir mistanke om alvorlig leversykdom og risiko for encefalopati.

Bilddiagnostikk inklusiv ultralyd er ikke rutine.

Differensialdiagnoser omfatter alkohol-hepatitt, annen viral hepatitt (B, C, E), autoimmun hepatitt

Behandlingen er symptomatisk. [vaksinasjon](#) anbefales for barn over 12 måneder eller voksne med økt risiko for infeksjon eller kronisk leversykdom.

Smittevern innebærer at pasientene skal isoleres hjemme og i kontakt med et begrenset antall personer.

Litteratur: [Ioro N, 2021](#); [Folkehelseinstituttet, 2019](#)

Hepatitt B

Definisjon. Hepatitt B er en kronisk virusinfeksjon (hepatitt-B virus: HBV) i lever. Overføres via blod, spermier eller vaginal væske. Hepatitt B er viktig å vurdere før en begynner behandling med immundempende medikamenter mot revmatisk sykdom. Kronisk Hepatitt B infeksjon foreligger når virus (HBsAg) blir påvist i kroppen over 6 måneder eller lenger. Sykdommen forekommer hyppigst i Asia og Afrika. Ca. 1/3 av verdens befolkning er smittet med Hepatitt B. Etter sprøytestikk med infisert blod får 10-30% sykdommen overført. En latent (sovende) Hepatitt B infeksjon kan blusse opp dersom revmatisk sykdom blir behandlet med legemidler som medfører betydelig redusert immunsystem, for eksempel [biologiske medikamenter](#) (De Nard F, 2015).

Symptomer. Omtrent 30% er asymptomatiske. **Akutt sykdom:** Influensalignende symptomer med tretthet, leverbetennelse (forhøyede leverenzymer i blodprøver hos 30%), kvalme og oppkast. De fleste (90%) blir friske i løpet av 4 måneder. **Kronisk sykdom:** Blant 3 – 5% av de smittede blir sykdommen kronisk. Gradvis utvikler ca. 15% leverskade (leverfibrose, [cirrhose](#)). Etter mange år blir hepatocellulær cancer diagnostisert i noen tilfeller. **Kronisk** hepatitt B infeksjon er årsaken til ca. 50% av leverkreft tilfellene. Hepatitt B er i noen tilfeller relatert til [vaskulitt](#)-sykdommen [polyarteritis nodosa](#). [Kryoglobuliner](#) forekommer og kan utløse kryoglobulinemi syndromet. [Leddsmerter](#) er vanlig.

Inkubasjonstiden er vanligvis 60 – 90 dager.

Laboratorieprøver. Celletellinger, leverenzymer, hepatitt B-antistoff (HBsAs, HBc), hepatitt Bs antigen (HBsAg). Ved positive funn sjekkes også hepatitt-C antistoff og [HIV](#).

-Antistoff mot hepatitt B. HBsAs (*antistoff* mot hepatitt B) er en markør for gjennomgått sykdom eller vaksinasjon. Vaksinerte personer: HBsAg (*antigen*) og HBc er normale/negative. Anti HBc *antistoff* (mot “core”) forekommer i hele sykdomsforløpet. Anti HBc *antistoff* indikerer at personen har vært i kontakt med hepatitt B viruset en eller annen gang. Infeksjonen kan være overstått. Anti HBc antistoff bør ikke forveksles med HBc-*antigen* som befinner seg intracellulært (inne i cellene) og forekommer ikke i blodserum). HBsAg (*antigen*) kan påvises i blodet når infeksjonen er aktiv og krever behandling. Anti-HBe-antigen i blodet blir assosiert med sykdomsaktivitet og smittsomhet. Ved «negative (eller ingen) antistoffer» i blodet kan likevel latent virusinfeksjon persistere i leverceller. Ved immunsuppresjon (med legemidler) kan Hepatitt B bli reaktivert og sykdom oppstå. Hvis mistanke om tidligere infeksjon, kan HBV-DNA testes ved PCR teknikk før eventuell antirevmatisk behandling med rituksimab eller andre [biologisk legemidler](#) eller [DMARDs](#).

Tolkning av antistofftester ved Hepatitt B

- Aldri smittet: HBsAg - / HBsAs - / HBc -
- Vaksinert: HBsAg - / HBsAs + / HBc -
- Tidligere gjennomgått infeksjon med liten sykdomsrisiko: HBsAg - / HBsAs + / HBc + (følg opp ALAT og HBV-DNA)
- Tidligere gjennomgått infeksjon med moderat sykdomsrisiko: HBsAg - / HBsAs - / HBc + (mål HBV-DNA)
- Kronisk infeksjon: HBsAg + / HBsAs - / HBc + (Behandlingsindikasjon)

HBsAg	anti-HBCore (HBc)	Anti-HBSurface (HBsAs)	HBV-DNA	ALAT	Betydning
+	+	-	+	↑	Akutfase
+	+	-		↑	Kronisk infeksjon
-	+	+			Restitusjonsfase
-	-	+			Vaksinert
-	-	-	-		Ikke infisert

Nesten alle infeksjoner med Hepatitt B forblir latente (virus forblir i cellene). Ved biologisk behandling vil 20-50% få reaktivering, særlig etter rituksimab. Sjekk alle aktuelle blodprøver for hepatitt B før behandling begynner.

Behandling. PEGylert interferon og andre antivirale midler, men mange er non-respondere. Forebyggende er vaksine anbefalt dersom risiko for eksponering forventes.

Gode råd ved påvist hepatitt B smitte:

1. Lag en behandlingsplan i samråd med infeksjonslege.
2. Henvis alle anti-HBcore+ pasienter som skal starte med rituksimab til infeksjonsmedisiner for vurdering på antiviral behandling.
3. Antiviral behandling bør ideelt sett begynne før eller i det minste samtidig med den immunsuppressive medikasjonen.

Litteratur: [Easterbrook PJ, 2017 \(diagnose av hepatitt\);](#) [Tripathi N, 2021;](#) [Folkehelseinstituttet 2023.](#)

Hepatitt C

Hepatitt C er forårsaket av hepatitt C-virus (HCV). Infeksjonen blir kronisk (mer enn 6 måneders

varighet) hos 70-80% av de infiserte ([Folkehelseinstituttet, 2017](#)). Diagnosen kan være viktig å vurdere dersom behandling med legemidler som medfører immunsuppresjon planlegges, selv om det er uvanlig at HCV reaktiveres ved immundempendeantirevmatisk behandling. Hepatitt C infeksjon kan også medføre revmatiske symptomer (vennligst se nedenfor).

Smitte via blodtransfusjoner, urene (kontaminerte) sprøyter (sprøyte-narkomane). I Norge er mellom 20.000 og 30.000 personer er smittet med Hepatitt C. Spesielt høy forekomst i Egypt, Alaska og Italia.

Symptomer. Blant nysmittede får 15-30% symptomer i form av **utmattelse**, kvalme, magesmerter, diare, **feber** og **ikterus** (gulsott) hos 10%. Kronisk infiserte kan plages med utmattelse og kognitive symptomer som redusert konsentrasjon og hukommelse. Etter år (20 år: 20%) utvikles levercirrhose og risk for hepatocellulær cancer. **Revmatiske symptomer** omfatter redusert funksjon i spytt- og tårekjertler kan medføre tørr munn og tørre øyne, noe som kan minne om **Sjøgrens syndrom**. **Artritt** er sjelden, men kan forekomme i to ulike former ([Palazzi C, 2014](#)): Små ledd angripes i begge hender og føtter, ligner på revmatoid artritt. Store ledd angripes, særlig knær og hofter. Kryoglobulinemi og symptomer på **kryoglobulinemi syndrom**.

Utredning. Anamnese for stoff- eller alkoholmisbruk og inntak av blodprodukter. Klinisk tegn til lever sykdom. Hepatitt C antistoff i blodprøve, HCV RNA påvises ved PCR og genotyping. Hepatitt Bs antistoff, Hepatitt B Core antistoff og Hepatitt BsAg. HIV infeksjon. Alpha-phoetoprotein i blodprøve. Det er ikke uvanlig at Hepatitt C medfører produksjon av flere typer antistoff, uten at revmatisk sykdom foreligger. Andre: hepatitt B antistoff, INR, prothrombin tid, celletellinger, lever- nyre. og thyreoidea funksjon-sprøver.

Bilediagnostikk. Ultralydundersøkelser av lever og milt.

Biopsi. Indikasjon ved mistanke om **malignitet**.

Behandling. Konferer med infeksjonsmedisiner. Ingen vaksine eller immunglobuliner. Tidligere var PEGylert Interferon i kombinasjon med Ribavirin (mer enn 50% blir varig virusfrie) førstevalg, men interferon gir ofte betydelige bivirkninger. Nyere kostnadseffektive (men dyre) behandlingsregimer uten interferon er aktuelle. Tolv ukers tablett-behandling er effektiv hos over 90%. Sjekk Hepatitt C-RNA 6 måneder etter avsluttet behandling (negativ = helbredet).

Litteratur: [Easterbrook PJ, 2017 \(diagnosis of hepatitis\)](#); [Basit H, 2021](#); [Det norske Folkehelseinstituttet](#)

Hepatitt D

Hepatitt D-virus (HDV) er et inkomplett RNA-virus som ble første gang rapportert 1977 hos en hepatitt B-smittet person med alvorlig leversykdom. Viruset ble identifisert i 1986 og fikk da navnet deltavirus. Membranen består hovedsakelig av HBsAg, og viruset forekommer derfor kun hos HBV-infiserte. Smitteoverføring skjer sammen med hepatitt B-viruset (koinfeksjon) eller til personer som allerede er kroniske bærere av hepatitt B-viruset (superinfeksjon) ([Folkehelseinstituttet, 2019](#); [Masood U, 2021](#)).

Hepatitt E

Hepatitt E forårsakes av hepatitt E-viruset (HEV) og smitter hovedsakelig gjennom drikkevann og næringsmidler. Sykdommen er endemisk i Asia og Afrika, men sjelden i vår del av verden. Vanligvis er sykdomsbildet mildt, men tilfeller med alvorlig myositt er sett ([Mengel AE, 2015](#)). Også nevrogene smerter kan være en del av sykdomsbildet ([Abravanel F, 2018](#)). Inkubasjonstid er vanligvis 4-6 uker ([Folkehelseinstituttet, 2019](#); [Waquar S, 2021](#)).

Infeksjoner ved immunsvikt

[Læringsmål REV 183](#). Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon fra spesialist kunne iverksette adekvat antimikrobiell og støttebehandling hos pasienter med ervervet immunsvikt på grunn av: HIV, kreftsykdom, nyresvikt, bruk av immunmodulerende legemidler som cytostatika og biologiske legemidler.

[Læringsmål REV 183](#).

- [Immunsvikt er omtalt i et eget kapittel](#)
-

Lungetuberkulose

[Læringsmål REV 171](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske symptomer og tegn som kan indikere lungetuberkulose. Ha god kunnskap om videre utredning og isolasjonsrutiner.

- [Vennligst les om tuberkulose i kapitlet om septisk artritt, tuberkuløs artritt,...](#)
-

Meningokokk-infeksjon

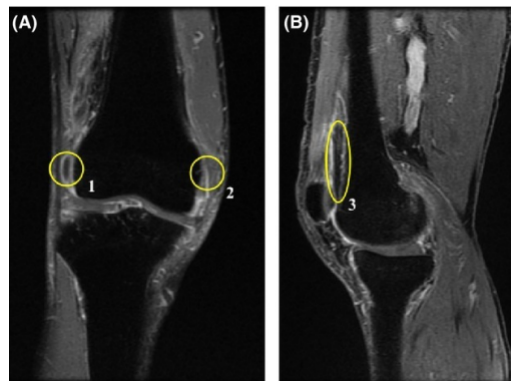
Forekomst: Artritt ses hos omkring 12 % av pasienter med meningokokk meningitt.

Symptomer og inndeling og behandling:

Type I: Artritt assosiert med meningitt eller annen lokalisert meningokokksykdom: Akutt [mono- eller polyartritt](#) (store effusjoner). 3-7 dager etter meningitt. Oftest negativ [dyrking fra leddvæske](#), men positiv fra cerebrospinalvæske. Heler som regel uten sekvele. Artritten behandles symptomatisk.

Type II: [Septisk artritt](#). Leddsykdom assosiert med kronisk meningokokkemi. Som oftest artralgi, sjelden artritt. Positiv blodkultur. Responderer på antibiotika.

Type III: Primær meningokokk artritt: Akutt monartritt. Ingen andre symptomer eller funn av meningokokksykdom. Oppvekst i leddvæske (ofte purulent). Responderer på antibiotika og drenasje.0*****



64 år gammel mann med [diabetes](#) og et par dager med sterke knesmerter: Sterkt forhøyet antall leukocytter i blakket leddvæske. Dyrkning viste meningokokker som primærinfeksjon i kneledd (Type III). MR viser hydrops og fortykket synovia. Illustrasjon: [Nihonyanagi S, Sunakawa K, Cui L, Masaki T, Wada T, Hoshiyama T, Nakamura M, Takayama Y, Kanoh Y, Ogawa A, Shichiri M, Hanaki H – Clinical case reports \(2014\). CC BY-NC 3.0](#)

MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*): Vennligst se [Multiresistente mikrober](#) nedenfor

Multiresistente mikrober

[Læringsmål REV 181](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om de til enhver tid gjeldende anbefalinger når det gjelder importsmitte av resistente mikrober herunder MRSA, VRE og ESBL. Ha god kunnskap om adekvate videre undersøkelser, prøvetaking og isolasjonsrutiner.

[Læringsmål REV 184](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om personlig smittevern og

selvstendig kunne gjennomføre grunnleggende isolasjonsrutiner og hygienetiltak.

[Læringsmål REV 185](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om antibiotikaresistens. Selvstendig kunne velge rasjonell antibiotikabehandling ut fra rådende resistensforhold.

Definisjonen på multiresistente bakterier varier. Meticillin-resistente gule stafylokokker (MRSA), vancomycin resistente enterokokker (VRE), multiresistente tuberkel-bakterier (MDRTB) og gramnegative stav-bakterier som danner bredspektred betalaktamaser (ESBL/MBL) er de vanligste. Infeksjoner med disse bakteriene kan ikke behandles med vanlig antibiotika. Problemet da er at infeksjonene kan bre seg hos den enkelte og dessuten utgjøre et betydelig smitteproblem. Personer med svekket immunsystem er spesielt utsatt. Det angår blant andre personer med immundempende revmatiske medikamenter mot revmatisk sykdom

Forekomst. ESBL («Extended Spectrum Beta-Lactamase») er funnet hos Klebsiella-arter, e.coli-bakterier, gramnegative tarmbakterier som kan produsere ESBL, ulike salmonellaarter, proteus mirabilis, andre Enterobacteriaceae og pseudomonas aeruginosa. Bakterier som produserer ESBL har en betydelig høyere forekomst i noen land, særlig i Sør-Europa (Italia, Hellas), Afrika og Asia.

Smitte. Bakteriene smittes fra person til person, vanligvis via hender (kontaktsmitte) eller gjennom dårlig rengjort utstyr og felles kontaktpunkter. For smittehåndtering av ESBL vises til [Folkehelseinstituttets Smitteveileder, 2019](#).

Importsmitte og håndtering etter utenlandsreiser. Det vises til [Folkehelseinstituttets veileder, 2019](#).

Symptomer. Friske personer (helsepersonell) er oftest uten sykdomstegn (asymptomatiske), mens ved nedsett immunforsvar, som ved immunsupprimerende anti-revmatisk behandling eller alvorlig annen sykdom, kan infeksjoner utvikle seg.

Diagnose. En tar bakterieprøver fra sår eller overflater der bakterier mistenkes. Mikrobiologisk laboratorium gjennomfører resistensbestemmelse påviser bakteriene ved dyrkning eller gen-tekniske metoder (PCR).

Behandling. Forebygging er svært viktig. God håndhygiene og bruk av alkoholbaserte desinfeksjonsmidler er nødvendig. Rens sår med desinfiserende middel. Mat kokes, frukt skrelles. Infeksjoner må behandles ut fra resultatene av resistensundersøkelsene. Folkehelseinstituttet (i Norge) anbefaler følgende (pr 2016): Før eller ved innleggelse i sykehus anbefales det å ta prøve for ESBL-holdige bakterier av alle som har vært innlagt i helseinstitusjon utenfor Norden det siste året, det siste året har vært innlagt i helseinstitusjon i

Norge eller annet nordisk land der det (under det aktuelle oppholdet) var et utbrudd med ESBL-holdige bakterier, har bodd sammen med person som har fått påvist ESBL-holdige bakterier det siste året, tidligere har fått påvist ESBL-holdige bakterier eller ved alle sykehusinnleggelse i avdelinger som etter lokal vurdering karakteriseres som avdelinger med særlig mottakelige pasienter og/eller stor risiko for spredning (brannskade-avdeling, intensivavdeling, hematologisk avdeling, nyfødtintensiv og lignende). Antibiotika: Det finnes i dag bare få grupper av betalaktam-antibiotika (gruppen karbapenemer og kombinasjonspreparat med betalaktam og betalaktamase inhibitor for eksempel piperacillin-tazobactam) som ESBL-produserende bakterier er følsom for.

Tiltak ved enkelttilfelle eller utbrudd. Infiserte bør isoleres mot kontaktsmitte på enkeltrom med eget toalett. Det anbefales ingen spesielle tiltak eller restriksjoner for helsepersonell som er bærere av ESBL-resistens. Ved utbrudd i en helseinstitusjon bør det settes ned en lokal arbeidsgruppe som etterforsker utbruddet og vurderer smitteverntiltak. Disse tiltakene kan omfatte: opplæring av personale, pasienter og pårørende, smitteoppsporing, isolering av kontakter og screening av utvalgte pasientgrupper (men ikke av personale).

Krav til å melde infeksjon. Smittebærere og infeksjoner med mikrober med spesielle resistensmønstre er meldingspliktig sykdom gruppe A til [MSIS](#). Kriterier for melding er påvisning av enterobakterier med redusert følsomhet for meropenem og påvist ESBL_{KARBA} gener, *Pseudomonas aeruginosa* med redusert følsomhet for meropenem og påvist ESBL_{KARBA} gener. Acinetobacter spp. med redusert følsomhet for meropenem og påvist ESBL_{KARBA} gener, Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, Acinetobacter spp. isolater med nedsatt følsomhet for meropenem kombinert med andre fenotypiske funn forenlig med karbapenemase-produksjon, men som er negativ for kjente ESBL_{KARBA} gener, skal undersøkes biokjemisk for karbapenemase-produksjon. Funnet skal meldes til MSIS (Norge) hvis karbapenemase-produksjon verifiseres i en validert biokjemisk assay. Varsling til kommuneoverlege, Folkehelseinstituttet og andre instanser ved utbrudd eller ved overføring av smittet pasient mellom helseinstitusjoner

Litteratur: [Pana ZD, 2018](#); [Folkehelseinstituttet i Norge](#)

- Vedrørende [importsmitte](#), [isolasjonsrutiner](#) og [hygienetiltak](#) vises til avsnittet om [Smittevern](#) i begynnelsen av dette kapitlet.
-

Nekrotiserende fasciitt

[Læringsmål REV 179](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne kliniske tegn ved nekrotiserende fasciitt, og selvstendig kunne iverksette nødvendige behandlingstiltak.

ICD-10: [M72.6](#)

Definisjon. Nekrotiserende fasciitt er en aggressiv, bakteriell infeksjon i hud og bløtvev og som forårsaker nekrose av muskelfascier og subkutant vev. Infeksjonen sprer seg typisk langs fasciene som har en lav blodforsyning. Den overliggende huden blir da relativt sent angrepet slik at diagnosen og kirurgisk behandling kan bli forsinket ([Gundersen IM, 2024](#); [Bonne S, 2017](#)).

Sykdomsårsaken er gassproduserende bakterier som kommer inn via huddefekter etter kirurgiske inngrep, venefloner og lignende. Gram-positive kokker og da særlig *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes* (gruppe A streptokokker) er de vanligste mikrobenene. Pasienter med redusert immun-status som ved [diabetes](#), alkoholisme med levercirrhose eller immundempende medikasjon er mest utsatt.

Symptomene er intens smerte lokalt og tegn på systemisk infeksjon. Rask hevelse, erythem, blålig-sort misfarging under huden og blemmer, samt feber.

Klinisk ses ømhet og smerte ved palpasjon under en erythematos rand. Forekomst av bullae, [ekkymoser](#) og parestesier ved nerveskade kan ses. Typisk er subkutant emfysem, krepitasjoner og raskt spredning av infeksjonen (i løpet av få timer).

Laboratorieprøver omfatter blodprøver med CRP der verdier over 150 mg/L indikerer mer alvorlig infeksjon, leukocytter med differensialtelling, Hb, elektrolytter, kreatinin og glukose.

Bildedagnostikk kan være i form av ultralyd Doppler eller CT. Hastegrad gjør at MR er mindre anvendelig.

Behandling. Disse pasientene er svært syke og skal overføres til en intensivavdeling. Raske tiltak er avgjørende. En skal derfor ikke bruke for lang tid på utredningen dersom berettiget mistanke om nekro-



Nekrotiserende fasciitt i arm etter akupunktur. Pasienten hadde også diabetes mellitus og kronisk leversykdom. [Kotton Y, Soboh S, Bisharat N – Infectious disease reports \(2015\). CC BY-NC 3.0 DEED](#)

tiserende fasciitt foreligger, men det er nyttig å differensiere mellom nekrotiserende og non-nekrotiserende sykdom.

- **Antibiotika.** Tidlig empirisk, bredspektret intravenøs antibiotikabehandling initieres. Etter identifisering av utløsende mikrobe skiftes fra empirisk til målrettet antibiotisk behandling.
- **Kirurgisk** vurdering er essensielt fordi aggressivt kirurgisk inngrep for å drenere abscess og debridement av nekrotisk, infisert vev kan være essensielt.
- **Væske.** Tilførsel av væske og elektrolytter for å opprettholde blodsirkulasjon og organfunksjon.
- **Oksygen:** Tilførsel av oksygen for å forbedre vevsheling.

Prognosen er alvorlig med over 30% mortalitet. Dårlig prognostiske faktorer er enkelte streptokokk-varianter, høy alder, ukontrollert [diabetes](#), immunsuppresjon og forsinket kirurgisk behandling. En del pasienter får vedvarende betydelig nedsatt fysisk funksjon.

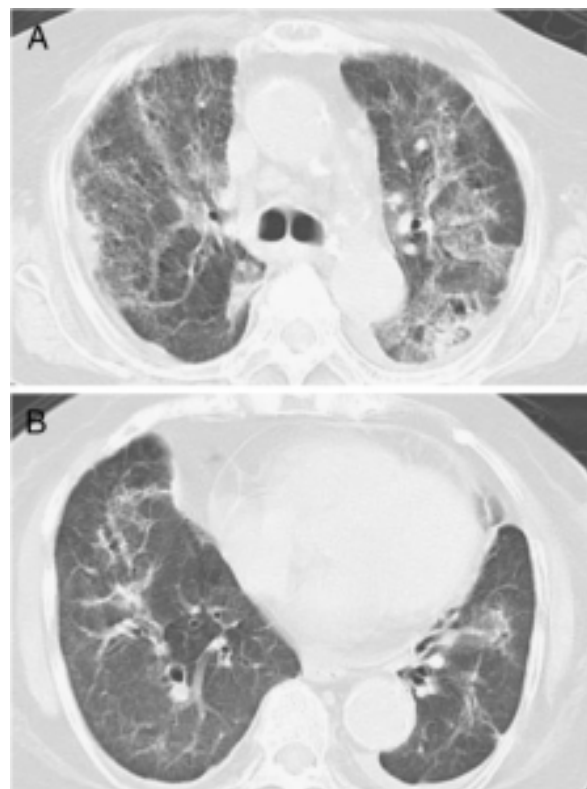
Litteratur: ([Gundersen IM, 2024](#); [Wallace HA, 2023](#)).

Opportunistiske infeksjoner

[Læringsmål REV 183.](#) Revmatologen skal ha kunnskap om og under supervisjon fra spesialist kunne iverksette adekvat antimikrobiell og støttebehandling hos pasienter med ervervet immunsvikt på grunn av: HIV, kreftsykdom, nyresvikt, bruk av immunmodulerende legemidler som cytostatika og biologiske legemidler.

ICD-10: [B48.5† Pneumocystose \(J17.3*\)](#)

Disponerende faktorer: Anti-revmatisk behandling med immunsupprimerende legemidler som [kortikosteroider](#) (prednisolon >15-20mg/d eller tilsvarende), [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#) og [JAK-hemmere](#). [Diabetes mellitus](#) (dårlig regulert) og alvorlig komorbiditet. Granulocytopeni ved aktiv [systemisk lupus \(SLE\)](#). Antall leukocytter i form av granulocytter er viktige i forsvaret mot infeksjoner ([leukopeni](#)). Spesielt vil antall [CD4 T-celler](#) under <200 /mikro-liter øker risikoen. [HIV infeksjon](#) når [CD4 T-celle](#) tall er lavt (<200). Immunsuppresjon ved andre [autoimmune sykdommer](#), etter transplantasjoner eller ved kreftbehandling. [Immunsvikt \(CVID\)](#) eller andre årsaker til lave immunglobuliner (rituksimab-behandling, glomerulonefritt). Langvarig antibiotikabehandling som forstyrrer [normalfloraen \(mikrobiota\)](#)



CT-bilder viser Pneumocystis pneumoni hos 82 år gammel kvinne med [revmatoid artritt \(RA\)](#) immunsupprimert med takrolimus og metylprednisolon

Epidemiologi. Risikoen for opportunistisk infeksjon er ulik blant de bakenforliggende revmatiske sykdommene. Alder og komorbiditet er dessuten av betydning. Pneumocystis jiroveci, herpes zoster og [tuberkulose](#) medfører infeksjoner særlig ved [myositt](#), inklusiv [antisyntetase syndromet](#), samt ved [SLE](#) og [ANCA-vaskulitt](#). Typisk relatert til remisjonsinduserende, immunsuppressive legemidler. Det likevel gjort lite forskning på forekomst og fordeling av opportunistiske infeksjoner blant pasienter med revmatiske sykdommer. En nasjonal kohorte-studie fra Taiwan viste imidlertid at risikoen var størst ved [myositt](#), etterfulgt av [SLE](#), [systemisk sklerose](#), [revmatoid artritt \(RA\)](#) og [primært Sjøgrens syndrom](#). De viste også at risikoen var størst det første året fra diagnose med gradvis avtakende deretter ([Chung-Yuan Hsu, 2019](#)).

Infeksjoner ved noen revmatiske sykdommer

SLE pasienter har klart økt risiko for opportunistiske infeksjoner. I har i utgangpunktet foreligger ofte redusert immunforsvar som omfatter immunologiske defekter i [komplementsystemet](#), påvirket kjemotaksis og fagocytose. I tillegg øker infeksjonsrisikoen ved når bruk av kraftige immunsuppressive medikamenter og hospitalisering er nødvendig ([Chung-Yuan Hsu, 2019](#)).

Myositt. Det er flere årsaker til opportunistiske infeksjoner også ved [myositt](#). Alvorlige [sykdomsmanifestasjoner i lunger](#) foreligger hos 40–65% med myositt, inklusiv [antisyntetase syndromet](#) ([Fathi M, 2004](#)), og pasienter med interstitiell lungesykdom er mer mottakelige for luftveisinfeksjoner med blant annet mykobakterier og aspergillus som er opportunistiske mikrober. I tillegg er behovet for immundempende medikasjon ofte stort, særlig det første året fra diagnose. Ytterligere infeksjonsrisiko foreligger ved myositt-

relaterte svelgevansker og aspirasjon, eller når sykdommen er assosiert med [malignitet](#), slik som dermatomyositt blant voksne.

Ved [ANCA-vaskulitter](#) og [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) foreligger en klart økt risiko for alvorlige infeksjoner, inklusiv opportunistiske. Nordamerikanske data viste klart økt dødelighet både ved MPA- og PR3 assosiert ANCA-vaskulitt med [standard mortalitets ratio \(SMR\)](#) på henholdsvis 16,4 og 6.5. ([Wallace Zs, 2019](#)). Hovedårsaker antas å være den immunosuppressiv induksjonsbehandling kombinert med at pasientene ofte er i høyre aldersgrupper med svekket immunsystem og komorbiditet.

Immundepende behandling

Eksempler på immundepende anti-revmatologisk behandling som øker risiko for opportunistiske og andre infeksjoner. Høye doser [kortikosteroider](#) (SoluMedrol, Prednisolon). Sammenlignet med lave prednisolon-doser (<7,5mg/d) steg risikoen 1,4 ganger ved doser 7,5-15mg og 2,24 ganger ved prednisolon >60mg/dag (korrigert Hazard ratio) ([Yang S-C, 2018](#)). Sendoxan ([DMARD](#)). [Biologiske medikamenter](#). [JAK-hemmere](#)

Diagnostikk av opportunistiske infeksjoner

[Anamnese](#) omfatter tidligere infeksjoner, komorbiditet, medikasjon, reise-anamnese og andre risiko-situasjoner for smitte. Nattesvette, målt feber. Symptomer fra luftveier, mage-tarm, urinveier, hud, nervesystem, muskel-skjelett-system. Anamnesen skal dekke risikofaktorer for infeksjon.

[Klinisk undersøkelse](#) skal være generell indremedisinsk (lunger, hjerte, gastro-intestinalt, nervesystem, hud, øyne, ØNH) og revmatologisk. Den kliniske undersøkelsen omfatter puls, BT, pustefrekvens, oksygenmetning og perifer sirkulasjon (kapillærfylling normalt ≤2 sekunder).

[Laboratorieprøver](#). Hb, hvite, nøytrofile, lymfocytter, trombocytter, CRP (prokalsitonin hvis tilgjengelig), kreatinin, leverenzymmer, Na, K. Andre prøver (venøs syre-base status) på indikasjon. Antistoff kommer sent i forløpet (særlig hos immunosupprimerte). PCR, ELISA, direkte immunfluorescens gir raskt svar og rekvireres når mulig. Parasitter kan påvises ved biopsi fra sårkant (leishmaniasis), blod (Chagas sykdom), avføring (cryptosporidose). [Eosinofili](#) i blodet kan forekomme. Ikke glem utredning ved mulig malaria og andre tropesykdommer. Urin-stiks, mikroskopi og dyrkning.

[Blodkulturer](#) Tas fra CVK. Bakteriologisk prøve av CVK innstikk hvis det ikke er helt tørt og fra alle andre mulige infeksjonsfoci.

[Mikrobiologiske prøver](#): Prøvetakning til virusdiagnostikk er aktuelt ved luftveissymptomer og/eller sår. Bakteriologiske prøver fra nese, hals, urin og avføring bestilles på klinisk indikasjon. Sopp og mykobakterier ved dyrkning (spesialfarging), histologi, biopsi, eller PCR.

[Bildedagnostikk](#): [CT](#) eller [HRCT](#) lunger

Munn og genitalier: Herpes (ulike typer) kan forårsake hyppige og uttalte sår i og rundt munnen, eller små, smertefulle blemmer. Soppinfeksjoner (candida)

Hud: Herpes zoster

Lunger: CT (HRCT) av lunger, **Bronkoskopi** med undersøkelse av BAL-væske (pneumocystis diagnostikk), atypiske mykobakterier kan angripe lungene, men også tarm, beinmarg, lever og milt, tuberkulose ved hoste og nattesvette må utelukkes. Soppinfeksjon.

CNS: MR med kontrast av hjernen: Encefalitt? Spinalvæskeundersøkelser. Herpes simpleks og zoster. Mykoser, systemiske. Toksoplasmose kan være årsak til feber, eksem, hoste, hodepine, kramper, forvirring, synsforstyrrelser og afasi.

Gastrointestinalt: CT abdomen (differensialdiagnose lymfom-feber). Rektalpensel (vancomycin resistente enterokokker, VRE). Avføring (clostridium). Cytomegalovirus (CMV) kan forårsake diaré og smerter i magen.

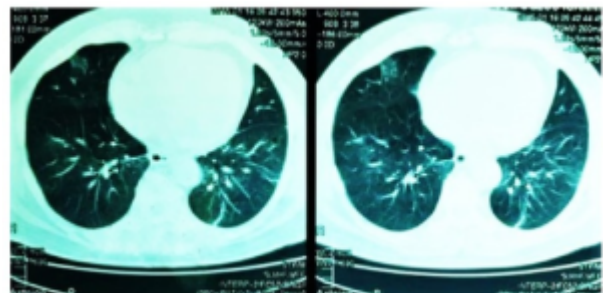
Urinveier: Dyrkning og PCR av urin.

Øyne: Cytomegalovirus kan angripe mange organer, men særlig øyne. Nedsatt syn, tap av sentralsynet eller i verste fall blindhet.

Noen opportunistisk infeksjoner

En studie fra USA ([Baddley JW, 2014](#)) bekreftet at pasienter behandlet med TNF-hemmere (**biologiske legemidler**) var mer utsatt for opportunistiske infeksjoner (% i listen nedenfor):

- **Adenovirus.** Adenovirus er vanligvis ufarlige, men forårsaker smerter i hals, røde øyne og feber spesielt hos barn. Revmatiske symptomer er ikke å forvente. Ved et svekket immunsystem, som ved immundempende behandling av revmatiske sykdommer, kan adenovirus imidlertid medføre komplikasjoner. Inkubasjonstid 5-10 dager ([Lion T, 2014](#)).
- **Aspergillose (1,3%).** Aspergillus-infeksjon (aspergillose) er en soppinfeksjon (**mykose**). Revmatiske symptomer er ikke å forvente. Ved et svekket immunsystem, som ved immundempende behandling, kan aspergillus imidlertid medføre komplikasjoner. Infeksjonen kan også forverre astma ved overfølsomhet. Luftveisinfeksjon med langvarig, antibiotika resistent feber og hoste. Nese, Bihuler, Øreganger ("Singapore ear"), Lunger. Aspergillom: kolonier i lunger og bihuler ([Borys M, 2017](#)).
- **BK-virus** tilhører polyomavirus. Ligner JC-virus. Hele 80% friske personer har latent infeksjon i kroppen (eksisterende virus uten symptomer). Infeksjonen medfører ikke revmatiske symptomer,



Legionella-infeksjon som del av et pulmorenalt syndrom. [Case Reports in Nephrology, Sabani E, 2016. CC BY 4.0](#)

men ved et svekket immunsystem som under immundempende, anti-revmatisk behandling, etter organtransplantasjon eller ved HIV infeksjon, kan BK virus infeksjon bli alvorlig. Jo sterkere immun-suppresjon, desto mer alvorlig infeksjon ([Saleh A, 2020](#); [Gupta N, 2017](#)).

- **Blastomykose (1,3%):** Lite aktuell i Europa. Ses i østlige deler av USA. Feber, artralgi, myalgi.
- **Candidiasis.** Systemisk soppinfeksjon (mykose). *Candida albicans*: utgjør ca. 2/3 av disse soppinfeksjonene i Norge. Revmatiske symptomer er ikke å forvente, og vanligvis er infeksjonen ufarlig. Ved et svekket immunsystem, som ved immundempende behandling av revmatiske sykdommer, kan *Candida* imidlertid medføre komplikasjoner ([Meena DS, 2022](#); [Sigh S, 2015](#)).
- **Chikungunya** er en myggoverført tropesykdom forårsaket av virus.
- ***Clostridium difficile*** medfører tarminfeksjon, paradoksalt nok som følge av antibiotika-behandling for andre infeksjoner. Samtidig er antibiotika også behandling av sykdommen. Langvarig behandling med bredspektrede antibiotika som klindamycin, cefalosporiner og ampicillin er mest disponerende. Ved et svekket immunsystem, som ved en de revmatiske sykdommer, kan *Clostridium*-infeksjon forløpe alvorlig. Bruk av protonpumpehemmere (mot magesyre-refluks) kan også øke risikoen for *Clostridium* infeksjon ([Raknes G, 2020](#); [Debast SB, 2014](#); [van Beurde YH, 2017](#)).
- ***Cryptococcus* infeksjon** (se kryptokokker nedenfor)
- ***Cryptosporidiosis* parasitt** («Krypto») er en ganske vanlig årsak til kraftig diare og magesmerter blant personer med et svekket immunsystem. Smitte via forurenset vann forekommer i hele verden, men vanligst i Afrika, India og Midt-Østen ([Vanthly K, 2017](#)).
- **Cytomegalovirus (CMV).** Humant cytomegalo-virus (HCMV/HHV-5) er en type herpes-virus. Dette viruset har 40-80% av friske personer i kroppen, men det gir vanligvis ingen symptomer. Smittemekanisme er ikke helt klarlagt, men kan være via spytt og andre kroppsvæsker. CMV infeksjon kan bli alvorlig hos personer med et svekket immunsystem, under immundempende antirevmatisk behandling, etter organtransplantasjon eller ved HIV infeksjon ([Halenius A, 2014](#)).
- **Epstein Barr virus (EB):** kan utløse **MAS/HLH** hos disponerte, mononukleose. I løpet av livet har 90% av oss hatt EBV-infeksjon som forekommer over hele verden. De fleste smittes i ung alder. Det tar ofte 4-7 uker fra smitte til utbrudd. Mange merker ingen symptomer eller litt forkjølelse, mens andre blir veldig syke. Symptomene omfatter da feber, smerter og rødhet i svelget/halsen og kraftig forstørrede lymfeknuter på halsen og andre steder. Prognosen er vanligvis utmerket, og de fleste blir friske av seg. Fryktede komplikasjoner er at en forstørret milt sprekker, noe som medfører en alvorlig indre blødning. Også lever-betennelse kan ses med høye leverenzymmer i blodet. Enkelte blir så hoven i svelget/halsen at pusteproblemer kan oppstå ([Fugl A, 2019](#)).
- **Giardiasis parasitt.** Dett er en parasitt-sykdom som spres blant annet via forurenset drikkevann. Symptomer begynner 1-3 uker etter smitte (inkubasjonstid). Diare, magesmerter og vekttap er typisk. Oppkast og blodig avføring er mindre vanlig. Et svekket immunsystem disponerer for sykdommen. Sykdomsvarighet er 2-6 uker eller lenger ([Hooshyar H, 2019](#)).
- **Hepatitt B, hepatitt C** (se egne avsnitt ovenfor i dette kapitlet)
- **Herpes simpleks.** Ved forkjølelse kan blemmer og sår skyldes herpes simpleks virus. Symptomene er røde, væskefylte små blemmer som svir og brenner omkring munnen og på leppene. Dersom symptomene vedvarer uvanlig lenge, bør andre årsaker som Crohns sykdom, **cøliaki**, vitamin mangel

eller [HIV](#) utelukkes. Sårene er mindre enn ved Behcets sykdom og blemmer er heller ikke typiske for denne. Disse munnsårene avtar i hyppighet med alderen og er vanligst blant barn og ungdom. Apoteket har skyllevæsker og salver som kan være nyttige ([Crimi S, 2019](#)). Den mest alvorlige komplikasjon er herpes simpleks hjernebetennelse (encefalitt) som kan oppstå ved et svekket immunsystem og er livstruende.

- **Herpes Zoster** ("helvetesild). En av fire personer vil få herpes zoster i løpet av livet. Pasienter under immunosuppressiv behandling er spesielt utsatt. Shingrix er relativt ny [vaksine](#) på det norske markedet. Vennligst se også eget avsnitt nederst på denne siden.
- **HIV (human immunodeficiency virus)** er en type retrovirus som medfører en svekkelse av immunsystemet, slik at risiko for [opportunistiske infeksjoner](#) øker. HIV-viruset er også årsaken til acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Risikoen for opportunistiske infeksjoner er spesielt stor dersom immundempende medikamenter brukes.
- **Histoplasmose (11,3%)**: Soppinfeksjon som er lite aktuell i Europa. Ses i USA, særlig i Ohio og Mississippi River Valleys og medfører pneumoni med noduli og artritt. Ved et svekket immunsystem som under immundempende, anti-revmatisk behandling, etter organtransplantasjon eller ved HIV infeksjon, er man mer mottakelig for histoplasmose infeksjon ([Olson TC, 2011](#)).
- **JC-virus (JCV) og PML infeksjon (progressiv multifokal leukoencefalopati)**. JC (John Cunningham) -virus (JC-virus, JCV) er et polyoma-virus, beslektet med BK virus som kan forårsake progressive multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en demyeliniserende sykdom som kan ligne multipel sklerose (MS). Den rammer hovedsakelig personer med et svakt immunsystem, for eksempel under anti-revmatisk behandling med rituksimab ([Alstadhaug KB, 2017](#), [Molloy ES, 2017](#), [Maas RPPVM, 2016](#)).
- **Kryptokokk infeksjon (3,8%)**: Mykose (Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii). Den initiale infeksjonen i lungene gir vanligvis ingen symptomer. Hjernehinnebetennelse (meningitt). Diffuse symptomer gjør at det ofte går fra uker til måneder før diagnosen stilles ([Fang W, 2019](#); [Williamson PR, 2017](#); [Brandshaw MJ, 2017](#); [Sivertsen EA, 2004](#)).
- **Legionellose (5%)**; Legionella-bakterier som forårsaker legionær sykdom eller Pontiac feber. Feber, frost-anfall (feberfrysninger). Muskelsmerter, hodepine, utmattelse. Thoraks-smerter, hoste (tørhoste eller med litt ekspektorat). Magesmerter og diare. [Nyrebetennelse \(glomerulonefritt\)](#), DIC (blødninger), [Rabdomyolyse](#). Mental forvirring/nevropati. Inkubasjonstiden er 10-20 dager ([Simonsen S, 2015](#)).
- **Listeriose (5%)**: Bakterie-infeksjon (listeria monocytogenes) som oppstår etter inntak av infiserte matvarer. Infeksjon under svangerskap kan medføre infeksjon hos den nyfødte eller dødfødsel. Feber. Diare og oppkast. Vertigo. Artralgi og myalgi. Meningitt, encefalitt.
- **MRSA** er infeksjon med Methicillin resistente staphylokokkus aureus som er en bakterie. Problemet er at behandling med antibiotika ikke virker. Pasienter med svekket immunsystem som har vært på sykehus i utlandet (der MRSA er et vanligere problem enn i Norge) er mest utsatt. En studie (fra Tyskland) viste imidlertid at personer med revmatiske sykdommer generelt ikke har oftere MRSA bakterier enn andre ([Krämer J, 2018](#)). Ved mistanke om smitte må spesielle prosedyrer bli fulgt ([Hidron IA, 2010](#), [Krämer J, 2018](#))

- **Mykobakterier, ikke-tuberkuløse (11,3%):** Mycobacterium avium complex (MAC) er vanligste organ. Lunger. Ledd. De er den vanligste ikke-tuberkuløse infeksjonen med mykobakterier som angriper lunger. MAC består av flere typer mykobakterier. Smitter ofte fra bakterier i urent vann eller vanndamp. Smitte fra akvarier (både ferskvann- og saltvann) forekommer (akvarie-[granulom](#)). Fra en smittes tar det 2-3 uker før eventuell infeksjon bryter ut (latenstid). Ikke smittsomt mellom mennesker ([Tveiten H, 2018](#); [Diel R, 2018](#) (MAC og lungebetennelse); [Bi S, 2015](#) (Osteomyelitt); [Henkle E, 2015](#); [Tverer I, 2019](#) (akvariegranulom)).
- **Mykoplasma** er en infeksjon med bakterien “Mycoplasma pneumonia”, oftest hos barn og unge voksne. Dette er ikke en klassisk ”opportunistisk infeksjon”, men ved et svekket immunsystem som under immundempende, anti-revmatisk behandling, etter organtransplantasjon eller ved HIV infeksjon, kan mykoplasma infeksjon bli alvorlig. Infeksjonen medfører hals- og lungebetennelse, men kan en sjelden gang spre seg til flere indre organer hos utsatte personer ([Parrot GL, 2016](#), [Tanaka H, 2016](#), [Miyashita N, 2009](#)).
- **Mykose, endemisk (1,3 %):** Hud og slimhinner. Coccidioido-mykose (1,3%): Lite aktuell i Europa. Ses i Sørvestlige USA. Forårsaker “San Joaquin Valley fever” med feber, hoste, pleuritt, erythema nodosum, meningitt.
- **Nocardiose/actinomycose (12,15%):** Gram-positive bakterier. Pneumoni; langsam progredierende. Encefalitt. Det finnes mange beslektede nocardia-bakterier. Infeksjonen angriper lunger, men også andre organer, deriblant hjernen. Kan ligne mange andre typer infeksjon, inklusiv tuberkulose og atypiske mykobakterier. Infeksjonen kan medføre svulst-lignende forandringer i muskler og skjelett, ellers ikke revmatiske symptomer. Tilstanden bør vurderes ved abscesser og subakutt infeksjon blant immunsupprimerte ([Predersen HB, 2021](#); [Li S, 2015](#); [Yamagata M, 2013](#); [Shariff M, 2016](#) (lunger)).
- **Parvovirus B19** forårsaker ikke en klassisk ”opportunistisk infeksjon”, men er viktig å vurdere blant personer som får immunsuppresjon. Parvovirus B19 forårsaker utslett (erythema infectiosum), den såkalte 5. barnesykdommen blant små barn. Revmatologisk kan infeksjon medføre betydelig artralgi. Symptomer: ved debut (første uke) merkes influensalignende symptomer, feber, tetthet, hodepine, muskelsmerter (myalgi), forkjølelse, kløe. Blodprøver: anemi, leukopeni, trombocytopeni. Påfølgende uke: Utslett (rubella-lignende, mindre typisk hos voksne enn hos barn (erythema infectiosum), artralgi. Blant barn med Erythema infectiosum får ca. 10% leddsmertener som også kan være eneste symptom på infeksjonen. Voksne kan få en revmatoid artritt-lignende utbredelse med smerter og hevelser i mange ledd, inklusive fingerledd. Leddsmerterene går tilbake av seg selv i løpet av tre uker, sjeldnere etter noen måneder ([Soludo-Juresa D, 2015](#), [Heegaard ED, 2002](#), [Naides SJ, 1998](#).)
- **Pneumocystis (PCP) (20%):** Soppinfeksjon. Angriper særlig lungenes basale deler. Friske personer kan være bærere av pneumocystis uten å ha symptomer (eller trenge behandling). Debut etter behandling med Prednisolon mer enn 15-20mg/d, rituksimab (Rixathon, MabThera) eller Sendoxan. Symptomer omfatter nattesvette, vekttap, tørrhoste, dyspne. Forebygging/profylakse, hvorav: Bactrim / Trimetoprim Sulfa (cotromoxasol) (enten 2 tabletter tre dager i uken eller 1 tablett daglig) er mest brukt, OBS! Interaksjon med metotreksat. Ved sulfa-allergi er Dapsone 50mg x 1 et alternativ (utenfor godkjent indikasjon) ([McKinnel JA, 2012](#); [Mecoli CA, 2017](#)).
- **Pseudomonas** er en bakterie (P. aeruginosa) som kan forårsake [opportunistisk infeksjon](#) i bronkier/

lunger, urinveier, sår, øyne eller medføre blodforgiftning (sepsis). Også oppløsninger for kontaktlinser kan være forurenset med pseudomonas. Enkelte pseudomonas er resistente (motstandsdyktige) mot de fleste antibiotika. Infeksjonen medfører ikke revmatiske symptomer, men ved et svekket immunsystem som under immundempende, anti-revmatisk behandling, etter organtransplantasjon eller ved HIV infeksjon, kan infeksjonen bli alvorlig ([Wakabayashi A, 2018](#)).

- **Q-feber.** Bakterie-infeksjon forårsaket av *Coxiella burnetii* som angriper både dyr og mennesker. Q-feber er svært sjelden i Norge. Tilfeller har forekommet etter smitte i utlandet. Sykdommen forekommer på alle kontinenter med utbrudd i flere europeisk land, inklusiv Frankrike og Nederland. Husdyr som storfe, sau, geit, hund og katt kan være bærere av bakterien og smitte mennesker. En sjelden gang kan smitte overføres via flåttbitt. Inkubasjonstiden er 9-40 dager. Infeksjonen kan en sjelden gang medføre aneurisme på aorta. Dette kan forveksles med revmatisk/inflammatorisk aorta aneurisme. Revmatiske symptomer kan være myalgi ([Bråten LC, 2016](#), [Leknesund SH, 2019](#)).
- **Salmonellose (10%):** Salmonella-bakterier. Abdominale kramper. Feber. Diare.
- **Toksoplasmose (1,3%)** er en parasitt-sykdom forårsaket av *Toxoplasma gondii*. Influensa-lignende symptomer og hevelse i lymfeknuter. Infeksjon under svangerskap kan medføre fosterskade. Ved svekket immunsystem som kan forekomme under behandling med immundempende medikamenter mot revmatisk sykdom, kan toksoplasmose i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige komplikasjoner. Smitte: Infeksjon via katter, rått kjøtt (særlig lam). Avføring (fekal) smitte via urene hender. Symptomer: Akutt stadium, influensa-lignende, hovne lymfeknuter, myalgi som varer over måneder. Encefalitt. Øyesykdom (nekrotiserende *chorio-retinit*) ([Halonen SK, 2014](#)).
- **Trikinose** er en sjelden parasittsykdom (flere typer trikiner) som oppstår når infisert svinekjøtt spises uten å ha vært gjennomkokt eller gjennomstekt. Utbredelse: Tilfeller er rapportert i en rekke land, inklusiv USA, Kina, Argentina og Russland. Symptomene følger sykdommens to typiske faser. I første fase i en ukes tid fra infeksjonstidspunkt merkes kvalme, diare og magesyreoppstøt. I neste fase angripes muskler som er smertefulle og svake, hevelser særlig rundt øyne og feber er også typisk. Små blødninger i negler forårsakes av betennelse i små blodårer (vaskulitt). Diagnosen mistenkes når minst tre av følgende seks tegn foreligger: feber, muskelsmerte, mage-tarm-plager, hevelse i ansiktet, eosinofili i blodprøve, blødninger ved og i øyne (subkonjunktivalt, subungualt og retinalt). Blodprøve viser også utslag ved spesielle tester mot trikiner (ELISA antigen-tester) ([Kosmidou M, 2021](#))
- **Tuberkulose (12,5%).** Mycobacterium tuberculosis. Oftest lunger.
- **Ureaplasma urealyticum.** Bakterien forekommer i urinveier og genitalia og kan i sjeldne tilfeller forårsake artritt. Spesielt er personer med nedsatt immunsystem utsatt. Et norsk beskrivelse av et tilfelle (referanse: [Kvalvik SA, 2020](#)).
- **Vancomycin resistente enterokokker (VRE)** forårsaker normalt ikke sykdom. Etter bruk av antibiotika særlig cefalosporiner mot infeksjoner, kan enterokokker bli resistente, slik at behandlingen ikke virker lenger. Vancomycin er et effektivt antibiotikum mot mange livstruende infeksjoner, men enkelte enterokokker er blitt resistente. Vankomycin-resistente enterokokker kalles VRE. Personer med svekket immunsystem, slik som under immundempende antirevmatiske legemidler kan bli alvorlig syke av VRE. Mer informasjon ved [Folkehelseinstituttet](#). Litteratur: [Folkehelseinstituttet \(2023\)](#).

Forebyggende tiltak mot opportunistiske infeksjoner. Før oppstart av immundempende behandling som MabThera / Rixathon (rituksimab), RoActemra (tocilizumab) og en del andre biologiske medikamenter er det vanlig å utelukke tegn til infeksjoner med blodprøver: Hepatitt B og Hepatitt C, HIV (AIDS-virus), tuberkulose (Tbc) (aktiv eller latent) i blodprøve ([Interferon Gamma Release Assay, IGRA-test](#)). Vaksinerings mot pneumokokk-infeksjon (vaksine mot lungebetennelse) og influensa er ofte et godt forebyggende tiltak. Profylaktisk antibiotika mot pneumocystis med Bactrim eller Dapson (ved sulfa-allergi) dersom pasienten får tung immunsuppresjon (rituksimab, cyklofosamid, prednisolon mer enn 30mg/dag over flere uker eller kombinasjonsbehandlinger)

Behandling. Antibiotika er essensielt. Valget er avhengig av mistenkt eller påvist mikrobe. Ved kjent kolonisering med en problemmikrober som MRSA, VRE, ESBL bør empirisk behandling dekke for disse mikrobenes. Det anbefales å rådføre seg med infeksjonsmedisiner, samt følge lokale prosedyrer ved eget sykehus.

Blant antibiotika som brukes er ulike kombinasjoner av ampicillin og gentamicin, penicillin og gentamicin, piperacillin/tazobactam. Meropenem med vancomycin. Også linezolid, 3. generasjons cefalosporin (for eksempel cefotaksim), amoksisillin/klavulansyre og ciprofloksacin. Trimetoprim-sulfa iv, metronidazol po/iv. Soppbehandling. For spesifikke valg og dosering anbefales annen litteratur.

Litteratur: [Winthrop KL, 2015](#)

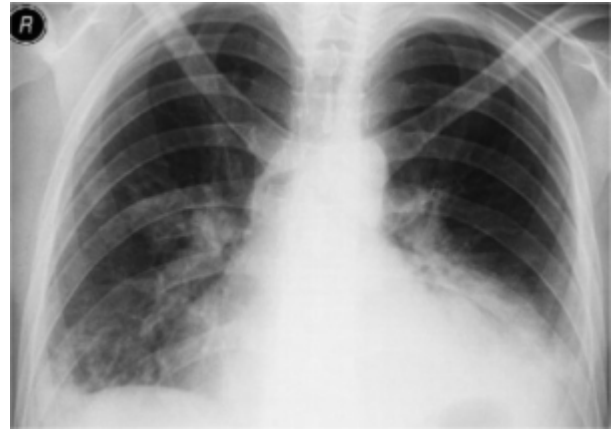
Pneumoni

[Læringsmål REV 170.](#) Revmatologen skal selvstendig kunne ta opp anamnese med hensyn til sannsynlige mikrober som årsak til pneumoni, særlig etter utenlandsopphold. Selvstendig kunne vurdere forventet følsomhet for antibiotika og iverksette behandling.

[Læringsmål REV 172.](#) Revmatologen skal ha kunnskap om smitteverntiltak ved særlig smittsomme lungeinfeksjoner.

ICD-10: J18.9 (uspesifisert)

Definisjon. Pneumoni er inflammasjon i en eller begge lunger, vanligvis forårsaket av infeksjoner med bakterier, virus, sopp eller parasitter. Bakteriell pneumoni er vanligst. En kan klassifisere pneumonier i befolknings basert sykdom, sykehus-infeksjon, helsevesen-assosiert og ventilator assosiert sykdom, avhengig av infeksjonsveien. Bakteriell pneumoni deles inn etter etiologi i typisk og atypisk pneumoni. Begge typer har økt forekomst blant immunsupprimerte pasienter. Typisk pneumoni kan i motsetning til atypisk sykdom dyrkes på standard media eller ses ved Gram farging og er oftest forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Gruppe A streptokokker, *Moraxella catarrhalis*, anaerobe og aerobiske gram-negative bakterier. Atypisk pneumoni kan skyldes *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* og *Chlamydia psittaci*.



Streptokokk-pneumoni som initial manifestasjon av [systemisk lupus \(SLE\)](#) hos en 23 år gammel kvinne. [Erdem I, 2016. International Journal of General Medicine. CC BY-NC 3.0 DEED](#)

Anamnese. En bør ved atypisk pneumoni kartlegge om pasienten har vært eksponert for potensiell smitte som utenlandsopphold, kontaminert damp med legionella, menneskemengder (*S.pneumonia*, *mycobacteria*, *mykoplasma*, *klamydia*), husdyr eller fugler (*coxiella burnetii*, *chlamydia psittaci*). Risiko for aspirasjon vurderes (svelgevansker ved [myositt](#), [myopati](#), nevrologisk sykdom, [kramper](#), stoffmisbrukere, alkoholisme eller refluks).

Symptomer på pneumoni omfatter [feber](#) med tachykardi, frostrier og svettetokter. Hosten kan være tørr eller med ekspektat, noen ganger blodtilblandet. Pleura kan være involvert i form av [pleuritt](#) med respirasjonsavhengige brystmerter. [Dyspne](#) ved lav belastning, [fatigue](#), [hodepine](#), [myalgi](#) og [artralgi](#) ses også. Atypiske pneumonier har oftere ekstrapulmonale symptomer som påvirket mental funksjon og [gastrointestinale symptomer](#) ved legionella-pneumoni/legionellose.

Klinisk undersøkelse kan avdekke forhøyet [kroppstemperatur](#) over 38 grader eller i sjeldne tilfeller for lav temperatur. Økt respirasjonsfrekvens (mer enn 18 pr minutt), tachykardi (>100) sjeldnere bradykardi (<60/min) ved legionella. Perkusjon kan vise demping over lungene. Auskultatorisk høres ofte krepitasjoner og bronkial respirasjon og i blant pleural gnidingslyd.

Laboratorieprøver omfatter Hgb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, kreatinin, elektrolytter, ALAT, CRP og blodkulturer. Arteriell blodgass gir informasjon om hypoksemi og respiratorisk acidose.

Urinen kan undersøkes for antigen eller PCR for spesielle agens.

Pulsoksymetri med pO₂ <92% indikerer alvorlig hypoksemi.

Bilediagnostikk. Røntgen thoraks er standard. CT av lunger kan gi supplerende informasjon og er særlig aktuelt ved atypisk pneumoni.

Bronchioalveolær lavage (BAL) gjøres når analyse av bronkialsekret er viktig for behandlingen, for eksempel ved opportunistiske infeksjoner (pneumocystis).

Behandling med empirisk antibiotika skal begynne så raskt som mulig. Det er også viktig raskt å avklare om pasienten skal innlegges sykehus. Komorbiditet som [kardiovaskulær sykdom](#), høy CRP, lav pO₂ og utbredte radiologiske forandringer kan tilsi sykehusinnleggelse ([Sattar SBA, 2023](#)).

Protese-infeksjoner

Læringsmål REV 182. Revmatologen skal ha kjennskap til symptomer og tegn som indikerer infeksjon i protese, graft eller annet fremmedlegeme. Ha kjennskap til prinsipper for dannelse, forebygging og behandling av biofilm.

- [Vennligst se eget kapittel om infeksjoner i proteser og graft](#)
-

Sepsis

Læringsmål REV 169, Revmatologen skal selvstendig kunne bruke de rådende skåringskriteriene om faresignaler ved truende septisk sjokk. Selvstendig kunne finne sannsynlig fokus for sepsis og initiere adekvate videre undersøkelser. Selvstendig kunne iverksette initial antibiotikabehandling og støttebehandling ved sepsis.

ICD-10: [A41.9 \(uspesifisert\)](#)

Definisjon. Sepsis er en livstruende tilstand der infeksjon truer multiple organfunksjoner. Fortsatt er sepsis den vanligste dødsårsaken i en generell intensivavdeling.

Årsaker er septisk sjokk med hypovolemi, [myokardskade](#) og perfusjons-skader via vaso-regulerende mekanismer og mikrovaskulære tromboser som medfører iskemi i multiple organer. Disponerende faktorer er utbredelse av infeksjonen, virulens og pasientens miljø, genetikk, komorbiditet og medikasjon.

Symptomer og funn omfatter systemic inflammatory response syndrome (SIRS) som består av minst to av følgende: Temperatur >38 grader eller <36 grader. Hjertefrekvens >90/min. Tachype >20/min eller PaCO₂<32 mmHg. Leukocytter >12.000 mm³ eller < 4000 mm³. Også [NEWS](#) kan anvendes i overvåkningen.

Klinisk kan sepsis medføre akutt respiratorisk distress syndrome (ARDS), kardiovaskulært septisk sjokk, akutt [nyreskade](#), septisk [encefalopati](#), critical illness anemi, [myopati](#) og [nevropati](#). Septisk sjokk innebærer hypotensjon til tross for adekvat væskesubstitusjon.

Laboratorieprøver kan omfatte Hgb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, laktat, INR, kreatinin, ALAT, CRP, procalcitonin, lipase, TSH, f-T₄, venøs blodgass, blodkulturer (minst to helst før antibiotika), fibrinogen, D-dimer. Viruspanel. Urin stiks og til mikrobiologisk diagnostikk.

Bilddiagnostikk. Røntgen thoraks (ev. CT), vurder også CT caput, abdomen og bekken, MR cervikal-thoracal- og lumbalcolumna (epidural abscess).

Behandling skal ivaretagelse av organfunksjoner. [Antibiotikabehandlingen bør følge nasjonale retningslinjer](#), med mindre det finnes lokale retningslinjer eller klare grunner til å avvike fra disse (bør journalføres). Empirisk antibiotikabehandling skal smales inn så snart mikrobiologiske funn eller pasienten tilstand tillater dette ([Bullock B, 2023](#)).

Sårinfeksjoner

ICD-10: [L08.9](#)

Definisjon. De vanligste bakterier er stafylokokker eller hemolytiske streptokokker. In noen tilfeller utvikles erysipelas (se nedenfor) eller systemisk infeksjon, inklusiv sepsis (se overfor). Pasienter med diabetes eller svekket immunsystem er mest utsatt for komplikasjoner.

Symptomer på infeksjon er smerter, erythem og sekresjon fra såret.

Undersøkelser omfatter anamnese på utløsende årsak og disponerende faktorer. Bakterie-undersøkelse (dyrkning) anbefales før ev. antibiotika.

Behandling omfatter rengjøring av sår, punksjon av abscesser. medikamentelt kan en sårsalve være effektiv.

Ved kraftig infeksjon kan systemisk antibiotika være aktuelt. Ved ukomplisert infeksjon utenfor sykehus kan penicillin være et godt valg, et makrolid (erytromycin) ved penicillin-allergi. Mot stafylococcus aureus kan cloxacillin brukes (OBS! interaksjoner med metotreksat, warfarin med flere).

Urinveisinfeksjoner

[Læringsmål REV 173](#). Revmatologen skal selvstendig kunne vurdere klinisk mistanke om UVI og rekvirere relevante videre prøver og undersøkelser. Selvstendig kunne gjenkjenne tegn/prøveresultater som tilsier rask handling, samt iverksette behandling.

ICD-10: [N39.0 \(uspesifisert lokalisasjon\)](#)

En ukomplisert urinveisinfeksjon skyldes bakterier i urinblæren (cystitt) og tilgrensende strukturer i nedre urinveier. Blant kvinner får ca. 40% urinveisinfeksjon minst en gang i livet, noe er en av de vanligste former for infeksjon. Bakteriuri uten symptomer regnes vanligvis ikke som en urinveisinfeksjon. Urinveisinfeksjon blant pasienter med svekket [immunsystem](#), [diabetes](#) eller [svangerskap](#) og urinveisinfeksjon blant menn oppfattes som komplisert og krever spesiell oppmerksomhet fordi risiko for infeksjon også til øvre urinveier er økt. [Reaktiv artritt](#) kan utløses etter urinveisinfeksjon, særlig relatert til klamydiainfeksjon.

[Sykdomsårsaker](#) er bakterier, hvorav E. coli er vanligst. Andre bakterielle årsaker er proteus, klebsiella og enterokokker.

[Symptomer](#) på nedre urinveisinfeksjon er vannlatingstrang, økt vannlatingsfrekvens, suprapubisk ubehag og dysuri. Ved spredning til øvre urinveier med pyelonefritt ses [feber](#) og smerter i nyrelosjer. Destruksjon av [nyrevev /nefroner](#) kan medføre [hypertoni](#).

[Blodprøver](#) er aktuelle ved komplisert urinveisinfeksjon. Disse kan omfatte celletellinger (Hb, hvite med differensieltellinger, trombocytter), nyrefunksjonsprøver (kreatinin, eGFR) og inflammasjonsparametere (CRP). Blodkulturer.

[Urin](#)-undersøkelser med stiks (nitritt, ev også leukocytter og erytrocytter). Ved mistanke om komplisert urinveisinfeksjon er også bakteriekulturer å anbefale.

[Bilediagnostikk](#) i form av ultralyd og/eller CT av urinveier kan være aktuelt ved komplisert urinveisinfeksjon.

[Behandling](#). Ukomplisert urinveisinfeksjon kan gå over uten behandling, men mange pasienter må behan-

dles for å lindre symptomer og hindre at infeksjonen spres til nyrer / øvre urinveier). Antibiotika gis etter lokale anbefalinger. Mye brukt er trimetoprim sulfa, cefalosporin, nitrofurantoin over 1-6 dager er aktuelt. Asymptomatisk bakteriuri er aktuelt å behandle i svangerskap, blant immunsupprimerte og etter nylig urol-ogisk-kirurgisk inngrep ([Bono MJ, 2023](#)). Ved komplisert urinveisinfeksjon kan være alvorlig og inkluderer livstruen de sepsis. Bredspektret antibiotika (før resistens-bestemmelse av initial urin-prøve) intravenøst på sykehus kan være nødvendig ([Sabih A, 2023](#)).

Urinveiskateter

[Læringsmål REV 174](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjoner og kontraindikasjoner ved bruk av blærekateter og pyelostomi-kateter.

Blærekateter er et tynt, rørformet instrument som føres inn i blæren gjennom urinrøret for å tømme blæren for urin. Pyelostomikateter er et kateter som settes inn i nyrebekkenet gjennom huden for å drenere urin fra nyren. Suprapubisk kateter kan legges via et kirurgisk snitt dersom det ikke er mulig å føre kateter til blæren via urinrøret, for eksempel ved tumor.

Indikasjoner for bruk av blærekateter: Urinretensjon, akutt nyresvikt, kirurgi (for å tømme blæren under operasjoner), urininkontinens.

Kontraindikasjoner for bruk av blærekateter: Urinveisinfeksjon (UVI), traume i urinrøret, prostatisme (en forstørret prostata kan gjøre det vanskelig eller umulig å føre inn et kateter).

Indikasjoner for bruk av pyelostomikateter: Obstruksjon av urinlederen, hydronefrose, nyrestein.

Kontraindikasjoner for bruk av pyelostomikateter: akutt nyresvikt (Pyelostomi kan forverre nyresvikten), urinveisinfeksjon (UVI), koagulasjonsforstyrrelser.

- Etter pyelostomi-kateter er lagt inn observeres pasienten for å utelukke blødning, infeksjon eller tett kateter. Forebygging av kateterrelatert urinveisinfeksjoner er beskrevet av [Folkehelseinstituttets veileder](#), 2016.

VRE (vancomycin resistente enterokokker); Vennligst se avsnittet om [Multiresistente mikrober](#) ovenfor i dette kapitlet.

Zoster, herpes zoster

Definisjon. Herpes zoster er en virussykdom som forårsakes av varicella-zoster viruset, det samme viruset som forårsaker vannkopper. Etter å ha hatt vannkopper, forblir viruset latent i nervene. Hos noen personer kan viruset reaktivere senere i livet og forårsake helvetesild. Immundempende behandling mot revmatiske sykdommer øker risikoen for sykdommen.



Forekomst. En av fire personer vil utvikle herpes zoster (helvetesild) i løpet av livet. Risikoen stiger tydelig fra 50 års alder og ved svekket immunsystem, slik som ved bruk av immundempende medikamenter.

Zoster på kinn lepper og hake. Venstresidig lokalisering. [Mansour N, Kaliaperumal C, Choudhari KA – Journal of medical case reports \(2009\). CC BY 3.0](#)

Symptomer. Utenom smertefullt eksem (ensidig) og lett feber kan infeksjonen medføre meningoencefalitt, sekundære stafylokokk- eller streptokokkinfeksjoner. Andre komplikasjoner omfatter zoster arteritt (vaskulitt) og slag, særlig relatert til zoster ophtalmicus ([Bjark P, 2017](#)). Postherpetisk nevrergi med intense, kroniske smerter forekommer hos 10-20% og kan vare i måneder-år.

Den nyere [vaksinen](#) Shingrix som erstatter den eldre (levende) Zovirax vaksinen og er anbefalt frfå 50-års alder. Immunsupprimerte pasienter er særlig utsatt for zoster og komplikasjoner og dermed også aktuelle for profylakse med vaksine ([Winthrop KL, 2022](#)).

Litteratur

- [EULAR 2022 \(Fraguolis GR, 2022\)](#); screening for opportunistiske infeksjoner)
- [Norsk legemiddelhåndbok](#) (behandling av infeksjoner)
- [Winthrop KL, 2015 \(behandling\)](#)
- [Chung-Yuan Hsu, 2019](#) (risiko ved ulike revmatiske sykdommer)
- [Di Franco M, 2017](#) (lungeinfeksjoner)

170.

KALSINOSE, CALCINOSE, SUBKUTAN KALK (REV 080)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på kalsinose

Kalsinose palperes subkutant med hard konsistens eller som tannpasta.

Ofte assosiert med systemisk sklerose (begrenset form/CREST) eller dermatomyositt (oftest juvenil form: JDM).

Behandling har ofte begrenset effekt.

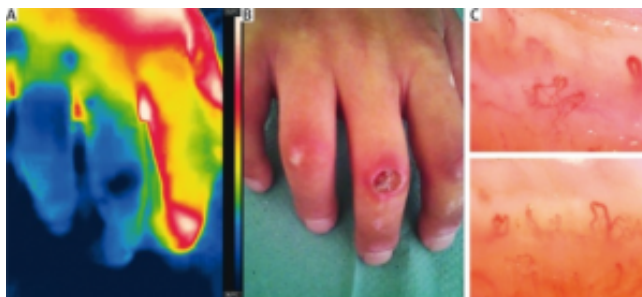
[Læringsmål REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

ICD-10: [L94.2](#)

Definisjon

Kalsinose i huden kjennetegnes ved avleiringer av kalsiumsalter i huden.

Disse avleiringene kan deles inn i fem hovedgrupper ([Le C, 2021](#)):



Systemisk sklerose med Raynauds fenomen, kalsinose (over PIP 4) og patologisk kapillaroskopi. Illustrasjon: [Marek Chojnowski, Reumatologia. 2017. CC-BY-NC-SA 4.0.](#)

1. **Dystrofisk kalsinose** er den vanligste formen, ofte assosiert med autoimmune revmatiske sykdommer som [systemisk sklerose/CREST](#) (25%), [dermatomyositt](#) (20%) og [Juvenil dermatomyositt](#) (44-70%). Sjeldnere kan det ses ved [MCTD](#), [lupus \(SLE\)](#) og lupus-[pannikulitt](#), andre autoimmune sykdommer, [Ehlers-Danlos syndrom](#), traumer, infeksjoner og pankreas [pannikulitt](#). [Poikilodermi](#), en sjelden, genetisk med inflammatorisk eksem fra barnealder med non-syklisk neutropeni, luftveissymptomer, negledystrofi, hyperkeratose, kortvoksthet kan også ledsages av kalsinose ([Wang L, 2017](#)).
2. **Kalsifylaksi**: En alvorlig tilstand av uklar årsak, karakterisert av vaskulær kalk og nekroser i huden. Kronisk nyresvikt og dialyse er risikofaktorer. Tilstanden kan være begrenset (ett ledd eller én ekstremitet) eller diffus (spredte subkutane og fibrøse strukturer i muskler og sener) ([Jimenes-Gallo D, 2015](#)).
3. **Idiopatisk kalsinose** har ukjent årsak, ingen tidlige skader eller aktuell sykdom. Laboratorieprøver viser normal kalsium og fosfat. Det finnes tre typer idiopatisk kalsinose:
 - Familiær tumor kalsinose: friske, unge pasienter med økt fosforopptak i proksimale nyretubuli. Kalkinnlagring rundt store ledd, subkutant og intramuskulært.
 - Subepidermale kalsifiserte noduli ([Winder nodulære kalsinose](#)) debuterer hos barn, noen ganger fra fødsel av. Lokalisasjon er på hodet og ekstremiteter som begrensede, harde, hvit-gule papler.
 - Scrotal kalsinose har kalkknuter eller større ansamlinger på scrotum. Årsaken er omdiskutert, men kan være kalsifiserte noduli eller epidermale cyster. Pasientene har vanligvis ingen symptomer, men kløe og uttømming av små mengder kalk kan forekomme.
4. **Iatrogene årsaker** er kalsium- eller fosfatholdige infusjoner, venepunktioner. Tumorlysesyndrom og calcinosis cutis etter organtransplantasjon tilhører også denne kategorien
5. **Metastatisk kalsinose**. Den vanligste årsaken er kronisk nyresvikt. Metabols kalsinose kan også ses ved hyperparathyreoidisme, hypervitaminose-D, [sarkoidose](#), melk-alkalisyndrom (eksessive inntak av føde eller antacida som inneholder kalsium) og kreft. En finner forhøyede nivåer av kalsium og fosfor/fosfat i serum. Utfelling i vev skjer når nivået blir for høyt.

Patogenese

Normalt finnes kalsium og fosfat i blodet. Ved dystrofisk kalsinose binder fosfatbindende proteiner fosfat, noe som fører til kalkavleiringer. Vevsskade kan sekundært lede til kronisk inflammasjon og vaskulær hypoksi (nedsatt oksygentilførsel). Høyt mitokondrielt kalsium og fosfat frigjøres, noe som fører til krys-talldannelse og ytterligere cellenekroser. Immunologisk bidrar tumornekrosefaktor (TNF), IL-6 og IL-1B til dannelse av kalsiumsalter, som kjemisk består av hydroksoapatitt og amorft kalsiumfosfat.

Symptomer

Lesjonene kan utvikle seg gradvis og være asymptomatiske eller generaliserte og mer alvorlige. Knutene kan variere i form og størrelse og kan medføre redusert fysisk funksjon. Perforasjon av huden kan være spontan, selvpåført eller iatrogen og medfører risiko for infeksjon. Lesjonenes utbredelse og lokalisering kan indikere noe om bakenforliggende sykdom:

- [Systemisk sklerose](#): Hud i underarmer, albuer, fingre og knær angripes.
- [Dermatomyositt \(oftest barn\)](#): Kalsinose ved albuer og knær og i områder som har vært inflammatorisk angrepet av grunnsykdommen.
- [Lupus \(SLE\)](#): Kalkinnlagring i ekstremiteter, glutealt, under lupus-lesjoner og periartikulært.
- Metastatisk kalsifisering; Periartikulær kalk.
- Idiopatisk kalsifisering: Subepidermale kalkknuter i ansiktet hos barn.
- Iatrogen kalsinose: Kalk på steder med tidligere venepunksjoner.

Utredning

Laboratorium. Celletellinger (Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter), lever-, nyre-, thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter med ioniser kalsium og fosfat, PTH (parathyroidea-hormon), vitamin D, kalsium, fosfat, albumin/protein, CK, LD og ACE (sarkoidose). Urin stiks. Immunologiske prøver kan omfatte [ANA og a-DNA og ved positiv ANA gjøres ENA og subgrupper](#) inklusiv myositt spesifikke antistoff. Ved melk-alkali syndrom bestemmes bikarbonat og arteriell PH.

Bilddiagnostikk. Konvensjonell røntgen vil vise utbredelsen av kalsinose. Også CT og ultralyd-undersøkelser kan være nyttige. Kalsinose blir ikke særlig godt fremstilt på MR ([Reiter N, 2016](#)).

Differensialdiagnose

- Kutan mycetom (bacterium actinomycetoma eller sopp (eumycetoma))
- Genitale vorter: human papillomavirus (HPV)
- Milia (keratin-fylte små punktformede cyster på øyelokk eller i munn)
- Molluscum contagiosum (molluscum contagiosum virus, MCV).
- Osteoma cutis etter skader. Nydannelse av benstruktur i huden.
- Xanthomer (kolesterolholdige knuter, ofte hyperkolesterolemi)

Behandling

Effektiv behandling av kalsinose er utfordrende. En rekke non-farmakologiske og medikamentelle tiltak brukes, men effektene er ikke godt dokumentert. Valg av behandling er avhengig avhengig av den bakenforliggende årsaken.

- **Forebyggende tiltak:** Normalisering av fosfat, kalsium, parathyroid hormon og albuminnivåer. Skadeforebygging, røykestopp og reduksjon av kuldeeksponering kan være nyttig.
- **Ikke-medikamentell behandling:** Sjokkbølgebehandling, hyperbar oksygenbehandling, karbon-dioksydlaserbehandling eller kirurgisk fjerning. Residiv er imidlertid hyppig, selv om alt er blitt fjernet.
- **Medikamentell behandling:**
 - Kalsiumantagonisten diltiazem (2 mg/kg/d til 4 mg/kg/d) kan bedre perifer blodsirkulasjon.
 - Bisfosfonater (hemmer utskillelse av proinflammatoriske cytokiner i tillegg til å redusere kalsium omsetning og resorpsjon).
 - Natrium thiosulfat er brukt fordi substansen øker løseligheten av kalsium. Lokalbehandling med Natrium thiosulfat tilsatt sinkoksid er rapportert med effekt ved ulcerøs dystrofisk kalkinnlagring og i ett tilfelle av lupus-pannikulitt. Intravenøs natrium thiosulfat er forbundet med flere bivirkninger.
 - Små lesjoner kan respondere på warfarin (Marevan), ceftriaxon (cefalosporin-antibiotikum), iv immunglobuliner ([Le C, 2023](#))

Litteratur

[Le C, 2023](#)

[Jimenes-gallo D, 2015](#)

171.

KAPILLÆRT LEKKASJE SYNDROM, CAPILLARY LEAK SYNDROME (CLS)(REV 023)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

Definisjon

Kapillær lekkasje syndrom (CLS) er en sjelden tilstand der væske lekker ut fra de små blodårene (kapillærene) og ut i vevet. Dette fører til hevelser, lavt blodtrykk og potensielt alvorlige symptomer. Sykdommen kjennetegnes av episoder med alvorlige hevelser med væskeansamling, spesielt rundt muskler i armer og ben. Symptomer fra [lunger](#), [perikard](#) (perikardvæske), [nyrer](#) og [nervesystem](#) kan også forekomme. Årsaken er økt permeabilitet i kapillærveggene, og symptomene utvikler seg ofte i løpet av 1-3 dager ([Saravi B, 2023](#)).

CLS er sjeldent og forekommer som en egen sykdom (primært kapillær lekkasje syndrom eller Clarksons sykdom) eller relatert (sekundært) til andre tilstander, inklusive sepsis og [systemiske bindevevssykdommer](#) ([Siddall E, 2017](#)).

Sykdomstyper og årsaker

Tilstanden kan oppstå som en primær sykdom (idiopatisk eller Clarksons sykdom) eller sekundært til andre tilstander, som sepsis og [systemiske bindevevssykdommer](#) ([Siddall E, 2017](#)).

Sykdomsmekanismen involverer lekkasje av proteinrik væske (plasma) fra blodet og ut i vevet, noe som



Capillary leak syndrome etter IL-11 behandling for primært levercarcinom med trombocytopeni. [Kai-Feng W, Hong-Ming P, Hai-Zhou L, Li-Rong S, Xi-Yan Z – BMC cancer \(2011\). CC BY-NC 4.0 DEED](#)

forårsaker ødem. Den vanligste relaterte tilstanden er sepsis, men primær CLS kan også oppstå ved alvorlige tilfeller av systemiske bindevevssykdommer som [myositt](#) (inkludert [dermatomyositt hos barn, JDM](#)) ([Guffroy A, 2016](#)), [makrofag aktiverings syndrom \(MAS\)/HLH](#), forgiftninger, medikament-toksisitet (spesielt [biologiske legemidler](#) når de brukes i kreftterapi), kreftbehandling med benmargstransplantasjoner (“engraftment syndrome”), leukemi-behandling (“differentiation syndrome”), slangebitt og etter ovarial hyperstimulering (ovarial hyperstimuleringssyndrom).

Symptomer

Fatigue. CLS begynner ofte med [utmattelse/fatigue](#) og svimmelhet. I denne fasen er væskelekkasjen begrenset.

Ødemer. Etter hvert øker vaskulær permeabilitet på grunn av [cytokiner](#), og proteinrik væske siver ut i vev og organer. Symptomer er da raskt progredierende blodtrykksfall og tachykardi som uttrykk for hypovolemisk sjokk. Dette fører til raskt fallende blodtrykk, rask puls (takykardi) og uttalte ødemer. Symptomene kan inkludere [pleura-](#) og [perikardvæske](#), non-kardiogent lungeødem med ARDS (“acute respiratory distress syndrome”), samt intestinalt ødem. I alvorlige tilfeller kan muskelødem føre til [rabdomyolyse](#) og/eller compartment syndrom i ekstremiteter. Senere i forløpet bedres vaskulær permeabiliteten, ødemene avtar og blodtrykket stabiliseres. Imidlertid kan livstruende lungeødem oppstå i denne fasen.

Hypotensjon reduserer nyreperfusjon, og symptomer på akutt [nyresvikt](#) eller akutt tubulær nekrose kan oppstå. Cytokiner kan også ha direkte skadelige effekter på nyrene.

Undersøkelser

Diagnosen CLS stilles basert på sykehistorie, kliniske funn og laboratorieundersøkelser.

Anamnesen bør omfatte kjente autoimmune sykdommer, infeksjoner, kreft eller andre medisinske tilstander. Også eventuelle medisiner, inkludert reseptbelagte medisiner, reseptfrie medisiner og kosttilskudd, samt rusmidler.

Klinisk undersøkes for å påvise ødemer. Andre manifestasjoner er akutt nyreskade, pleura- og perikardvæske, [rabdomyolyse](#) og compartment syndrom i ekstremiteter. Etter et variabelt antall dager bedrer permeabiliteten seg spontant. I denne fasen kan imidlertid et livstruende pulmonalt ødem oppstå.

Blodprøver kan tas for å måle og albumin (hypoalbuminemi), elektrolytter, nyre-, lever- og thyreoidea funksjon, tegn på infeksjon og autoimmune sykdommer.

Urinprøver kan tas for å se etter protein i urinen/tegn på nyreskade.

Bildedagnostikk. Røntgen thoraks tas for å se etter pleuravæske. Ultralyd av hjertet er relevant for å vurdere hjertefunksjonen. CT-scan eller MR-scan kan tas for å se etter tegn på lekkasje fra kapillærer i andre deler av kroppen.

Differensialdiagnoser

CLS kan ligne på andre tilstander, og det er viktig å utelukke disse:

- [Allergisk reaksjon med angioødem og anafylaktisk sjokk](#)
- Angioødem
- [DRESS syndrom](#)
- Eosinofil myokarditt
- Hypokomplementær vaskulitt / urtikariell vaskulitt
- Lipødem (fettansamlinger)
- Lymfeødem
- [Myositt](#)
- [Nyresvikt \(Akutt\)](#)
- [RS3PE](#)
- [Sepsis](#)
- [Systemisk sklerose](#) (diffus form) i tidlig stadium

Behandling

Riktig væsketilførsel er viktig, men kan være utfordrende da både væskerestriksjon og overhydrering kan forårsake komplikasjoner. Albumininfusjoner kan være aktuelt, men effekten er ofte begrenset. Når blodtrykket er stabilisert, kan diuretika gis for å forebygge lungeødem ([Siddal E, 2017](#)).

Når CLS er forårsaket av systemiske bindevevssykdommer, [MAS/HLH](#), leukemibehandling eller andre medikamenter, har [kortikosteroider](#) vist seg effektive i tillegg til væskebehandling. Kapillær lekkasje syndrom etter benmargstransplantasjon (engraftment syndrome) responderer også vanligvis godt på behandling med steroider ([Spitzer TR, 2001](#)).

[Intravenøs immunglobulin \(IVIg\)](#) har vist effekt og anbefales tidlig i forløpet til pasienter med ukjent årsak til CLS. Studier har brukt dosen 1 g/kg per dag over 2 dager ([Marra AM, 2014](#)).

For å hindre residiv, kan IVIg 2g/kg en gang i måneden være aktuelt ([Xie Z, 2015](#); [Siddal E, 2017](#))

Litteratur

- [Saravi B, 2023](#)
- [Druey KM, 2017](#)
- [Siddal E, 2017](#)
- [Guffroy A, 2016](#) (autoimmune sykdommer)

172.

KARPALTUNNEL SYNDROM, CARPAL TUNNEL SYNDROM, CANALIS CARPI (REV 063)

Karpaltunnel syndrom, Canalis carpi

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på karpaltunnel syndrom

Nummenhet eller smerte i hånden med utstråling til finger 1-4, særlig om natten.

Økt forekomst ved håndleddsartritt og i svangerskap.

Anamnese, kliniske tester og tenar-atrofi indikerer diagnosen, mens nevrografi sikrer den.

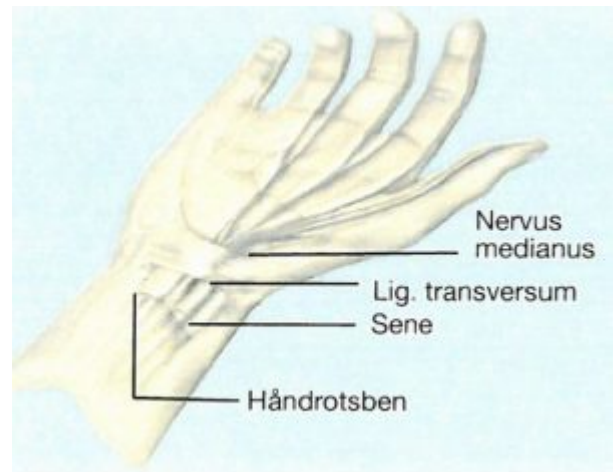
Læringsmål: [REV 063](#). Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinit, kapsulitt i skulder.

- [Lumbago](#), [isjias](#), [Bakers cyste](#), [entesopatier](#), [peritendinit](#), [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD10: [G56.0](#)

Definisjon

Karpaltunnelsyndrom er en kompresjons- (entrapment) nevropati der nervus medianus blir komprimert i håndledds-regionen. Dette er den vanligste formen for perifer nervekompresjon og utgjør hele 90% av alle nevropatier. Tilstanden gir smerte, nummenhet og prikking i hånden og fingrene når medianusnerven, som passerer gjennom karpaltunnelen i håndleddet, blir komprimert ([Osiak K, 2022](#)).



Håndflate og håndledd med nervus medianus. Illustrasjon: Toverud K

Patogenese

Karpaltunnelsyndrom skyldes vanligvis en kombinasjon av kompresjon og strekk av medianusnerven i håndleddet. Kompresjon kan være forårsaket av direkte trykk, venøs stase eller lokalt ødem, som påvirker nervens blodsirkulasjon. Gjentatte bevegelser og ensidig belastning av håndleddet kan forverre skaden. I tillegg kan primær [inflammasjon](#) i en av de ni fleksorsenenene som går gjennom karpaltunnelen kan også bidra til kompresjon. Nervens sensoriske fibre påvirkes vanligvis før de motoriske. Også autonome nervefibre kan affiseres ([Sevy JO, 2023](#)).

Epidemiologi

[Insidensen](#) av karpaltunnelsyndrom er (i USA) estimert til 1 -3 per 1000 personer årlig og [prevalensen](#) til 50 per 1000. Kvinner rammes ti ganger oftere enn menn, og hvite personer to til tre ganger oftere enn svart. Tilstanden er vanligst hos personer mellom 40 og 60 år ([Hegman K, 2018](#); [Sevy JO, 2023](#)).

Sykdomsårsaker

De vanligste sykdomsårsaker til karpal tunnel syndrom er

- Genetisk disposisjon
- Yrke eller hobby med repetitiv belastning som tastaturskriving, videospill/gaming, annen ensformig maskin-betjening, sykling (sykkelstyret), etc.
- Traume (eksessiv bruk av håndleddet, vibrasjonsskade, fraktur av karpalene)
- [Svangerskap](#),
- Overvekt/fedme
- [Artritt-sykdommer](#) som [revmatoid artritt](#) ([Sevy JO, 2023](#)).

Andre mulige årsaker inkluderer anatomiske varianter med smalere karpaltunnel, [amyloidose](#), [artrose](#), ganglion, [kondrokalsinose](#), [urinsyregikt](#). **Endokrinologisk:** akromegali, [hypo- og hypertyreose](#), menopause, [diabetes](#), ovariektomi, orale prevensjonsmidler. Ved hemodialyse, [mukopolysakkaridoser](#). Infeksiøs: [septisk håndleddsartritt](#), [mykobakterier](#), [borreliose](#). Inflammatorisk: [tenosynovitt](#), [synovitt](#). Neoplastisk: [neurofibrom](#), [kondrom](#), [osteosarkom](#). Vaskulære: tromboser, vaskulitt, aneurismer, blødninger.

Symptomer

Smerte. Tilstanden debutterer ofte med parestesier, nummenhet og smerter deler av hånden. Initialt er symptomene intermitterende. Smerter kan stråle opp proksimalt i underarmen. Smerter er ofte verst om natten, mens risting av hånden og elevasjon kan lindre noe.

Parestesier. Ved progresjon blir symptomene mer konstante med vedvarende parestesier til finger 1-3, samt mediale del av finger 4 (ringfinger). Repeterende aktiviteter kan forverre symptomene. I senere stadier kan finmotorikk og koordinasjon bli redusert.

Nevropati. Sent i forløpet reduseres finmotorikk og koordinasjon med hånden.

Undersøkelser

Anamnese omfatter kartlegging av forutgående skade, overbelastning, [leddsykdommer](#), [metabolske sykdommer](#), [genetisk](#) disposisjon og [svangerskap](#) og symptomer.

Klinisk vurderes sensibilitet, motorisk funksjon og om det er tegn til tenaratrofi. Sensorisk forventes redusert følelse eller nummenhet i finger 1-3 og mediale halvdel av finger 4. Motorisk er svakhet og muskelatrofi i tommel og pekefinger mulig. Spesielle tester:

-**Tinells tegn / test** (Hoffmann-Tinell) utløses ved at undersøker banker med sin finger på pasientens karpal tunnel. Testen er positiv dersom symptomer utløses.

-**Karpal kompresjonstest** regnes for å være den beste av testene og innebærer at undersøker presser forsiktig direkte over karpal tunnelen i 30 sekunder. Positiv test foreligger dersom parestesier, smerte eller andre typiske symptomer rapporteres.

-**Phalens tegn / test eller "prayers test"** utføres ved at pasienten ekstenderer maksimalt i håndleddene og holder begge håndflatene mot hverandre som i bønn i ett minutt.

-**Kvadrat-testen** går ut på at disposisjon for karpal tunnel syndrom er økt dersom håndleddets tykkelse delt på bredden er større enn 0,7.

Laboratorieprøver: Det er ingen spesifikke laborietester. For å vurdere om en bakenforliggende, assosiert tilstand foreligger, kan følgende prøver være orienterende: CRP, Hb, leukocytter, trombocytter, ASAT, ALAT, kreatinin, kreatin kinase (CK), TSH, fritt T₄, HbA_{1c}, revmafaktorer, anti-CCP, ANA og urin-stiks.

Bilediagnostikk

-**Ultralud** for å identifisere oppfyllninger i karpaltunnelen og tegn på kompresjon av medianusnerven. I tillegg brukes [ultralud ved ev. injeksjon](#) med [kortikosteroid](#) (Tai T-w, 2012).

-**Røntgen** av håndledd og fingre gjøres dersom deformitet, fraktur eller usurende [artritt](#) mistenkes.

Nevrografi: Elektrofysiologisk undersøkelse av nerveledningen forbi karpaltunnelen er vanligvis basis for diagnostisering av karpaltunnel syndrom.

Resultatet av nevrografi kan også si noe om alvorlighetsgraden. En kan påvise sensoriske utfall alene eller kombinasjon med motoriske utfall som skiller mildere former for mer alvorlig manifestasjon.



Ultralud-diagnostikk ved karpal tunnel syndrom. (A) Posisjon av ultraludhodet på håndleddet i palmar, nøytral posisjon, fingrene er semi-ekstendert. (B) Tverrsnitt av medianus nerven i inngangen til karpal tunnelen. Nerven fremstår som en prikket linje og ødematøs. (C) Sagittalplan av medianus-nerven i karpal tunnelen. Hevelse (pil) og kompresjon (triangel). Illustrasjon: [Zhang L, Rehemutula A, Peng F, Yu C, Wang TB, Chen L – Neural regeneration research \(2015\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Differensialdiagnoser

Det er viktig å utelukke andre tilstander som kan gi lignende symptomer:

- Brachial pleksusskade, traumatisk, eller etter strålebehandling
- Cervikal [mellomvirvelskive sykdom](#) eller spondylose med nervekompresjon
- Cervikal radikulopati
- [Diabetes](#) nevropati
- [Dupuytren's kontraktur](#)
- Nakkemyalgier
- [Mononevritis multipleks](#)
- [Multiple sklerose](#)
- [Polynevropati](#)
- Pronator teres syndrom. Liknende symptomer ved at nervus medianus komprimeres under dens passasje gjennom muskelen proksimalt på underarmen.
- [Tendinitt](#) og tenosynovitt
- Thoracic outlet syndrom
- Vaskulitt med nevropati
 - [ANCA vaskulitt](#)
 - [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)

Behandling

Non-farmakologisk bør pasienten instrueres i å unngå utløsende årsaker, tilpasse arbeidssituasjonen, vektreduksjon og bruk av h ndleddsskinne om natten. Enkelte kan ha behov for vektreduksjon og forebyggende

trening med øvelser for styrke og utholdenhet i hender. En [ergoterapeut](#) kan tilpasse en støtteskinne som avlaster håndleddet om natten over ca. tre uker. Kombinasjon av flere tiltak forventes å ha best effekt.

Medikamenter

-[NSAIDs](#) eller [analgetika](#) som en kort kur. Disse virker symptomatisk lindrende, men påvirker neppe forløpet. Hvis årsaken ikke fjernes, vil disse medikamentene kunne maskere alarmerende symptomer og da virke mot sin hensikt.

-[Kortikosteroidinjeksjon](#) Steroidinjeksjon i karpaltunnelen kan være aktuelt i noen tilfeller. Den bør gjøres av trent personell som ofte bruker [ultralydveilede ineksjoner](#) ([Marshall S, 2007](#)).

-[Diuretika](#) kan være nyttige dersom det foreligger generell væskeretensjon / ødemer. Gabapentin og pregabalin som brukes ved andre typer nevropati har usikker effekt. Amerikanske ortopediske guidelines peker på at NSAIDs, diuretika og gabapentin og pregabalin ikke har bedre effekt på forløpet enn placebo ([Mooar P, 2018](#)).

Kirurgi

Ved manglende effekt av konservativ behandling eller alvorlige funn på nevrografi, kan kirurgisk behandling være aktuelt. Inngrepet innebærer å kutte det transverse karpale ligamentet for å skape mer plass i karpaltunnelen. Mer enn 90% har raskt god effekt. På lengre sikt ses residiv hos ca. en tredjedel av dem som har vært operert ([Sevy JO, 2023](#)).

Litteratur

[Sevy JO, 2023](#)

[Wright AR, 2019](#)

[Wippermann J, 2016](#)

173.

KIKUCHI FUJIMOTOS SYKDOM / KFS / HISTIOCYTISK NEKROTISERENDE LYMFADENITT (REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Kikuchi Fujimotos sykdom

Kikuchi-Fujimoto sykdom (KFS) er en benign, nekrotiserende lymfadenopati .

Hovne lymfeknuter på halsen hos unge kvinner er typisk.

KFS kan forekomme ved SLE

[REV 022](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Diagnosekoder ICD-10: I88.1](#)

[Definisjon](#)

Kikuchi-Fujimoto sykdom (KFS) kjennetegnes av en eller flere [hovne lymfeknuter](#) på halsen hos unge kvinner og menn. Sykdommen er en benign, sjelden og vanligvis selvbegrensende, men sykdomsårsaken er ukjent. Kikuchi-Fujimoto sykdom påvises ved biopsi med histologi fra en angrepet lymfeknute. Den forløper histologisk i proliferativ, nekrotiserende og xantomatøse stadier. Biopsi og immunhistologi skiller Kikuchi-Fujimoto sykdom fra kreft, autoimmun sykdom, infeksjon og andre lymfeknutesykdommer. Sykdommen kan koeksistere med [autoimmune](#) revmatiske sykdommer hvorav [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) er den vanligste ([Mahjan VK, 2023](#)).

Historie

Sykdommen ble første gang beskrevet i 1972 uavhengig av de to japanske patologene Kikuchi og Fujimoto ([Kikuchi M, 1972](#); [Fuchimoto Y, Naika. 1972;30:920–927.1972](#)).

Etiologi

Etiologien er ukjent. En rekke [opportunistiske virus sykdommer](#) som Epstein-Barr, cytomegali, herpes, parvovirus med flere er vurdert, men en har aldri funnet viruspartikler eller andre bevis i vevet ([Perry AM, 2018](#)). Genetiske årsaker har vært foreslått, men familiære tilfeller er uvanlig. En autoimmun årsak kan tenkes, men fravær av [antistoff](#) taler ikke for en slik årsak ([Masab M, 2023](#)).

Epidemiologi

Kikuchi-Fujimoto sykdom (KFS) er sjelden. De fleste (> 70%) er unge kvinner, men sykdommen kan også affisere menn. Gjennomsnittlig alder ved debut er 30 år (70% er under 30 år), men den er rapportert mellom 6 – 80 års alder ([Mrowka-Kata K, 2013](#)). Alle etniske befolkningsgrupper kan få Kikuchi-Fujimoto sykdom, men hyppigst ses den blant etniske asiater. Sykdommen kan forekomme samtidig med [systemiske bindevevssykdommer](#), vanligst [systemisk lupus \(SLE\)](#), men også tilfeller med [Sjøgrens syndrom](#), [GPA/Wegeners granulomatose](#), [reumatoid artritt](#) og [Stills sykdom](#) er rapportert ([Al-Affal A-W, 2018](#); [Bae-nas DF, 2016](#)).

Symptomer

[Sykdomsdebut](#) er oftest akutt eller subakutt med feber kombinert med hovne lymfeknuter oftest i nakken. Økende lymfadenopati over 2-3 uker.



Kikuchi Fujimoto sykdom med hovne lymfeknuter på halsen hos en 28 år gammel kvinne med feber i 6 uker. Forskyvelige lymfeknuter med største diameter 2,5 x 2 cm. Ikke samtidig [SLE](#) i dette tilfellet, men påvist kronisk autoimmun thyreoiditt (Hashimotos). Illustrasjon: [Khadanga S, Sen R, Thatoi PK, Mohanty R, Mishra KB, Karuna T – Journal of global infectious diseases \(2014\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

[Lymfadenopati](#) (cervikalt) har alle (100%). Vanligst ses unilaterale ømme lymfeknute bak på halsen, mot nakken (60-90% av tilfellene). Noen ganger involveres også supraklavikulære og aksillære lymfeknuter. Hver lymfeknute kan være 0.5 -4 cm i største diameter og ha en gummi-lignende konsistens.

[Hud-symptomer](#) ses hos 40% med et uspesifikt eksem (10%) er vanlig ([Kucukardali Y, 2007](#)). Også xanthomer forekommer.

[B-symptomer](#) som feber ses hos 35%, fatigue (10%), vekttap, nattesvette, hodepine, [artralgi](#), sår hals, øvre luftveissymptomer, kvalme og svimmelhet forekommer ([Kucukardali Y, 2007](#));

Undersøkelser

Det er essensielt å utelukke [infeksjoner](#), [malignitet](#) og [autoimmune sykdommer](#) som årsak til lymfadenopati. Biopsi er vanligvis nødvendig. Det er ikke uvanlig at pasientene har gjennomgått empiriske antibiotikakurer mot lymfadenopati relatert til mulige stafylokokker og streptokokker, men uten effekt ([Masab M, 2023](#)).

[Anamnesen](#) bør omfatte familie disposisjon for autoimmune sykdommer, reiseanamnese og mulig eksposisjon for [tuberkulose](#) og andre opportunistiske infeksjoner. Etterspør B-symptomer som [feber](#), [utmattelse](#) og vekttap, samt symptomer som nevnt ovenfor.

Klinisk undersøkelse

-[Påvirket allmenntilstand med feber](#) er vanligst i de tilfeller der barn angripes.

-[Lymfeknuter](#) som er angrepet er mobile og omtrent hos 50% er de ømme. Størrelsen er typisk 1-2 cm i diameter, men opp til 7 cm er rapportert ([Zuckenman R, 2018](#)). Bilateral eller symmetrisk [lymfadenopati](#) forekommer i 1-22%. Lymfeknute-nekroser er vanligst blant barn ([Seo J-H, 2014](#)).

-[Eksantem](#) kan være makulopapulært, morbilliformt, nodulært eller som erythema multiforme, slimhinnesår, diffust håravfall eller lupus-lignende.

-[Splenomegali og hepatomegali](#) forekommer er uvanlig (5%).

[Laboratorieprøver](#). Ingen prøver er spesifikke for Kikutchi-Fujimoto sykdom. [Leukopeni](#) ses hos 20-58%, pancytopeni er uvanlig. Utredningsmessig kan følgende rekvireres: CRP, SR (>60 mm hos 40 - 70%),



Kikuchi Fujimoto med hud-manifestasjon (xeromatøs type). 31 år gammel kvinne med eksem i 3 uker, feber og hovne lymfeknuter på halsen i 2 uker. Biopsiverifisert diagnose. Illustrasjon: [Resende C, Araújo C, Duarte Mda L, Vieira AP, Brito C – Anais brasileiros de dermatologia \(2015 Mar-Apr\). CC BY-NC 3.0](#).

Hb ([anemi](#) >20%), leukocytter med differensialtelling, [trombocytter](#), ferritin, leverenzymmer, LD, kreatinin, serum-ACE ([sarkoidose](#)), perifer flow cytometri (malignitet). Urin-stiks. [ANA og anti-DNA](#), [anti-Sm](#), [anti-SSA/SSB](#) ([SLE](#), [Sjøgrens](#)) ([Joan O, 2018](#)). [Infeksjonsutredning](#) kan omfatte EBV, CMV, Hepatitt B, Herpes simpleks, [HIV](#), parvovirus B19, parainfluenza Bartonella henselae, Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica og Yersinia enterocolitica. På mistanke kan også [IGRA test for tuberkulose](#) kan vurderes.

Bildediagnostikk. Ultralyd av angrepne, forstørrede lymfeknuter kan vise økt vaskularisering. Røntgen thoraks anbefales for å vurdere eventuell intra-thorakal lymfadenopati. CT er generelt ikke påkrevet ([Masab M, 2023](#)).

Biopsi med histologi er avgjørende for diagnosen og skiller sykdommen fra lymfadenopati ved SLE, selv om koeksistens forekommer. Tynn nål kan brukes. Fravær av hematoksylin legemer skiller fra SLE. Typisk for Kikutchi-Fujimoto sykdom er også fravær av neutrofile og eosinofile leukocytter i alle tre sykdomsstadier, noe som skiller fra infeksjon ([Joan O, 2018](#)).

-Immunhistokjemi kan vise histiocytter som er positive for myeloperoksidase, CD68, lysoksym, CD163 og CD4, samt T celler som er CD8 positive. CD20 positive B celler er fraværende ([Perry AM, 2018](#)).

Differensialdiagnoser

Blant de vanligste lignende sykdomsbilder er:

- Infeksjoner som faryngitt, otitt og andre øvre luftveisinfeksjoner, særlig hos barn med lymfadenopati. Infeksiøs mononukleose, rubella og [tuberkuløs lymfadenitt](#).
- Non-Hodgkin [lymfom](#)
- [Lupus lymfadenitt \(SLE\)](#)
- Cat-scratch disease
- [Sweets syndrom](#)
- [Stills sykdom](#)
- Medikamentbivirkninger

En systematisk oversikt:

Infeksjoner: Cytomegali virus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV)/mononukleose, rubella, herpes simpleks, histoplasmose (reiseanamnese: Asia med India. USA), [HIV](#), katteklorfeber (cat scratch disease)/Bartonella bakterien, sjelden i Norge, vanligere i USA, lepra, [opportunistiske infeksjoner](#), toksoplasmose, [tuberkulose \(Tbc\)](#), stafylokokk og streptokokker, syfilis yersinia enterocolitica.

Malignitet: [Lymfom](#) (Hodgkins- og non-Hodgkins)

Autoimmune/andre

- [Histiocytose](#)

- [Kawasaki vaskulitt](#) hos barn (vanligvis mer påvirket allmenntilstand)
- [Sarkoidose](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [SLE](#) kan også koeksistere. (ANA med subgrupper forventes markert positiv ved aktiv SLE-sykdom)
- [Stills sykdom](#) hos voksne, [systemisk JIA](#) blant barn

Behandling

Kikuchi-Fujimoto sykdom er vanligvis selvbegrensende, og de fleste tilfeller krever ingen spesifikk behandling. Febernedsettende og smertestillende med [analgetika](#) som paracetamol kan være aktuelt for å lindre symptomer.

Ved langvarig eller alvorlig sykdomsforløp kan systemisk behandling med [kortikosteroider](#) vurderes, etter at infeksjon er utelukket. Andre legemidler som har vist lovende resultater i noen tilfeller inkluderer [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#), minocyclin og intravenøs immunglobulin ([Masab M, 2023](#)).

Prognose og oppfølging

Kikuchi-Fujimoto sykdom går vanligvis over av seg selv innen 1-4 måneder. Residiv (tilbakefall) forekommer hos 3-4% av voksne pasienter, men er mer vanlig hos barn. Ved residiverende sykdom kan systemisk behandling vurderes ([Kim TY, 2014](#)). Ved residiverende forløp er det aktuelt vurdere systemisk behandling (se ovenfor).

Det er en liten risiko for at Kikuchi-Fujimoto sykdom kan utvikle seg til systemisk lupus erythematosus (SLE) ([Feder HM, 2013](#)). Derfor kan det være aktuelt med kontroll for å utelukke SLE-utvikling dersom pasienten får nye symptomer ([Masab M, 2023](#)).

Litteratur

- [Masab M, 2023](#)
- [Alnes M, 2020](#)
- [Mauleom C, 2012](#) (Mimicking kutan SLE)

174.

KIMURA SYKDOM (REV 023)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

ICD-10: [R59.0 Lokalisert lymfadenopati](#)

Definisjon

Kimura sykdom er en sjelden, godartet inflammatorisk tilstand med ukjent årsak. Sykdommen kjennetegnes av subkutane hevelser og [hovne lymfeknuter](#) på hodet eller halsen. Også parotis kan bli påvirket. Blodprøver viser ofte [eosinofili](#) og høyt IgE-nivå ([Lee C-C, 2022](#)). Kimura sykdom kan noen ganger forveksles med revmatiske sykdommer som [Sjögrens syndrom](#) eller [IgG4 relatert sykdom](#).

Historikk

Sykdommen ble først beskrevet i Kina i 1937 (Kimm HT, Szeto C (1937). "Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease". *Proc Chin Med Soc*: 329), men det var først i 1948 at Kimura i Japan beskrev de patologiske forandringene og ga sykdommen dens navn (Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E (1948), "On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues". *Trans Soc Pathol Jpn*: 179–180). En antok lenge at Kimuras sykdom var identisk med at angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE) som i noen tilfeller nå er en aktuell differensialdiagnose ([Ramaprasad AD 1993](#); [Chong W-S, 2006](#)).



Kimura sykdom hos 35 år gammel mann som i 10 år hadde hatt langsomt økende hevelse under ørene. [Eosinofili](#) og høy IgE. Behandlet med cetirizin 10 mg, men med utilstrekkelig effekt. Senere supplert med prednison 40-5 mg/dag og ciclosporin 200 mg/dag. Illustrasjon: [Behera V, Behera S – The Indian journal of medical research \(2015\), CC BY-NC-SA 3.0](#)

Epidemiologi

Kimura sykdom er sjelden utenfor Asia, og rammer oftest unge personer mellom 20 og 40 år. Menn er tre til seks ganger hyppigere rammet enn kvinner. Median debut-alder er 28 år ([Fouda MA, 2011](#)).

Patogenese

Den eksakte sykdomsårsaken til Kimura sykdom er ukjent, men man antar at en selvbegrensende allergisk eller [autoimmun respons](#) trigges av ukjent, persisterende antigen. Sykdommen involverer proliferasjon av CD4+ T-celler, spesielt Th2-celler, som produserer [cytokiner](#) som stimulerer dannelsen av lymfoide follikler og økt IgE-produksjon ([Maningaud J-P, 2007](#)).

Symptomer

- **Allmennsymptomer:** Feber og generelt ubehag, tretthet og vekttap.
- **Hud;** Langsamt voksende, smertefrie subkutane infiltrater er typisk. Disse kan også klø. Ansiktet, nakken og øvre del av kroppen rammes oftest.
- **Lymfeknuyster:** De hovne lymfeknutene er vanligvis lokalisert unilateralt på hode eller halsen og kan være ømme eller smertefulle.
- **Parotis-kjertlene** kan bli monstrøse (illustrasjonen ovenfor).
- **Andre områder:** Det er også rapportert at orbita, øyelokk, munnhule, farynks, aksiller, lysker og armer kan angripes ([Shetty AK, 2002](#)). Typisk er langsamt voksende hevelser, selv om tilstanden er benign og selvbegrensende.

Undersøkelser

Klinisk påvises forstørrede, ikke-smertefulle [lymfeknuter](#) og ofte forstørrede spyttkjertler. En eller flere knuter under huden på hode eller hals, særlig ved ører, parotis- eller submandibularis-områdene. Sjeldnere på øyelokk. Gjennomsnittlig diameter er 3 cm. Forandringer på armer og ben er også rapportert.

Laboratorieprøver. Leukocytter med differensialtelling viser vanligvis [eosinofili](#) (98%) i blodprøver. IgE er ofte forhøyet. Kreatinin kan være forhøyet dersom [nyrene](#) er angrepet. Urinprøve. [Eosinofile leukocytter](#) og IgE er oftest forhøyet i blodet.

Bildedagnostikk. CT-, MR og ultralyd-undersøkelser kan vise sykdommens utbredelse.

Biopsi: Eosinofilt infiltrat, [eosinofile](#) abscesser og tydelig follikulær hyperplasi er typisk, noe som kan indikere at sykdommen er en form for hypersensitivitetsreaksjon ([Tzeng C-F, 2005](#)). Fibrose kan foreligge perifert for infiltratene ([Chen H, 2004](#)).

Differensialdiagnoser

Den viktigste differensialdiagnosen er angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (ALHE). Begge disse tilstandene kjennetegnes histologisk ved lymfoid infiltrasjon, vaskulær proliferasjon og eosinofili i vevet. Ved

ALHE ses imidlertid erythematøse papler eller knuter, særlig periaurikulært og på hodet. I motsetning til Kimuras sykdom angriper ALHE oftest middelaldrende kaukasiske kvinner ([Chitrapu P, 2014](#)).

Andre tilstander som kan ligne på Kimura sykdom inkluderer:

- Angiolymfoid Hyperplasia med eosinofili (ALHE)
- [Castleman sykdom](#)
- Cylindrom
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Dermatopatisk lymfadenopati
- [DRESS syndrom](#)
- Eccrine cylindrom
- Eosinofilt granulom
- [Hodgkins lymfom](#)
- [Juvenil arteritis temporalis](#)
- Kaposi Sarkom
- [Lymfeknute-metastaser](#)
- [Lymfom \(non-Hodgkin\)](#)
- [IgG4 relatert sykdom](#) (Mikulicz sykdom)
- Parasitt-infeksjon
- Pyogenic Granuloma (Lobular Capillary Hemangioma)
- [Reaktive lymfadenopati \(hovne lymfeknuter](#) ved infeksjon eller revmatisk inflammasjon)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- Spyttkjerteltumor

Behandling

- [Observasjon](#) er aktuelt ved mild sykdom, fordi tilstanden er langsomt voksende og godartet.
- Medikamentell behandling:
 - [Steroidinjeksjoner](#) som lokalbehandling kan minske infiltratene. Også systemiske [kortikosteroider](#) kan redusere hevelser.
 - [Cetirizin](#) kan lindre kløe.
 - [DMARDs](#) som ciclosporin, azathioprin (Imurel), leflunomid, takrolimus, mykofenolat mofetil eller renin-angiotensin (ACE) hemmere kan forsøkes, uten at studier foreligger (utprøvende behandling) ([Su S, 2019](#)).
- [Kirurgisk](#) behandling kan være aktuelt, men residiv er vanlig.

[Prognosen](#) for Kimura sykdom er vanligvis god. De fleste pasienter responderer godt på behandling og symptomene forsvinner i løpet av måneder eller år. I noen tilfeller kan sykdommen komme tilbake etter behandlingen.

Litteratur

[Dhingra H, 2019](#)

[Chitrapu C, 2014](#) (Angio-lymfoid hyperplasi med eosinofili)

175.

KULDEAGGLUTININER OG KULDEAGGLUTININ SYKDOM (REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på kuldeagglutinemi

Eldre personer angripes.

Redusert blodsirkulasjon, ofte akrocyanose relatert til nedkjøling.

Hemolytisk anemi er en alvorlig manifestasjon.

Primær kuldeagglutinin sykdom er oftest betinget i en monoklonal B-celle sykdom.

Sekundært kuldeagglutinin syndrom ses forbigående etter infeksjoner (mykoplasma, Epstein Barr virus), ved autoimmune revmatiske sykdommer og lymfom.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

ICD-10: [D59.1](#)

Definisjon

Kuldeagglutininer er monoklonale autoantistoff som binder seg til antigen på erythrocytters overflate ved lave temperaturer. Dette kan føre til at de røde blodcellene klumper seg sammen (agglutinerer) og hemolyserer, noe som kan gi symptomer som [anemi](#) og sirkulasjonsforstyrrelser ([Berentsen S, 2019](#)).



Kuldeagglutininsykdom vs. kuldeagglutininsyndrom:

- **Kuldeagglutininsykdom:** En sjelden autoimmun sykdom der kuldeagglutininer forårsaker hemolytisk anemi uten noen underliggende sykdom.
- **Sekundært kuldeagglutininsyndrom:** Utløses av kuldeagglutininer, men er forårsaket av en underliggende sykdom, som for eksempel [infeksjoner](#) (Mycoplasma pneumoniae, Epstein-Barr virus), lymfoproliferative sykdommer (kronisk lymfatisk [leukemi](#), aggressivt [lymfom](#)) eller [autoimmune](#) sykdommer ([systemisk lupus \(SLE\)](#)) ([Berentsen S, 2015](#); [Brodsky RA, 2014](#))

Illustrasjon: Kuldeagglutinin sykdom med livedo reticularis (a) photograph courtesy of Professor A. Salama og alvorlige nekroser på tær (b) (reprinted from Sinha A, Richardson G, Patel RT : Cold agglutinin related acrocyanosis and paroxysmal hemolysis. Eur J Vasc Endovasc Surg, 30:563-565, copyright 2005, with permission from Elsevier). [Packman CH – Transfusion medicine and hemotherapy : offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie \(2015\)](#). CC BY-NC 4.0

Tilstanden skiller fra [kryoglobulin vaskulitt](#) som skyldes utfelling av immunglobuliner.

Revmatologens rolle ved kuldeagglutinin syndrom er å gjenkjenne symptomer og initiere de riktige undersøkelser, vurdere om bakenforliggende revmatisk sykdom foreligger og initiere samarbeid med hematolog.

Epidemiologi

Kuldeagglutinin syndrom er en sjelden tilstand med en insidens på omtrent ett nytt tilfelle per million innbyggere per år (ca. 5 nye årlig i Norge). Kvinner i 65-70-årene rammes hyppigst, men tilstanden kan også ramme yngre personer ned til 30 års alder. [Prevalens](#) (antallet med sykdommen) er ca. 16 per million innbyggere ([Berntsen S, 2006](#)). Kuldeagglutinin syndrom utgjør 15–25% av alle autoimmune hemolytiske [anemier](#) ([Berntsen S, 2019](#)).

Patogenese

Kuldeagglutininer er vanligvis av IgM-klassen, men kan også være IgG. Ved lave temperaturer binder disse antistoffene seg til antigener på røde blodceller, noe som aktiverer komplementsystemet og fører til agglutinerings og hemolyse ([Jonsen J, 1961](#)). Sekundært kuldeagglutininsyndrom kan utløses av en rekke tilstander og involverer både IgM- og IgG-antistoffer ([Berentsen S, 2019](#)).

Assosierte sykdommer ved *sekundært kuldeagglutinin syndrom* kan være: [Autoimmune sykdommer \(Sys-](#)

[temisk lupus, SLE](#)), [Infeksjoner](#) (Herpes zoster virus, [HIV](#), Influenza, Mononukleose/Epstein-Barr virus, Mykoplasma pneumoniae, Røde hunder/Rubella-virus), [Leukemi](#) (Kronisk lymfocytisk leukemi, CLL), [Lymfom](#) (særlig aggressive former) og [Waldenström makroglobulinemi](#), samt varmeantistoff og paroksymal nattlig hemoglobinuri ved Marchiafava-Micheli syndrom ([Brodsky RA, 2014](#)).

Symptomer

Symptomene er relatert til redusert kapillær blodsirkulasjon og til hemolytisk anemi. Relasjon til kuldeeksponering øker mistanken om kuldeagglutininsyndrom ([Berentsen S, 2019](#)). Smerte og ubehag kan også utløses når en drikker kalde væsker. Tilstanden kan også forverres av infeksjon med feber. [Anemi med hemolyse](#) som debuterer hos personer omkring 70-års alderen er suspekter på kuldeagglutinin sykdom.

- [Raynauds-lignende fenomener](#): Blekhet, blåfarging og nummenhet i fingre og tær ved kuldeeksponering
- [Akrocyanose](#): Blålilla misfarging av hender og føtter.
- [Livedo retikularis/racemosa](#): Nettlignende mønster av blålige åretegninger på huden.
- [Iskemisk nekrose](#): Dødt vev på grunn av manglende blodtilførsel. Lokalisering er oftest distalt i i ekstremiteter der temperaturen er lavest.

Undersøkelser

Blodprøver: Som screening ved hemolyse måles hemoglobin, leukocytter med differensiantelling, trombocytter, lever- og nyrefunksjonsprøver, laktat dehydrogenase (LD), haptoglobin, direkte anti-globulin test (DAT), retikulocytter, blodutstryk og urin-stiks. Serum elektroforese, immunglobuliner, HIV, hepatitt B og C antistoff, [ANA, anti-DNA, anti-fosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, kardiolin og beta-2 globulin), [ANCA](#), komplement C3 og C4 og kryoglobuliner kan også vurderes.

- [Hemoglobin \(Hb\)](#) kan falle raskt til ekstremt lave verdier (ved [hemolytisk anemi](#)), eller være nærmest normal (kompensert hemolyse). MCV (erytrocytt-volum) er betydelig økt (2-3 x vanlig). I blodutstryk kan agglutinerings ses økt antall retikulocytter. Haptoglobin i blodet er lavt (hemolyse).
- [Immunglobuliner](#) undersøkes med elektroforese (monoklonal komponent?) og kvantiteres.

Det er essensielt at prøvetakningen organiseres. Blodprøven skal håndteres på 37–38°C fra prøvetakning til separasjon av serum eller plasma for å sikre påvisning av kuldeagglutininer og patologiske funn ved immunglobulinkvantifisering, elektroforese, terminal amplitude (høyeste temperatur som binder kuldeagglutinin til antigen) og immunfiksasjon. I praksis kan utstyret plasseres i et varmebad.

- **DAT.** Ved hemolyse-tegn utføres direkte antiglobulintest test (DAT). Dersom denne er positiv, gjøres monospesifikk («utvidet») DAT. Denne testen undersøker hvilken immunglobulinklasse eller hvilket komplement-protein som er tilstede på celleoverflaten. Ved varmeantistofftypen er dette oftest IgG, men det kan være IgA i tillegg eller en sjelden gang alene.
- **Komplement**, oftest i form av C3d, påvises i ca. halvparten av tilfellene og viser komplement-aktivering ([Berntsen S, 2020](#)). Komplement C3 og C4 er lave (høyt forbruk).

Urin: hemoglobinuri er ikke uvanlig (hos ca. 15%) ([Randen U, 2014](#)).

Benmargsbiopti med flowcytometri gjøres med forvarmede prøvetakningsrør. Tegn til overfunksjon (hyperplasi) av erytrocytt-produksjon forventes.

Bilddiagnostikk: CT av thoraks, abdomen og bekken, eventuelt [PET/CT](#).

Diagnose

Diagnostiske kriterier for primær kuldeagglutinin sykdom:

- Kronisk hemolyse
- Sterkt positiv DAT for komplementprotein C3d og negativ (eller svakt positiv) for IgG
- Kuldeagglutinin titer ≥ 64
- Fravær av kjent sekundær årsak

([Berntsen S, 2019](#))

Sekundært kuldeagglutinin syndrom mistenkes ved nylig gjennomgått mykoplasmainfeksjon eller mononukleose, kjent [lymfom](#) eller [autoimmun sykdom](#) ([revmatoid artritt](#), [SLE](#) eller annen [systemisk bindevevssykdom](#)).

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnostisk skiller kuldeagglutinin utløst sykdom- og syndrom spesielt fra [kryoglobulinemi](#) og kryofibrinogenemi der nedkjøling medfører irreversible immunkomplekser og [vaskulitt](#). Viktige differensialdiagnoser inkluderer:

- [Antifosfolipid syndrom \(APLS\)](#)
- Andre autoimmune og non-autoimmune hemolytiske anemier ([Hill A, 2018](#))
- [Kryoglobulinemi syndrom](#) (med [sirkulasjonsforstyrrelser](#); [livedo](#), [Raynauds fenomen](#))
- Kryofibrinogenemi syndrom
- Medikamentindusert autoimmun hemolytisk anemi

- Paroksymal/paroksyttisk kuldehemoglobinuri (barn)

Behandling

Forebyggende. Unngå kuldeeksponering og rask antibiotikabehandling ved bakterielle infeksjoner.

Blodtransfusjoner Kan være nødvendig ved alvorlig anemi, men blodproduktene må varmes opp før transfusjon.

Medikamentell behandling: Aktuelt ved symptomatisk anemi, sirkulasjonsforstyrrelser og tromboser.

- **Primær kuldeagglutinin sykdom:** Rituximab, eventuelt i kombinasjon med bendamustin, eller komplementhemmere kan forsøkes.
- **Sekundær form:** Optimal behandling av den underliggende sykdommen er viktigst.

Litteratur

- [Berentsen S, 2019](#) (kuldeagglutinin sykdom)
- [Hill A, 2018](#) (autoimmune hemolytiske anemier)
- [Swiecicki PL, 2013](#) (kuldeagglutinin sykdom)

176.

LEUKOCYTOSE OG LEUKOPENI (REV 013)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 013: Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder Selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

ICD-10: D72.8 Leukocytose, lymfopeni, andre spesifikke tilstander i hvite blodlegemer

Definisjon

Leukocytene er en viktig del av [immunsystemet](#). Leukocytose og leukopeni refererer til unormale nivåer av leukocytter i blodet. Det totale antall leukocytter utgjøres av subtyper som hovedsakelig omfatter neutrofile, [eosinofile](#), lymfocytter og monocytter.

- Leukocytose: Foreligger når det totale antallet leukocytter i blodet overstiger $11.0 \times 10^9/L$ (vanlige referanseverdier: $4,5 - 11.0 \times 10^9/L$)
- Leukopeni: Når antallet er under $4,0 \times 10^9/L$.

Årsaker til leukocytose:

- Infeksjoner som [opportunistiske](#), [proteseinfeksjon](#) og [infeksiøs artritt](#). [Sepsis/septisk sjokk](#).
- Inflammatoriske sykdommer (deriblant mange revmatiske tilstander) og
- [Malignitet](#) (inkludert [leukemi](#))
- Fysiologiske tilstander ([svangerskap](#))
- Medikamenter ([kortikosteroider](#), [NSAIDs](#), cefalosporin, antikonvulsiva, beta-blokkere, allopurinol, penicillin-derivater)
- Røking ([Mank W, 2024](#)).
- Andre tilstander: [Allergier](#), blødninger, fedme, [hemolyse](#), [akutt](#), [hjerteinfarkt](#), [iskemi med vevsskade](#), [vaksiner](#), [Vaskulitt](#).

-**Nøytrofili** (>40% to 60% av leukocytene eller $>7.0 \times 10^9/L$). Den vanligst formen for leukocytose omfat-

ter for høyt antall neutrofile granulocytter (nøytrofil). Vanlige årsaker er infeksjoner, fysiske stress-situasjoner, kronisk inflammasjon og medikamenter ([Riley LK, 2015](#)).

-**Lymfocytose** (>20-40% av leukocytene). Anamnesen kartlegger [infeksjoner](#), inklusiv virus, [hypersensitivitetsreaksjoner](#), smitte-eksponering. Laboratorieprøver: virus-tester, blod kulturer, urin dyrkning, sputum dyrkning. Bildediagnostikk: Røntgen eller CT thoraks, ellers avhengig av symptomer.

-**Monocytose** (>2-8% av leukocytene). Anamnese: Virus (Epstein Barr/EBV), rickettsier (sjelden i Norge), [tuberkulose](#), [autoimmune sykdommer](#), splenektomi, [infeksjons](#)-eksponering, kirurgi. Laboratorium: SR, CRP, [ANA](#), mononukleose test, tuberkulose tester (IGRA, quantiferon). Bildediagnostikk: Røntgen eller CT thoraks, ellers avhengig av symptomer.

-**Eosinofili** (>1-4% av leukocytene). Anamnese: [Allergisk reaksjon](#), parasitter, [dermatologiske tilstander](#), [medikamentreaksjon](#) /[hypersensitivitet](#), eosinofil øsofagitt, nærkontakt med dyr. Revmatologi: [Eosinofil fasciitt](#), [eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA/Churg-Strauss vaskulitt\)](#), [histiocytose](#), [andre](#). Laboratorium: Allergi-testing, parasitt-spesifikk testing (avføring for egg og parasitter), hudbiopsi fra lesjoner Bildediagnostikk: Avhengig av symptom. Øvre endoskopi (eosinofil øsofagitt).

-**Basofili** (>0.5-1% av leukocytene). Anamnese: [Malignitet](#) eller allergi. Laboratorium: Inflammasjonsmarkører. Bildediagnostikk: Avhengig av symptomer

Årsaker til leukopeni

Leukopeni skyldes oftest neutropeni (lavt antall nøytrofile granulocytter), noe som øker risikoen for infeksjoner ([Angel A, 2022](#)).

Årsaker til leukopeni er ([Angel A, 2022](#)):

- Benmargsdepresjon (for eksempel på grunn av kreftbehandling, strålebehandling eller medikamenter)
- Virusinfeksjoner
- aplastisk anemi
- Autoimmune sykdommer
- Miltsykdommer

-**Nøytropeni**. Alvorlig neutropeni defineres ved antall neutrofile leukocytter $<0.5 \times 10^9/L$. Slike lave celltall er assosiert med økt infeksjonsrisiko. Nøytropeni klassifiseres i kongenitale og ervervede tilstander. Blant de kongenitale er sjeldne syndromer som Kostmann syndrom (kongenital agranulocytose) og syklisk neutropeni som utredes av pediater. Benign kronisk neutropeni med nøytrofile mellom $0.5 \times 10^9/L$ og $1.5 \times 10^9/L$ forløper vanligvis asymptomatisk. Økt forekomst ses blant etniske afrikanere og jødisk befolkning. Medikamenter er den vanligste årsaken til neutropeni. Generelt er antiepileptika, thyreostatika, antiarytmika, antipsykotika, antibiotika, aminosalisylater og [NSAIDs](#) blant de vanligste. I revmatologi er

også [TNF-hemmere](#) av betydning ([Hastings R, 2010](#)). Revmatiske sykdommer med neutropeni: [Feltys syndrom](#) ved [revmatoid artritt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Nossen JC, 1991](#)) og [antifosfolipid syndrom](#). Andre sykdommer: [Infeksjon](#) med virus eller sepsis, "Large Granular Lymphocyte" (LGL)-leukemi og annen hematologisk malignitet kan en sjelden gang ha isolert neutropeni ([Tefferi A, 2005](#)). [Makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#) med brått fall i leukocytter ([Angel A, 2022](#)). Benmarg (hypoplastisk, myelofibrose, [tumorinfiltrasjon](#)), bestråling, radioaktivitet, B-12 vitamin mangel, Folsyre-mangel, [Hodgkins lymfom](#), tungmetaller,

-[Lymfopeni](#). Anamnese: Virale infeksjoner inklusiv [HIV](#), [tuberkulose](#), [autoimmune sykdommer](#). Behandling med [kortikosteroider](#) og andre immunsuppressiva. Revmatologi: [Systemisk lupus \(SLE\)](#), [Sjøgrens syndrom](#), [revmatoid artritt](#), [sarkoidose](#). Andre: [Kronisk nyresvikt](#), svært alkoholforbruk, kritisk sykdom, inkludert sepsis og akutt respiratorisk syndrom (ARDS), thymom, [høy alder](#). Kongenital lymfopeni utredes av pediater og immunolog ([Tefferi A, 2005](#)).

Epidemiologi

Antall leukocytter varierer med alder og etnisitet. Generelt er antallet høyere blant spebarn enn voksne ([Protycheva MA, 2009](#)). I ungdomsårene dominerer lymfocytter i blodbildet, mens hos voksne er de neutrofile i flertall. Sorte afrikanere, personer fra Midtøsten og Vestindia kan normalt ha lavere antall neutrofile enn europeere og hispaniere ([Lim E-M, 2010](#)). Blant nyfødte er $13\text{-}38 \times 10^9/\text{L}$ normalt, de neste to uker synker antallet til $5\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$ (mens det hos voksne er $4.5\text{-}11 \times 10^9/\text{L}$).

Den vanligste formen for leukocytose utgjøres av neutrofile. I [svangerskap](#) er leukocytter og neutrofile i øvre referanse området eller litt over dette (referanseområde: $\leq 13,2 \times 10^9/\text{L}$ i tredje trimester). Også røking kan medføre lett leukocytose.

Symptomer

Typiske symptomer ved leukocytose eller leukopeni kan være relatert til [infeksjon](#) eller [malignitet](#) og inkl [feber](#), frysninger og nattesvette. Malignitet mistenkes også ved uforklart vekttap, [fatigue](#) og/eller hematomer. Ved klinisk undersøkelse vurderes tegn til [dyspne](#), [anemi](#), tachykardi, blekhet, uvanlige blødninger, [petekker](#), hyppige infeksjoner, [lymfeknutehevelser](#) og splenomegali.

Utredning

Ved leukocytose eller leukopeni er nærmere vurdering nødvendig. I tillegg til differensieltelling av leukocytter kan utredningen omfatte:

- [Første tiltak](#) både ved leukocytose og leukopeni er å gjøre en *kontrollmåling* som også inkluderer differensieltelling av leukocytter. Deretter gjøres utredningen avhengig av hvilke subtyper leukocytter

som er årsaken til leukocytosen ([Mank W, 2024](#)).

- **Uvanlig store avvik.** I blodprøver med leukocytose opp mot 100×10^9 bør en alltid tenke på muligheten for [leukemi](#) eller andre myeloproliferative sykdommer. Ofte foreligger da også celle dysplasi og utfall i andre cellelinjer ([anemi](#), [trombocytopeni](#)).

-**Anamnese** kan være av betydning fordi noen typer [leukemi](#) har [genetisk disposisjon](#). Pasienter som har gjennomgått kjemoterapi/cytostatika har økt risiko for senere leukemi eller [lymfom](#) ([Levine EG, 1992](#)). Blant barn er arvelige eller spontane [mutasjoner](#) eller disponerende sykdommer som Li-Fraumeni syndrom, neurofibromatose Type 1, Noonan syndrom og Lynch syndrom risikofaktorer ([Stielglitz E, 2013](#)). Også Downs syndrom er assosiert med økt tendens til myeloproliferative sykdommer, inklusiv [leukemi](#). Hos voksne er disponerende faktorer oftest fraværende. Anamnese omfatter også røking, [infeksjoner](#) særlig bakterielle, kronisk [inflammasjon](#), stress, medikasjon, benmargstimulasjon, splenektomi, nylig gjennomgått sykdom eller kirurgi, reise-anamnese, smitte-eksponering.

-**Klinisk undersøkelse** omfatter en generell medisinsk status og revmatologen vurderer spesielt også om tegn til bakenforliggende revmatisk sykdom foreligger. Spesielt ses uttalt leukocytose ved [Juvenil artritt](#), [systemisk](#) og ved [Adult Stills](#).

-**Laboratorieprøver:** Celletelling (Hb, leukocytter, trombocytter), SR, CRP, [ANA](#), blodkulturer, urindyrkning. Spinalpunksjon, sputum-dyrkning. Bildediagnostikk er avhengig av mistenkt bakenforliggende tilstand.

-**Bilediagnostikk:** Røntgen thorax, CT Kan gi mer detaljerte bilder av ulike organer og vev, og brukes ofte for å undersøke lymfeknuter, lever, milt og andre områder ved mistanke om kreft eller infeksjoner. Ultralyd: Kan brukes til å undersøke organer som lever, milt og nyrer, samt for å vurdere blodstrøm og eventuelle svulster. PET/CT: Kan være nyttig for å påvise spredning av kreft eller infeksjoner.

-**Benmargsundersøkelse:** Hensikten med benmargsundersøkelse ved leukopeni eller leukocytose er å vurdere benmargsfunksjonen, identifisere underliggende årsaker, vurdere behandlingseffekt og utelukke andre tilstander. Dette er viktig for å kunne stille riktig diagnose og gi pasienten optimal behandling. Eksempler på sykdommer som kan påvises er [leukemi](#), [lymfom](#), myelodysplastisk syndrom (MDS), aplastisk anemi og [infeksjoner](#).

Litteratur

[Mank W, 2024](#) (leukocytose)

[Riley LK, 2015](#) (leukocytose)

[Angel A, 2022](#) (neutropeni)

[Klein A, 2021](#) (hematologi ved revmatiske sykdommer)

177.

LOEYS-DIETZ SYNDROM (REV 063)

Øyvind Palm

[REV_063](#) Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: [Q87.4](#) (samme som Marfans syndrom)

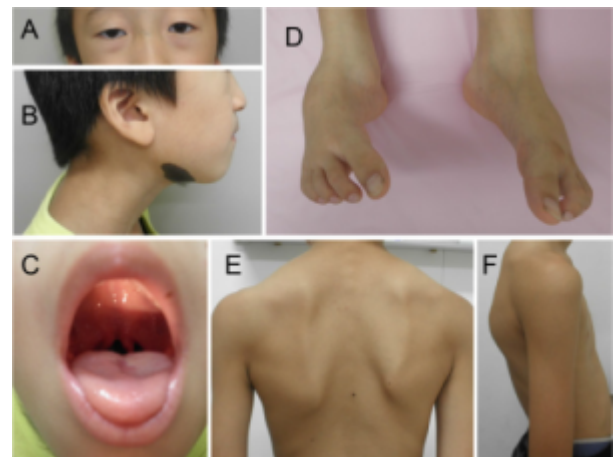
Definisjon

Loeys-Dietz syndrom (LDS) er en sjelden, autosomal dominant arvelig sykdom i bindevev som disponerer for [aneurismer](#) i aorta og mindre arterier, selv i barnealder. Sykdommen kan ha likhetstrekk med [Marfans syndrom](#), og regnes sammen med vaskulær form av [Ehlers-Danlos syndrom](#) og [hereditært thorakalt aortaaneurisme \(HTAD\)](#) ([Isselbacher EM, 2016](#)) som en av de arvelige "Marfan-lignende" sykdommene. Loeys-Dietz syndrom er derfor ikke en [autoimmun bindevevssykdom](#).

Revmatologens rolle er å skille LDS fra [vaskulitt](#) og ulike muskelskjelett sykdommer, noe som er av betydning fordi riktig oppfølging av Loeys-Dietz syndrom og operasjon om nødvendig kan forebygge alvorlige komplikasjoner og tidlig død. I Norge er [Sunnås sykehus](#) kompetansesenter.

Historikk

Sykdommen ble første gang beskrevet i 2005 ([Loeys BL, 2005](#))



Illustrasjon: Loeys-Dietz syndrom hos et barn. Legg merke til typisk ansiktsform og lett strabisme (A), ektopisk hårvekst (B), høy gane og bifid uvula (C), bilateral klumpfot (D) og kyfoskoliase (E, F). [Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T – BMC research notes \(2013\). CC BY-2.0 DEED](#)

Forekomst

LDS defineres som en sjelden sykdom (færre enn ett tilfelle per 2.000 personer) ([Det Norske Helse og Omsorgs-departementet](#)). Spesifikke data for insidens og prevalens er ikke tilgjengelige, men Type 1 og type 2 (se nedenfor) er vanligst.

Sykdomsårsak

Ulike genmutasjoner forårsaker LDS og dens undergrupper:

- Type 1: Mutasjon i TGFBR1-genet
- Type 2: Mutasjon i TGFBR2-genet
- Type 3: Mutasjon i SMAD3-genet
- Type 4: Mutasjon i TGFB2-genet
- Type 5: Mutasjon i TGFB3-genet

Symptomer

Sykdommen kan manifestere seg på mange ulike måter, avhengig av hvilken subtype som foreligger. Symptomer kan omfatte ([Gouda P, 2022](#)):

- **Kardiovaskulære:** Aneurismer (ofte asymptomatiske), aortadisseksjon, hjertefeil
- **Muskel- og skjelett:** Skjelettabnormaliteter, hypermobile ledd, skoliose, kyfose
- **Nevrologiske:** Kraniosynostose (for tidlig lukking av skallebensømmene), utviklingsforsinkelse
- **Gastrointestinale:** Tarmdivertikler, tarmperforasjon

I noen tilfeller kan det også oppstå karakteristiske ansikts- og hudforandringer.

Utredning

Anamnese: Mange har hatt familiemedlemmer som brått døde i ung alder ([Gouda P, 2022](#)). Likevel påvises sykdommen oftest blant personer uten en familiehistorie.

Klinisk. Det skjer en for tidlig sammenvøksing av skalleben i spedbarnsalder. Pasientene har ofte utvikler en karakteristisk ansiktsform med vid avstand mellom øyne. I tillegg ses ofte uvula bifida (spaltet drøvel) og ganespalte. I columna ses skoliose eller kyfose. Komplikasjoner med [aneurismer](#) i aorta og andre arterier er mest alvorlig. Thoraks med brystben kan utvikle deformiteter i oppveksten. Noen har en “Marfanoid habitus” med lange armer, ben, fingre og tær i forhold til kropp. Forekomsten og alvorlighetsgraden av aneurismer (med ruptur og blødningsrisiko) er individuelt forskjellig, men kan oppstå i barne-årene ([Hyung-Tae S, 2015](#)).

Laboratorium. Normale inflammasjonsparametere (utenom ved aneurismeblødning) og normale andre sykdomsmarkører.

Gentester: For å identifisere den spesifikke genmutasjonen; se genetikkportalen.no.

Bilddiagnostikk: MR-angiografi, ultralyd Doppler/ekkokardiografi og CT for å undersøke blodårer og hjerte.

Diagnose

Diagnosen stilles basert på en kombinasjon av familiehistorie, symptomer, kliniske funn, bilddiagnostikk og genetiske tester (genetikkportalen.no)

Differensialdiagnoser

Differensialdiagnoser er spesielt andre “Marfan-lignende” sykdommer: [Marfans syndrom](#), [Ehlers-Danlos syndrom](#), andre former for arvelige bindevevssykdommer ([HTAD med flere](#)) som også kan medføre aortadilatasjon og [aneurismer](#).

Komplikasjoner

De mest alvorlige komplikasjonene inkluderer aortaaneurismer, oftest i ascendens og i aortabuen, samt aortadisseksjon ([Gouda P, 2022](#)).

Behandling

Ingen helbredende behandling for LDS er tilgjengelig.

- **Kirurgi:** Operasjon kan være nødvendig for å reparere eller erstatte utvidede blodårer. Dersom ett eller flere [aneurismer](#) øker i størrelse, kan operasjon for å forebygge ruptur bli nødvendig.
- **Blodtrykkskontroll:** Streng blodtrykkskontroll er viktig for å redusere belastningen på blodårene.
- **Begrensning av fysisk aktivitet:** Intensiv trening bør unngås, men vanlig fysisk aktivitet anbefales.
- **Oppfølging:** Regelmessige kontroller av blodårene er viktig for å oppdage aneurismer tidlig. Hvis en arterie utvider seg, kan målinger minst hvert halvår være aktuelt, ellers årlig i en lengre periode.

Litteratur

- [Gouda P, 2022](#)
- [Yarate YA, 2015 \(Aortadilatasjon, utvidelse av hovedpulsåren\)](#) blant barn og unge
- [MacCarric G, 2014 \(Dagose og management\)](#)
- [Loeys BL, 2005 \(original beskrivelse av syndromet\)](#)
- [Kompetansesenter: Sunnås Sykehus](#)

178.

LUNGESYKDOMMER. LUNGER OG REVMATISK SYKDOM, PULMONALE MANIFESTASJONER. NSIP, UIP, LUNGECYSTER, LIP (REV 096, REV 125, REV 126, REV 127, REV 128, REV 128, REV 129, REV 130, REV 131)

Lungesykdom

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Dette kapitlet omhandler [Læringsmål REV 096](#), [REV 125](#), [REV 126](#), [REV 127](#), [REV 128](#), [REV 129](#), [REV 130](#) og [REV 131](#)

Kunnskap om lungesykdommer er viktig for revmatologer for å kunne tilby best mulig behandling og oppfølging til våre pasienter.

Systemiske revmatiske sykdommer og lungeinvolvering:

Lungemanifestasjoner er vanlige ved en rekke revmatiske sykdommer og kan være den første eller dominerende presentasjonen. Kunnskap om lungesykdommer er derfor essensielt for revmatologer, da det muliggjør tidlig diagnostisering, riktig behandling og tverrfaglig samarbeid med lungeleger for å sikre optimal pasientbehandling.

Eksempler på revmatiske sykdommer med mulig lungeaffeksjon:

- [Systemisk sklerose](#): Interstitiell lungesykdom, [pulmonal arteriell hypertensjon](#)
- [Revmatoid artritt](#): Interstitiell lungesykdom, pleuritt, [revmaknuter](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#): Pleuritt, akutt lupus pneumonitt, kronisk lungesykdom
- [Antisyntasesyndrom](#): Interstitiell lungesykdom, organiseringspneumoni
- [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#): [Alveolær blødning](#), interstitiell lungesykdom, knuter/kaviteter
- [Polymyositt og dermatomyositt](#): Interstitiell lungesykdom, respirasjonssvikt ved svelgeproblemer
- [Sjögren syndrom](#): Interstitiell lungesykdom, lymfomatøs infiltrasjon
- [Systemiske vaskulitter](#): [Alveolær blødning](#), interstitiell lungesykdom
 - [Eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#): Astma, eosinofil pneumoni



CT viser Lymfocytisk interstitiell pneumoni (LIP) og peribronkiale cyster og mattglassfortetninger hos en pasient med [Sjögrens syndrom](#). Case courtesy of Charlie Chia-Tsong Hsu, [Radiopaedia.org](#), rID: 23845. Radiopädia.org. CC0

Medikamentelle bivirkninger: Enkelte medisiner som brukes til å behandle revmatiske sykdommer, som metotreksat og cyklofosamid, kan ha bivirkninger som påvirker lungene. Revmatologer må være oppmerksomme på disse bivirkningene og overvåke pasientenes lungefunksjon nøye.

Epidemiologisk utgjør lungesykdommer ca. 10% av dødsfallene i vestlige industriland, og er i Norge en av de vanligste årsaker til sykehusinnleggelser og død. De tre vanligste årsakene er lungekarsinom (ca. 40%), KOLS/emfysem (ca. 25%) og pneumoni (ca. 20%).

Interstitiell lungesykdom er en fremtredende komplikasjon ved revmatiske [inflammatoriske/autoimmune revmatiske sykdommer](#).

Symptomer på lungesykdom kan inkludere:

- Allmennsymptomer med [redusert appetitt/vekttap](#), feber og nattesvette.
- Mer spesifikke tegn er tørrhoste eller med ekspektorat, blodtilblandet hoste, dyspne (se nedenfor) og smerter eller ubehag i brystet.

Lungediagnostikk omfatter:

- Anamnese
- Kliniske undersøkelser med perkusjon og auskultasjon
- Blodprøver inklusiv serologiske tester
- [Lungefunksjonsundersøkelser](#) og blodgassanalyser,
- Bildediagnostikk
 - Transthorakal og endobronkial ultralyd.
 - CT, HRCT, MR, PET/CT.
 - Perfusjons- og ventilasjonsscintigrafi.
 - Angiografi.
- Thorakotomi.
- Ekkokardiografi.
- Høyre hjertekateter-undersøkelse

Litteratur: [Herold G og medarbeidere, Innere Medisin, 2024.](#)

Behandling. Ved pågående inflammasjon i lungevev, som ved ikke-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP), er behandlingsmålet å reversere mattglassforandringer (et radiologisk funn) og stanse progresjon til fibrose (arrdannelse i lungevevet). [Kortikosteroider](#) er ofte førstevalget, men bør unngås ved systemisk sklerose. Dosen justeres etter sykdommens alvorlighetsgrad. [DMARDs](#) som mykofenolat, azathioprin, takrolimus, rituksimab, cyclofosamid kan også benyttes.

-Utpøvende behandling: I noen tilfeller kan antifibrotiske legemidler (for eksempel nintendanib) forsøkes. Ved [systemisk sklerose](#), diffus form, kan [stamcelletransplantasjon \(HMAS\)](#) fra benmarg være aktuelt.

– **Lungetransplantasjon**

Lungetransplantasjon kan være en behandlingsmulighet for pasienter med kronisk, livstruende lungesykdom i sluttstadiet, når andre behandlingsalternativer er uttømt og det er høy risiko for død innen 1-2 år. Pasienten må imidlertid være i stand til å tåle operasjonen og den påfølgende, livslange behandlingen. Derfor er det viktig med en grundig medisinsk utredning av hjertefunksjon, infeksjoner/infeksjonsrisiko og psykologisk status, i tillegg til lungefunksjonen.

Indikasjoner og hyppighet. KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) og emfysem utgjør omtrent halvparten av indikasjonene for lungetransplantasjon, men andelen med lungefibrose har økt. Andre tilstander, inkludert systemiske sykdommer som revmatiske sykdommer, utgjør en mindre andel. I Norge utføres dobbelt-sidig lungetransplantasjon som standard. Mangelen på organer har begrenset antallet transplantasjoner til omtrent 30 per år det siste tiåret ([Leuckfeldt I, 2023](#)).

Revmatiske sykdommer og lungetransplantasjon. Blant revmatiske sykdommer med alvorlig lungesykdom som kan føre til henvisning for lungetransplantasjonsvurdering er [revmatoid artritt](#), [systemisk sklerose](#), [antisyntetase syndrom](#) eller [interstitiell pneumoni med autoimmune trekk \(IPAF\)](#). I utredningen

av disse pasientene påvises ofte [antinukleære antistoff \(ANA\)](#) i blodet, og [non-spesifikk interstitiell pneumoni \(NSIP\)](#) er et vanlig funn ([Atienza-Matheo B, 2020](#)).

Tabell basert på [ACR/Chest anbefalinger](#) for medikamentell behandling ved progredierende interstitiell lungesykdom ([Interstitial lung disease guidelines, 2023](#)). *Forutsetter tegn til fibrose eller UIP-mønster ved CT. For detaljer vises til originalpublikasjonen.

Behandlingsmuligheter	Systemisk sklerose	myositt/ antisyntetase syndrom	MCTD	RA	Sjøgrens syndrom
Foretrekkende alternativ	mykofenolat, tocilizumab, rituksimab	mykofenolat, azathioprin, rituksimab, calcineurin-hemmere	mykofenolat, azathioprin, rituksimab	mykofenolat, azathioprin, rituksimab	mykofenolat, azathioprin, rituksimab
Andre muligheter	cyklofosfamid, nintedanib*, azathioprin	JAK-hemmer, cyklofosfamid,	tocilizumab, cyklofosfamid	cyklofosfamid	cyklofosfamid.
+					
Kortikosteroider	Sterk advarsel mot å bruke kortikosteroider	Kortvarig	Kortvarig	Kortvarig	Kortvarig
Progresjon av ILD til tross for ovenfor nevnte medikasjon, vurder:	Henvise for ev. autolog stamcellebehandling	nitendanib*, IVIG	nitendanib*	nitendanib*, pirfenidon	nintedanib*

ARDS

- Vennligst se Respirasjonssvikt, akutt nedenfor i dette kapitlet.

Astma

[Læringsmål REV 127](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om KOLS og astma, og selvstendig kunne utføre diagnostikk og akuttbehandling.

Astma er en kronisk inflammatorisk sykdom i luftveiene som rammer omtrent 10% av befolkningen i Norge. Sykdommen er kompleks og består av flere tilstander med ulike fenotyper. Årsaker til astma inkluderer generisk disposisjon for atopi (allergisk disposisjon) med allergi og eksem. Astma og astmaanfall kan utløses av en rekke faktorer, inkludert virale luftveisinfeksjoner, anstrengelse, gastroøsofageal reflukssykdom, kronisk sinusitt, allergener i miljøet, acetylsalisylsyre, betablokkere, tobakksrøk, insekter, planter, parfyme, fedme og emosjonelt stress.

–[Symptomer](#) er typisk anfallsvis dyspne, stridor eller hoste som ofte er verst om natten. Atopi er ofte til stede.

[Akutt astmaeksaserbasjon \(astmaanfall\)](#). Ved akutt astma-eksaserbasjon sitter pasienten vanligvis fremoverbøyd med dyspne. Fin håndtremor kan forekomme på grunn av salbutamol (en korttidsvirkende beta-2-agonist), og noen kan ha mild takykardi. Ved auskultasjon høres bilaterale stridor.

[Laboratoriefunn og lungefunksjonsmålinger](#). Laboratorieprøver viser ofte eosinofili i blod og sputum hos pasienter med allergisk astma. Ved non-allergisk astma kan man ofte se leukocytose og høy CRP. [Lungefunksjonsmålinger](#) ved akutt astmaeksaserbasjon viser vanligvis redusert peak expiratory flow (PEF) (< 33% av forventet verdi) og oksygenmetning (< 92%). Pulsoksymetri og gjentatte PEF-målinger er nyttige for å monitorere forløpet.

–[Behandling av akutt livstruende astma](#) inkluderer oksygentilførsel, systemiske steroider, inhalasjon med korttidsvirkende beta-2-agonister og korttidsvirkende muskarinreseptoragonister, samt intravenøs magnesiumsulfat ([Hashmi MF, 2024](#)).

–[Behandling av kronisk astma](#) kan følge en trinnvis tilnærming med fem trinn ([Rajan S, 2020](#)):

1. Lavdose inhalert kortikosteroid ved behov, pluss formoterol (en langtidsvirkende beta-2-agonist).
2. Inhalert lavdose kortikosteroid daglig, pluss korttidsvirkende beta-2-agonist ved behov.
3. Inhalert lavdose kortikosteroid pluss langtidsvirkende beta-2-agonist, pluss korttidsvirkende beta-2-agonist ved behov.
4. Inhalert mediumdose kortikosteroid pluss langtidsvirkende beta-2-agonist, pluss korttidsvirkende beta-2-agonist ved behov.
5. Høydose inhalert kortikosteroid pluss langtidsvirkende beta-2-agonist, pluss langtidsvirkende

muskarinreseptorantagonist eller anti-IgE

Livstruende astma foreligger ved progredierende dyspne som ikke responderer på systemiske kortikosteroider og beta 2 agonist i forstøverapparat.

- [KOLS](#) er beskrevet i eget avsnitt nedenfor i dette kapitlet.
-

Bronkoskopi

[Læringsmål REV 130](#) Revmatologen skal kjenne til indikasjoner, kontraindikasjoner og komplikasjoner ved bronkoskopi og lunge- og pleurabiopsier.

- [Vennligst se bronkoskopi som er omtalt i et eget kapittel](#)
-

Dyspne

[Læringsmål REV 125](#). Revmatologen skal kjenne de fysiologiske mekanismene bak de vanligste respirasjonsforstyrrelsene og kunne gjøre en selvstendig vurdering av pasienter med dyspnoe, stridor og andre respiratoriske symptomer, samt iverksette utredning og behandling. Kjenne de ekstrapulmonale årsakene til respirasjonssvikt.

Definisjon. Dyspne, også kalt kortpustethet, er en subjektiv opplevelse av pustebesvær med varierende intensitet.

Epidemiologisk utgjør dyspne ca. 7% av akuttinnleggelsler fra akuttmottak. I lungemedisinsk praksis ses dyspne hos opp til 60% av pasientene.

Symptomer er vanlig og kan skyldes primær luftveissykdom, infeksjoner, [kardial svikt](#), [nevromuskulær sykdom](#), systemisk sykdom (inkludert ILD ved revmatiske sykdommer) og psykogene faktorer.

Dyspne oppfattes som kronisk dersom varigheten er mer enn 4-8 uker.

Sykdomsårsaker kan respiratorisk skyldes [astma](#), [KOLS](#), [pneumoni](#), aspirasjon, pneumothoraks, lungekreft eller [lungeemboli](#). [Hjertesykdommer](#) med dyspne omfatter hjertesvikt, lungeødem, akutt koronarsykdom, perikard-tamponade, hjerteklaff-sykdom, [pulmonal hypertensjon](#), arytmi eller intrakardial shunting. Nevromuskulære årsaker er massiv adipositas, kyfoskopiose, CNS eller medulla skade, frenicus-paralyse, [non-inflammatorisk myopati](#) og nevropati. [Psykogene](#) årsaker er hyperventilasjon og psykogen dyspne. Vurder også systemsykdommer som [anemi](#), akutt [nyresvikt](#), [metabolsk acidose](#), [thyreotoksikose](#), [levercirrhose](#), anafylaksi, sepsis, angioødem og epiglottitis. Hepatopulmonalt syndrom kan foreligge ved samtidig leversvikt. Aterovenøs malformasjon, post-pneumektomi syndrom, residiverende lungeemboli, atrieseptumdefekt, åpenstående foramen ovale, atelektase, hepatisk hydrothorax og portopulmonal hypertensjon kan også medføre dyspne ([Ho APT, 2023](#)).

Ved [ANCA vaskulitt](#), sjeldnere ved [systemiske bindevevssykdommer](#) er [lungeblødning ved kapillaritt](#) dyspne-årsak. Også [antisyntetase syndromet](#) kan preges av progredierende dyspne.

Anamnesen skal dekke mulige årsaker (se ovenfor). Det er viktig å kartlegge faktorer relatert til debut, varighet og symptomer i hvile eller belastning.

Klinisk vurderes respirasjons- og hjerterefrekvens, [body mass index /BMI \(vekt/høyde²\)](#), kroppstemperatur og vanlig klinisk undersøkelse av lunger, hals, hjerte, abdomen, ekstremiteter, blodtrykk og puls. Oksygenmetning.

Laboratorieprøver med SR, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, albumin, NT-Pro-BNP, troponin, CK.

Vurder også [ANA](#) og [ANCA](#) ved mistanke om systemisk bindevevssykdom eller vaskulitt. Ved artritt suppleres med [anti-CCP](#). Urin stiks. Ved mistanke om [antisyntetase syndromet](#) suppleres med myosittspesifikke [antistoff](#) (inkludert anti-Jo-1, PL7 og PL12). Arteriell blodgass.

Bilddiagnostikk med røntgen eller CT thoraks.

Lungefunksjonsundersøkelser kan vurderes.

EKG og Ekkokardiografi for vurdering av kardiale årsaker.

Bronkoskopi med lavage kan være indisert

Behandlingen retter seg mot årsaken. Pasienter med progredierende dyspne må følges tett. Vurder pulsoksimetri og hjerteremonitorering. Terskelen for oksygentilskudd via nesekateter, intubasjon og intensivme-

disinsk behandling må ikke være for høy. For supplerende informasjon er lokale metodebøker og [Metodebok i Indremedisin \(OUS-Ullevål, Dyspne\)](#) aktuelle.

Litteratur: [Hashmi MF, 2023](#)

- [Akutt respirasjonssvikt](#) er omtalt nedenfor i dette kapitlet.
 - [Akuttmedisinske tilstander](#) er samlet i et eget kapittel.
-

Hoste

[Læringsmål REV 125](#). Revmatologen skal kjenne de fysiologiske mekanismene bak de vanligste respirasjonsforstyrrelsene og kunne gjøre en selvstendig vurdering av pasienter med dyspnoe, stridor og andre respiratoriske symptomer, samt iverksette utredning og behandling. Kjenne de ekstrapulmonale årsakene til respirasjonssvikt.

Definisjon. Hoste er en refleks som hjelper til med å rense luftveiene for slim og irritanter. Det kan være et symptom på en rekke forskjellige tilstander, både akutte og kroniske. Hoste kan som ved dyspne være tegn på lungesykdom. [Kronisk hoste](#) har pr definisjon vart minst 8 uker.

Sykdomsårsaker omfatter interstitiell lungesykdom ved revmatiske [systemsykdommer](#), astma, refluks-sykdom, KOLS, ACE-hemmer, aspirasjon, kardial svikt, lungekreft, psykogen hoste.

Undersøkelser inkluderer: auskultasjon av lungene med stetoskop, [lungefunksjonsmålinger](#), røntgen og helst CT av lungene, blodprøver og [bronkoskopi](#).

Diagnosen av hoste avhenger av symptomene, pasientens historie og en rekke undersøkelser.

Litteratur: [Sharma S, 2023](#)

- [Dyspne](#) er beskrevet i avsnittet ovenfor.
 - [Akuttmedisinske tilstander](#) er samlet i et eget kapittel.
-

KOLS

[Læringsmål REV 127](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om KOLS og astma, og selvstendig kunne utføre diagnostikk og akuttbehandling.

Kronisk obstruktiv lunge sykdom (KOLS) er en heterogen tilstand med økende redusert respiratorisk luftstrøm og destruksjon av lungevev. Det er den vanligste lungesykdommen i Norge, og rammer ca. 400 000 personer. Sykdommen er assosiert med strukturelle forandringer i lungevev på grunn av kronisk inflammasjon.

Årsaker er langvarig eksponering for toksiske gasser, vanligvis (90%) sigarett-røk. Andre årsaker er residiverende infeksjoner ved IgA mangel, α -1 antitrypsinmangel og luftforurensning.

Obstruksjonen ved KOLS kan forenklet defineres ved en vedvarende ratio FEV1/FVC $<0,7$ ($<70\%$) ved [lungefunksjonsmålinger](#) til tross for bronkodilatorisk medikasjon (non-reversibel).

-**Symptomer**. KOLS varierer fra asymptomatisk til fatal respiratorisk svikt. Initialt er residiverende bronkitt med ekspektorat vanlig. Debutsymptomer er dermed hoste, dyspne og ekspektorat.

-**Undersøkelser** ved KOLS inkluderer:

- 6-minutter gangtest
- Laboratorieprøver inklusiv α -1 antitrypsin
- Infeksjonsutredning
- [Lungefunksjonstester](#)
- Bildediagnostikk

-**Behandlingen** omfatter en kombinasjon av røkestans, lungerehabilitering og medikamenter. **Akutt eksaserbasjon** av KOLS kan behandles utenfor sykehus eller ved innleggelse, avhengig av alvorlighetsgraden. I milde tilfeller brukes bronkodilatorer, steroider og antibiotika. Moderate og alvorlige tilfeller håndteres på sykehus og vil ofte trenge oksygen og bronko-dilaterende medikasjon ([Agarval AK, 2023](#)).

- Vennligst se også avsnittet om [akutt respirasjonssvikt](#) nedenfor.
-

Lungefunksjonsundersøkelser

[Læringsmål REV 126](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon, nytte og begrensninger av PEF-måling og spirometri. Selvstendig kunne tolke flow-volumkurve og spirometri.

- Vennligst se eget [kapittel om lungefunksjonsundersøkelser](#)

Pneumoni

[Læringsmål REV 128](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om pneumoni/nedre luftveisinfeksjoner, samt selvstendig kunne utføre diagnostikk og akuttbehandling. Ha kunnskap om komplikasjoner som empyem og lungeabscess.

Pneumoni er infeksjon i lungevevet i de nedre luftveier og kan forårsakes av bakterier, virus sopp og parasitter.

-**Klassisk pneumoni** forårsakes ofte av bakteriene

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- Gruppe A streptokokker
- *Moraxella catarrhalis*
- Anaerobe og aerobe gram-negative bakterier.

-**Atypisk pneumoni** kan blant annet skyldes:

- *Legionella*
- *Mycoplasma pneumoniae*

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*.

Nosokomiale infeksjoner oppstår mer enn 48 timer etter innleggelse i sykehus. Infeksjonen er generelt mer antibiotikaresistente og omfatter aerobiske gram-negative bakterier:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter* spp
- *Acinetobacter* spp
- Gram-positive kokker som *staphylococcus aureus* som inkluderer methicillin-resistente *S. aureus* og *streptococcus* spp.

Symptomer på pneumoni inkluderer feber, utmattelse, nedsatt appetitt, hoste og dyspne. Eldre personer kan også oppleve forvirring.

Utredning

-**Blodprøver** omfatter hemoglobin, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, CRP, SR, blodkulturer, sputum-analyser, urin antigen-tester eller PCR undersøkelser for påvisning av spesifikke bakterier.

-**Bildedagnostikk.** Konvensjonell røntgen av lungene er vanlig, mens CT kan gi et mer detaljert bilde.

Behandling. Pneumoni behandles primært med antibiotika ([Sattar SBA, 2024](#)). Valg av antibiotika avhenger av mistenkt årsak og pasientens individuelle forhold.

- Vennligst se også [kapitlet om infeksjoner](#).

Lungeempyem og lungeabscess er begge alvorlige lungesykdommer som kan være livstruende. De kjenetegnes av ansamling av puss i lungene, men har forskjellige årsaker og symptomer. Både lungeempyem og lungeabscess gir ofte symptomer som feber, hoste og dyspné. Lungeabscess skiller seg imidlertid ut ved at det ofte gir purulent oppspytt. Begge tilstandene behandles med antibiotika, men lungeabscess kan i tillegg kreve kirurgisk inngrep.

Empyem defineres som en ansamling puss, gram-positive bakterier eller positive bakteriekulturer i pleurahulen. Empyem utvikles oftest etter pneumoni (20%), thoraskirurgi eller traume mot thoraks. Symptomene kan være som ved pneumoni; feber, hoste, dyspne. Behandlingen består av antibiotika og i noen tilfeller drenasje av puss.

Lungeabscess er en mikrobakteriell infeksjon i lungene som fører til nekrose i lungeparenkymet. Akutt lungeabscess har vart mindre enn fire uker, mens kronisk tilstand har vart over fire uker. Sekundær lungeab-

cess oppstår som følge av underliggende pulmonale lesjoner. Personer med svekket immunforsvar, som ved HIV/AIDS, etter transplantasjon eller langvarig immunsuppressiv behandling (blant annet ved revmatisk sykdom), er spesielt utsatt for lungeabscess ([Eira IM, 2019](#)). Pasienter med høy risiko for aspirasjon er også utsatt, for eksempel etter hjerneslag, ved øsofagusdysfunksjon, alkoholoverforbruk og kognitive vansker.

Symptomer på lungeabscess omfatter feber, nattesvette, hoste, brystmerter, dyspne, purulent oppspytt og vekttap. Lungeabscess behandles med antibiotika, og i noen tilfeller kan drenering av puss eller kirurgi være nødvendig ([Sabbula BR, 2023](#)).

Respirasjonssvikt, akutt.

[Læringsmål REV 096](#). Revmatologen skal beherske behandling av akutt respirasjonssvikt i samråd med fagspesialitetene (lungeleger og anestesileger).

Definisjon. Respirasjonssvikt oppstår når gassutveksling i lungene er utilstrekkelig, noe som fører til lavt oksygennivå ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) og/eller høyt karbondioksidnivå ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$) i blodet. Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er en alvorlig form for respirasjonssvikt karakterisert ved alvorlig hypoksi (lavt oksygennivå) og bilaterale, diffuse lungefortetninger på røntgen ([Opdahl H, 2010](#)).

Det finnes to hovedtyper respirasjonssvikt:

1. **Hypooksemisk respirasjonssvikt (type 1):** Kjennetegnes ved $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ med normal eller lav PaCO_2 . Gassutvekslingen over den alveolære-kapillære membranen er redusert, noe som medfører utilstrekkelig oksygentilførsel til blodet (hypoksemi). Dette kan være forårsaket av en rekke tilstander som påvirker lungefunksjonen, inkludert pneumoni, pneumothoraks (punkttert lunge), lungeblødning, aspirasjon (innånding av fremmedlegemer) og drukning.
2. **Hyperkapnisk respirasjonssvikt (type 2):** Kjennetegnes ved $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (hyperkapni) og indikerer at respirasjonsmuskulaturen svikter. Dette kan være forårsaket av obstruktive lungesykdommer som KOLS og astma, svekkelse av respirasjonsmuskulaturen (for eksempel ved nevrologiske sykdommer), eller påvirkning av sentralnervesystemet (CNS), som ved overdose av opioider.

Akutt respirasjonssvikt kan oppstå plutselig og forverres raskt, og krever øyeblikkelig medisinsk behandling. Utredning og behandling av pasienter gjøres i samarbeid med lungelege og anestesileger.

–Revmatiske sykdommer med akutt respirasjonssvikt er [lungeblødning](#) ved [ANCA-vaskulitt](#), [PAN](#) eller [Goodpastures syndrom](#), sjelden ved [SLE](#). Også raskt progredierende [antisyntetase syndrom](#) og [lungeemboli](#) ved [antifosfolipid syndrom](#) og andre [systemiske bindevevssykdommer](#) kan medføre lungesvikt.

Epidemiologi. Risikoen for akutt respirasjonssvikt øker med alderen, og er høyere hos personer med kroniske lungesykdommer, hjertesykdom eller nedsatt immunforsvar.

Symptomer: Rask og anstrengt pust, dyspné, cyanose, angst og uro, forvirring og nedsatt bevissthetsnivå, svette og tachykardi.

Utredning

Anamnesen (eventuelt fremmedanamnese) kartlegger forutgående sykdom og symptomer.

Klinisk gjøres en generell medisinsk undersøkelse. Lungene auskulteres og perkuteres.

Blodprøver: Måler oksygen- og karbondioksidnivået i blodet, hemoglobin, celletellinger, samt andre parametere som kan gi informasjon om årsaken.

Bildedagnostikk med røntgen av lungene kan vise tegn på pneumoni, pneumothoraks, eller andre lungesykdommer. CT av lungene kan gi mer detaljert informasjon om lungene og luftveiene.

Arterial blodgassanalyse måler oksygen- og karbondioksidnivået i arterielt blod.

Pulsoksymetri måler oksygenmetningen i blodet.

Behandling av respirasjonssvikt

Behandling av den underliggende årsaken er avgjørende for å forbedre lungefunksjonen og sikre tilstrekkelig oksygenering og ventilasjon.

Oksygentilskudd er ofte nødvendig for å korrigere hypoksemi (lavt oksygenivå i blodet). Dette kan gis via nesekateter, ansiktsmaske eller i mer alvorlige tilfeller gjennom en respirator. Valg av metode avhenger av alvorlighetsgraden av hypoksemi og pasientens behov.

Respirasjonsstøtte. Ved alvorlig respirasjonssvikt, spesielt hyperkapnisk respirasjonssvikt, kan det være nødvendig med mekanisk ventilasjon. Respiratoren overtar da pasientens pusting og sikrer tilstrekkelig ventilasjon og oksygenering.

Medikamentell behandling

Medikamentell behandling kan være nødvendig for å behandle spesifikke årsaker til respirasjonssvikt og eventuelle komplikasjoner. Dette kan inkludere:

- **Bronkodilatorer:** For å lindre bronkospasme (sammentrekning av luftveiene) ved astma eller KOLS.

- **Antibiotika:** Ved pneumoni forårsaket av bakterier.
- **Kortikosteroider:** For å redusere inflammasjon i lungene ved ARDS eller andre inflammatoriske tilstander.
- **Diuretika:** For å fjerne overflødig væske fra lungene ved lungeødem.
- **Antikoagulantia:** For å forebygge eller behandle blodpropp (lungeemboli).

Fysioterapi kan være en viktig del av behandlingen, spesielt etter en episode med akutt respirasjonssvikt. Fysioterapeuten kan hjelpe pasienten med pusteøvelser, hosteteknikker og generell mobilisering for å forbedre lungefunksjonen og forebygge komplikasjoner ([Azoulay E, 2019](#)). ([Gragossian A, 2022; ARDS](#)).

Andre tiltak. I tillegg til spesifikk behandling av årsaken til respirasjonssvikt, er det viktig å optimalisere pasientens generelle tilstand. Dette kan innebære væskebehandling, ernæringsstøtte og behandling av eventuelle underliggende sykdommer.

- [Akuttmedisinske tilstander](#) er samlet i et eget kapittel.

Stridor

[Læringsmål REV 125](#). Revmatologen skal kjenne de fysiologiske mekanismene bak de vanligste respirasjonsforstyrrelsene og kunne gjøre en selvstendig vurdering av pasienter med dyspnoe, stridor og andre respiratoriske symptomer, samt iverksette utredning og behandling. Kjenne de ekstrapulmonale årsakene til respirasjonssvikt.

Stridorer en høyfrekvent respiratorisk lyd som oppstår ved unormal luftpassasje i luftveiene. Lyden skyldes turbulens i luftstrømmen forårsaket av en forsnevring eller obstruksjon i luftveiene.

Typer stridor og årsaker. Stridor kan være inspiratorisk, ekspiratorisk eller bifasisk, avhengig av når i respirasjonssyklusen lyden oppstår.

- **Inspiratorisk stridor:** Høres best ved innpust og kan skyldes obstruksjon i øvre luftveier, som ved trakealstenose (forsnevring av luftrøret), glottisødem (hevelse i stemmebåndene) og laryngospasme (ufrivillig sammentrekning av stemmebåndene).
- **Ekspiratorisk stridor:** Høres best ved utpust og kan tyde på obstruksjon i nedre luftveier, som ved astma, KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom), [lungeemboli](#) eller pneumothoraks (punktert lunge).

- **Bifasisk stridor:** Høres både ved innpust og utpust og kan tyde på en obstruksjon som påvirker både øvre og nedre luftveier.

Hos barn kan stridor være forårsaket av medfødte misdannelser eller anomalier i luftveiene. Både hos barn og voksne kan akutt innsettende stridor være et tegn på livstruende luftveisobstruksjon eller infeksjon.

Diagnostikk og utredning. Ved uklar årsak til stridor kan røntgen eller [bronkoskopi](#) være nødvendig for å stille diagnosen ([Sicari V, 2023](#)).

- **Respirasjonssvikt** er omtalt nedenfor og **dyspne** ovenfor i dette kapitlet.

Tuberkulose i lunger, pleuravæske, søvnapne, lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte, fremmedlegemer

[Læringsmål REV 129](#). Revmatologen skal ha kunnskap om lungetuberkulose, pleuraeffusjoner, obstruktivt søvnapnesyndrom, lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte og fremmedlegeme i luftveier.

Tuberkulose er en infeksjonssykdom forårsaket av bakterien *Mycobacterium tuberculosis*. Lungene er det vanligste organet som rammes, men tuberkulose kan også påvirke andre organer som mage-tarmkanalen, lymfesystemet, huden, sentralnervesystemet (CNS), leveren og ledd/skjelett. Personer med svekket immunforsvar, for eksempel på grunn av immunsuppressiv behandling med [kortikosteroider](#), [csDMARDs](#) og [biologiske legemidler](#) er spesielt utsatt.

Vanlige symptomer på tuberkulose inkluderer kronisk hoste, blodig oppspytt (hemoptyse), vekttap, nattesvette og lavgradig feber. Interferon-gamma release assays (IGRA) i blod brukes i diagnostikken sammen med bildediagnostikk, som for eksempel røntgen thoraks ([Adigun R, 2024](#)). Ved mistanke om tuberkulose bør infeksjonsmedisiner eller lungelege kontaktes.

- Vennligst les også i [kapitlet om tuberkuløs artritt og osteomyelitt](#).

[Pleuravæske ved revmatiske sykdommer](#)

[Pleuravæske](#) kan oppstå i forbindelse med inflammasjon, spesielt ved revmatoid artritt ([RA](#)), systemisk lupus ([SLE](#)), sjeldnere ved [systemisk sklerose](#) og [Sjøgrens syndrom](#). Pleuravæsken ved inflammasjon består typisk av et eksudat (med høyt proteinnivå på over 30 g/L), slik man blant annet ser ved RA ([Balbir-Gurman A, 2006](#)). Persisterende pleuravæske hos pasienter med SLE kan være assosiert med «Shrinking lung syndrome» ([Henderson LA, 2013](#)).

Utredning av pleuravæske inkluderer: Blodprøver med [ANA](#), [anti-CCP](#). Analyse av pleuravæske for proteinnivå, dyrkning, PCR og cytologi (ved mistanke om malignitet).

- Vennligst se eget [kapittel om pleuritt og pleuravæske](#).
-

Obstruktiv søvnapne

Obstruktiv søvnapne er en sykdom der øvre luftveier kollapser og medfører luftveisobstruksjon under søvn. Diagnosen stilles helst etter undersøkelse i et søvnlaboratorium ([Cupston E, 2023](#)).

- Vennligst se mer i [kapitlet om ØNH manifestasjoner](#).
-

Lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte

- Vennligst se kapitlet om [opportunistiske infeksjoner](#)
-

Fremmedlegemer i luftveiene

Små barn er mest utsatt for aspirasjon av fremmedlegemer. En studie viste at blant barn under fem år var 98% under to års alder. Mange er asymptomatiske. [Symptomene](#) omfatter hoste, kvelningsfølelse og dyspne. [Bilediagnostikk](#): Røntgen thoraks er vanligste initiale undersøkelse. Denne kan vise atelektase, pneumothoraks og air trapping. Imidlertid er bildet normalt i hele 35% av tilfellene. Supplerende CT-undersøkelse eller [bronkoskopi](#) er da indisert. Via [bronkoskop](#) kan dessuten fremmedlegemer fjernes. [Differensialdiagnoser](#) omfatter astma og infeksjon i øvre luftveier ([Cramer N, 2023](#)).

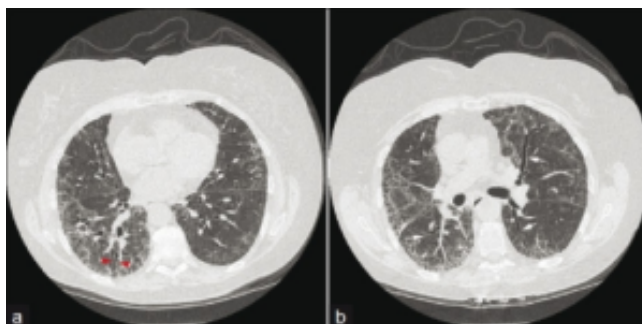
- Vennligst se også [kapitlet om ØNH manifestasjoner](#).
-

Lungesykdommer ved revmatiske tilstander. ILD, NSIP, UIP, OP/COP/BOOP, LIP

[Læringsmål REV 131](#). Ha god kunnskap om indikasjon, utførelse og begrensninger ved røntgen og CT av thoraks, og ved røntgen thoraks selvstendig kunne tolke funn av luftholdighet, fortetninger, interstitielt ødem, frakturer, subkutant emfysem og luft/væske i pleurahulen.

Definisjon

Revmatiske sykdommer kan ramme alle deler av lungene. Selv om sykdom i lungevevet (ILD) generelt er mest alvorlig, er det viktig også å diagnostisere manifestasjoner i lungehilus og pleura så tidlig som mulig. Ubehandlet kan enkelte revmatiske lungesykdommer føre til respirasjonssvikt og død innen kort tid, for eksempel ved [antisyntetase syndromet](#) eller [lungeblødning ved pulmonal kapillaritt](#). I andre tilfeller er lungeforandringene stabile over mange år. Infeksjoner i lungene må alltid vurderes som differensialdiagnose. Riktig håndtering av lungemanifestasjoner ved revmatiske sykdommer kan være avgjørende for å bevare organfunksjon og overlevelse ([Ewig S, 2021](#)).



HRCT viser NSIP ved [revmatoid artritt](#) hos en 65 år gammel mann. Piler viser traksjonsbronkiektasier. I tillegg ses subpleurale infiltrater. Illustrasjon: [Sidhu HS, Bhatnagar G, Bhogal P, Riordan R – Journal of clinical imaging science \(2011\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Epidemiologi

Forekomsten og alvorlighetsgraden av lungemanifestasjoner er ulikt fordelt mellom de revmatiske sykdommene. Alle inflammatoriske bindevevssykdommer kan angripe lungene. Tabellen viser en oversikt.

Diagnose	Prevalens av lungemanifestasjoner (totalt)	ILD	Referanse
Antisyntetase syndrom	nær 100%	Nær 100%	Gran JT, 2002
Systemisk sklerose	ca. 60%	ca. 60%	Suliman YA, A& R 2015
Myositt/Dermatomyositt	23%	23%	Marie I A & R 2002
Sjøgrens syndrom	27%	23%	Palm O, Rheumatology, 2013
Systemisk lupus (SLE)	93%	1-2%	Weidemann HP, J Thoracic Imaging, 1992
MCTD	36%	36%	Reiseter S, Arthritis Research and Therapy, 2017
ANCA-vaskulitter			
-MPA	25-55%	3-45%	Alba MA, Autoimm Rev, 2017
-GPA	85-90%	23%	Alba MA, Autoimm Rev, 2017
-EGPA	91%	39%	Comarmord C A&R 2013 Alba MA, Autoimm Rev, 2017
Polyarteritis Nodosa (PAN)	Uvanlig	Uvanlig	
Revmatoid artritt (RA)	80%	10%	Olson AL, 2011
Sarkoidose	90%	10-20%	Aryal S, Ther Adv Resp Dis, 2019
IPAF	100%	100%	

De vanligste interstitielle lungeforandringene ved revmatiske sykdommer er (mer nedenfor i dette kapitlet):

- **Ikke-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP):** Karakterisert ved betennelse og fibrose (arrdannelse) i lungevevet.
- **Usual interstitiell pneumoni (UIP):** En mer aggressiv form for lungefibrose med dårligere prognose.
- **Organiserende pneumoni (OP):** En betennelsestilstand i lungene der bindevev fyller luftrommene. Ved fravær av assosiert revmatisk sykdom kalles tilstanden kryptogen organiserende pneumoni (COP).
- **Lymfocytær interstitiell pneumoni (LIP):** En sjelden form for lungesykdom karakterisert ved opphopning av lymfocytter i lungevevet.
- **Akutt interstitiell pneumoni (AIP)/diffus alveolær skade (DAD):** En raskt progredierende og alvorlig form for lungebetennelse.
- **Desquamativ interstitiell pneumoni (DIP):** En sjelden form for lungesykdom med opphopning av

makrofager i alveolene (lungeblærene).

Klassifiseringen av disse tilstandene er basert på histologiske undersøkelser (vevsprøver), men bildediagnostikk med høyoppløselig CT (HRCT) gir ofte tilstrekkelige holdepunkter for å stille en diagnose.

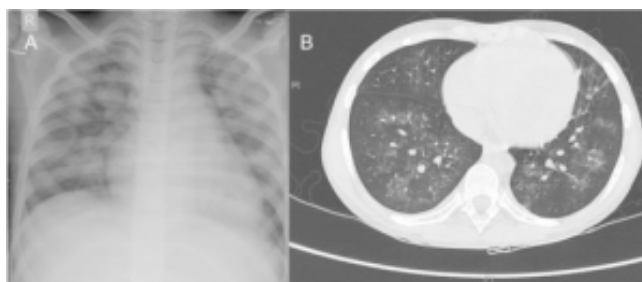
Patogenese

Forståelsen av de eksakte sykdomsmekanismene bak revmatiske lungesykdommer er fortsatt ufullstendig. Det antas at en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle. Ved inflammatoriske bindevevssykdommer kan immunsystemet angripe lungevevet og forårsake betennelse og skade. Dette kan føre til utvikling av fibrose, som er en irreversibel prosess der lungevevet erstattes av arrvev, noe som reduserer lungefunksjonen.

Tabell: Histologiske og radiologiske forandringer ved interstitielle pneumonier ([Ewig S, 2021](#)):

Type (diagnoser)	Interstitiell inflammasjon	Fibroblast proliferasjon	Intraalveolære makrofager	Bikake-forandringer
NSIP (Systemisk sklerose , Antisyntetase syndrom , Myositt , RA , SLE , Sjøgrens , MCTD , IPAF)	Uttalt	ev.	Flekket	Sjeldent
UIP (SSc , Antisyntetase s , Myositt , RA , SLE , Sjøgrens , ANCA-vaskulitt , IPAF)	Minimal	Uttalt	ev fokalt	Flekket
LIP (Sjøgrens)	Uttalt	Minimalt	Ingen	Ev.
DAD (-SLE , ANCA-vaskulitt)	Minimal	Diffus	Ingen	Ingen
DIP (RA)	Minimal	Diffus	Ingen	Ingen

Interstitiell lungesykdom (ILD) er en gruppe tilstander karakterisert ved inflammasjon og/eller fibrose i det parenkymatøse lungevevet (vevet som utgjør selve lungestrukturen). ILD kan være assosiert med en rekke revmatiske sykdommer, og er en av de vanligste årsakene til ILD.



Risikofaktorer for ILD ved revmatiske sykdommer:

- [Revmatoid artritt](#) (RA): Anti-CCP-antistoffer, alder over 65 år, mannlig kjønn og røyking.
- [Systemisk sklerose](#): Diffus form med Scl-70-antistoff, afroamerikansk etnisitet, røyking, mannlig

[Lungeblødning](#) (diffus hemoragisk) hos 12 år gammel gutt med [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). Både lungeblødning og pneumocystis-infeksjon er differensialdiagnose til NSIP. Illustrasjon: [Zeier MG, Chaturvedi S, Jahan A, Korula A, Agarwal I – Clinical kidney journal \(2013\). CC BY-NC 4.0](#)

kjønn og høy alder ved revmatologisk diagnose.

- [Myositt](#). Høy alder, artritt, anti-Jo-1-antistoff ([antisynthetase syndrom](#)), MDA5-antistoff, forhøyet CRP og senkningsreaksjon (SR).
- [Sjøgrens syndrom](#): Høy alder, mannlig kjønn, røyking, ANA-positivitet, påvist revmatoid faktor (RF) og forhøyet CRP.

Klassifisering av ILD. En kan ILD inn i fire hovedgrupper:

1. Granulomatøs sykdom: For eksempel [sarkoidose](#),
2. ILD assosiert med [systemisk bindevevssykdom](#) eller annen kjent sykdom: For eksempel [ANCA-vaskulitt](#) eller eksogen allergisk alveolitt.
3. Andre sjeldne sykdommer: For eksempel [Langerhans histiocytose](#), lymfangioleiomyomatose/LAM, asbestose eller medikamentindusert lungesykdom.
4. Idiopatisk ILD: Årsaken er ukjent ([Travis WD, 2013](#)).

Symptomer og utredning

Symptomene omfatter irritasjons-/tørrihoste, belastningsdyspne og tegn til magesyrerefluks.

[Anamnesen](#) ved ILD bør kartlegge tilfeller av lungesykdom i familien, tobakksbruk, medikamentbruk og andre relevante miljøfaktorer. I tillegg bør man spørre om sicca-symptomer (tørre øyne og munn), ledd-, muskel- og hudsymptomer.

[Kliniske undersøkelser](#) omfatter vurdering av respirasjonsbesvær, cyanose, clubbing (trommestikkefingre), samt auskultasjon for å avdekke krepitasjoner over lungene.

[Bilddiagnostikk](#) med CT lunger/HRCT (høyroppløselig CT) er viktig for å visualisere lungevevet og vurdere omfanget av sykdommen.

[Lungefunksjonstester](#) inkludert DLCO (diffusjonskapasitet for karbonmonoksid), gir informasjon om lungefunksjonen.

[Laboratorieprøver](#) som [ANA med subgrupper](#), ev. også myosittspesifikke antistoff, anti-CCP / ACPA, ACE (angiotensinkonverterende enzym) kan være relevante.

[Kapillarskopi](#) anbefales ved [Raynauds fenomen](#) ([Ottaviani S, 2022](#)).

Non-spesifikk interstitiell pneumoni (NSIP)

Definisjon. NSIP (nonspesifikk interstitiell pneumoni) er en vanlig form for interstitiell lungemanifestasjon hos pasienter med revmatiske sykdommer. Prognosen er generelt bedre enn ved UIP (usual intersti-

tial pneumonia), men NSIP kan gradvis utvikle seg til (UIP) over tid. NSIP kan debutere akutt, subakutt eller gradvis og responderer ofte godt på immunsuppressiv behandling.

Undersøkelser og diagnostikk

Diagnosen NSIP stilles ideelt sett ved lungebiopsi, men i praksis er det ofte tilstrekkelig med HRCT (høy-roppløselig computertomografi) av lungene med oppfølgende kontroller. Infeksjoner (for eksempel [opportunistiske som pneumocystis](#)) og [diffus alveolær lungeblødning](#) er viktige differensialdiagnoser. Lungeleger utfører derfor ofte diagnostisk [bronkial lavage \(lungeskylling\)](#) for å avklare diagnosen.

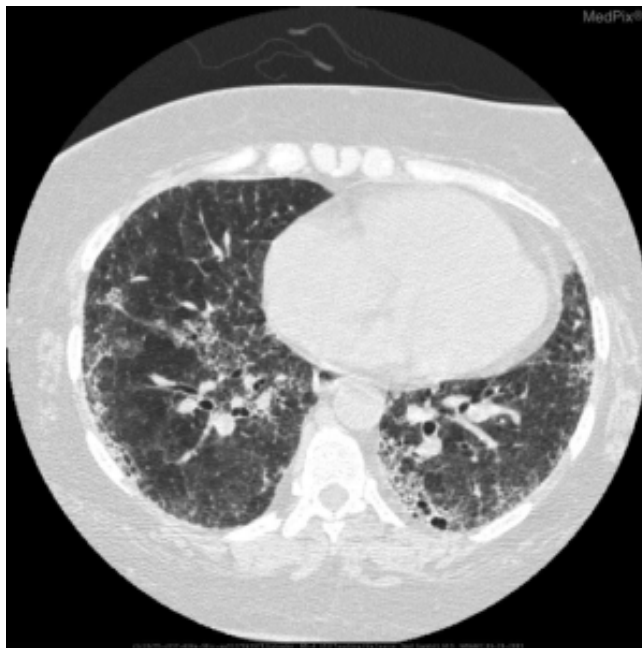
Bilddiagnostikk:

Typiske funn på HRCT er mattglass fortetninger (“ground glass opacities”) og fravær av bikake-mønster (“honeycombing”) eller traksjons-bronkiektasier.

Mattglassforandringer skyldes fortetninger intraalveolært og interstitielt i lungevevet. På CT bilder skal man kunne skimte karstrukturene gjennom slike forandringer. Mattglass kan være et tegn på aktiv inflammasjon, som indikerer behov for antiinflammatorisk behandling, men også [infeksjoner](#) og [lungeblødninger](#) kan gi mattglassforandringer. Distribusjonen av forandringene, pasientens sykehistorie og andre undersøkelsesfunn er avgjørende for riktig tolkning.

Blodprøver: Ved utredning av uklare revmatiske sykdommer er følgende blodprøver relevante:

- ANA (antinukleære [antistoffer](#)) med subgrupper
- SSA (anti-[Sjögren’s syndrome](#)-related antigen A)
- SSB (anti-[Sjögren’s syndrome](#)-related antigen B)
- RNP (anti-ribonukleoprotein) ([MCTD](#))
- Scl-70 (anti-topoisomerase I) ([Systemisk sklerose](#))
- Anti-CCP (antistoffer mot cyklisk citrullinert peptid) ([revmatoid artritt](#))
- Myosittspesifikke antistoffer ([myositt/dermatomyositt](#), [antisyntetase syndrom](#))
- MDA5 (antistoff mot melanoma differentiation-associated protein 5) (myositt)
- CK (kreatin kinase) (myositt)



UIP hos 55 år gammel kvinne med antifosfolipid syndrom. Bikake-mønster basalt i begge lunger. Flekket matt-glass infiltrasjon. Illustrasjon: [USU Teaching File MUTF – MedPix Images](#). Illustrasjon: [Zeier MG, Chaturvedi S, Jahan A, Korula A, Agarwal I – Clinical kidney journal \(2013\). CC BY-NC 4.0](#)

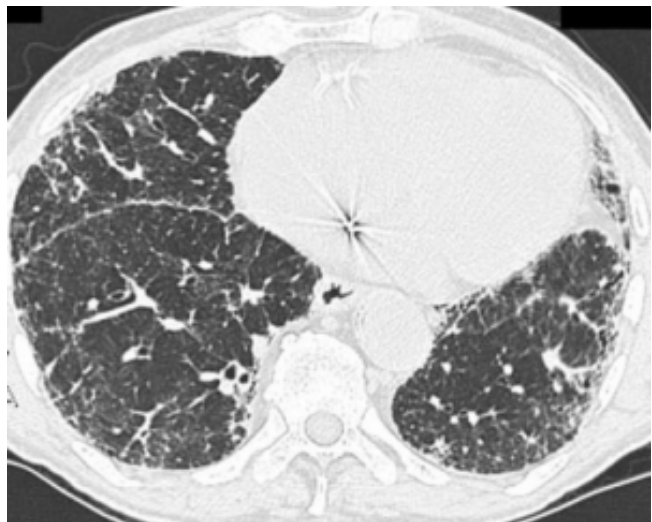
Usual interstitiell pneumoni (UIP) og lungefibrose

Definisjon. UIP (usual interstitial pneumonia), også kjent som idiopatisk lungefibrose (IPF), er en kronisk og progressiv lungesykdom karakterisert ved irreversibel lungeskade og fibrose (arrdannelse) i lungevevet. UIP er ofte assosiert med revmatiske sykdommer, men kan også oppstå uten kjent årsak (idiopatisk).

Forekomst ved revmatiske sykdommer. UIP forekommer ved flere autoimmune, systemiske revmatiske sykdommer. Lungemanifestasjoner ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) utgjøres av UIP i mer enn 60% av tilfellene ([Bongartz T, Nannini C, A&R, 2010](#)).

Symptomer og sykdomsutvikling. UIP starter ofte gradvis med økende tungpust (dyspné) ved anstrengelse, tørrhoste og eventuelt leddsmerter. Sykdommen utvikler seg vanligvis langsamt over tid, men kan i noen tilfeller ha et raskere forløp.

Patogenese. UIP kjennetegnes ved et karakteristisk bikakemønster (“honeycombing”) på CT-bilder av lungene, spesielt i de nedre delene (basalt) og på begge sider (bilateralt). Bikakemønsteret representerer sluttfasen av en rekke lungesykdommer og skyldes fortykkelse, ødeleggelse eller anatomisk forskyvning av intraalveolære septa (veggene mellom lungeblærene). Disse anatomiske forandringene hindrer normal gassutveksling og fører til nedsatt lungefunksjon.



Lungefibrose, idiopatisk (IPF) hos en 81 år gammel mann. Retikulære fortetninger fordelt i begge lunger. Illustrasjon: [Meltzer EB, Noble PW = Orphanet journal of rare diseases \(2008\). CC BY 2.0](#)

Utredning

Laboratorieprøver. Ved UIP og uklare revmatiske sykdommer er det viktig å undersøke for spesifikke antistoffer i blodet, inkludert anti-CCP (antistoffer mot cyklisk citrullinert peptid), ANA (antinukleære antistoffer) inkludert SSA (anti-Sjögren’s syndrome-related antigen A) og ANCA (anti-nøytrofile cytoplasmatiske antistoffer) med PR3 og MPO.

Bilediagnostikk. Funn på CT av lungene er avgjørende for diagnosen og kan også gi en pekepinn om behandling. Et kjennetegn på UIP er bikake-mønster (“honey-combing”), særlig basalt, bilateralt på CT-bildene. Bikake-mønster representerer endestadiet av en rekke lungesykdommer.

Behandling. Immunmodulerende behandling ([prednisolon](#), [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#)) har vist lite eller ingen effekt i studier, tvert imot kan de forverre prognosen på grunn av økt infeksjonsrisiko ([Raghu G, Anstrom KJ, NEJM 2012](#)).

Prognose. UIP medfører lungeforandringer med dårligst prognose. Generelt er fem års overlevelse mindre

enn 50% ([Strand MJ, Sprunger D, Chest 2014](#)). Den dårlige prognosen gjør utprøving av ny, anti-fibrotisk behandling spesielt viktig. Pasienter med progredierende sykdom og alvorlig nedsatt lungefunksjon bør vurdere med tanke på lungetransplantasjon.

Organiserende Pneumoni (OP/COP/BOOP)

Definisjon. Organiserende pneumoni (OP) er en lungesykdom karakterisert ved fibrose i de perifere delene av lungene og assosiert betennelse. OP kan oppstå som en komplikasjon av andre tilstander, som for eksempel revmatiske sykdommer, eller uten kjent årsak (kryptogen organiserende pneumoni, COP). Tidligere ble OP også kalt bronkiolitt obliterans organiserende pneumoni (BOOP).

Forekomst ved revmatiske sykdommer. OP ses ofte ved [antisynthetase syndrom](#) og andre inflammatoriske [myositter](#), men kan også forekomme ved andre inflammatoriske revmatiske sykdommer som revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus og systemisk sklerose.

Symptomer. Typiske symptomer på OP inkluderer hoste, ekspektorat (oppspytt), dyspné (tungpust) og nattesvette.

Utredning av OP omfatter:

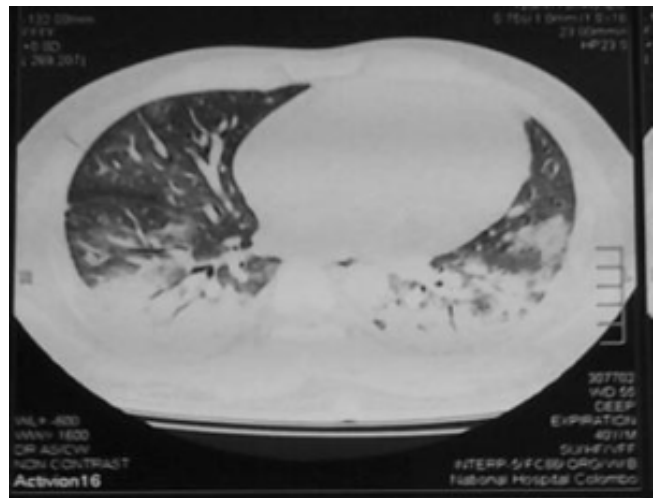
-**Laboratorieprøver;** Analyse av [antistoff i blodet](#) inklusiv ANA (antinukleære antistoffer), SSA (anti-[Sjögren's syndrome](#)-related antigen A), [myositt](#)spesifikke antistoff som jo-1, PL7 og PL12 ([antisynthetase syndrom](#)).

-**Bildedagnostikk** CT-undersøkelse av lungene kan vise karakteristiske forandringer som fortetninger, noduli (knuter) og ringformede strukturer (atoll-tegn).

Behandling av organiserende pneumoni (OP) avhenger av den underliggende årsaken og sykdommens alvorlighetsgrad.

Kryptogen organiserende pneumoni (COP):

- **Kortikosteroider:** Er vanligvis førstelinjehandling og gir ofte god effekt. Prednisolon er det vanligste kortikosteroidet som brukes, og dosen tilpasses individuelt.
- Andre immunsuppressive midler: Ved utilstrekkelig effekt av kortikosteroider eller ved tilbakefall etter avsluttet behandling, kan andre immunsuppressive midler som azathioprin eller mykofenolatmofetil forsøkes.



OP assosiert med revmatisk sykdom:

- Behandling av underliggende sykdom: Det er viktig å behandle den revmatiske sykdommen som er årsaken til OP. Dette kan innebære justering av immunsuppressiv behandling eller bruk av biologiske legemidler.
- Kortikosteroider: Kan også brukes ved OP assosiert med revmatisk sykdom, men effekten er ofte mindre enn ved COP.
- Andre immunsuppressive midler: Kan forsøkes ved utilstrekkelig effekt av kortikosteroider eller ved tilbakefall.

Organiserende pneumoni som første indikasjon på [antisyntetase syndrom](#) er en relativt sjelden debut for denne sykdommen. 65 år gammel mann med forhøyet CK, CRP, SR og Jo-1 antistoff. Illustrasjon: [Priyangika SM, Karunarathna WG, Liyanage I, Gunawardana M, Udumalgala S, Rosa C, Kulatunga A – BMC research notes \(2016\). CC BY-4.0](#)

Supplerende behandling: Ved hypoksi (lavt oksygenivå i blodet). Antibiotika ved mistanke om bakteriell infeksjon. Støttebehandling: For eksempel fysioterapi og ernæringsstøtte.

Prognose og oppfølging: Prognosen for OP er generelt god, spesielt ved COP. De fleste pasienter responderer godt på behandling med kortikosteroider, og lungefunksjonen bedres ofte betydelig. Ved OP assosiert med revmatisk sykdom kan prognosen være mer variabel, avhengig av alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen. Regelmessig oppfølging med lungefunksjonstester og bildediagnostikk er viktig for å monitorere sykdomsforløpet og behandlingseffekten ([Yoo JW, Song JW Radiology, 2011](#)).

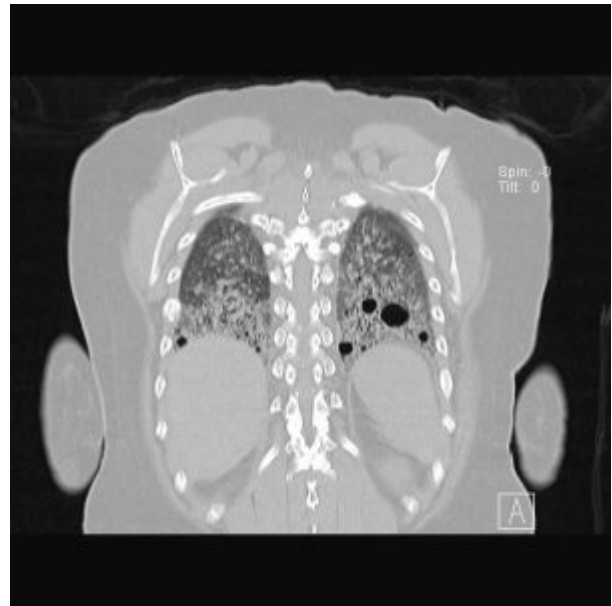
Lungecyster

Lymfocytisk Interstitiell Pneumoni (LIP)

Definisjon. Lymfocytær interstitiell pneumoni (LIP) er en sjelden lungesykdom karakterisert ved benigne ansamlinger av lymfocytter, små knuter (noduli) og lymfoide follikler i lungevevet. Disse forandringene er ofte asymptomatiske.

Assosiasjon med revmatisk sykdommer og andre tilstander.

LIP ses hyppigst hos pasienter med [Sjögrens syndrom](#), en autoimmun sykdom som primært rammer kjertler som produserer spytt og tårer. Sjeldnere kan LIP også forekomme ved revmatoid artritt ([RA](#)) og ved [systemisk sklerose](#). I tillegg er LIP assosiert med noen sjeldne genetiske tilstander, som for eksempel Birt-Hogg-Dubé syndrom ([Minnis P, 2016](#)) og andre sjeldne differensialdiagnoser (se tabell nedenfor).



CT viser LIP ved [Sjögrens syndrom](#). Multiple cyster i begge lunger. Case courtesy of Dalia Ibrahim, [Radiopaedia.org](#), rID: 49827. CCO

Bilediagnostikk. CT-undersøkelse av lungene er viktig for å diagnostisere LIP. Typiske funn er multiple tynnveggede cyster ([Gupta N, 2016](#)).

Laboratorieprøver. Ved utredning av LIP er det relevant å undersøke for spesifikke antistoffer i blodet, som kan gi holdepunkter for underliggende revmatisk sykdom. Aktuelle immunologiske blodprøver inkluderer:

- **ANA (antinukleære antistoffer):** En gruppe antistoffer som ofte er positive ved autoimmune sykdommer.
- **SSA (anti-Sjögren's syndrome-related antigen A) og SSB (anti-Sjögren's syndrome-related antigen B):** Antistoffer som ofte er positive ved Sjögrens syndrom.
- **Anti-CCP (antistoffer mot cyklisk citrullinert peptid):** Antistoffer som ofte er positive ved revmatoid artritt.

Differensialdiagnoser ved multiple lungecyster (tilpasset etter [Berger I et al, Tidsskr nor legefor, 2020](#))

Diagnose	Cystekontur	Distribusjon	Tilleggsfunn i thoraks
Lymfoid interstitiell pneumoni (LIP)	Runde, ovale, irregulære. Størrelsen varierer	Diffus peribronkovaskulær, subpleural, basal	Mattglass-fortetninger. Noduli i akutte stadier. Ev. Sjögrens syndrom
Lymfangioleiomyomatose (LAM)	Runde, små. Irregulære ved langt-kommet sykdom	Diffus, mer sentral	Ev. noduli. Mattglass-fortetninger. Chylothoraks
Nevrofibromatose-kompleks (NFC)	Runde, små	Diffus, få	Noduli
Pulmonal langerhans celle-histiocytose (PLCH)	Runde, ovale, Irregulære/bisarre	Øvre og midtre lungefelt. Utsparing av costo-freniske vinkel	Små, stjerneformede noduli. Varierende tykkelse på cystevegger
Birt-Hogg-Dube-syndrom (BHD)	Runde, ovale. Irregulære. Varierer i størrelse	Midtre og nedre lungefelt. Subpleuralt, peribronkovaskulært	Ingen

Andre lungeforandringer ved revmatisk sykdom

[Air trapping og mosaikk-mønster](#) på CT kan indikere reversible forandringer med potensiale for lungemedisinsk behandling ved follikulær bronkiolitt. Derimot er obliterativ bronkiolitt ofte behandlings-refraktær.

[Bronkiektasier](#) ses hyppig ved [RA](#) og som følge av kronisk lungesykdom også ved andre revmatiske sykdommer. De medfører redusert lungefunksjon og økt risiko for residiverende infeksjoner.

[Lungeblødning / alveolær diffus blødning](#) ses ved [ANCA-vaskulitter](#), særlig MPA og GPA der de kan være blant initiale symptomer, sjeldnere ved [SLE](#), ved [antifosfolipid syndrom](#), [kryoglobulinemi](#) og [anti-GBM vaskulitt \(Goodpastures\)](#).

[Nodulære lesjoner](#) kan representere [revmatoide knuter \(RA-noduli\)](#) som ses ved a-CCP positiv [RA](#). Oftest foreligger RA-knuter også på strekksiden av albuer, fingre eller andre lokaliseringer. En sjelden gang kan RA-noduli i lunger medføre ruptur og pneumotoraks. Granulomer ved [ANCA-vaskulitt](#) eller [sarkoidose](#) er differensialdiagnoser.

Knuter i lunger skal vurderes nøye for å utelukke [malignitet](#). Metastaser, primære lungetumorer, men også MALT-lymfom som har økt forekomst ved [Sjögrens](#) og [RA](#). Lymfomatoid granulomatose (LYG) er en malign, Epstein-Barr assosiert lymfoproliferativ sykdom med bilaterale nodulære forandringer i lungene. Diagnosen baseres på histologi med granulomer som inneholder maligne B-lymfocytter ([Vikse J, 2021](#)). Ved uklare nodulære fortetninger er tett oppfølging og om nødvendig også biopsi aktuelt. Radiografisk kan man basere seg på CT-funn i henhold til [Fleischner anbefalinger \(MacMahon H, 2017\)](#) (se tabell nedenfor)

Fleischner anbefalinger for oppfølging av solide og delvis knuter/lungefortetninger hos voksne ([MacMahon H, 2017](#))

<u>Knute/nodulus type</u>	<u><6mm*</u>	<u>6-8mm*</u>	<u>>8mm*</u>	<u>Kommentarer</u>
<u>En enkelt nodulus</u>				
Lav risiko**	Ingen rutinemessig kontroll	CT ved 6-12 mnd og vurder ny CT ved 18-24 mnd	Vurder CT ved 3 mnd, PET/CT eller biopsi	Knuter<6mm trenger ikke rutine-kontroll blant lavrisiko-pasienter
Høy risiko***	Vurder å gjøre CT etter 12 mnd	CT ved 6-12 mnd	Vurder CT ved 3 mnd, PET/CT eller biopsi	Spesielle pasienter med høy risiko og suspekt nodulus morfologi, lokalisering i øvre lungelapper eller kombinasjoner av dette bør sikres kontroll innen 12 måneder.
<u>Multiple noduli</u>				
Lav risiko**	Ingen rutine-kontroll	CT ved 3-6 mnd, vurder også ved 18-24 mnd	CT ved 3-6 mnd og ved 18-24 mnd	Vurder anbefalingene basert på den mest suspekte knuten. Kontroll-intervaller kan variere etter størrelse og risiko.
Høy risiko***	Vurder CT etter 12 mnd	CT ved 3-6 mnd og ved 18-24 mnd	CT ved 3-6 mnd og ved 18-24 mnd	Vurder anbefalingene basert på den mest suspekte knuten. Kontroll-intervaller kan variere etter størrelse og risiko.
<u>Mindre tette knuter og infiltrasjoner</u>				
En enkel fortetning	<6mm (<100m ³)	≥6mm		
Mattglass	Ingen rutine kontroll	CT ved 6-12 mnd for å bekrefte persistens, deretter CT hver 2. år i 5 år		Suspekte knuter/fortetninger < 6mm vurderes kontrollert etter 2 og 4 år. Hvis fast konsistens eller vekst, bør reseksjon vurderes.
Delvis fast konsistens	Ingen rutine kontroll	CT ved 3-6 mnd for å bekrefte persistens,. Hvis uendret og fast konsistens < 6mm anbefales årlig CT i 5 år.		I praksis kan knuten med delvis fast konsistens ikke sikkert defineres før ≥6 mm og knuter <6mm behøver vanligvis oppfølgende kontroll. Persistente delvis faste knuter med fast komponent ≥6 mm bør oppfattes som høyst suspekte.

Multiple	CT etter 3-6 mnd. Hvis stabil, vurderes CT etter 2 og 4 år.	CT ved 3-6 mnd. Videre oppfølging baseres på den/de mest suspekte knuten(e).	Multiple <6mm rene mattglass fortetninger er vanligvis benigne, men vurder oppfølging hos utvalgte pasienter med høy risiko etter 2 og 4 år.
<p>* Gjennomsnitt av lange og korta akse. **Pasienter uten røke-anamnese eller andre risikofaktorer ***Røke-anamnese eller andre risikofaktorer</p>			

Emfysem subkutant kan påvises med røntgen eller CT. Kliniske foreligger kreptasjoner (“kram snø”) ved palpasjon. Årsaker kan være komplikasjon til respiratorbehandling, spontan pneumotoraks eller etter skader, inklusiv dykkerulykke.

Ikke-interstitielle lungeforandringer

Hilusadenitt

Årsaker: Forstørrede lungehili kan skyldes sykdom i [lymfeknute](#), blodkar eller i bronkiene: [Sarkoidose](#). [Tuberkulose](#). [Hodgkins lymfom](#). Ca. pulm. [GPA/Wegeners](#). [Hjertesvikt](#). [Pulmonal arteriell hypertensjon \(PAH\)](#). Eisenmengers syndrom (kongenital kardial septumdefekt med venstre-høyre shunt øker pulmonalarterietrykket og kan gå over til høyre-venstre shunt). Pulmonalarterie [aneurisme](#). Mononukleose. Meslinger.

- Vennligst se også [kapitlet om lymfadenopati](#).

Laboratorieprøver, bildediagnostikk, vevsprøver

- Vennligst se eget [kapittel om utredning av systemiske bindevevssykdommer](#)

Lungeemboli

Årsaker: Mangel på antitrombin, Protein C eller Protein S. Stase. Traume. [Antifosfolipid syndrom \(ApLS\)](#)

Hovedsymptomer: Dyspne 58-84 %, Brystsmerter 58-88 %, Tachypne 70-85 %, Tachykardi 30-58 %

Utredning: [Pulmonary embolism severity index \(PESI\) \(Kalkulator\)](#). Laboratorium: D- Dimer (fibrinolytisk nedbrytningsprodukt av fibrin, FDP) økt hos 20-96 %, ikke tolkbar i svangerskap. PaO₂ redusert hos 80-90 %

Bilediagnostikk: Røntgenologisk [pleuravæske](#) hos 30-69 %. CT etter lungeemboli-protokoll: sensitivitet 64-100 %, spesifisitet 89-100 % (likevel ikke for helt perifere tromber). Scintigrafi av lunger: hvis normal = ingen lungeemboli. Pulmonal angiografi (gullstandard): sensitivitet 98 %, spesifisitet 96 %.

Behandling: Massiv emboli — trombolyse heparin direkte i blodet, supplere med oksygen og morfin. Mindre emboli — Fragmin 200 IE/kg s.c x 1 + start warfarin eller DOAC (ikke DOAC ved ApLs).

- Vennligst er også [kapitlet om blodsykdommer](#)

Lunge-infiltrater, ikke-revmatologiske

Maligne sykdommer: Ca. pulm. Hodgkins [lymfom](#). Lymfomatoid granulomatose (lunge-lymfom). Metastaser. Myelomatose

Kardiovaskulære: Lungeødem. Emboli. Oksygen-indusert

Infeksjoner: Pneumocystis jiroveci. Mycoplasma pneumoniae. Tbc. aspergillose og andre fungale infeksjoner. Chlamydia psittaci pneumoniae. Virus

Hypersensitivitet: Medikamenter. Astma

Corpus alieni: Dust lung, farmers lung, aspirasjon

Avleiringer: Hemosiderose. [Amyloidose](#).

Infiltrater med eosinofili: [EGPA / Churg Strauss](#). Løfflers. Astma. Kronisk eosinofil pneumonitt.

Andre: Uremi. Proteinose (Pulmonary alveolar proteinosis, PAP). Stråleskade. Hamman-Rich syndrom (akutt interstitiell pneumoni med høy dødelighet). Hand Schüller Christian sykdom (en histiocytose). Eosinofilt granulom.

Litteratur

- [Herold G og medarbeidere, Innere Medizin, 2024](#)
- Leuckfeldt I, 2023 (lungetransplantasjon i Norge)
- [Ewig S, 2021](#)
- [MacMahon H, 2017](#) (lungefortetninger/noduli)
- [Holle JU, 2011](#) (vaskulitt)

179.

LYMFADENOPATI, HOVNE LYMFENUTER, LYMFENUTESVULST (REV 030)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 030](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om organmanifestasjoner ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

ICD-10: [R59.0 Lokalisert lymfadenopati](#); [R59.1 Generaliserte lymfadenopati](#); [R59.9 Uspesifisert lymfadenopati](#)

Definisjon

Lymfadenopati er unormal forstørrelse av lymfeknuter. Årsakene kan være [infeksjoner](#) (bakterier, virus, eller sopp) eller [kreft](#) eller [inflammatoriske revmatiske sykdommer](#) i aktiv fase. Lymfadenopati defineres som minst én forstørret lymfeknute, men grensen for hva som anses som patologisk varierer avhengig av lymfeknutens lokalisering ([Mani R, 2023](#)).

Normal størrelse og konsistens

Normalt skal lymfeknuter være mindre enn 1 cm i største diameter. Imidlertid anses lymfeknuter større enn 0,5 cm som patologiske i supraklavikulære, popliteale, liliakale og ved albuer. I lysken kan normale lymfeknuter være opp til 1,5-2 cm i største diameter. Konsistensen er også viktig; harde og ujevne lymfeknuter kan tyde på malignitet eller infeksjon.



Hovne cervicale lymfeknuter ved [Kikuchi-Fushjimotos sykdom](#). Illustrasjon: Foto: [Khadanga S, Sen R, Thatoi PK, Mohanty R, Mishra KB, Karuna T - Journal of global infectious diseases \(2014\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Årsaker

Lymfeknutene er en del av [immunsystemet](#) og reagerer på fremmede inntrengere. Ofte ses lymfadenopati

ved [feber av ukjent årsak](#). En huskeregel for årsaker til lymfadenopati er MIAMI (Malignitet, Infeksjoner, Autoimmunt, «Miscellaneous», Iatrogen).

- **Malign lidelse:** [Hodgkins / Non-Hodgkins, leukemi](#). Kaposi sarkom, [metastaser](#), hud-neoplasmer. Supraklavikulær adenopati både hos voksne og barn er forbundet med høy risiko for intraabdominal malignitet.
- **Infeksjoner:** Vanligste årsak til lymfadenopati. Virusinfeksjoner som adenovirus, cytomegali (CMV), hepatitt, herpes zoster, [HIV](#), mononukleose (EBV) og rubella. Bakterier som ved hud-infeksjoner med streptokokker eller stafylokokker, men også tuberkulose, andre mykobakterier, brucellose (sjelden i Norge, via storfe, sau, gris, geit), cat-scratch disease (bartonella), tularemi (harepest, gnagere sprer bakterien franciscella tularensis), tyfoid feber, [borreliose](#), toksoplasmose, sekundær syfilis, lymfogranuloma venereum. Andre; sopp og parasitter.
- **Autoimmune sykdommer:** [Adult Stills](#), [juvenil artritt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [Sjögrens](#), [revmatoid artritt](#), [dermatomyositt](#), [Kawasakis sykdom](#).
- **“Miscellaneous” (diverse):** **Granulomatøs lymfadenopati:** [amyloidose](#), [sarkoidose](#), berylliose, Canale-Smiths syndrom (Autoimmun lymfoproliferativt syndrom), [Castleman sykdom](#) (angiofollikulær lymfeknute hyperplasi), coccidioomykose, cryptokokker, histoplasmose, silikose). [Histiocytose](#) (Rosai-Dorfman sykdom og andre), [hypertyreose](#), [Kikuchi-Fujimoto sykdom](#), [Kimura sykdom](#), lipidavleiringsykdommer/[sfingolipidoser](#), [Mb. Waldenström \(IgM-paraproteinemi\)](#).
- **Iatrogen (medikamentutløst):** Allopurinol, atenolol, captopril, karbamazepin, fenytoin, hydralazin, penicillin, kinidin, trimetoprim-sulfa. [Avstøttingsreaksjon/rejeksjon](#) etter transplantasjon eller serumsyke etter transfusjon.

Inndeling etter lokalisering

Lokalisert lymfadenopati

Ved funn av lokalisert lymfadenopati skal alltid andre lymfeknuteregioner undersøkes med tanke på om det foreligger generalisert utbredelse (se nedenfor).

Cervical lymfadenopati: Vanligst hos barn pga. virusinfeksjoner. Cervikale, forskyvelige lymfeknuter som vokser fort er ellers typisk for stafylokokk- og streptokokkinfeksjoner og kan da indikere behov for antibiotika, iblant punktering og drenasje dersom det foreligger abscess. Persisterende lymfadenopati over måneder kan indikere atypiske mykobakterier, cat-scratch disease (katteklor-sykdom / bartonell-infeksjon), [stomatitt](#), [IgG4 relatert sykdom](#), [Kikuchi sykdom](#), [Kimura sykdom](#) eller [sarkoidose](#). Disse mistolkes ofte som [malign sykdom/kreft](#). Også aktive klassiske inflammatoriske sykdommer medfører hovne hals-lymfeknuter og muligheten for malignitet, særlig hvis andre regioner også er involvert, må alltid vurderes (se mer nedenfor).

Supraklavikulært: Hos både barn og voksne ofte assosiert med malignitet (*Virchows lymfeknute*) i 34-50%, hyppigst blant pasienter over 40 års alder ([Chau I, 2003](#); [Rosenberg TL, 2014](#)).

Aksiller. Infeksjoner og skader på armer er vanlige årsaker. De vanligste infeksjoner er cat-scratch disease, tularemi og sporotrichose (sjelden mykose). I fravær av infeksjon eller skade må en spesielt vurdere tegn til Hodgkins [lymfom](#) eller non-Hodgkins lymfom. Også [kreft](#) i mamma, lunger, thyreoidea, ventrikkel, kolorektal tumor, pankreas, ovarier, nyrer og hud (malignt melanom) kan metastasere til aksillene. Dessuten kan [silikon-brystimplantater](#) medføre lymfadenopati og inflammasjon dersom de lekker silikon ([Shipchandler TZ, 2007](#)).

Albue-regionen (trochleært). Lymfeknuter større enn 0,5 cm er patologiske i denne regionen. Årsaker er infeksjoner i armen, [sarkoidose](#) og sekundær syfilis (Sigmunds glandel), men en bør spesielt vurdere om lymfom eller malignt melanom foreligger.

Lungehilus. Bilateralt forstørrede lymfeknuter ses ved [sarkoidose](#). Differensialdiagnostisk vurderes mulighet for [tuberkulose](#) og [lymfom](#).

Lysken (inguinal lymfadenopati). Lymfeknuter større enn 1,5-2 cm i største diameter anses som patologiske. Adenopati oppstår ved hud-infeksjoner i underekstremiteter, men også på grunn av seksuelt overførte sykdommer som herpes simpleks (HSV-2), lymfogranuloma venericum (skyldes en type chlamydia som er sjelden i Norge) og syfilis. Malignitet i genitalia/uretra og malignt melanom forekommer, mens Hodgkins og non-Hodgkins lymfom er uvanlig i denne regionen.

Generalisert lymfadenopati

Forstørrede lymfeknuter i to eller flere regioner. Kan skyldes systemiske sykdommer som: [malignitet](#), [infeksjoner](#), [autoimmune sykdommer](#) ([artritt](#), [bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#), [juvenil artritt](#) med flere), sarkoidose og medikamenter. Nærmere diagnostikk er nødvendig for å differensiere mulige årsaker og konsekvenser. Benigne tilfeller skyldes ofte selvbegrensende virale [infeksjoner](#) som mononukleose (EBV) (barn, ungdom). Andre ([opportunistiske](#)) [infeksjoner](#) er [HIV](#), mykobakterier ([tuberkulose](#) eller atypiske), lues, brucellose, tularemi, kryptokokker og cytomegalovirus (CMV). En må også vurdere [lymfom](#), [leukemi](#) (akutt / kronisk lymfatisk og myelogen) og metastaserende [kreftsykdommer](#).

Risikofaktorer for malignitet ved lymfadenopati

- Alder over 40 år
- Lymfadenopati i mer enn mer 4-6 uker
- Generalisert lymfadenopati
- Mannlig kjønn

- Lymfeknute som fortsatt er forstørret etter 8-12 uker
- Supraklavikulær lokalisasjon
- Systemiske symptomer: nattesvette, feber, vekttap, hepatosplenomegali

[Gaddey HL, 2016](#)

Utredning av forstørrede lymfeknuter

Generalisert lymfeknutesvulst bør straks medføre rutinemessige laboratorieprøver og tester for infeksjon og autoimmune sykdommer. Dersom årsaken til glandelsvulsten er uklar, anbefale at enhver palpabel glandel biopsieres eller fjernes og innsendes til histologisk diagnostikk. Dersom utredningen ikke gir mistanke om behandlingsskrevende infeksjon, autoimmun sykdom eller malignitet, kan *lokalisert* lymfadenopati kan observeres i opptil 4 uker.

Anamnese. Ofte er lymfadenopati asymptomatisk. Årsaken til lymfadenopati kan begrenses ved sykehistorien som bør omfatte pasientens alder, varighet av symptomene, eksposisjoner (inkludert seksuell adferd), assosierte symptomer og lokaliseringer (lokalisert eller generalisert lymfadenopati). Miljøfaktorer som reise-anamnese, dyrekontakt og insektsstikk, medikasjon, infeksjoner/smitte-risiko og nylig vaksinerings er også aktuelle faktorer. Familiær forekomst ses i sjeldne tilfeller som Li-Fraumeni syndrom (gen-mutasjon med økt risiko for kreft) og [lipid lagringssykdommer \(sfingolipidoser\)](#).

Klinisk vurdering. Palpasjon av lymfeknuter (lokalisert, generalisert) i alle aktuelle anatomiske regioner som hals, supraklavikulært, aksiller og lysker. Generelt er lymfeknuter større enn 1 cm suspekter på patologi, men unntak finner ([Mohseni S, 2014](#)). Vurdering av størrelse, konsistens, ømhet, forskyvelighet og tegn på infeksjon, skade eller malignitet i nærliggende områder.

Laboratorieprøver. Rutinemessig er følgende aktuelt: SR, CRP, celletellinger (Hb, hvite med diff.telling, trombocytter), ASAT, ALAT, GT, ALP, kreatinin, TSH, f-T₄, serum- og urinelektroforese, IgG med subgruppen IgG₄. ANA, a-CCP. Virus antistoffer. Monospot. Borrelia-antistoff. IGRA-test (tuberkulose). ACE og IL2-reseptor (sarkoidose). Mikrobiologiske prøver (PCR, dyrkning) kan være aktuelle fra urin, uretra, blod og hals.

Bildedagnostikk. Ultralyd, CT, MR eller PET/CT. Hos barn opp til 14 år med hovne hals-lymfeknuter er ultralyd første valg, blant eldre barn og voksne velges oftere CT eller PET/CT ([Aulina JM, 2019: American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria](#)).

Biopsi. Finnålsbiopsi eller eksisjon av lymfeknute, benmargaspirasjon, eventuelt biopsi av annet vev. Ved mistanke om [amyloidose](#): Biopsi fra fettvev, affisert organ eller rektum til farging med Kongorødt.

Behandling

Behandlingen avhenger av den underliggende årsaken:

- **Infeksjoner:** Antibiotika, antivirale midler eller antiparasittiske midler.
- **Kreft:** Kjemoterapi, strålebehandling eller kirurgi, avhengig av krefttype og stadium.
- **Autoimmune sykdommer:** Immunsuppressive midler ([kortikosteroider](#), [csDMARDs](#), [bDMARDs](#), [tsDMARDs](#)).

Det er viktig å unngå [kortikosteroider](#) før årsaken til lymfadenopati er avklart, da dette kan maskere symptomer og forsinke diagnosen.

Litteratur

[Mani R, 2023](#)

[Gaddey HL, 2016](#)

[Freeman AM, 2020](#)

180.

MALIGNITET/KREFT OG REVMATISKE SYKDOMMER. CANCERMARKØRER. SJEKKPUNKTHEMMERE (REV 075, REV 201, REV 200)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

[Læringsmål REV 075. REV 200. REV 201](#)

[Læringsmål REV 075.](#) Revmatologen skal selvstendig kunne oppdage primær-tumores i ledd og leddnære strukturer.

- Vennligst se også [kapitlet om tumorer i ledd og leddnære strukturer](#) og nedenfor i dette kapitlet.

[Læringsmål REV 200.](#) Revmatologen skal ha kunnskap om kreftutredning og under supervisjon kunne igangsette utredning av pasienter med mistanke om malign sykdom.

Introduksjon.

Revmatiske sykdommer og kreft er to ulike sykdomsgrupper, men de kan likevel ha overlappende symptomer og påvirke hverandre. Begge involverer immunsystemet, noe som kan skape komplekse kliniske bilder.

Revmatologer må ha inngående kjennskap til kreft av flere årsaker:

1. Differensialdiagnostikk: Revmatiske sykdommer og kreft kan forekomme samtidig, og det er avgjørende å kunne skille mellom symptomene for å sikre korrekt diagnose og behandling.
2. Økt kreftrisiko: Enkelte revmatiske sykdommer øker risikoen for å utvikle spesifikke kreftformer. Revmatologer må derfor være årvåkne og overvåke pasientene nøye.

3. Bivirkninger av kreftbehandling: Kreftbehandling kan utløse eller forverre revmatiske symptomer. Revmatologer kan bidra med behandling og lindring av disse bivirkningene.
4. Kreft med revmatiske symptomer: Enkelte kreftformer kan gi symptomer fra ledd og muskler, som kan forveksles med primære revmatiske sykdommer.

En god forståelse av sammenhengen mellom revmatiske sykdommer og kreft er avgjørende for å gi optimal behandling og oppfølging til pasienter med disse komplekse tilstandene.

Kreft og autoimmun respons. Kreft kan forårsake en [autoimmun respons](#) med revmatiske symptomer. Lymfom er et eksempel. Denne typen kreft kan gi [hovne lymfeknuter](#), [feber](#), nattesvette og [vekttap](#), i tillegg til [leddsmerter](#) og inflammasjon. Dette kan ligne symptomene på revmatiske sykdommer.



Felles symptomer på malignitet og revmatisk sykdom er:

- [smerter i ledd \(artralgi\)](#)
- [affeksjon av blodårer \(vaskulitt\)](#)
- [muskel-](#) eller [skjelettsmerter](#)
- [fatigue/utmattelse](#)
- [feber](#) og [vekttap](#)

Høvent høyre kne (artritt) og artralgi hos en 11 år gammel gutt med Burkitts lymfom. Initialt feilaktig mistanke om [revmatisk feber](#). Illustrasjon: [Képuska AB, Spahiju L, Bejiq R, Manqestena R, Stavileci V, Ibraimi Z – Materia socio-medica \(2016\). CC BY-NC 4.0](#)

Immunologiske mekanismer. Ved kreftsykdom generelt synker pro-inflammatoriske [immunologiske mekanismer](#) og mediatorer (T-celler, B-celler, TLR, NOD, Sting, IL-1, IL6, IL-17, IL-12, TNF og Type-1 IFN), mens suppresserende mekanismer øker. Dette er motsatt av reaksjonene ved [autoimmune sykdommer](#).

Symptomer som gjør at revmatologen bør mistenke kreft

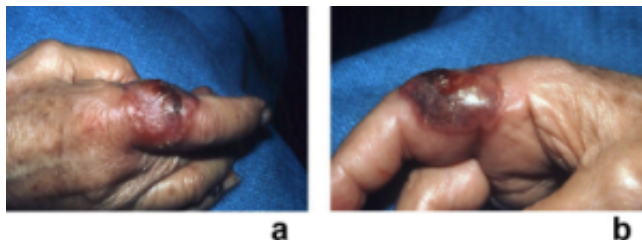
[Læringsmål REV 201](#). Revmatologen skal ha kunnskap om revmatiske symptomer ved maligne sykdommer.

Malign sykdom kan forløpe asymptomatisk over lang tid. Revmatologen bør utrede med tanke på kreft der-

som pasienter med revmatisk sykdom utvikler [hovne lymfeknuter](#), [feber](#), nattesvette eller [vekttap](#), uten at disse kan forklares ut i fra grunnsykdommen eller en tilkommet [infeksjon](#) ([Naschitz JE ACS, 1995](#)).

Paraneoplastiske revmatiske manifestasjoner

Paraneoplastiske manifestasjoner fra bevegelsesapparatet kan skyldes effekten av at cancerceller produserer abnorme mengder cytokiner og hormoner, danner antistoffer på grunn av tumorantigener eller ved at tumor stimulerer til hypersensitivitetsreaksjoner og immunkomplekser.



Sweet syndrom med typisk lokalisasjon på dorsalsiden av fingre hos en kvinne med kronisk lymfatisk leukemi og non-melanom hudkreft i form av CSSC (cutaneous squamous cell carcinoma). Illustrasjon: [Cohen PR – Orphanet journal of rare diseases \(2007\). CC BY 2.0](#)

Kliniske kjennetegn:

- **Tidsmessig relasjon** til kreftsykdommen: Symptomene opptrer ofte i forbindelse med diagnosen eller underveis i kreftsykdommen.
- **Vanskelig å skille** fra primær revmatisk sykdom: Symptomene kan ligne på symptomer ved revmatiske sykdommer, noe som kan gjøre diagnosen vanskelig.
- **Uvanlig sterkt påvirket allmenntilstand**: Pasienten kan ha en betydelig dårligere allmenntilstand enn det som kan forklares av den revmatiske manifestasjonen alene.
- **Atypisk debut og sykdomsforløp**: Symptomene kan debutere atypisk og ha et atypisk forløp sammenlignet med typiske revmatiske sykdommer.
- **Manglende virkning av antirevmatisk behandling**: Revmatisk behandling har ofte liten eller ingen effekt på paraneoplastiske manifestasjoner.
- **Respons på vellykket kreftbehandling**: Symptomene bedres ofte betydelig når kreftsykdommen blir effektivt behandlet.

Maligne sykdommer som lett feiltolkes som revmatisk sykdom

Ledd- og skjelettsmerter, metastaser. Når primærtumor eller metastaser er lokalisert i skjelett, leddnært eller i bindevevet, kan [artropati](#) eller [myopati](#) være dominerende symptomer. Spredningen ved cancer prostata til distale femur (nær kneleddet) og synovialcellekarsinom er eksempler med artritt-lignende symptomer.

Kreft som relativt ofte metastaserer til skjelett inkluderer primærkreft i:

- Bryst/mamma
- Lrostata

- Lunge
- Nyre
- Myelomatose
- Thyreoidea
- Urinblære
- Sarkomer

Vennligst se [kapitlet om tumorer i ledd og leddnære strukturer](#).

Leukemi: Barn med nyoppstått smertefull artritt ledsaget av lave antall blodceller (penier) og redusert allmenntilstand bør vurderes av pediater, bl.a. pga. risiko for samtidig leukemi. Muskel og skjelettsymptomer, inklusiv [halting](#) er vanlig og kan være første sykdomstegn hos ca. en av tre barn. Symptomene kan da lett feilaktig tolkes som revmatologisk eller ortopedisk sykdom, noe som forsinker diagnosen ([Mamman E, 2007](#)). I sykdomsforløpet ses imidlertid mer typiske leukemi-tegn som nattlige smerter, leukemiske infiltrater i hud eller skrotum, økt blødningstendens ved trombocytopeni, blekhet ved anemi, feber og infeksjoner ved leukopeni ([Hunger SP, 2015](#)).

Artritt rapportert ved adult T-celle leukemi, myeloid leukemi, hårcelle-leukemi (gir også vaskulitt) og akutt lymfoblast-leukemi hos voksne. [Undersøkelse av leddvæske](#) viser ikke alltid maligne celler. Artritten er oftest asymmetrisk, migrerende og ledsaget av [skjelettsmerter](#), samt lokal ømhet. Ca. 15 % av leukemi-pasienter debuterer med artritt. Opptil 20 % av cancerpasienter har serum RF. Vennligst les også [om leukemier i kapitlet om blodsykdommer](#).

Lungekreft: Hypertrofisk osteoartropati (se illustrasjon ovenfor) ved primær og metastaserende ca. pulm (clubbing, periostitt og artropati). Obs! Når artritt ledsages av ømhet av tilgrensende rørknokler.

Myelodysplastisk syndrom: Ofte ledsaget av autoimmune fenomener ([systemisk vaskulitt](#), [kutan vaskulitt](#), autoimmun trombocytopeni, polyartritt, kolon ulcerasjoner, [relapsing polykondritt](#) og [Sjögrens syndrom](#)). Feber, [pleuritt](#), og [perikarditt](#) sees ikke sjelden. Hyppigst med leukocytoklastisk vaskulitt og overlapp-syndromer. Kutane forandringer (purpura, noduli, papler, hudnekrose) sees hos 2/3. Ofte kan man påvise kromosomforandringer. Prognosen er i utgangspunktet dårlig, men den forverres ikke ved koeksisterende autoimmune manifestasjoner ([Giannouli. Rheumatology 2004](#); [de Hollanda et al. Arthritis Care Res 2011](#)).

Non-Hodgkins lymfom: Kan forutgå av [primært Sjögrens Syndrom](#) og debutere med lokalisert myalgi (quadriceps) eller polyartritt.

Utredning

Læringsmål REV 200. Revmatologen skal ha kunnskap om kreftutredning og under supervisjon kunne igangsette utredning av pasienter med mistanke om malign sykdom.

Utredning ved mistanke om malign sykdom kan omfatte følgende:

Anamnese. Risikofaktorer som genetisk disposisjon, miljøfaktorer (røking, tidligere cytostatika eller langvarig immunsuppresjon), tidligere kreft.

Klinisk undersøkes hode og hals, hud, brystene/mamma og endetarm med prostata.

Laboratorieundersøkelser: Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, ALAT, ASAT, gamma.GT, LD, kreatinin, pankreas-amylase eller lipase, kreatin kinase (CK), blodsukker, TSH, f-T₄, proteinelektroforese. Tumor-markører: vennligst se avsnittet nedenfor. Urin stiks.

Avføring ved kolorektal kreft. Tradisjonelt påvises spor av blod ved kvalitative, kjemiske tester, slik som Hemo-Fec. Imidlertid er sensitiviteten bare ca 75% ([Bjerregaard NC, 2009](#)) og påvirkes av inntak av grønnsaker, kjøtt og vitamin C. Nyere tester, for eksempel FIT (fecal immunological test) benytter antistoff rettet mot globindelen av hemoglobin og påvirkes ikke av kosthold og det tas kun en prøve. De er dermed mer sensitive og spesifikke for å påvise GI-blødning ([Schwettmann L, 2022](#)).

Bilediagnostikk. CT thoraks/buk/bekken, mammografi av kvinner. Dersom utredningen styrker mistanken eller ikke avkrefter mistanken, er mer spesifikk utredning indisert. Denne kan omfatte MR, [PET/CT](#) og tumormarkører (se nedenfor). Det er viktig at ikke mye tid går til spille, slik at henvisning til spesialavdeling (pakkeforløp) kan være aktuelt.

Andre: endoskopi, bronkoskopi, biopsi



Hypertrofisk osteoartropati (scintigrafisk verifisert) med clubbing hos pasient lungesykdom i form av adenokarsinom i lunge. I dette tilfellet viste utredningen tuberkulose i tillegg. Hypertrofisk osteoartropati kan også medføre og proliferativ periostitt. Illustrasjon: [Ntaios G, Adamidou A, Karamitsos D – Cases journal \(2008\)](#). [CC BY-2.0](#)

Tumormarkører

Tumormarkører er oftest proteiner som produseres av svulster, passerer basalmembranen og kan påvises i perifert blod (ev også i spinalvæske). De dannes også i friskt vev, men slipper i liten grad over i blodsirkulasjonen. Ved noen former for kreft vil tumormarkører vise forhøyde verdier, men de er sjelden organspesifikke og aldri spesifikk for kreft. Lever og nyresykdommer kan medføre falskt forhøyede utslag. Også ved inflammasjon og benign hyperplasi av det aktuelle organet kan forhøyede verdier ses. En anbefaler forsiktig bruk og kritisk tolkning av tumormarkører utenom i selekterte tilfeller. Supplerende utredning kan være [PET/CT](#). Ved hovedsakelig nevrologiske manifestasjoner kan det dreie seg om paraneoplastisk nevrologisk sykdom (PNS) som i noen tilfeller kjennetegnes ved [nevrogene antistoff](#) som anti-PNMA2, anti-Ri, Anti-Yo, Anti-CV2, anti-Hu, anti-Recoverin, anti-Zic4, anti-TC, anti-SOX1. Disse er også listet i tabellen nedenfor:

Noen tumormarkører i blodet:

- [5-HIAA](#). 5-hydroksyindolacetat. Karsinoide svulster
- [Acetylkolin-reseptor antistoff](#). Thymom. Myasteni.
- [alfa-1-føtoprotein \(AFP\)](#): Hepatocellulær cancer (kronisk hepatitt, levercirrhose) < 14kU/l
- [Ca125](#). Ovarialcancer (betennelser og graviditet). Produseres i peritoneum, pleura, perikard og normalt endometrium og øker (uspesifikt) ved irritasjon og sykdom i disse organene. < 35kU/l
- [CA19-9](#). Svulster i pankreas eller galleveier (galle-stase). Andre tilstander med gallestase og andre svulster. Lav sensitivitet og spesifisitet. Ikke anbefalt screening, men i oppfølging. < 60kU/l
- [CEA](#) Karsinoembryonalt antigen. Kolon-cancer, brystkreft.
- [CV2-antistoff](#). Småcellet lungecancer, thymom. Sensorisk og sensomotorisk nevropati, ataksi, limbisk encefalopati, autonom nevropati.
- [hCG og AFP](#). Testikkelkreft, hCG hos 50% med non-seminomer og 20% med seminomer. AFP øker ikke ved seminom.
- [HE4](#), human epididymidis protein 4. Markør for ovarie-kreft. Bør tas sammen med CA125. <60pmol/L < 60 år, <80pmol/L >80 år.
- [Hu-antistoff](#). Småcellet lungecancer. Vertigo, ataksi, parestesier, depresjon, kramper.
- [Immunglobuliner](#). Paraproteinemi/uri ved myelomatose (IgG vanligst). IgM ved Waldenstøms makroglobulinemi
- [Karsinoembryonalt antigen \(CEA\)](#). ved kolorektal cancer (også ved ca. pankreas, lungecancer, metastaserende thyreoidea-karsinom og metastaserende mam-

macancer, samt ved kroniske leverlidelser og røykere) > 5mikrog/l. Økt verdi blant røkere, høy alder og kronisk leversykdom. Ikke anbefalt til screening.

- **MUC-1.** Systemisk residiv av cancer mamma. Økt også ved benign og malign sykdom i kolon, pankreas, lever, lunge, ovarier og prostata. <35kU/L.
- **Neuronspesifikk enolase (NSE) og proGRP.** Småcellet lungecancer (SCLC) (også ved nevroblastomer, hjernemetastaser, metastaserende maligne melanomer, seminom). NSE lett økt ved hemolyse. ProGRP nyttig supplement ved SCLC.
- **PNMA2-antistoff.** Testes tumorer. Paraneoplastisk limbisk encefalitt, diencefalittisk dysfunksjon, hjernestamme encefalitt.
- **Prostata-spesifikt antigen (PSA).** Ca. prostata (benign hypertrofi, prostatitt og urinretensjon). Stiger etter rektaleksplorasjon, kateter og sykling. Ved alder over 60 år er referanseverdien < 4µg/l, alder under 50 år <2,5 µg/l. 50-60års alder: referanse <3,5 µg/l
- **Recoverin-antistoff.** Cancerassosiert retinopati (CAR), melanomassosiert retinopati. Akutt eller subakutt synstap.
- **Ri-antistoff.** Brystkreft. Paraneoplastisk cerebral dysfunksjon.
- **S100B** ved malignt melanom (og ved hodeskader)
- **SOX1-antistoff** (Glianukleært). Småcellet lungecancer. Lambert-Eaton myastenisk syndrom.
- **TG + TGAB.** Oppfølging etter behandlet thyreoideacancer. Thyreoidektomerte skal ikke ha målbar TG
- **TIF1Y / P-155/140 antistoff.** Cancer assosiert myopati / dermatomyositt
- **NXP-2-antistoff** (anti-nuclear matrix protein): Cancer assosiert myopati / dermatomyositt ([Fierotino DF, 2013](#))
- **Titin-antistoff.** Thymom. Myasteni.
- **Tr (DNER)-antistoff.** Hodgkins lymfom. Paraneoplastisk cerebellær degenerasjon; hodepine, ataksi, fotofobi, feber.
- **Zic4-antistoff.** Småcellet lungecancer. Paraneoplastisk cerebellær degenerasjon (PCD). Koeksistens med Hu-antistoff.
- **Yo-antistoff.** Brystkreft. CNS: Ataksi, nystagmus, diplopi, vertigo, dysartri.

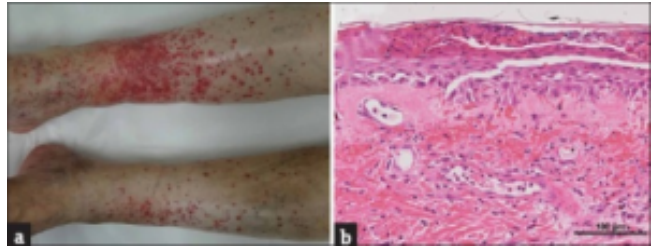
Kreftbehandling og revmatiske symptomer

Behandling av kreft og revmatiske sykdommer kan ha lignende bivirkninger, som tretthet, kvalme og hårfall. Det er derfor flere grunner til at revmatologen må kjenne til kreftsykdommer. I kreftbehandlingen har

immunologiske sjekkpunkthemmere fått en sentral plass. Imidlertid medfører denne behandling immunrelaterte bivirkninger hos 10-20% og 3-7% får revmatiske tilstander ([Calabrese L, 2020](#)).

Sjekkpunkthemmere/signalhemmere

Mer enn 40% av all kreft kan behandles med sjekkpunkthemmere. Blant bivirkninger er en rekke autoimmune fenomener. Disse opptrer der en ellers også ser autoimmune sykdommer, slik som i ledd, muskler, benmarg, nervesystem, hud, slimhinner og tarm. Revmatologiske bivirkninger fra ledd eller muskler ses hos 1-4%. Vanligst er [oligoartikulær artritt](#) (Type 1), symmetrisk RA-lignende, symmetrisk småledds-artritt som begge er selvbegrensende, polymyalgia revmatika-lignende symptomer, myositt og Sjøgrens syndrom-lignende, men SSA-negative sicca-fenomener ([Kostine M, 2018](#)). Symptomer behandles ved behov med [kortikosteroider](#), men vær oppmerksom på at behandlingen kan interferere med kreft-behandlingen. Ved prednisolon-doser ≤ 10 mg/ dag kontinueres vanligvis sjekkpunkthemmer-behandlingen. Mindre enn 10% av tilfellene med artritt vil trenge supplerende anti-revmatisk behandling. Sjeldnere oppstår mer alvorlige [autoimmune sykdommer](#), til dels med typiske [antistoff](#) som varer en begrenset periode (Type 2). Eksempler er [CCP-positiv RA](#), SSA og [Sjøgrens syndrom](#), myasteni med anti-ACE og [diabetes](#) type-1 med pankreasøycelle-antistoff. En relasjon til [eosinofil fasciitt](#) er også rapportert. Noen utvikler kronisk revmatisk sykdom (Type 3). En sjelden bivirkning er [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#)-lignende toksisitet. Symptomvarighet er oftest noen måneder, delvis avhengig av hvor lenge sjekkpunkthemmere gis ([Braaten TJ, 2020](#)).



Illustrasjon: Purpura relatert til kreftbehandling med erlotinib (tyrosin kinase-hemmer) mot småcellet lungkreft. Histologi: perivaskulær infiltrasjon av inflammatoriske celler med fibrinoid nekrose. [Sawada T, Suehiro M, Hiranuma O – Indian journal of dermatology \(2016 Mar-Apr\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Antirevmatisk behandling ved kreft

Ved revmatologiske manifestasjoner har optimal behandling av kreftsykdommen første prioritet. Unntak kan være svær [myositt](#), myokarditt, pneumonitt eller [inflammatorisk tarmsykdom](#). Det diskuteres om immunmodulerende anti-revmatiske medikamenter som klassiske [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#) og høye doser [kortikosteroider](#) kan være ugunstige for kreftsykdommen. Om nødvendig, er kortikosteroider førstelinje behandling. En tilstreber lavest mulige effektive dose, helst 10mg/dag eller lavere.

For biologiske legemidler har en over tid ikke observert sikre holdepunkter for økt kreft-utvikling eller økt residivrate ved tidligere malign sykdom ([Wong PKK, 2018](#)), men data for bruk ved nylige krefttilfeller er mangelfulle ([Regierer AC, 2018](#); [Vedamurthy A, 2022](#)). For abatacept (Orencia) er det imidlertid verd å merke seg at sjekkpunkthemmeren ipilimumab er en antagonist ([Calabrese L, 2020](#)).

I praksis vil en individuell vurdering der en tar hensyn til den revmatiske manifestasjonens alvorlighetsgrad og kreftsykdommens prognose være avgjørende for valg av medikasjon ([Jeon CH, 2022](#)).

Revmatiske sykdommer som kan være forbundet med malignitet

Enkelte revmatiske sykdommer for eksempel [dermatomyositt hos voksne](#) eller [eosinofil fasciitt](#) er assosiert med en økt forekomst av maligne lidelser.

Amyloidose: Myelomatose kan gi amyloid-avleiring og polyartritt med svær periartikulær hevelse (“The shoulder pad sign”). Også hender og knær. Hyppig med samtidig “karpal tunnel syndrom”.

Arthritis urica (urinsyregikt): Økt forekomst av urologiske, gastrointestinale og lungecancer ([Wang W, 2015](#)). Høye urinsyrenivåer og urinsyregikt ses sekundært ved myeloproliferative sykdommer, spes. polycytemia vera. Obs! For mulighet for cancer hos kvinner med a. urica som ikke har brukt diuretika.



Illustrasjon. Mann med [dermatomyositt](#) relatert til hepatocellulær leverkreft. Erythem i ansikt (A) og hals/bryst (sjal-tegn) (B). [Yang SY, Cha BK, Kim G, Lee HW, Kim JG, Chang SK, Kim HJ – The Korean journal of internal medicine \(2014\). CC BY-NC 3.0 DEED](#)

Ankyloserende spondylitt/ Bekhterevs: Lymfom kan gi hurtig progredierende sakroiliitt. Mulig litt økt risiko for ca. coli, [myelomatose og lymfom](#) ([Deng C, Scientific Reports, 2016](#)

Cancer artritt: Dette er et uklart begrep som omfatter pasienter med akutt debut av [RA-liknende sykdom](#) hvor behandling av underliggende cancer fører til remisjon av polyartritt-sykdommen. Mistanke ved manglende affeksjon av hender, seronegativitet og asymmetrisk artritt – særlig med [økt ALP](#) i blodet. Ofte akutt debut av asymmetrisk artritt, fortrinnsvis i underekstremiteter og menn er overrepresentert. Relativt dårlig behandlingsrespons på steroider og DMARDs ([Manger B, 2014](#)). Perifer artritt ved [PMR](#) kan også være et symptom på malignitet ([Michitsuji T, 2018](#)). Artritt kan også ses ved T-celle [lymfom](#) med infiltrasjon i synovia, og [leukemi](#) kan debutere med artritt.

Dermatomyositt hos voksne: Cancer hos 7-15 %. Gjelder sannsynligvis ikke polymyositt, personer under 49 år og barn. Svært sjelden cancer ved myositt assosiert til systemsykdom. De fleste får malign sykdom innen 1 år. Hyppigst med epitelial cancer: ovarier, ventrikkel, nasofaryngeale (asiater). Ca. coli er sjelden. Hos 70 % etterfølger cancer muskelsykdommen. I en norsk epidemiologisk studie var cancer risikoen ved dermatomyositt doblet (standard insidens rate 2.0). Tilsvarende ved polymyositt var SIR = 1.3, mens [inklusionslegememyositt](#) ikke hadde økt kreft-risiko (SIR = 0.9). Ovarialkreft var vanligere ved dermatomyositt enn blant kontrollene fra den generelle befolkningen (8.3% vs. 1.1%) ([Doboug GC, Semin Arthr](#)

[Rheum, 2015](#)). De dermatomyositt-assosierte antistoffene TIF-1 gamma og NXP-2 disponerer for malign sammenheng.

Eosinofil fasciitt: Hematologisk malignitet og solide tumorer. [Haddad H, Hematol Oncol Stem Cell Ter, 2014](#). Relasjon til sjekkpunkt-hemmere i kreftbehandling er også sett.

Erythromelalgi. Malignitet hos ca. 10% (astrocytomer, koloncancer, brystkreft)

Hypertrofisk osteoartropati. Ca. 1% av primære lungekreft.

IgA vaskulitt / Henoch-Schönlein: Kan være debutsymptom ved solide tumorer (ca. pulm, nyrecancer, prostata-ca.) ([Podjasek J.O., Acta Derm Venerol, 2012](#))

Kryoglobulinemi: Type I (monoklonal IgM kappa) og thymom.

Leukocytoklastisk vaskulitt: Debut, spesielt etter 50-års alder kan være malignitet-assosiert (ca. 3,5%). IgA nedslag (immunhistologi) utelukker ikke malignitet ([Podjasek JO, 2012](#)).

Migrerende artritt. Semi-migrerende, spesielt hos [barn](#)

Palmar fasciitt: Gjelder ikke ved sekundært til andre revmatiske sykdommer, men spesielt ved pasienter med rask utvikling av fleksjonskontrakturer og som har artritt i håndledd og store ledd ([Alexandroff AB, 2003](#)). Kan ha “Groove sign” – hvilket innebærer forsenkning av huden over overfladiske årer (venene fanges i fibrotisk vev) – særlig på håndbaken når armen holdes over hjertenivå. Noen kaller dette “Palmar fasciitt og artritt syndrom”. Er rapportert ved ca. ovari, endometrial adenokarsinom, hepatocellulært karsinom, ca. ventriculi, ca. renis, ca. mamma, ca. prostata, kronisk lymfatisk leukemi og småcellet lungekarsinom. Revmatiske manifestasjoner kan opptre måneder for symptomer på malign sykdom ([Sheely. Clin Rheumatol 2007](#), [Krishna K. Clin Rheumatol 2011](#); [Yogarajoh M, J Royal Soc Med, 2008](#)).

Pannikulitt: pankreaskreft, ofte med polyartritt/subkutane knuter/noduli.

Polyartritt (akutt asymmetrisk) hos [eldre personer](#) som ofte sparer småleddene.

Raynauds fenomen: Metastaserende malignt melanom, ca. ovari og testis. Malignitet-assosiert Raynauds er ofte akutt innsettende og sees ved alder > 40 år. Raynauds fenomen og [digitale ulcera](#) rapportert som debutmanifestasjoner ved residiv av cancer mamma ([Decross AJ, Am J Med 1992](#)). Ved kreftbehandling kan kjemoterapi utløse Raynauds fenomen.

Refleks dystrofi (Algodystrofi): Obs! ca. ovari.

Revmatoid artritt: Lungecancer og lymfom. Kan skyldes cytostatika-behandling. Feltys gir non-Hodgkins risiko 2.0. [RA](#) og [monoklonal gammopati](#): Paraproteinemi gir stor risiko for cancerutvikling – spesielt ved IgA lambda. ([De Cock D, Vest Practice and Res Clin Rheum, 2018](#), [Klein A, Hematol Onkol, 2018](#))

RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema): Opp til 30% er kreft-assosiert. Forskjellig malignitet. Ødemene kan være betinget i vaskulær endothelial vekstfaktor. Symptomene kan respondere godt på prednisolon, men dårlig respons bør øke mistanken om bakenforliggende malignitet ([Karmacharya P, Clin Exp Rheum, 2016](#)).

Schnitzlers syndrom. Omtrent 15-20% vil utvikle en lymfoproliferativ sykdom, oftest Waldenströms makroglobulinem

Sjøgrens syndrom: MALT-lymfom / non-Hodgkins lymfom. Klinisk eller laboratoriemessige suspekter endring i forløpet bør tilsi nærmere utredning ([Reksten TR, 2014](#)).

Skjelettsmerter. Spesielt nattlige skjelettsmerter.

Stiff person syndrome. Nevrologisk sykdom som i noen tilfeller er assosiert med ulike typer kreft.

Sweet's syndrom: Ca. 20 % assosiert med cancer (Lymfoproliferative). Alle reagerer på [kortikosteroider](#). Oftest akutt myelogen leukemi og andre hematologiske, men også solide tumorer forekommer. Obs! Det virker som om de responderer på behandling, men svært ofte gjenstår mikrometastaser ([Heath MS, Front Immunol, 2019](#)).

Systemisk Sklerose med fibroserende alveolitt: Gir antakelig litt økt risiko for cancer pulm, ca. mamma, cervix cancer og hudkreft ([Szekanecz E, Autoimmunity Rev, 2012](#)). Pasienter med antistoffet RNA-polymerase III er disponert for malignitet.

Vaskulitt: Uvanlig forløp kan tale for malignitet: Vanskelig klassifikasjon, negativ serologi, tidligere cancer, brennende følelse, evt. kløe. Lymfoproliferative og myeloproliferative sykdommer.

- **Typer vaskulitt rapportert sammen med malign sykdom:** systemisk nekrotiserende vaskulitt, granulomatøs vaskulitt, hypersensitivitets vaskulitt, [erythema nodosum](#), [IgA vaskulitt/Henoch-Schönleins purpura](#), [leukocytoklastisk vaskulitt](#), urtikariell vaskulitt og [PAN](#). Kan også sees ved solide tumorer (urinveier 40%, lunger 27%, GI-kanalen 27%).
- Også sjekkpunkthemmere som brukes i kreftbehandling kan utløse vaskulitt ([Daxini A, Clin Rheum, 2018](#))

Litteratur: [Gran JT. Tidsskr Nor Lægefor, 1997](#); [Agha A, Curr Rheum Rep 2012](#)

Retningslinjer

[Kostine M, 2020](#) (EULAR, Sjekkpunkthemmere)

[Sepriano A, 2020](#) (EULAR, sikkerhet ved DMARDs og biologiske legemidler)

Litteratur

[Russel MD, 2023](#) (JAK-inhibitorer og kreft)

[Kostine M, 2021](#) (Sjekkpunkthemmere)

[Szekanecz, Z, 2020](#) (Malignitet og revmatiske sykdommer)

[Wong PKK, 2018](#) (Behandling av pasienter med tidligere kreft)

[Pekuska AB, 2016](#) (Barn med lymfom)

[Manger B, 2014](#) (Paraneoplastiske revmatiske symptomer)

181.

MARFANS SYNDROM (REV 063)

Øyvind Palm

Kjennetegn på Marfans syndrom

Påfallende stor kroppshøyde, skoliose, lange, armer og ben (dolichostemomeli) med lange fingre og tær (arachnodaktyli) i forhold til kroppens lengde.

Brystben deformiteter som fuglebryst (pectus carniatum).

Hypermobile ledd, linse-subluksasjon, risiko for aortaaneurismer

[REV 063](#) Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: Q87.4

Definisjon

Marfans syndrom er en av de vanligste genetiske sykdommene som påvirker muskel- og skjelettsystemet. Sykdommen kan imidlertid også ha alvorlige konsekvenser for andre organer, spesielt hjertet og blodårene i form av [aneurismer og disseksjoner](#). Symptomer og alvorlighetsgrad varierer betydelig, fra isolerte manifestasjoner til multiorganaffeksjon. Marfans syndrom er en [monogenetisk](#) sykdom, noe som betyr at den skyldes en mutasjon i ett enkelt gen. Den skiller seg dermed fra de systemiske [autoimmune bindevevssykdommene](#) ([Zeigler S, 2021](#)).

Sammen med en vaskulær [Ehlers-Danlos syndrom](#), [Loeys-Dietz syndrom](#) og arvelig (arvelig) thorakalt [aortaaneurisme](#) (HTAD) utgjør Marfans syndrom gruppen av arvelige “Marfan-lignende” sykdommer ([Asta L, 2023](#)).

Marfans syndrom utredes ofte innen fysikalsk medisin. Revmatologer spiller også en viktig rolle i å skille Marfans syndrom fra andre tilstander, henvise pasienter til riktig spesialist og bidra til tverrfaglig samarbeid for å sikre optimal behandling og oppfølging av disse pasientene.

Ved etablert diagnose kan også [TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser](#) ved Sunnaas sykehus HF bidra med informasjon om håndtering og pasientinformasjon.

Genetikk og patogene

Marfans syndrom skyldes nesten alltid en [mutasjon i genet](#) FBN-1-genet på kromosom 15 som koder for proteinet fibrillin-1 ([Hilhorst-Hofste Y, 2010](#)). Fibrillin-1 er et matriks glykoprotein og hovedbestanddelen i elastiske fibre i bindevevet. I mindre enn 10% av tilfellene finner man ikke mutasjon i *FBN1* genet ([Salik I, 2023](#)).

En kombinasjon av strukturelle forandringer i mikrofibere, forhøyet TGF-beta og overekspresjon av matriksmetalloproteinase MMP-2 og MMP-9 medfører forandringer i vevet ved Marfans syndrom ([Hof-fjan S, 2012](#)). Histologisk kan man i aortaroten påvise cystisk medianekrose, fibrose og tap av glatt muskulatur. Fragmentering av elastin er ofte mer uttalt enn hos personer uten bindevevssykdom ([Collins MJ, 2008](#)).



Marfans syndrom. Positivt håndledd-tegn: Tommel og lillefinger når rundt håndleddet. Andre symptomer er stor kroppshøyde, aortadisseksjon, mitralklaff-prolaps og linseluksasjon. Illustrasjon: [Staufenbiel I, Hauschild C, Kahl-Nieke B, Vahle-Hinz E, von Kodolitsch Y, Berner M, Bauss O, Geurtsen W, Rahman A – BMC oral health \(2013\). CC BY-2.0](#)

Epidemiologi

Insidensen av Marfans syndrom estimeres til 1-3 per 10 000 ([Gray JR, 1994](#)). Alle etnisiteter rammes, og kvinner og menn er like ofte påvirket. Selv om Marfans sykdom er blant de vanligste genetiske sykdommene, defineres den som en sjelden sykdom (færre enn 1 pr 2.000 personer i henhold til [Det Norske Helse og Omsorgs-departementet](#)).

Symptomer og manifestasjoner

- **Skjelettsystemet:** Påfallende stor kroppshøyde ([Erkula G, 2002](#)). Skoliose. Lange, armer og ben (dolichostemomeli) med lange fingre og tær (arachnodaktyli) i forhold til kroppens lengde. Pes planus (plattfot) skyldes hyperelastiske ligamenter ([Lindsey J, 1998](#)). Brystben deformiteter som fuglebryst (pectus carniatum). Overbevegelige (hypermobile) ledd ([Kaissi AA, 2013](#)).
- **Øyne:** Linse sublaksasjon (ektopitisk linse, ectopia lentis) påvises med spaltlampe (øyelege) hos 50-80% og er vanligste øye-manifestasjon. Samtidig er utgjør Marfans syndrom de fleste tilfeller av påvist ektopitisk linse. Ofte foreligger også synsforstyrrelser med myopi, tidlig katarakt og astigmatisme ([Zech J-C, 2020](#)). Pasienten undersøkes derfor av øyelege regelmessig.
- **Hjertet og blodårer:** Dette er de alvorlige komplikasjonene. Aortarot sykdom med insuffisiens i aortaklaffen, aneurisme med dilatasjon og disseksjon er den mest alvorlige komplikasjonen ved Marfans syndrom med en estimert mortalitet på opp til 60-80% ([Salik I, 2021](#)). Spesiell oppmerksomhet i svangerskap er viktig. Mitralklaff prolaps ses hos 40% -54% ([Rybczynski M, 2010](#)). Også rytmeforstyrrelser er vanlig.
- **Lunger:** Flere typer lungemanifestasjoner forekommer. Spontan pneumothoraks er sjelden, men relativt hyppig blant de yngre pasientene. Andre manifestasjoner er kronisk bronkitt, emfysem og bronkiektasier ([Zarfati A, 2023](#)).
- **Hud.** Striae skyldes hypermobilt bindevev.

Diagnosen

Diagnosen Marfans syndrom stilles basert på kliniske kriterier kriterier for diagnosesetting (Ghent-kriteriene fra 2010) ([2010 Ghent](#)), familiehistorie og genetiske tester ([Loeys BL, 2010](#)):

Uten arvelig disposisjon:

- Aortarot utvidet (Z-skår ≥ 2) og ektopitisk linse
- Aortarot utvidet (Z-skår ≥ 2) og FBN1 mutasjon (gentest)
- Aortarot utvidet (Z-skår ≥ 2) og systemisk skåring* >7 punkter (spesielt skåringssystem*)
- Ektopisk linse og FBN1 mutasjon med kjent aortaaffeksjon

Med familie med Marfans sykdom:

- Ektoptisk linse
- Systemisk skåring* Aortarot utvidet ≥ 7
- Aortarot utvidet (Z-skår ≥ 2)

*Skår: Pectus carniatum=2 (pes excavatum eller asymmetri=1), Malleol-deformitet (ankel)=2 (plattfot=1), Dural ektasi=2, Protrusio acetabuli=2, Dys-proporsjonal armlengde =1, Skoliose eller kyfose=1, Redusert albue ekstensjon=1, Ansiktsskjelett forandringer= 1, Striae i huden=1, myopi=1, Mitralprolaps =1.

Gamle kriterier: major kriterier (minst 4):

1. Redusert proporsjon overkropp/underkropp ratio (0,85 vs 0,93 hos normale)
2. Arachnodactyli (fingre, tær), positiv tommel-håndledd-test)
3. Skoliose mer enn 20 grader eller spondylolistese
4. Medial malleol-feilstilling som gir pes planus (plattfot)
5. Redusert ekstensjon i albuer (<170 grader)
6. Pectum carniatum (fuglebryst) (Differensialdiagnoser: Morquio syndrome, Noonan syndrome, Trisomi 18, Trisomi 21, Homocystinuri, Osteogenesis imperfecta, multiple lentiginos syndrom, and Sly syndrome)
7. Pectus excavatum (traktbryst) som krever kirurgi
8. Protrusio Acetabuli (Differensial diagnoser: Paget syndrom, revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom, Osteomalasi)

Genetikk: Prøve kan sendes Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Mer om genetisk test [her \(genetikportal.no\)](http://her.genetikportal.no).

Differensialdiagnoser

Marfans syndrom kan i likhet med en del andre tilstander føre til en rekke helseproblemer, inkludert hjerteproblemer, øyeproblemer og skjelett abnormaliteter.

- [Ehlers-Danlos syndrom og Hypermobilitetssyndromet](#). Ektoptisk linse syndrom (ELS), familiær thorakalt aorta aneurisme og disseksjon syndrom (FTAAD/FTAA)
- [Hereditært \(arvelig\) thorakalt aortaaneurisme \(HTAD\)](#).
- Homocystinuri.
- Klinefelter syndrom
- Kongenital kontraktær araknodaktyli (CCA)
- [Loeys-Dietz syndrom](#)
- Menkels sykdom (defekt i kobber-metabolisme)

- Noonan syndrom: kortvoksthet, hjerteproblemer og dysmorfe ansiktstrekk
- Pseudoxanthoma elasticum
- Shprintzen-Goldberg syndrom (SGS)
- Stickler syndrom (hereditær arthro-oftalmopati)
- Turner syndrom: rammer jenter, kortvoksthet, hjerteproblemer
- Weill-Marchesani syndrom (WMS)

Behandling

Det finnes ennå ingen kur for Marfans sykdom, men behandlingen fokuserer på å håndtere symptomer og forebygge komplikasjoner:

- **Blodtrykkskontroll.** Betablokkere kan redusere belastningen på aorta og forebygge komplikasjoner.
- **Kirurgi.** Kan være nødvendig for å reparere eller erstatte utvidede blodårer eller for å korrigere skjelettabnormaliteter. For å identifisere risikopasienter er regelmessig oppfølging i form av CT, transthorakal ekkokardiografi og MR aktuelt. Dersom [aneurismer](#) oppdages er regelmessig oppfølging aktuelt. Øker de i størrelse, kan operasjon for å forebygge aortaruptur bli nødvendig. Kar-kirurger / thoraks-kirurger har retningslinjer for når operasjoner bør gjøres. Gjennomsnittsalder for operasjon er 32 år. Mekaniske hjerteklaffer foretrekkes på grunn av lang holdbarhet. Pasientene trenger da livslang antikoagulasjonsbehandling. For pasienter som ikke kan bruke antikoagulantia, er klaffebevarende kirurgi aktuelt. Kirurgi kan også være nødvendig for å korrigere skoliose eller rette opp andre feilstillinger i ledd og skjelett.
- **Fysisk aktivitet og fysioterapi.** Vanlig fysisk aktivitet anbefales, men intensiv, hard fysisk trening øker trykket på blodårene og bør unngås. Fysioterapi kan bidra til å forbedre muskelstyrken og bevegeligheten.
- **Ortoser.** Stabiliserende ortoser og tilpasset fottøy kan være nødvendig.
- **Øyeundersøkelser.** Regelmessige kontroller hos øyelege er viktig for å oppdage og behandle øyeproblemer. Personer med Marfans syndrom har en økt risiko for å få linseluksasjon og netthinnelesning.

Kontroller: Regelmessig oppfølging med bildediagnostikk (MR-angiografi, ultralyd Doppler/ekkokardiografi, CT) er viktig for å overvåke aorta og andre blodårer.

Merk: [Kortikosteroider](#) og annen immundempende behandling har ingen plass i behandlingen av *arvelige* bindevevssykdommer, til forskjell fra [autoimmune bindevevssykdommer](#).

Prognose

Det er ennå ingen behandling som kurerer Marfans syndrom. Men prognosen er bedret veldig mye de siste ti-år. Det illustreres ved at median forventet levetid var 48 år i 1972, men økt til 72 år i 1993 ([Silverman DI](#),

[1995](#)). I ettertid må en forvente at prognosen er ytterligere forbedret. Dette har sammenheng med nytte av regelmessig medisinsk oppfølging som inkluderer kontroller hos hjertespesialist (kardiolog), undersøkelser av blodårer for å utelukke eller følge opp aneurismer og behandling av pneumotoraks. Levealderen er lavere blant menn enn kvinner.

Litteratur

[Asta L, 2023](#)

[Salik I, 2023](#)

[Zeigler S, 2021](#)

Kompetansesenter, [Sunnås Sykehus](#)

[Dietz HC, 2001](#)

[Barstow C, 2015](#)

182.

MASTOCYTOSE (REV 022, REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på mastocytose

- Episodevise flushing, magesmerter med diare, utmattelse, humørsvingninger, leddsmerter, ryggmerter og muskelsmerter.
- Anemi, eosinofil og økt tryptase i blodprøver.
- Biopsi fra benmarg og genetisk test kan sikre diagnosen.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[ICD-10: Q 82.8 Mastocytose](#)

Definisjon

Mastocytose er en sjelden sykdom som kjennetegnes ved en overdreven vekst og opphopning av mastceller i vevet. Mastceller er en type leukocytter som spiller en sentral rolle i [allergiske reaksjoner](#).

Det finnes to hovedtyper av mastocytose:

1. **Kutan mastocytose:** Sykdommen er begrenset til huden og er en mild tilstand der kløe og rødming (flushing) er typiske symptomer.
2. **Systemisk mastocytose:** En mer alvorlig form der mastceller påvirker ulike organer og utløser symptomer som [magesmerter](#) med diaré, [leddsmerter](#), [ryggsmerter](#), [muskelsmerter](#) og anafylaksi ([Scherber RM, 2017](#)).

[Utmattelse](#) og humørsvingninger kan også forekomme. Systemisk mastocytose er ofte forbundet med en [genetisk mutasjon](#).



Adult indolent systemisk mastocytose hos en 30 år gammel mann med symptomer over 6-7 år. Illustrasjon: [Mikkelsen CS, Nybo A, Arvesen KB, Holk-Poulsen J – Dermatology reports \(2014\). CC BY-NC 3.0.](#)

Revmatologens oppgave er å skille mastocytose, særlig systemisk mastocytose, fra revmatiske sykdommer. Barn med mastocytose utredes og behandles av pедиатere, voksne hos hematologer.

Patogenese

Mastceller produseres i benmarg, men finnes normalt i bindevevet. De aktiveres av immunoglobulin E (IgE) eller andre mekanismer og utløser hypersensitivitetsreaksjoner og allergiske reaksjoner. Ved aktivering frigjør mastcellene en rekke stoffer, inkludert histamin, tryptase og leukotriener.

Utløsende faktorer for mastcelleaktivering kan være:

- Emosjonelle og fysiske påkjenninger
- Varme eller kulde
- Matvarer (spesielt krydder)
- Alkohol
- Medikamenter (acetylsalisylsyre/ASA, [NSAIDs](#))
- Hormoner
- Anestesi, narkose og operasjoner
- Insektsstikk
- Infeksjoner

Tryptase er et enzym som frigjøres spesifikt fra mastceller og er derfor en viktig markør for å diagnostisere mastocytose ([Abid A, 2016](#)).

Epidemiologi

Mastocytose er en sjelden sykdom, men nøyaktige tall for [insidens og prevalens](#) foreligger ikke. Kvinner og menn angripes like ofte. Kutan mastocytose er vanligst hos barn (80%), og de fleste blir friske i løpet av ungdomstiden ([Meni C, 2015](#)). Hos voksne er systemisk mastocytose den vanligste formen ([Gangireddy M, 2023](#)).

Klassifikasjon

Verdens helseorganisasjons (WHO) klassifikasjon av mastocytose i flere undergrupper ([Wenzinger C, 2018](#)):

- **Kutan mastocytose:**
 - Urticaria pigmentosa (UP) / Maculopapulær kutan mastocytose
 - Diffus kutan mastocytose
 - Solitær mastocytom i huden
- **Systemisk mastocytose**
 - Indolent systemisk mastocytose
 - Ulmende systemisk mastocytose
 - Systemisk mastocytose assosiert med hematologisk neoplasi
 - Aggressiv systemisk mastocytose
- **Mastcelleleukemi**
- **Mastcellesarkom**

Symptomer

Symptomene på mastocytose varierer avhengig av type og alvorlighetsgrad ([Pardanani A, 2021](#)).

-Kutan mastocytose:

- **Kløe.** Barn har oftest symptomer begrenset til huden i form av sterk kløe, eksem og erythem /«flushing». De fleste får symptomer allerede det første leveåret. Symptomene utløses ofte av fysisk irritasjon ([Dariers tegn](#)) eller varme og går vanligvis tilbake innen voksen alder ([Sandru F, 2021](#)).
- **Urticaria pigmentosa** er vanligste formen for hudmanifestasjon hos barn og voksne. Typisk er gulrøde-brunlige flekker som kan være litt hovne. De kan forveksles med fregner. Det finnes også andre sykdomsformer som angriper huden. Urticaria og angioødem er uvanlige manifestasjoner: Vurder allergi og andre sykdomsårsaker.

-Systemisk mastocytose

- Magesmerter, ulcus ventriculi, kvalme og diare
- Flushing
- Synkoper
- Smerter i skjelett (særlig i lange rørknokler) og muskler.

- [Lymfadenopati](#). Ofte ses kombinasjon av symptomer fra huden (se ovenfor) og andre organer.
- Humørsvingninger med [depresjoner](#)
- [Osteoporose](#)

Undersøkelser

Anamnesen omfatter aktuelle symptomer og relasjon til utløsende årsaker (se ovenfor).

Klinisk observeres flushing, urticaria (pigmentert, non-pigmentert), hovne lymfeknuter (hos 20 – 60 %) og splenomegali ([Travis WD, 1988](#)).

Laboratorieprøver: [Anemi](#) (50%), [eosinofil](#) (25%) og tryptase i serum er ofte økt. Utslag i [antistoff](#) forventes ikke. Rutine-prøve omfatter Hb, leukocytter med differensialtelling, lever-, nyre- og thyreoidea -funksjon-sprøver, kalsium, albumin, serum-elektroforese, IgE, tryptase og antinukleære antistoff ([ANA](#)).

Bilediagnostikk: CT, MR og/eller ultralyd ved [lymfadenopati](#) eller mistanke om hepatosplenomegali.

Endoskopi: ved gastrointestinale symptomer.

Biopsier: -[Benmarg](#) (aspirat og biopsi) undersøkes med flowcytometri/immunofenotyping av CD25, tryptase og KIT mutasjoner. -[Lymfeknuter](#) ved lymfadenopati.

Benmassemåling (BMD) med DEXA for å utelukke osteoporose.

Diagnose

Diagnosen bygges på en kombinasjon av følgende:

- Symptomer
- Utelukkelse av andre ofte vanligere årsaker
- Tryptase er for høy i blodet
- Biopsi av benmarg eller spesifikt affisert organ
 - Måle tryptase og flowcytometri for MC CD25
- Bruk av kriterier (se nedenfor)
- Genetisk test for KIT D816V-mutasjon

WHO-kriterier (forenklet) for systemisk mastocytose bygger på vevsprøve, spesialundersøkelse av blodceller og tryptase (minst ett hovedkriterium eller tre underkriterier) ([Leguit R, 2019](#))

Hovedkriterium: Tett infiltrat av ≥ 15 mastceller i vevsprøve (biopsi) fra benmarg eller annen organ utenom hud

Underkriterier

1. Påvisning av uvanlige mastceller (positive for CD2 og/eller CD25)
2. Påvisning av uvanlige mastceller (spole-formede)
3. Påvisning av mutasjon i KIT D816V
4. Tryptase i blodprøve ≥ 20 ng/ml

Differensialdiagnoser

- [Anafylaksi](#)
- [Dermatomyositt, juvenil dermatomyositt](#) (debut med ødematøs periorbitalt ødem og erythrodermi)
- Eosinofil [leukemi](#), kronisk
- [Eosinofili av andre årsaker](#)
- Feokromocytom
- [Fibromyalgi](#)
- Arvet angioødem
- Karsinoid syndrom ved [malign sykdom](#)
- [Leversvikt, kronisk](#)
- Malabsorpsjon
- Mastcelle aktiveringssyndrom ([MCAS, Valent P, 2019](#)):
 - En sjelden tilstand som kan defineres ved alvorlig systemisk reaksjon på mediatorer som stammer fra mastceller. De fleste presenterer seg med anafylaksi. Mindre alvorlige former for lokal MCAS mangler klassifikasjonskriterier og overgangen mot fysiologisk mastcellereaksjoner er uklar.
- [Mastcelle sarkom](#)
- [ME, kronisk utmattelsessyndrom](#)
- Medullær thyreoidea cancer
- Myeloproliferativ sykdom (tryptase-økning)
- Myelodysplastisk sykdom (tryptase-økning)
- [Nyresvikt, kronisk](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- Tryptase økning av andre årsaker (myeloproliferative neoplasmer, myelodysplastisk syndrom).
- Vasoaktive intestinale peptid- utskillende tumor (VIP-tumor)
- Zollinger-Ellingson syndrom

Behandling

Behandlingen av mastocytose tilpasses individuelt og avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, årsak og spesifikke symptomer. Målet er å kontrollere symptomene og, i alvorlige tilfeller, redusere antall mastceller. Behandlingsalternativene spenner fra observasjon til immunsuppressiv behandling, og kan inkludere anti-histaminer, protonpumpehemmere, [kortikosteroider](#), leukotrienantagonister (Montelukast, Zafirlukast), kaldribin (Mavenclad), interferon- α , tyrosinkinasehemmere (midostaurin, Rydapt) og [stammcelle-transplantasjon](#). De sjeldne tilfellene der transmembran KIT mutation foreligger (F522C or K509I), kan ha dramatisk effekt av imatinib (Glivec) ([Paranani A, 2021](#)).

Prognose

Prognosen varierer. Hos barn går kutan mastocytose ofte over av seg selv i løpet av ungdomstiden eller tidlig voksen alder. Hos voksne er systemisk mastocytose vanligvis mer vedvarende.

Litteratur

[Gangireddy M, 2023](#)

[Pardanani A, 2021](#)

[Leguit R, 2019 \(Alvorlig mastocytose\)](#)

[Czarny J, 2018 \(kutan form\)](#)

[Macri A, 2018 \(Urticaria pigmentosa\)](#)

[Desmond DH, 2018 \(Systemisk mastocytose\)](#)

[Johansen S, 2019](#)

183.

METABOLSKE OG ENDOKRINE TILSTANDER MED REVMATOLOGISKE SYMPTOMER, ELEKTROLYTTER, SYRE-BASE, LIPIDER (REV 073, REV 106, REV 107, REV 136, REV 162, REV 163, REV 165, REV 166, REV 167)

Metabolske sykdommer i revmatologi

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Dette kapitlet omhandler [Læringsmål REV 073](#), [REV 106](#), [REV 107](#), [REV 136](#), [REV 162](#), [REV 163](#), [REV 164](#), [REV 165](#), [REV 166](#), og [REV 16](#)

Definisjon. Metabolske sykdommer, også kalt stoffskiftesykdommer, er en gruppe tilstander som påvirker kroppens evne til å omsette og bryte ned næringsstoffer. Dette kan føre til en rekke problemer, inkludert ansamling av toksiner, energimangel og vevsskader.

Symptomer. Flere av disse sykdommene kan forårsake revmatiske symptomer, som leddsmerter, stivhet og hevelse. Symptomene varierer, avhengig av sykdomsmekanismen.

Noen [autoimmune sykdommer](#), som for eksempel [revmatoid artritt](#) og [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), kan være assosiert med metabolske forstyrrelser. Også revmatologiske medisiner, som for eksempel [kortikosteroider](#), kan ha bivirkninger som kan føre til metabolske forstyrrelser.

Revmatologens rolle. Det er av betydning at revmatologer har en god forståelse av metabolske sykdommer for å kunne spille en viktig rolle i diagnosen, behandlingen og oppfølgingen av disse pasientene.

Nedenfor er aktuelle tilstander listet alfabetisk:

Addison sykdom (binyrebarksvikt)

[Læringsmål REV 164](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer/tegn ved akutt binyrebarksvikt (Addisons sykdom). Beherske initial behandling av akutt binyrebarksvikt og Addison-krise.

Addison sykdom, primær skyldes [autoimmun](#) betinget binyrebarksvikt. Tilstanden er sjelden, men kan være livstruende når bilateral destruksjon av binyrebarken medfører utfall i adreno-kortikale hormoner som kortisol, aldosteron og androgener. Ved gradvis debut merkes utfall av [glukokortikoider](#) først, mens symptomer på mineral-kortikoid-mangel ses senere. En akutt tilstand kan ses trigget av infeksjoner. Ved autoimmun Addison sykdom ses ofte økt nivå av antistoff mot 21-hydroksylase ([Løvås K, 2005](#)).

Sekundær binyrebarksvikt ("sekundær Addisons") oppstår oftest etter avslutning av kortikosteroid-behandling. Tilstanden er vanligere enn primær Addisons. Årsaken er at tilførte kortikosteroider supprimerer ACTH syntesen i hypofysen ([Munir S, 2024](#)).

-Symptomer på primær eller sekundær binyrebarksvikt er [slapphet/tretthet](#), generell svakhet og muskel/skjelettsmerter, redusert appetitt, vekttap, kvalme, oppkast, abdominalsmerter, postural hypotensjon/svimmelhet (viktig å måle ortostatisk blodtrykk), salthunger, hyperpigmentering av hud og slimhinner (veldig vanlig), tap av libido hos kvinner, psykiatriske symptomer (forvirring, depresjon, psykose) og eosinofili. Hyponatriemi er vanlig, ofte også hyperkalemi, hyperkalsemi, hypoglykemi, transaminase-stigning og eosinofili kan forekomme. Ved akutt binyrebarksvikt sees hypotensjon/sirkulasjonskollaps, abdominalsmerter, redusert appetitt, kvalme, oppkast, forvirring, [feber](#), hypoglykemi. Hyperpigmentering kan mangle dersom binyrebarksvikten har oppstått raskt (blødning og infarkt i binyrene).

Før behandlingsstart er det ønskelig (men ikke avgjørende i akutte tilfeller) å ta hormonprøver (ACTH, kortisol, aldosteron og renin-aktivitet). Medikamentelt brukes hydrokortison (Solu-Cortef) 100 mg i.v. over 0,5-1 minutt, og deretter 50 mg hydrokortison hver 6. time første døgn. I tillegg gis væske ([Nasjonale veileder i endokrinologi, 28.09.2021](#)).

Akromegali

Akromegali skyldes for høy produksjon av veksthormon, oftest på grunn av adenom i hypofysen. Ereksjonssvikt og menstruasjonsforstyrrelser kan være tidlige symptomer. [Leddsmerter](#) og [karpal tunnel syndrom](#) er

blant revmatiske symptomer. Hodepine og bi-temporal hemianopsi, vekstøkning i kjever og panne, tykke øyelokk, stor nese og underleppe er blant klassiske kjennetegn.

Patogenese: Skyldes hyperplasi eller adenom i hypofyse med forstyrret veksthormonproduksjon ([Adigun OO, 2023](#)).

Revmatiske manifestasjoner

- [Artritt](#), intermitterende
- [Artrose](#) og hypermobilitet hos 75 %.
- [Karpal tunnel syndrom](#) bilateralt hos 30-50 %.
- [Kondrokalsinose](#) hyppig.
- [Leddbrusk, generell hyperplasi](#)
- [Myopati](#) med dominerende svakhet av proksimal muskulatur.
- [Raynauds-liknende fenomener](#) hos 30 %.
- [Ryggsmerter](#) hos 50 %.

Alkaptonuri (Okronose)

Alkaptonuri er en genetisk [autosomal recessiv sykdom](#) der mangel på enzymet homogentisinsyre oksidase (HGO) medfører akkumulering av homogentisinsyre. Okronose betegner pigmentering av brusk og deler av bindevev. Sykdommen medfører [artrose](#) i store ledd og columna med intravertebral klassifikasjon. Pasientene rapporterer ofte om mørk urin ([Sharabi AF, 2023](#))

Beinsykdommer

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Beinsykdommer er omtalt i ulike kapitler: [Osteoporose, osteopeni og osteomalasi](#); [Paget sykdom: Tumor i ledd og leddnære strukturer og osteopetrose](#).
-

Diabetes mellitus og revmatiske manifestasjoner

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Læringsmål REV 162](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

- Vennligst se [eget kapittel om diabetes mellitus og diabetisk hånd](#)
- [Vennligst les om hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose i kapitlet om diabetes mellitus](#).

Elektrolytt-forstyrrelser

[Læringsmål REV 106](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne diagnostisere forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, og initialt behandle med intravenøs væske, diuretika og elektrolytter. Ha kunnskap om følgende forstyrrelser: hyponatremi, inklusive kronisk hyponatremi, hypernatremi, hypokalemi, hyperkalemi, hypokalsemi, hyperkalsemi, hypofosfatemi, hypomagnesemi.

[Læringsmål REV 136](#). revmatologen skal ha kunnskap om de metabolske komplikasjonene ved nyresykdom, herunder elektrolyttforstyrrelser, syre-/baseforstyrrelser og forstyrrelser i mineralmetabolismen

Definisjon. Elektrolytter er nødvendige for cellenes funksjon, inklusiv å utløse aksjonspotensial i nerver og

muskelceller. Natrium, kalium og klorid er sammen med magnesium, kalsium, fosfat og bikarbonat essensielle elektrolytter som stammer fra inntak av mat og væske.

Hyponatremi skyldes lavt inntak av salt gjennom kosten, primær polydipsi, SIADH, hjertesvikt, levercirrhose, binyresvikt, hyperglykemi og dyslipidemi. Supplerende info: [Nasjonal veileder i endokrinologi \(hyponatriemi\)](#)

Hypernatremi: Væsketap via hud, gastrointestinalt, osmotisk diurese, infusjon av hypertont NaCl.

Hypokaliemi: Hyperaldosteronisme, slyngediuretika. Supplerende informasjon i [Nasjonal veileder for endokrinologi \(Hypokaliemi\)](#)

Hyperkaliemi: Økt sekresjon fra celler ved metabolsk acidose, insulin-mangel, betablokker eller redusert kalium-utskillelse ved akutt eller kronisk nyresykdom, aldosteron-mangel eller aldosteron-resistens.

Hyperkalsemi: Malignitet, hyperparathyreoidisme, kronisk granulomatøs sykdom (sarkoidose). Supplerende info: [Nasjonal veileder i endokrinologi \(Hyperkalsemi\)](#).

Hypokalsemi: Akutt pankreatitt, mangel på [parathyreoidea](#) hormon etter thyreoidektomi, resistens mot parathormon, hypomagnesiemi, sepsis. Supplerende info i [Nasjonal veileder i endokrinologi \(Hypokalsemi\)](#).

Hypermagnesiemi: Høyt oralt magnesiuminntak

Hypomagnesiemi: Tap via nyrer ved diuretika, alkohol eller diare. Supplerende info: [Nasjonal veileder i endokrinologi \(hypomagnesiemi\)](#).

Bikarbonat nivå: Øker ved primær metabolsk alkalose eller kompensatorisk respiratorisk acidose. Redusert ved primær metabolsk acidose eller kompensatorisk ved primær respiratorisk alkalose.

Hyperkloremi: NaCl infusjon

Hyperkloremi: Diare, tap via nyrer ved diuretika

Hypofosfatemi: Refeeding syndrom (etter sult), vitamin D-mangel, [hyperparathyreoidisme](#). Supplerende info: [Nasjonal veileder i endokrinologi \(hypofosfatemi\)](#).

Hyperfosfatemi: [Hypothyreoidisme](#), kronisk [nyresvikt](#)

Litteratur: [Scrimanger I, 2023](#)

- **Syre-baseforstyrrelser** er omtalt nedenfor i dette kapitlet.

Fenylketonuri

Fenylketonuri (PKU) er en arvelig stoffskiftesykdom som fører til opphopning av aminosyren fenylalanin i blodet. Ubehandlet kan dette gi alvorlige konsekvenser som utviklingshemming, epilepsi og andre nevrologiske problemer ([van Spronsen FJ, 2021](#)).

Feokromocytom

[Læringsmål REV 166](#). Revmatologen skal ha kjennskap til symptomer og utredning ved feokromocytom.

Feokromocytom er en tumor som utgår fra kromaffine celler i binyremargen eller i paraganglion celler. Omtrent 90% er sporadiske, mens 10% er assosiert til bakenforliggende [genetiske sykdommer](#) som Von Hippel–Lindau syndrom, type 1 neurofibromatose og multiple endokrin neoplasi syndrom type IIA og type IIB ([Bryant J, 2003](#)). Symptomer skyldes økt katekolamin produksjon og omfatter symptomfrihet, hodepine (50%), hjertebank (60%), svette (50%), hypertensiv krise, blekhet, tremor, [utmattelse](#), angst, [feber](#), smerte og flushing (20%) ([Lee TH, 2002](#)).

Utredning omfatter måling av Plasma-metanefrin/p-normetanefrin i plasma. Urinanalyser av mefanefrin eller vanillinmandel-syre etter måling i 24 timer samling er mindre sensitive ([Nasjonal veileder, endokrinologi, 28.09.2021](#)). Behandlingen er fortrinnsvis kirurgisk reseksjon ([Mubarik A, 2023](#)).

Hemokromatose

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst les om [hemokromatose i eget kapittel](#)
-

Hypo-, hyperglykemi og ketoacidose

[Læringsmål REV 162](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose.

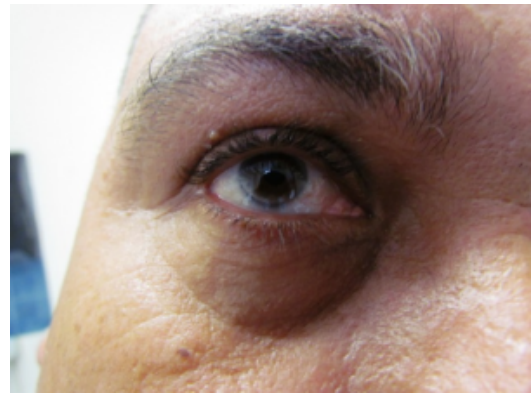
[Læringsmål REV 163](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om behandling av non-ketotisk hyperosmolær koma.

- [Vennligst les om hypoglykemi, hyperglykemi og diabetisk ketoacidose i kapitlet om **diabetes mellitus**.](#)

Hyperlipidemi

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

EULAR anbefaler screening for kardiovaskulær sykdom regelmessig (minst hvert 5. år) ved [reumatoid artritt](#). [R Agca, et al 2016](#). Også [SLE](#), [Takayasu arteritt](#) og mange andre inflammatoriske revmatisk sykdommer er beheftet med økt risiko for [aterosklerose](#). En vesentlig risiko er samtidig hyperlipidemi som krever optimal behandling.



Hyperlipidemi med Corneal arcus hos person under 45 års alder. Illustrasjon: [Maharaj S, Chang S, Nayak SB – Clinical case reports \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

Klassifisering av Hyperlipidemier

1. Primære Dyslipidemier: –[Polygent](#) betingede. -Mono-gent betingede
2. Sekundære Dyslipidemier

–[Artralgi og artritt](#) kan sees ved type II a og en sjelden gang ved type IV

–Xantomer lokalisert til sever sees ved type II a og III

–[Urinsyre](#) assosiert med hypertriglyseridemi ved type I, IV og V hyperlipoproteinemi

Generelt om dyslipidemier. Blodets lipider opptrer alltid bundet til proteiner (lipoproteiner – LP). LP er makromolekyler som transporterer både kolesterol og triglyserid. De er oppbygde med en fettholdig kjerne og en kappe som består av fosfolipider og apolipoproteiner. Apo LP sørger for binding til cellemembraner og inngår som co-faktorer for enzymer. ApoB finnes i LDL (Low Density Lipoprotein), apoA-1 og apoA-2 finnes i HDL (High Density Lipoprotein). Fettet transporteres i sirkulasjonen som lipider – enten som frie fettsyrer (fra fettvev) eller som lipoproteiner (fra tarm og lever).

Kolesterol: 2/3 er bundet til LDL. Høye verdier øker kalsium inn-fluks i arterienes glatte muskelceller som får økt tonus og motstand i kar. Risiko for død av [iskemisk hjertesykdom](#) øker med økende serumnivå. Også risikoen for [cerebrovaskulær sykdom](#) synes å øke.

Triglyserider: Økte mengder er forbundet med moderat økt risiko for [hjerne/karsykdom](#). Økte serumkonsentrasjoner henger ofte sammen med lavt HDL-kolesterol.

HDL-kolesterol: Lave konsentrasjoner er assosiert til iskemisk hjertesykdom uavhengig av mengden total-kolesterol. Et inntrykk av konsentrasjonen kan også fås ved måling av apolipoprotein A1 (apoA-1).

Lipoprotein (a): Lipoprotein “lille a” er et LDL og høye konsentrasjoner gir økt risiko for iskemisk hjertesykdom. Ca 5% av befolkningen har forhøyet verdi, oftest av genetiske årsaker. Lett forhøyet er Lp(a) 75-125 nmol/L (300-500 mg/L), mes sterkt forhøyet er >400 nmol/L (>1800 mg/L). Inntil spesifikke Lp(a)-senkende medikamenter er tilgjengelige på markedet, er generelle forebyggende tiltak aktuelt ([Svilaas T, 2023](#)).

Svær hyperkolesterolemi: Defineres som serumkonsentrasjon $> 13\text{mmol/L}$. Disse pasientene har også et betydelig forhøyet LDL kolesterol, mens HDL kolesterol-nivået er normalt eller redusert.

Kombinert hyperlipidemi: Har foruten svær hyperkolesterolemi også høye triglyseridverdier ($> 10\text{mmol/L}$). Disse er ofte sekundære til cholestatisk leversykdom, [nefrotisk syndrom](#), [hypothyreose](#), alkoholmisbruk, [diabetes](#) og bulemi.

Utredning: Total-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserid tatt fastende, LDL-kolesterol beregnes ifølge Friedewalds formel: $\text{total-kolesterol} - \text{HDL-kolesterol} - 0,45 \times \text{triglyserider (mmol/l)}$

Behandlingsmål: For å redusere risikoen for hjertekarsykdom er det hensiktsmessig å senke konsentrasjonen av kolesterol og/eller triglyserid, og hvis mulig øke konsentrasjonen av HDL (lavt HDL forhindrer normal fjernelse av kolesterol fra karveggen). Kolesterol holdes under $5,0\text{ mmol/L}$ og LDL-kolesterol under $3,0\text{ mmol/l}$ eller lavest mulig. Ved koronar-sykdom er et behandlingsmål LDL under $1,4\text{ mmol/L}$.

To typer av hyperlipidemi kan sees ved [SLE](#). Den ene typen opptrer ved aktiv sykdom og da særlig hos barn. Den karakteriseres av lav HDL, lav apo-A1 og høye verdier av VLDL og triglyserid. Den andre typen sees ved behandling med kortikosteroider. Disse medikamentene virker direkte koronarskadelige ved å øke kolesterol, triglyserid, blodtrykket, serum glukose, vektøkning og homocysteinemi – kanskje også direkte på karene. Homocystein har direkte toksiske effekter på endotel. Både hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi og hyperhomocysteinemi sees relativt ofte ved SLE, og den økte risikoen for koronarsykdom bør forebygges. (Homocystein er en aminosyre som dannes fra metionin, en annen aminosyre som opptrer i alle proteiner for det omdannes til cystein. Kjente årsaker til forhøyet homocystein er mangel på folat, vit B6 og vit B12. Supplerende litteratur: [Hill MF, 2023](#).)

Hyperparathyroidisme og Hypoparathyroidisme

[REV_073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst se [eget kapittel om paratyreoidea-sykdommer](#)
-

Lesch-Nyhans syndrom

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Lesch-Nyhans syndrom ([Michal Lesch 1938-2008](#) og [William Nyhan](#) f 1926) er en X-kromosomal recessiv genetisk metabolsk sykdom som påvirker purin-metabolismen. Sykdommen medfører høye nivåer av urinsyre i blodet. Ubehandlet ses nyrestener, nyresvikt, og [urinsyregikt](#) ([Bell S, 2016](#)).

Vennligst se også Purinmetabolisme nedenfor i dette kapitlet.

Lipodystrofi

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Definisjon: Lipodystrofi er enten genetisk eller ervervet og defineres ved feil distribusjon av fett i kroppen. Det finnes begrensede og generaliserte former. Sykdommen er progressiv og kan være en komplikasjon til revmatiske sykdommer. Lipodystrofi er sjelden og opptrer på ulike måter. Sykdommen blir derfor ofte feildiagnostisert eller oversett selv om noen forløp kan være alvorlige ([Araújo-Vilar D, 2019](#)).



Kongenital lipodystrofi. Illustrasjon: [Haghighi A, Razzaghy-Azar M, Talea A, Sadeghian M, Ellard S, Haghighi A – European journal of medical genetics \(2012\). CC BY 3.0](#)

Inndeling av lipodystrofer (tabell modifisert etter [Araújo-Vilar D, 2019](#)).

1 Kongenitale former

1.1 Generalisert (Berardinelli-Seip syndrom)

1.1.1 Type 1 Kongenital generalisert lipodystrofi (*AGPAT2*, recessiv, OMIM #608594)

1.1.2 Type 2 Kongenital generalisert lipodystrofi (*BSCL2*, recessiv, OMIM #269700)

1.2.3 Type 3 Kongenital generalisert lipodystrofi (*CAVI*, recessiv, OMIM #612526)

1.2.4 Type 4 Kongenital generalisert lipodystrofi (*PTRF*, recessiv, OMIM #613327)

1.2.5 *PPARG*-assosiert Kongenital generalisert lipodystrofi (recessiv)

1.2 Partial/begrenset

1.2.1 Type 1 Familiær partial lipodystrofi (Köbberling syndrom; ukjente gener, dominant eller polygen, OMIM #608600)

1.2.2 Type 2 Familiær partial lipodystrofi (Dunnigan disease; *LMNA*, dominant or codominant, OMIM #151660)

1.2.3 Type 3 Familiær partial lipodystrofi (*PPARG*, dominant, OMIM #604367)

1.2.4 Type 4 Familiær partial lipodystrofi (*PLINI*, dominant, OMIM #613877)

1.2.5 Type 5 Familiær partial lipodystrofi (*CIDEC*, recessive, OMIM #615238)

1.2.6 Type 6 Familiær partial lipodystrofi (*LIPE*, recessive, OMIM #615980)

1.2.7 *AKT2*-linked lipodystrofi (dominant)

Epidemiologi: Når [HIV](#)-relatert lipodystrofi holdes utenom er prevalens beregnet til 3/million. Begrenset lipodystrofi er vanligst (prevalens 2,4/mill), mens generalisert type bare utgjør 0,23/million ([Chiquette E, 2017](#)).

Sykdomsårsak: Familiær partiell lipodystrofi (FPL) skyldes mutasjoner av Lamin A-genet (lamininer er nukleære intermediære filamenter som sammen med lamin-assosierte proteiner opprettholder kjernens struktur. Virker som støtte for kromosomer og replikerende DNA). Noen har leptin-mangel. Sekundære former til autoimmune sykdommer, metabolsk sykdom eller infeksjon (HIV).

Symptomer: Kongenitale former mistenkes ved påfallende mangel på subkutan fettvev, progressiv tap av fettvev på ekstremiteter samtidig med akkumulering av fett i lever og andre organer. Økt forekomst sammen med andre sykdommer ([Garg A, 2011](#)). Barn med manglende vektøkning, prominente muskler, vener, acanthos nigrans, xantomer, cushingoid eller akromegali-lignende utseende ([Brown RJ, 2016](#)).

- Familiær partiell lipodystrofi (FPL) sees ofte sammen med Emery-Dreyfuss [muskeldystrofi](#) (samme type mutasjon).
- Ved [juvenil Dermatomyositt \(JDM\)](#) har 25 % lipodystrofi. Sees også ved enkelte [autoinflammatoriske sykdommer \(JMP syndromet og Nakajo-Nishimuras sykdom\)](#)
- Andre relaterte tilstander

- [Ehlers-Danlos syndrom](#)
- Acrodermatitis chronica atrophicans ([Borreliose](#))
- Hudtumorer
- [HIV](#)
- [Diabetes](#) (med særlig stort Insulin-behov)
- Alvorlig hypertriglyceridemi
- [Fettlever](#) (non-alkoholisk)
- Polycystisk ovarie syndrom (PCOS)

Vevsprøve: Lysmikroskopisk sees fiber atrofi og økning av intracytoplasmatisk fett.

Differensialdiagnoser: Alvorlig vekttap ved anorexia nervosa, sult, feilernæring, ukontrollert diabetes, hypertyreose, Addisons sykdom, cancer kakesi, alvorlig kronisk infeksjon. Donohue syndrom (leprechaunisme), Rabson–Mendenhall syndrom, multiple symmetrisk lipomatose. Cushing syndrom.

Behandling: Det finnes ennå ingen kurativ behandling. Assosierte autoimmune sykdommer og metabolske komorbiditeter (diabetes, hyperlipidemi) må behandles optimalt. I noen tilfeller er leptin (metreleptin, Myalept[®]) indisert

Prognose: Alvorlig progressiv sykdom, men med ulike sykdomsforløp.

Litteratur:

- [Araújo-Vilar D, 2019](#)
- [Brown RJ, 2016](#)
- [Garg A, 2011](#)

Lysosomale lagringssykdommer/Avleirings sykdommer

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Definisjon: Lysosomale lagringssykdommer omfatter ca. 50 diagnoser, mange av dem er svært sjeldne.

- Vennligst les om [lysosomale lagringssykdommer i eget kapittel](#) og om muskelmanifestasjoner i

[kapitlet om noen-inflammatorisk myopati.](#)

Metabolsk syndrom

[REV 073.](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Metabolsk syndrom er en samling av flere tilstander som til sammen øker den individuelle risikoen for [aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom](#), insulin resistens, diabetes mellitus.

Årsakene er ofte multiple som overvekt eller fedme, mangel på fysisk aktivitet og genetisk disposisjon.

Litteratur: [Swarup S, 2024](#)

Mitokondriesykdommer

[REV 073.](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Mitokondrie-sykdommer \(Kearns-Sayre syndrom med flere\) er omtalt i kapitlet om myopati](#)

Mukolipidoser

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst se [eget kapittel om lysosomale lagringsykdommer](#)
-

Mukopolysakkaridoser

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst se [eget kapittel om lysosomale lagringsykdommer](#)
-

Osteoporose, osteopeni

[Læringsmål REV 165](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning og behandling av osteoporose.

[Læringsmål](#) REV 167. Revmatologen skal ha kunnskap om undersøkelsesprinsippene og beherske tolking av beintetthetsmåling, samt annen utredning og behandling av osteoporose.

- [Vennligst les om Osteoporose i eget kapittel](#)
-

Porfyri

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst se [eget kapittel om porfyri](#)
-

Purinmetabolisme

Den vanligste årsaken til [urinsyregikt](#) er vanligvis nedbryting av purin fra nukleinsyrer eller en redusert utskillelse gjennom nyrene. Sjeldne tilfeller er arvelig forstyrrelse av purinstoffskiftet (sjeldent) som Lesch-Nyhan syndrom. Allerede små barn produserer store mengder urinsyre og [urinsyrekrystaller](#). Også nevrologiske symptomer kan oppstå.

- Vennligst se også Lesch-Nyhan syndrom ovenfor i dette kapitlet.
-

Skjelettsykdommer

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- [Osteonekrose, skleroserende skjelettsykdommer, kondrodysplasier \(hos barn\)](#)
- [Osteoporose og osteomalasi](#)
- [Paget sykdom](#)
- [Skjelettsmerter \(differensialdiagnoser\)](#)
- [Tumorer i ledd og leddnære strukturer og osteopetrose.](#)
- Vennligst se også “Beinsykdommer” ovenfor i dette kapitlet.

Syre-base sykdommer

[Læringsmål REV 107](#). revmatologen skal ha kunnskap om og vurderingskompetanse ved ulike syre-/baseforstyrrelser, herunder: respiratorisk acidose, respiratorisk alkalose, metabolsk acidose, metabolsk alkalose, «blandede typer».

[Læringsmål REV 136](#). revmatologen skal ha kunnskap om de metabolske komplikasjonene ved nyresykdom, herunder elektrolyttforstyrrelser, syre-/baseforstyrrelser og forstyrrelser i mineralmetabolismen

Respiratorisk acidose skyldes respirasjonssvikt og akkumulering av karbondioksid (PCO₂). PH i blodet synker. Nyrene forsøker å kompensere ved å utskille mer syre i form av hydrogen og ammonium, samt reab-

sorbere mer bikarbonat ([Patel S, 2023](#)). Supplerende informasjon kan leses i [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin\)](#).

Metabolsk acidose skyldes økt hydrogenion-konsentrasjon (H^+) i blodet, noe som medfører fall i bikarbonat (HCO_3) til under 24 mEq/L. Årsaker er økt syreproduksjon ([diabetes ketoacidose](#)), redusert utskillelse av syre ([nyresvikt](#)), inntak av syre (acetylsalisylsyre) eller tap av bikarbonat ([diare](#)). Blodprøver måler nyrefunksjon, elektrolytter, venøs eller arteriell blodgass og toksiner ved behov. Tilstanden er potensielt alvorlig og viktig å korrigere. Behandlingen retter seg etter årsaken ([Burger M, 2023](#)). Supplerende informasjon kan leses i [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin\)](#).

Alkalose skyldes overskudd av baser, slik at PH er $>7,45$. Multiple faktorer kan bidra til tap av hydrogenioner (H^+) og overskudd av bikarbonationer (OH^-). Alkalose kan være respiratorisk eller metabolsk, hvorav metabolsk alkalose er vanligst. Generelt er alkalose mindre alvorlig enn acidose.

-Respiratorisk alkalose skyldes høyt pulmonal CO_2 tap ved hyperventilasjon ([psykisk](#) eller iatrogen eller initialt ved salisylat-overdosering som stimulerer respirasjonssenteret). For av CO_2 produksjon kan ses ved koma under respiratorbehandling. Supplerende informasjon kan leses i [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin\)](#).

-Metabolsk alkalose kan skyldes syre/ H^+ tap ved oppkast, økt bikarbonatinntak (enteralt ved melk-alkali-syndrom) eller parenteralt inntak av citrat eller acetat. Økt reabsorpsjon av bikarbonat via nyrene skjer ved alvorlig hypokaliemi, primær hyperaldosetronisme, Cushing syndrom, Bartter syndrom, Gitelman syndrom eller lakris-intoksikasjon. Også diuretika kan medføre økt bikarbonat absorpsjon. Supplerende informasjon kan leses i [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål \(Akuttmedisin\)](#).

Thyreoidea sykdommer

[REV_073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- Vennligst se [eget kapittel om thyreoidea-sykdommer](#)
-

Urinsyregikt

- Vennligst se eget kapittel om [urinsyregikt](#) og avsnittet om “Purinmetabolisme” ovenfor.
-

Wilson's sykdom

[REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Abnormal koppermetabolisme, ofte ved defekt ceruloplasmin produksjon. Osteoartritt (aggressiv [artrose](#)) hos 50% i håndledd. Det påvises periartikulær kalsifikasjon. Serum ceruloplasmin er ofte redusert ([Chaudhry HS, 2023](#)).

184.

MUNNSÅR, ORALE SÅR, STOMATITT (REV 022, REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn ved orale sår

Munnsår inngår i klassifikasjonskriteriene for Behcets sykdom og systemisk lupus (SLE) og kan være del av sykdomsbildet også ved andre revmatiske sykdommer eller relatert til behandlingen bl. a. med metotreksat.

Munnsår, særlig aftøs stomatitt, er imidlertid så vanlig i befolkningen at ikke-revmatiske differensialdiagnoser alltid må overveies.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

ICD-10: [K12.0 Residiverende aftøs stomatitt](#)

Munnsår og stomatitt kan være manifestasjoner av både systemiske og lokale sykdommer, inkludert flere revmatiske tilstander. Revmatologer bør derfor ha god kjennskap til de ulike årsakene til munnsår for

å kunne skille mellom manifestasjoner av underliggende revmatisk sykdom og andre årsaker, samt for å kunne iverksette riktig behandling og oppfølging.

Definisjon

Munnsår, også kalt stomatitt, er små, runde sår som kan dukke opp på innsiden av munnen, leppene eller tungen. De er ofte smertefulle og kan gjøre det vanskelig å spise, drikke og snakke ([Fitzpatrick SG, 2019](#)).



Forekomst

Munnsår er en vanlig tilstand, og rammer ca. 20% av befolkningen i løpet av livet. De fleste typer munnsår er harmløse og går over av seg selv innen 1-2 uker. I noen tilfeller kan de imidlertid bli smertefulle, vedvarende eller stadig tilbakevendende.

Revmatisk sykdom og munnsår:

Munnsår kan være et symptom på [vaskulitt](#) og [bindevevssykdommer](#). Munnsår er imidlertid såpass vanlig i befolkningen at tilfeldige sammenreff mellom revmatisk sykdom og munnsår ofte forekommer.

Revmatiske sykdommer der munnsår er en del av sykdomsbildet inkluderer [systemisk lupus \(SLE\)](#) og [Behcets syndrom](#). Munnsår kan også være en bivirkning av [metotreksat](#) eller andre medikamenter mot revmatisk sykdom. En mer omfattende liste differensialdiagnoser er beskrevet nedenfor.

[Behcets sykdom](#) hos en 25 år gammel mann med residiverende munnsår, [øyeaffeksjon](#) med unilateral blidhet. Han utviklet også alvorlige venetromboser intraabdominalt. Illustrasjon: [Bittencourt Mde J, Dias CM, Lage TL, Barros RS, Paz OA, Vieira Wde B – Anais brasileiros de dermatologia, 2013. CC BY-NC 3.0.](#)

Symptomer

Symptomene på stomatitt kan variere avhengig av typen stomatitt. Noen vanlige symptomer inkluderer: små og runde, eller store og uregelmessige sår. Sårbunnen kan være hvit, gule eller rød. Sårerne er ofte betente og ømme. Smertene kan variere fra mild til såpass alvorlig at matinntaket påvirkes. Hevelse i lepper eller tunge, [lymfeknutehevelse](#) på halsen og [feber](#) kan også indikere alvorlig forløp.

De fleste typer munnsår er harmløse og går over av seg selv innen 1-2 uker. I noen tilfeller kan de imidlertid bli smertefulle, vedvarende eller stadig tilbakevendende.

Sykdomsårsaker

De enkelte typene munnsår kan diagnostiseres på bakgrunn av symptomer, utseende, eventuell annen kjent bakenforliggende sykdom og supplerende undersøkelser. En god regel er at «det vanlige er vanligst», men iblant er munnsår et tegn på en bakenforliggende vaskulitt sykdom som bør diagnostiseres og behandles. Nedenfor er årsaker til munnsår listet alfabetisk.

Aftøs stomatitt (munnskold/after)

Aftøs stomatitt er den vanligste formen for munnsår. Hele 20% av befolkningen angripes av after ([Plewa MC, 2023](#)). Symptomer er ofte en liten irritasjon i munnen, og et sår mindre enn 5 mm i størrelse som varer en uke eller to. Ofte residiverer sårene 3–6 ganger årlig. Enkelte er mye plaget. Debut kan være i barnealder, men vanligst i 20-30 årene. Deretter avtar hyppigheten. En bestemt årsak til aftøs stomatitt er ikke kjent. Tilstanden kan være sammensatt med ulik etiologi som ikke lar seg påvise. Vanligvis er det ikke behov for spesiell behandling. Tilstanden responderer imidlertid på prednisolon eller tilsvarende [kortikosteroid](#) som noen bruker i en kort periode ved betydelige sår. Tilstanden bør ikke forveksles med [Behçets sykdom](#), [MAGIC syndrom](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), metotreksat-bivirkning eller [Crohns sykdom](#). Lichen planus, herpes simpleks og oral cancer er andre differensialdiagnoser. Vennligst se også avsnittet om *kompleks aftose* nedenfor ([Plewa MV, 2023](#)).

Amyloidose

Makroglossi, forstørret, glatt tunge. [Polynevropati](#), [myokardsykdom](#), [nyresvikt](#). [Amyloidose er beskrevet i et eget kapittel](#).

Atrofisk glossitt

Atrofisk glossitt medfører glinsende, glatt overflate på tungen som ofte er rødlig farget. Ofte kjennes en brennende følelse og økte plager ved inntak av sur og salt mat eller drikke. Glossitt finnes i flere typer ([Sharabi AF, 2023](#)). Også atrofisk glossitt har flere årsaker.:

- [Cøliaki](#), [Crohns](#), [Whipples](#)
- [Infeksjon](#) (oral candida / trøske, AIDS)
- Lichen planus (vennligst se nedenfor)
- [Mangelernæring](#) der nivået av jern, vitamin B12 og folsyre er for lavt (pernisios [anemi](#))
- Piercing i tungen
- Proteinmangel og underernæring blant [eldre](#)

- [Sjøgrens syndrom](#) og andre tilstander som medfører tørre munnslimhinner

Autoinflammatorisk sykdom

- Hyper IgD syndrom (HIDS), blant barn
- NLRP12-assosiert syndrom, barn
- PFAPA, barn og unge
- TNFAIP3 mutasjon (HA20), bant

Avstøtningsreaksjon (kronisk graft-versus-host disease (GVHD))

GVHD oppstår etter organtransplantasjon eller annen reaksjon på fremmedlegeme. Smerter, tørrhet og sår i munnen er en del av sykdomsbildet.

Behcets sykdom

Behcets sykdom kjennetegnes ved tilbakevendende sår i munn og underliv / genitalier, men også tromboembolier og [øye-manifestasjoner](#).

Bitt

På tunge, innside av kinn eller leppe. Smertefull hevelse som gror i løpet av få dager.

Brennende munn syndrom (Burning mouth syndrome)

Burning mouth syndrom (BMS) medfører kronisk, sterk brennende følelse på lepper, tannkjøtt, tunge og innside av i munnen. Tilstanden er en eksklusjonsdiagnose. Utredningen bør utelukke [anemi](#), mangelsykdommer, [hypothyreose](#) og [diabetes](#). Tørrhetsfølelse og redusert eller tapt smaks-sans er også vanlig, men [Sjøgrens syndrom](#) påvises ikke. Ved undersøkelse er det ingen større forandringer eller objektiv tørrhet å se. Sykdomsårsaken er ukjent og det finnes ingen gode legemidler ([Takao C, 2023](#)).

Cheilitt

Cheilitt består av inflammasjon på lepper eller munnviker. Cheilitt kan være akutt eller kronisk og kjennetegnes ved tørrhet, avskalling, sår og sprekker. Årsakene kan være allergi (tannkrem, kosmetikk), herpes simpleks virus, skade etter soling eller soppinfeksjon. Det finnes mange former, inklusiv lupus-cheilitt ved [systemisk lupus](#) (Joao AL, 2020). Behandlingen er avhengig av årsak.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en kronisk inflammatorisk tarmbetennelse (IBD) og kan affisere hele [gastrointestinaltrakten](#) fra munn til anus. Symptomer er først og fremst abdominale smerter og løs avføring, men kroniske eller tilbakevendende [munnsår](#) forekommer også. [Artralgi](#), [artritt](#) og [Bekhterevs sykdom](#)/ankyloserende spondylitt kan være en del av sykdomsbildet.

Diskoid lupus

Diskoid lupus er en form for lupus i huden som forekommer i munnen hos 15 – 20 % av dem som har hudforandringene. Enkelte har også [systemisk lupus \(SLE\)](#). Hvite og sølvfargede forandringer som ofte etterlater arr. Vevsprøve er nødvendig for å sikre diagnosen.

Epstein-Barr- virus (EBV)

EBV forekommer blant personer med [svakket immunsystem/immunsvikt](#), som under behandling med immundempende medikamenter mot revmatisk sykdom, høy alder eller [HIV infeksjon](#). Kan medføre sår og svulster i munn eller svelg.

Erythema multiforme

Erythema multiforme forekommer i munnen og andre slimhinner, inklusiv i underlivet. Erythema multiforme major er den mest alvorlige formen som omfatter flere slimhinner og organer. Vanligst er et akutt utslett begrenset til huden (erythema multiforma minor) med ulike former som flekker, hevelser eller blemmer. Utslettet blekner av sentralt slik at det blir ringformet, oftest på strekkesiden av armer og ben, men også fotsåler. Ofte påvises ingen årsak, men herpes simpleks, [opportunistiske](#), andre infeksjoner og bivirkning av et legemiddel kan utløse tilstanden. Erythema multiforme skilles fra Steven Johnsens syndrom som omfatter opp til 10 % av kroppsoverflaten og toksisk epidermal nekrolyse som kan ligne erythema multiforme major ([Hafsi W, 2021](#)).

Erythroplaki

Erythroplaki er et rødt hovent område på slimhinne eller en hoven rødlig flekk som vedvarer og ikke skyldes andre sykdommer. Erythroplaki er mer sjelden enn leukoplaki (hvite flekker), men kan ses på alle slimhinner, også i munnen. Nærmere undersøkelse med vevsprøve anbefales fordi forandringene kan være forløper til kreft (carcinoma in situ) ([Wo S-B, 2019](#)).

Fibrose, Oral slimhinnefibrose (OSMF)

Oral submukøs fibrose er hardt bindevev som kan danne seg i munnen, oftest blant dem som tygger «Paan», en betelnøtt som brukes som et lett stimulerende middel, mest i deler av Asia. Tilstanden kan hos ca. 1% utvikle seg til kreft. Fibrosen kan også utvikle seg slik gapeevnen hindres ([Hande AH, 2019](#)).

Folat- / folsyre-mangel (vitamin B9) eller vitamin B12 mangel

B-vitamin mangel er en sjelden årsak til sår i munn. [Anemi](#), tretthet og [polyneuropati](#) er andre symptomer. Diagnosen stilles ved blodprøve ([Tardy A-L, 2020](#)).

Forbrenning/ brannskade

Brannskader i munnen forekommer etter inntak av for varm mat eller drikke og medfører sterke smerter. Symptomene går tilbake i løpet av få dager.

Fordyce spots

Fordyce spots er små hvite knuter 1-2mm store som skyldes små, normale kjertler. De forekommer hos friske både i munnen, huden og på kjønnsorganer og er ikke et sykdomstegn ([Rane V, 2013](#)).

Gingivastomatitt

Gingivastomatitt er en generell betegnelse på sår i tannkjøtt og munn og omfatter mange årsaker. Disse kan være virus, inklusiv herpes simpleks, sjeldnere bakterier, men også mangel-ernæring og allergiske reaksjoner. Tilstanden er vanligst blant barn. Sårene har grå eller hvit bunn og er vanligvis smertefulle.

Herpes simpleks / labialis (forkjølelsessår)

Ved forkjølelse kan blemmer og sår skyldes herpes simpleks virus. Symptomene er røde, væskefylte små blemmer som svir og brenner omkring munnen og på leppene. Dersom symptomene vedvarer uvanlig lenge, bør andre årsaker som [Crohns sykdom](#), [cøliaki](#), vitamin mangel eller [HIV](#) utelukkes. Disse munnsårene avtar i hyppighet med alderen og er vanligst blant barn og ungdom. Apoteket har skyllevæsker og salver som kan være nyttige ([Crimi S, 2019](#)).

Geografisk tunge

Geografisk tunge er vanligvis ikke forbundet med revmatisk sykdom. Tilstanden fremstår som harmløse, hvite kanter som danner et varierende, litt hovent landkartmønster på tungens overflate. Geografisk tunge kan medføre svie og smerter som kan vanskeliggjøre inntak av mat og drikke i dårlige perioder. Differensialdiagnoser er erythroplaki, lichen planus, candidiasis, kontakt stomatitt, leukoplaki, trauma, aftøse munnsår, epitelcelle karsinom, plakk psoriasis ([Shareef F, 2023](#)).



Geografisk tunge er vanligvis ikke forbundet med revmatisk sykdom. [Picciani BLS, 2016. CC BYNC 4.0](#)

Gonore

En smittsom kjønnsykdom forårsaket av gonokokk-bakterier. Organer som angripes er genitalier, munn eller rektum. Slimhinnene hovner, klør, blir smertefulle og det kan danne seg blemmer med puss. Tilstanden skiller vanligvis fra [reaktiv artritt](#) ([Springer C, 2023](#)).

HIV / AIDS

Virusinfeksjon som medfører [immunsvikt](#) og disponerer for soppinfeksjoner/candida, virus og bakterier.

Hånd-, fot- og munnsykdom (infeksjon med Coxsackie virus)

Coxsackie virus infeksjon kan medføre smertefulle blemmer på tunge, tannkjøtt og innsiden av kinnene. latenstid fra smitte er 3-6 dager. Infeksjonen er vanligst blant (barnehage) barn under 5 års alder. I håndflater og på fotsåler ses hovne, røde flekker (hånd-fot-munn sykdom). [Feber](#), kvalme og oppkast kan forekomme. Sykdomsvarighet opp til en uke, men manifestasjon i negler kan vare lenger ([Sagul A, 2019](#)).

Kokain

Misbruk kan medføre sårskader på slimhinner i nese og munn. Enkelte utvikler et [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) -lignende sykdomsbilde ([Teoh L, 2019](#)).

Kompleks aftose

Medfører gjentatte store [sår i munn](#), kombinert med sår i underlivet, men uten at [Behcets sykdom](#) kan stilles (ut i fra vanlige kriterier). Kan være et forstadium til Behcets eller ikke utvikle seg videre ([Letzinger JA, 2005](#))

Kreft i munnen / oral cancer

Alle deler av munnhulen og lepper kan angripes av [kreft](#). Typisk er indurerte, smertefrie hvite forandringer og ulcererende sår som ikke vil gro og øker i utbredelse. Åpne sår, blødninger, [hovne lymfeknuter](#) og smerte med utstråling mot ører og hals, samt vekttap forekommer. På tungen angripes den ytterst 2/3 delen oftest. Human papillomavirus (HPV), tygge paan (rusmiddel), tobakk og alkohol er risikofaktorer ([Abati S, 2020](#)).

Leukemi, Akutt myelogen leukemi (AML)

Benmarg og blod angripes primært ved [leukemi](#), men munnsår kan være en del av symptomene ([Quispe RA, 2021](#)).

Leukoplaki

Leukoplaki er hvite områder på tungen eller innsiden av kinnene uten spesiell årsak. Det finnes mange ulike subgrupper. Symptomene ses ofte og er vanligvis harmløse. Røking og snus, høyt alkoholforbruk og bruk av betel nøtter (Asia) er risikofaktorer. Enkelte sjeldne typer som bør undersøkes nærmere. Oral håret leukoplaki relateres til immunsuppresjon og [opportunistiske infeksjoner](#). En annen form ses ved [HIV/AIDS](#) og ved syfilis. Erythroleukoplaki eller flekket leukoplaki kan ses ved kreft ([Mohammed F, 2023](#)).

Lichen planus og lichenoid-lignende forandringer

Kroniske betennelsestilstander i hud, negler, hår, lepper, tunge og innside av kinnene (oral lichen planus)

og kjønnsorganer. Hvite, hovne, ømme flekker eller striper med spindelvev-lignende utbredelse i munnen er typisk. Sårene kan være smertefulle ved blant annet tannpuss. Lichen planus kan påvises også i hud og på kjønnsorganer. Spesifikk årsak er ukjent, men en [autoimmun reaksjon](#) er sannsynlig ([Ustatine RP, 2011](#)).

[MAGIC syndrom \(Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage\)](#)

MAGIC syndrom inneholder symptomer fra både [Behcets sykdom](#) og [relapsing polychondritt](#). Munnsår er en del av syndromet. Terapieresistente tilfeller bør også vurderes for [VEXAS syndromet](#).

Medikamenter

Medikamenter som acetylsalisylsyre (ASA), alendronat, jerntabletter og andre kan forårsake store skader dersom de blir liggende igjen på munnslimhinnen, tunge, tannkjøtt eller spiserør. Eldre, syke og senliggende er spesielt utsatte. Se også metotreksat nedenfor.

-Metotreksat

Medikamentet er et sykdomsdempende legemiddel (csDMARD) som ofte brukes mot [revmatoid artritt \(RA\)](#), [psoriasisartritt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#) og andre [bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#). Munnsår er sjelden, men en kjent bivirkning som kan inntreffe ([Lalani R, 2020](#)).

-Leflunomid (Arava)

Medikamentet brukes for å dempe sykdomsaktiviteten (csDMARD) ved revmatoid artritt og psoriasisartritt. Munnsår er blant de vanligste bivirkningene.

-Ciclosporin A (Sandimmun Neoral)

Gingival hyperplasi kan medføre ubehag i munnen, typiske munnsår er mindre vanlig.

Mukocele

Mukocele er en godartet hevelse i små spyttkjertler, oftest på innsiden av underleppen. Fargen er blå-rød, konsistensen myk og størrelsen er forskjellig. Mukocele skyldes at kjertlenes utførselsgang tettes, ofte etter bittskade (selvbiting) og tilsvarende. Tilstanden er ufarlig og forekommer oftest blant barn og ungdom ([Huzaifa M, 2023](#)).

Pemfigus

Pemfigus er blemmer som del av en sjelden [autoimmun sykdom](#) som angriper munn, svelg, nese, øyne og hud. Kløende, smertefulle blemmer som lett blør, er typisk. Det finnes ulike typer som omfatter mukøs membran pemfigus, bulløs pemfigoid, pemfigus vulgaris, paraneoplastisk pemfigus ([Robinson NA, 2004](#)).

PFAPA syndromet (Periodic fever, aphthosis, pharyngitis, and adenitis).

[Febersyndrom / Auto-inflammatorisk sykdom/ Periodisk feber-syndrom](#) hos barn og ungdom av ukjent årsak. Til forskjell fra de fleste andre autoinflammatoriske sykdommer er flere gener involvert ([polygenetisk](#)). Regelmessige episoder med smerter i svelg og hals kombinert med [feber](#) er vanlig.

Sjøgrens syndrom

[Sjøgrens syndrom](#) medfører tørre slimhinner, noe som øker risikoen for munnsår ved sopp/candida-infeksjoner (se nedenfor).

Soppinfeksjon i munnen/candida/oral mykose (trøske)

Oral mykose skyldes candida albicans i munnen og er vanligst hos små barn, etter antibiotika og ved [svakket immunsystem](#). Symptomene er irritasjon, og en ser et tydelig hvitt belegg som kan skrapes av på tunge, tannkjøtt, innsiden av kinnene eller på mandlene ([Hellstein JW, 2020](#)).

Steven Johnsen syndrom

Steven Johnsens syndrom skyldes ofte bivirkning av legemiddel. Tilstanden begynner med feber og uvelhet. Innen et par dager utvikles svært smertefulle, alvorlige skader på slimhinner, særlig i munnen, men også i hud (<10% av overflaten angripes). Sykdommen kan medføre organsvikt og død. Tilstanden er beslektet med toksisk epidermal nekrolyse som omfatter større hudområder (>30% av huden) og [DRESS syndrom](#) (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) med [eosinofili](#) ([Oakley AM, 2023](#)).

Sweets syndrom (neutrofil dermatose)

Begynner brått. Mest symptomer fra huden, men noen (10-15%) har også munnsår. Ofte [feber](#). Utløses blant annet av medikamenter og [svulster](#).

Syfilis

En infeksjøs kjønns sykdom utløst av bakterien *Treponema pallidum* som i det primære stadium medfører et hardt, ikke smertefullt sår ofte 1-2 cm i diameter på slimhinne i genitalier eller munn. I sekundært stadium angripes hud i håndflater, fotsåler, men også sår i slimhinner ([Thompson LDR, 2021](#)).

Syklisk neutropeni

En arvelig ([autosomal dominant](#)), sjelden (1/1 million) benmargssykdom. Varierende alvorlighetsgrad. Sår i munn, tannkjøtt og svelg og [feber](#) oppstår syklisk omtrent hver tredje uke. Blodprøver viser da et lavt antall neutrofile hvite blodlegemer. Økt risiko for infeksjoner. Sykdommen skyldes autosomal dominant [mutasjon](#) i ELANE genet lokalisert på den korte armen av kromosom 19 (19p13.3). Behandling med granulocyt koloni-stimulerende faktor ([Zergham AS, 2023](#)).

Systemisk lupus (SLE)

[Systemisk lupus](#) medfører [orale sår](#) i noen tilfeller. Munnsårene kan være første sykdomsmanifestasjon. De er ikke nødvendigvis smertefulle og fremstår som hvite områder eller sår. Munnsårene ved SLE er en del av klassifikasjonskriteriene og trenger ikke følge den øvrige sykdomsaktiviteten.

Tannproteser

Tannproteser kan medføre gnagsår (friksjonskeratose) / kronisk irritasjon og hvite, hovene områder i munnen. Dette skjer ved bruk av proteser som ble tilpasset pasienten noen år tilbake, fordi munnhulen endrer seg med årene ([Brantes M-F, 2019](#)).

Teleangiektasier

Teleangiektasier er utvidede blodårer i huden. De gjenkjennes som røde punkter, opp til et par mm i diameter, oftest økende i antall fra 30 års alder. Friske personer har ofte teleangiektasier på lepper eller som enkelte

punkter i huden (særlig i ansiktet ved nesen, kinn og hake). Arvelig teleangiektasi er mer utbredt og enkelte har teleangiektasier i munn, tunge, svelg og mage-tarm. Blødninger kan være komplikasjoner I slike tilfeller. Teleangiektasier er en del av sykdomsbildet ved [systemisk sklerose, begrenset form \(CREST\)](#). Det finnes også genetiske, sjeldne sykdommer som er assosiert med teleangiektasier (Ataksi–telangiektasi syndrom, Klippel–Trenaunay syndrom).

Torus

En hard fortykkelse eller utvekst i munnens harde gane. Torus forekommer hos 20-30% av befolkningen og er ikke et sykdomstegn ([Rozas-Perez E, 2019](#))

Tuberkulose

Tbc medfører infeksjon med typiske lungeforandringer, sjeldnere [tuberkuløs artritt, spondylitt](#) eller [sår i munnen](#).

Tungenekrose

[Arteritis temporalis](#) ([Sobrinho R, 2017](#))

Munnsår som bør undersøkes nærmere når følgende symptomer foreligger:

- [Abdominale smerter](#)
- [Artralgi og/eller artritt](#)
- [Diare, kronisk](#)
- [Eksantem](#)
- [Fever](#)
- Munnsår som er 2-3 cm eller mer eller ikke gror innen 2-3 uker
- Residiverende, hyppige utbrudd

Generelle råd ved munnsår

- Alkoholinntak (ved høyt forbruk) reduseres eller stanses
- Drikk kjølige væsker og spis kalde matvarer
- [Infeksjon](#)-behandling ved virus, bakterier eller sopp
- Munnskyllevæske, salver og smertestillende legemidler på apotek
- Røking stanses
- Solbeskyttelse av lepper og sår.
- Tannkrem som ikke skummer (Zendium) og puss tennene regelmessig
- Unngå sterkt krydder, salt og syrlig mat
- Unngå varm mat og varm drikke
- Unngå å klemme eller stikke hull på blemmer

Behandling

Behandlingen av munnsår avhenger av årsaken. Munnsår forårsaket av revmatiske sykdommer kan bli bedre med behandling av den underliggende sykdommen. Munnsår forårsaket av medisiner kan bli bedre ved å stoppe eller bytte medisin. Andre tiltak som kan være nyttige for å lindre symptomene på munnsår inkluderer å skylle munnen med lunkent saltvann (NaCl 0,9%), bruke en mild tannkrem, for eksempel Zendium, unngå å spise mat som er sterk eller syrlig og drikke rikelig med væske, slik at slimhinnene og sårene ikke tørker ut.

Behandlingen av munnsår baseres på generelle råd (se ovenfor), lokalbehandling og systemiske medikamenter.

Lokalbehandling: Lidokain 1% krem, eller 2% gel, diklofenak 3% i 2.5% hyaluronsyre gel, klorhexidin, deksametason eller triamcinolon oral krem.

Systemisk medikasjon: Kolkisin (0.5–2 mg daglig) kan ha effekt. [Prednisolon](#) (10–30 mg daglig) er vanligvis effektivt, men skal brukes i korte perioder. Azathioprin, metotreksat, ciclosporin og thalidomid brukes i enkelte tilfeller ([utenfor godkjent indikasjon](#)) ([Altenburg A, 2014](#)).

Litteratur

- [Plewa MC, 2023](#) (aftøs stomatitt)
- [Fitzpatrick SG, 2019](#)
- [McMamara KK, 2019](#)
- [Chi AC, 2010](#)

- [Healthline.com](https://www.healthline.com)

185.

MUPS, MEDISINSK UFORKLARTE FYSISKE (PHYSICAL) SYMPTOMER (REV 064)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

Kjennetegn på MUPS

- MUPS er en gruppe tilstander der man ikke finner en underliggende medisinsk årsak til symptomene.
- Årsaken til MUPS er ukjent, men man antar at en kombinasjon av faktorer spiller en rolle.
- Vanlige symptomer inkluderer smerter, utmattelse, svimmelhet, mage-tarm-problemer og søvnproblemer.
- Utredningen av MUPS er individuell og avhenger av pasientens symptomer.
- Behandlingen er kompleks og krever ofte en tverrfaglig tilnærming.

ICD-10 F45.8 Andre spesifiserte somatoforme lidelser

Definisjon

Medisinsk uforklarte symptomer og plager (MUPS) er en gruppe tilstander der man ikke finner en underliggende medisinsk årsak til symptomene, til tross for grundig utredning. Det er ingen universell definisjon av MUPS, men eksempler inkluderer [fibromyalgi](#), irritabel tarmsyndrom (IBS), [kronisk utmattelsessyndrom](#), Gulf krig sykdom, uforklart [hodepine](#), uforklart [ryggsmerte](#) og uforklarte brystsmerter. MUPS overlapper til dels med somatoform autonom dysfunksjon. Denne kjennetegnes ved symptomer fra minst tre organsystemer slik som [kardiovaskulært](#), [gastrointestinalt](#), [respiratorisk](#) eller urogenital ([Hartman TC](#),

2017). MUPS skiller seg fra somatiske syndromer også ved at symptomene ikke utelukkende kan forklares av psykologiske faktorer ([D'Souza RS, 2023](#)).

Revmatologens oppgave ved symptomer forenelige med MUPS er å utelukke bakenforliggende revmatisk sykdom. Blant sykdommer som bør bli utelukket er [systemiske bindevevssykdommer](#) og andre [autoimmune sykdommer](#), inklusiv [metabolske sykdommer](#) og [kroniske tarmbetennelser \(IBD\)](#). Revmatologen bør kunne skille MUPS fra eventuell samtidig foreliggende revmatisk sykdom.

Fastlegen (allmennlegen) spiller hovedrollen i utredningen av MUPS og er koordinerende dersom spesialundersøkelser rekvireres.

Årsaker (uforklart er ikke uforklarlig)

Per definisjon er det ikke påvist en medisinsk årsak til MUPS, men man antar at en kombinasjon av genetiske, psykologiske og miljømessige faktorer spiller en rolle. Forskning har vist en kobling mellom MUPS og depresjon, angst og stress ([Li CT, Chu YH, 2009](#)). I noen tilfeller kan traumer eller infeksjoner være utløsende faktorer. Overlapp av symptomer mellom [fibromyalgi](#), [kronisk tretthetssyndrom](#) og irriterbar tykktarm har ledet til hypoteser om sensitivering som følge av vedvarende aktivering som felles underliggende mekanisme.

Medisinsk uforklarte symptomer er ikke nødvendigvis uforklarte på ubestemt tid. Medisinsk kunnskap har begrenset holdbarhet og utvikles etter hvert som vi forstår mer.

For nakkeslengskade, bekkenløsning, candidasyndrom, amalgamskade, el-allergi og multippel kjemisk intoleranse er det empiriske grunnlaget dårlig dokumentert. Likevel kan tankegangen om symptomutvikling gjennom sensitivering som følge av vedvarende aktivering også her fungere som et logisk forståelsesgrunnlag som kan hjelpe oss til å påvirke forhold som vedlikeholder symptomene ([Malterud K, 2010](#)).

Forekomst

Det er beregnet at ca. 3% av alle konsultasjoner hos allmennleger skyldes MUPS, men estimatene varierer mye ([Aamland A, 2014](#)). Forekomsten i revmatologisk praksis er ikke kjent. Det fleste med MUPS er kvinner.

Symptomer

Symptomer på MUPS kan variere mye fra person til person, men vanlige symptomer inkluderer:

- Smerter (muskel- og skjelettsmerter, hodepine, magesmerter)
- [Utmattelse/fatigue](#)
- Svimmelhet
- Hjertebank

- Mage-tarm-problemer (som diaré, forstoppelse, kvalme)
- Hudproblemer
- Søvnproblemer

Undersøkelser

Utredningen av MUPS er individuell og avhenger av pasientens symptomer, alder og sykehistorie. Målet er å utelukke andre diagnoser og kartlegge symptomene så detaljert som mulig. Det kan ta tid å finne en diagnose, og det kan være nødvendig med flere undersøkelser. Det er viktig å involvere pasienten i utredningen og beslutningsprosessen. En bør ta hensyn til både de fysiske og psykologiske aspektene ved MUPS og være tålmodig og støttende under utredningen.

Anamnesen kartlegger symptomene så definerbart som mulig.

Klinisk undersøkelse bør være generell, grundig og symptomrettet.

Laboratorieprøver kan omfatte Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, nyre-, lever- og thyreoideafunksjonsprøver, kreatin kinase (CK), urinsyre, blodsukker, HbA1c, a-CCP, ANA, ANCA og urin-stiks. Supplerende prøver tas ved mistanke om spesifikke [metabolsk sykdom](#) eller andre diagnoser.

Bildedagnostikk som røntgen, ultralyd, CT og MR, kan brukes til å undersøke organer og vev for å utelukke strukturelle avvik.

Andre: Ved mistanke om [lungesykdom](#) kan [lungefunksjonstester](#) og CT av lunger være aktuelt. [Hjertesykdom](#) kan vurderes nærmere med EKG og ekkokardiografi. [Blodsykdommer](#) kan utredes med supplerende blodutstryk og benmargsbiopsi. Ved [gastroenterologiske tilstander](#) kan gastroduodeno- og koloskopi gjøres. Noen [nevrologiske tilstander](#) kan være vanskelige å påvise i starten. En nevrologisk vurdering kan derfor være indisert. Ved mistanke om [kreft](#), kan [PET/CT](#) være aktuelt. Ved uforklart tretthet kan søvnapnéundersøkelse vurderes. En bør også være åpen for psykologisk vurdering for å vurdere om pasientens symptomer kan ha en psykologisk årsak, for eksempel stress, angst eller andre psykologiske faktorer.

Diagnose

MUPS er en eksklusjonsdiagnose, noe som betyr at man må utelukke andre mulige forklaringer på symptomene før man kan stille diagnosen. De medisinske undersøkelsene og observasjoner administreres ofte av fastlege/allmennlege og kan strekke seg over flere år.

Behandling

Behandling av MUPS er kompleks og krever ofte en tverrfaglig tilnærming. Behandlingen retter seg mot både de fysiske og psykologiske aspektene av tilstanden. Ved tegn på [depresjon og/eller angst](#), er det viktig med tiltak for mestring av disse. Vanlige behandlingstiltak inkluderer:

Psykologisk. Kognitiv atferdsterapi (CBT) kan være nyttig for å håndtere stress, angst og depresjon og for å lære å håndtere symptomene bedre.

Fysioterapi kan være nyttig for å håndtere [revmatisk smerte](#) og/eller [utmattelse](#). [Fysioterapeuter](#) kan også gi råd om ergonomi og avspenningsteknikker.

Medikamenter. I noen tilfeller kan smertestillende eller antidepressiva være nødvendig for å lindre symptomene.

Livsstilsendringer: Regelmessig mosjon, et sunt kosthold og god søvnhygiene kan bidra til å forbedre symptomene. Mosjon kan også bidra til å redusere stress og angst.

Andre behandlingsalternativer som akupunktur, yoga og mindfulness kan være nyttige for noen pasienter.

Ved [revmatisk smerte](#) og/eller [utmattelse](#) har tilpasset fysisk aktivitet og forsiktig trening vist seg å hjelpe på sikt.

Prognose

Prognosen for MUPS varierer fra person til person. Noen pasienter opplever en gradvis bedring over tid, mens andre har symptomer som varer livet ut.

Litteratur

- [Hartman TC, 2017](#)
- [Haller H, 2015](#)
- [Aamland A, 2014](#)
- [Malterud K, 2010](#)

186.

MUSKELSMERTER / MYALGI OG MUSKELSVAKHET: DIFFERENSIALDIAGNOSER (REV 063, REV 064, REV 070)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

Læringsmål REV 064. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

Læringsmål REV 070. Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt og kapsulitt i skulder er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: M79.1 (myalgi)

Definisjon

Myalgi er et symptom og ikke en diagnose i seg selv. Tilstanden kan være akutt, med symptomfrihet etter

dager til få uker, eller kronisk. Myalgi er vanlig i befolkningen og kan oppstå ved uvant fysisk aktivitet, ubekvem sovestilling eller en del av [normal aldring](#).

Sterkere, nye muskelsmerter som vedvarer over dager og uker kan imidlertid være tegn på muskelsykdom eller annen bakenforliggende sykdom. Muskelsvakhet er vanligvis ikke relatert til muskelsmerter.

Sykdomsårsaker

De vanligste årsakene til myalgi er

- Overbelastning av muskler med påfølgende stølhøhet.
- Skade eller infeksjon (influensa) som medfører akutte symptomer.
- Kronisk myalgi ses ofte ved spenningstilstander, angst og depresjon, [fibromyalgi](#) eller
- [Bivirkning av statiner](#) mot hyperkolesterolemi (men forekomsten er trolig lavere enn en har trodd).
- Blant [eldre personer](#) med ny proksimal myalgi og høy CRP er [polymyalgia revmatiske \(PMR\)](#) en aktuell diagnose. Nedenfor i dette kapitlet er en mer omfattende liste.

Muskelsvakhet har ulike årsaker som omfatter:

- [Revmatisk/inflammatoriske sykdommer](#), inklusiv [myositt](#)
- [Nevrologiske sykdommer](#)
- [Metabolske sykdommer](#)
- Inaktivitet
- [Høy alder](#)

Symptomer

Myalgi kan manifestere seg på ulike måter. Smertene kan være belastningsavhengig eller konstante, også i hvile. Muskelstivhet er ofte et tilleggssymptom. Noen opplever bedring ved fysisk aktivitet, mens andre får forverring. Intensiteten kan variere fra lett ømhet og irritasjon til intense smerter. Lokaliseringen kan være proksimalt (nakke, rygg, thoraks) eller distalt (i ekstremiteter).

Alarmsymptomer som krever rask avklaring:

- [Fever](#)
- Økt varme over muskler
- Hevelse (ødem)
- Objektiv muskelsvakhet
- Paralyse

- Nytilkommet nakkestivhet
- [Svelge](#)– eller pustevansker

Undersøkelser

Ved uklare muskelsmerter eller muskelsvakhhet bør en gjøre en grundig [revmatologisk undersøkelse som beskrevet i eget kapittel](#).

[Anamnesen](#) omfatter genetiske disposisjoner, karakteristiske symptomer (se ovenfor) og deres intensitet og varighet. Påvirkning av fysisk aktivitet og andre gjøremål er av interesse, samt medikasjon og rusmidler.

[Klinisk undersøkelse](#) omfatter inspeksjon av musklernes form og størrelse for å avdekke hypertrofi, atrofi, asymmetri, fascikulasjoner eller spenninger. Smerter ved palpasjon/lett trykk, kraftsvikt (reiser seg fra stolen og fra huk uten å støtte seg). Også eksem, andre [hud-symptomer](#) og tegn til [nevrogene utfall](#) er av interesse.

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-nyre- og thyreoidea funksjonsprøver, elektrolytter med kalium og kalsium, glukose, CK (kreatin kinase), [anti-nukleære antistoff \(ANA\)](#). Urin stiks.

[Bilddiagnostikk](#): MR kan vise tegn til skade, infeksjon eller inflammasjon i muskler.

[Biopsi](#) gjøres ved mistanke om [myositt](#), [non-inflammatorisk myopati](#), [rbdomyolyse](#) eller annen spesifikk problemstilling der skade på muskelvev er aktuelt.

[EMG \(elsktromyografi\)](#) kan påvise tegn til nevrogen muskelsykdom.

Diagnosen

Avgjørende for diagnose bak myalgi-symptomene er anamnesen med symptomene og den kliniske undersøkelsen, mens laboratorieprøver, bilddiagnostikk, biopsi og EMG kan avklare spesielle tilfeller.

Differensialdiagnoser

Undersøkelsene (se ovenfor) kan skille myalgi fra [tendinopati](#), [artralgi](#), [artritt](#) og skjelettsmerter. En rekke spesifikke sykdommer kan forårsake myalgi. Vennligst se listen nedenfor.

Behandling

Behandlingen avhenger av årsaken til muskelsmertene. Milde symptomer går ofte spontant over av seg selv,

og det kan være tilstrekkelig med avlasting og milde [analgetika](#) (paracetamol) eller [NSAIDs](#) i en begrenset periode. Mer omfattende eller vedvarende myalgi krever spesifikk behandling rettet mot den underliggende årsaken. I noen tilfeller kan [fysioterapi](#) eller annen [rehabilitering](#) være nødvendig.

Sykdommer og tilstander som medfører myalgi og/eller muskelsvakhet (alfabetisk):

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

ALS (amyotrofisk lateralskerose) ([Brotman R.G, 2023](#))

- [Nevrologisk sykdom](#). Distal affeksjon, hyperrefleksi, muskel fibrillasjon, spasmer, lett økt kreatin kinase (CK)

Amyloid myopati ([Gaspar B, 2016](#))

- Subkutane forandringer, proteinuri, typisk biopsi (farging med Kongorødt)

Carnitine-palmitoyl-transferase II mangel ([Lehman D, 2017](#))

- Muskelsmerter

Depresjon

[Dermatomyositt](#): Vennligst se [eget kapittel om \(dermato-\)myositt](#)

Diabetisk amyotrofi og diabetisk muskelinfarkt ([Ahmed S, 2020](#))

- Akutt, asymmetrisk start med fokal smerte og svakhet i lår. Ofte vekttap. EMG skiller fra myositt
- Vennligst se også [kapittelet om metabolsk og revmatisk sykdom](#)

D-vitaminmangel (sjeldent symptom, 25-OH vitamin D i blodprøve er lav)

Elektrolytt mangel

- Hypokalemi: Lett hypokalemi: 3,0-3,5mmol/L (uspesifikke eller ingen symptomer), moderat 2,5-2,9 (slitenhet), alvorlig <2,5mmol/L (risiko for hjerterytmi og pareser)
- Hypokalsemi
- Hypomagnesiemi

Eosinofil myositt

- Differensialdiagnoser til eosinofil myositt
 - Hypereosinofilt syndrom: IgE, [eosinofile leukocytter](#) > $1.5 \times 10^9/L$, hudaffeksjon. Multiorganaffeksjon, smerter og svakhet i proksimal muskulatur, [Raynaud](#), vaskulitt ([EGPA](#)), CK kan være forhøyet.

Eosinofil fasciitt

- CK oftest normal, typiske funn i hud og underhud

[Læringsmål REV 070](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Fibromyalgi

- Svært vanlig blant ellers frisk kvinner, generelle smerter (kronisk i begge over- og underekstremiteter, nakke eller rygg), “tenderpoints”, Normale prøver
- Vennligst se [eget kapittel om fibromyalgi](#)

Generalisert kronisk muskelsmertesyndrom: Se fibromyalgi

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

Glykogen lagrings sykdom type V: McArdles sykdom/ fosforylase mangel. type II, Adult acid maltase mangel (Pompes sykdom)

- Smerter/kramper etter aktivitet

GVHD (graft versus host disease) myositt etter transplantasjon

- Oftest mer enn ett år etter transplantasjon
- Funn som ved myositt

HIV infeksjon

- Kronisk vekt- og krafttap
- Klinisk bilde med CK stigning (inflammatorisk myopati) som ved myositt
- HIV-test
- CD4 T-celler korrelerer dårlig med myopati-symptomer

Hyperparathyroidisme (høyt kalsium og PTH i blodprøve ved primær type, lav 25-OH vit D ved sekundær form (med normalt eller lavt kalsium i blodprøver))

Hypothyreose

- Høy TSH, Lav f-T₄

Inklusjonslegememyositt

- Lavere kreatin kinase (CK) i blod, svært langsom progresjon, høyere alder, distal affeksjon, ingen anti-stoff, typisk biopsi.

IMNM (immun-mediert Nekrotiserende Myositt)

- Kan være relatert til statiner (kolesterolsenkende medikamenter).
- HMGCR antistoff foreligger hos noen.

Kalsinose (kalkansamlinger under huden og i bløtdelsvev) forekommer ved ulike tilstander.

Katapleksi

- [Neurologisk tilstand](#), plutselig tap av muskelkraft i flere anfall
- Ved [narkolepsi](#) har 70% også katapleksi

Kennedy sykdom (Spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA)

- [Neurologisk tilstand](#), svekket kraft og symmetrisk muskelatrofi i proksimale muskler. Kreatin kinase

(CK) er moderat forhøyet. Menn i 40-50 års alder. Redusert androgen sensitivitet med gynekomasti, testes atrofi og redusert libido. Fascikulasjoner i ansiktsmuskulatur. Tale- og svelgevansker

- Skilles fra myositt ved klinisk bilde (ansiktsmuskler, gynekomasti, EMG og muskelbiopsi)

Klaudikasjon (smerter i legg(er) eller arm(er) ved fysisk belastning eller når arm/ben holdes høyt. Skyldes **iskemi** (ved blodpropp, åreforkalkning eller **vaskulitt** som **Takayasu arteritt**)

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

Kompartiment syndrom kalles også muskellosje syndrom (etter skade eller belastning eller trening, lokalisert svært sterke smerte på grunn av trykk og redusert blodsirkulasjon i muskel).

Læringsmål REV 064. Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

Lambert-Eaton syndrom

- **Nevrologisk tilstand**
- Myasteni-lignende
- **Paraneoplastisk** syndrom
- Ikke øyemuskel affeksjon
- Antistoff mot voltage-gated calcium kanal (VGCC)
- EMG funn

Makro-CK

- **Makroenzym** er normale enzymer (eller isoenzymer) som binder seg enten til immunoglobuliner (IgG) = Type 1 eller lipoproteiner og andre substanser (Type 2) og dermed akkumuleres i serum. De er ikke frie enzymer, men forårsaker falsk forhøyede CK-målinger.
- Makro-CK ses oftest hos personer over 60 år
- Makro-CK kan foreligge med- eller uten assosiert sykdom, inklusiv **kronisk leversykdom** og **malig-**

[nitet](#)

MCTD

- Lavgradig [myositt](#) er ofte en del av sykdomsbildet

Medikamentindusert myopati

- Alkohol
- Amiodaronhydroklorid (Cordarone) mot hjerterytmeforstyrrelser
- D-penicillamine, cimetidin, zidovudin
- Kokain
- Kolkisin
- [Kortikosteroid](#)-doser (Prednisolon); høye over lang tid: Steroid myopati:
 - CK normal
- [Plaquenil](#)
- [Statiner](#)
 - Smerter med eller uten forhøyet kreatin kinase (CK) i blod. Medikamentanamnese viktig

MELAS (Mitokondrie myopati, encefalomyopati, laktat acidose, slag-lignende symptomer) ([Pia S, 2024](#))

Mitokondriesykdom

Multiple sklerose (MS)

- [Neurologisk tilstand](#) med progredierende fysisk funksjonssvikt.

Muskeldystrofi (arvelige, progressive muskelsykdommer). Bør alltid overveies ved kronisk muskelsykdom

[Læringsmål REV 070](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Muskelkramper (oftest uten bakenforliggende sykdom)

Muskelsmertesyndrom. Lokaliserte, kroniske smerter i deler av kroppen. Kan omfatte armer, ben, nakke, bekken og rygg), normale blodprøver. Se også [Fibromyalgi](#).

Muskelspenninger (oftest i nakke, spenningshodepine), normale blodprøver.

[Læringsmål REV 064](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk ved symptomer fra muskel- og skjelettsystemet.

Myastenia gravis

- [Nevrologisk tilstand](#)
- Økt fysisk muskulær tretthet
- Ofte i ansiktsmuskler, inklusiv øyne
- Normal CK
- EMG er karakteristisk
- Anti-acetylkolin antistoffer

Myoklonisk Epilepsi med «Ragged Red Fibers» (MERRF)

- [Nevrologisk tilstand](#)
- “Ragged Red Fibers” er aggregerte, syke mitokondrier i vevsprøve (biopsi)
- Lav kroppshøyde, hørselstap, laktat acidose, intoleranse for fysisk trening

Myositt

- Inflammasjon i muskelceller er omtalt i kapitlene ([dermato](#))[myositt](#), [juvenil dermatomyositt](#), [statin myopati](#) og [inklusionslegeme myositt](#).

Non-inflammatorisk myopati

Parkinsons sykdom

- [Nevrologisk tilstand](#) med tremor og rigor

Periodisk paralyse

- [Nevrologisk tilstand](#)

Polymyalgia reumatika

- Brå start
- Uttalt morgenstiv

- Smerter og stivhet, ikke primært muskelsvak
- Høyere alder
- Høy SR og CRP
- Normal CK

Polymyositt. Vennligst se [eget kapittel om \(dermato-\)myositt](#)

Post polio syndrom

- [Nevrologisk tilstand](#)
- 15-30 år etter poliomyelitt (35-60 års alder)
- Muskelsmerter, svakhet, utmattelse

Rabdomyolyse

- CK er svært høy over 10.000 (Obs! nyreskaderisiko)
- Etter skade, intoksikasjon eller kritisk sykdom
- Rabdomyolyse og myalgi syndrom assosiert med [RY1 mutasjon](#)
 - Økt risiko for hypertermi
 - Kan ha moderat forhøyet CK og muskel-manifestasjoner

Refsums sykdom

- [Nevrologisk tilstand](#)
- Retinitis pigmentosa
- Kronisk [polyneuropati](#) med pareser
- Muskelatrofi distalt
- Cerebellare symptomer med ataksi ([Kumar R, 2023](#))

Sarkoid myopati

- Oftest asymptomatisk
- [Sarkoidose](#) i andre organer
- Granulomer i biopsi

Skleromyositt: Sykdom med overlappende symptomer mot [systemisk sklerose](#)

Statin-myopati: Vennligst se [eget kapittel om statin-myopati](#)

Steroid-myopati ([Minetto MA, 2014](#))

- Muskelsvakhhet ved langvarig [kortikosteroider](#)
- Normal CK

Stiff person syndrom

- [Nevrologisk tilstand](#)
- Progredierende, ukontrollerte bevegelser

Stoffskiftesykdom (se hypothyreose)

Subaraknoidal-blødning og slag

Thyreoidea sykdom: Se hypothyreose

Trikinose

- Parasitt infeksjon (trikiner) fra inntak av rått svine-kjøtt.
- Sterke [muskelsmerter](#) og enzym- (CK) stigninger
- [Eosinofili](#)
- Muskelbiopsi bekrefter diagnosen

Utmattelsessyndrom (CFS/ME) er beskrevet i eget kapittel

Viral myositt (sjelden)

- Influenza A and B, H1N1 virus, Coxsackie-virus, Epstein-Barr-virus, Herpes simpleks-virus, Parainfluenza, Adenovirus, Echovirus, cytomegalovirus (CMV), meslingeвирус, Varicella-Zoster, [Human immunodeficiency virus \(HIV\)](#), Dengue feber
- Rask sykdomsutvikling, kan være begrenset til få muskelgrupper. Effekt av antiviral behandling.

Litteratur

[ScienceDirect](#)

187.

MYOPATIER (NON-INFLAMMATORISKE). MUSKELDYSTROFIER, INFEKSIØS MYOPATI, TOKSISK MYOPATI, METABOLSK MYOPATI, MITOKODRIEMYOPATI (REV 073, REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på non-inflammatoriske myopatier

Svakhet i muskler uten tegn til inflammasjon.

En gruppe ulike sykdommer av nevrologisk, metabolsk eller annen type som debuterer i ulike aldre og har forskjellige årsaker.

Anamnese og klinisk undersøkelse danner grunnlag for valg av supplerende undersøkelser.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

ICD-10: [G71.0](#) Muskeldystrofi; [G73.6](#) (metabolsk myopati); [G73.5](#) (endokrinologisk årsak); [G73.4](#) (Infeksiøs myopati); [G72.2](#) (Toksisk myopati); [G13.0](#) (Malignitet med myopati); [G71.3](#) (Mitokondrium-myopati). [G72.0](#) (Legemiddelutløst myopati)

Kunnskap om non-inflammatoriske myopatier er en viktig del av kompetansen til en revmatolog. Denne kunnskapen er avgjørende for å gi optimal behandling til pasienter med både revmatiske sykdommer og non-inflammatoriske myopatier, for å forebygge komplikasjoner og for å forbedre kommunikasjon og samarbeid med andre spesialister.

Symptomene kan ligne på symptomer på revmatiske sykdommer, noe som kan gjøre diagnosen vanskelig. Revmatologer med kunnskap om non-inflammatoriske myopatier er bedre rustet til å skille mellom disse to tilstandene.

Definisjon

Non-inflammatoriske myopatier er en gruppe muskelsykdommer som ikke er forårsaket av betennelse. De skiller seg dermed fra de inflammatoriske som [polymyositt](#), [dermatomyositt](#), [juvenil dermatomyositt \(JDM\)](#), [immunmediert nekrotiserende myopati \(IMNM\)](#), [antisyntetase syndrom](#) og [inklusionslegemysositt](#). Til forskjell fra disse, forventes ved de non-inflammatoriske ikke [antistoff](#) i serum. Non-inflammatoriske myopatier kan skilles ved ulik klinikk, biopsi og ved genetiske undersøkelser. De kan deles inn i hovedgrupper som er beskrevet i avsnittene nedenfor:

1. Idiopatiske myopatier (uten kjent årsak)
2. Infeksiøs myositt
3. Kongenitale myopatier
4. Metabolske myopatier
5. Mitokondrie myopatier
6. Muskeldystrofier
7. Sekundær myopati til systemisk sykdom
8. Toksisk myopati

Symptomer

Non-inflammatoriske myopatier kan i likhet med de inflammatoriske typene ([myositt](#)), føre til muskelsvakhet, gangvansker, svelgevansker og tretthet. De ulike typene kan debutere i ulike aldersgrupper og ha særegne kjennetegn (vennligst se nedenfor).

Undersøkelser

[Anamnesen](#) kartlegger eventuell [arvelig](#) disposisjon, symptomdebut, symptomer og forløp.

[Klinisk](#) gjøres en generell undersøkelse kombinert med vurdering av utseende av muskler (hyper/hypotrofi) og muskelkraft/fysisk funksjon.

Blod- og urinprøver skal utelukke tegn til [infeksjoner](#), [inflammasjon](#), [elektrolyttforstyrrelser](#), [metabolske sykdommer](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) og andre tilstander. Blant [antistofftester er ANA](#) aktuell for å utelukke tegn til inflammatoriske bindevevssykdommer.

Bildedagnostikk. MR-undersøkelse av angrepet muskulatur kan lokalisere angrepne områder som egner seg for biopsi.

Biopsi fra affisert muskulatur kan i noen tilfeller være helt avgjørende for en sikker diagnose.

Differensialdiagnoser

- Inflammatoriske myopatii i form av [polymyositt](#), [dermatomyositt](#), [juvenil dermatomyositt \(JDM\)](#), [immunmediert nekrotiserende myopati \(IMNM\)](#), [antisyntetase syndrom](#) og [inklusionslegememyositt](#).
- [Polymyalgia reumatika](#)
- [Fibromyalgi](#) og andre kroniske smertetilstander.
- [Nevrogene sykdommer](#) som primært affiserer nerver (sekundært påvirker muskelfunksjonen), for eksempel polynevropati, Parkinsons sykdom, multipel sklerose og amyotrofisk lateralsklerose).

Behandling

Behandlingen av non-inflammatoriske myopatii avhenger av typen myopati. I de fleste tilfeller er det ingen kur, men behandlingen kan lindre symptomene og forbedre livskvaliteten. Behandlingen kan omfatte [fysioterapi](#), [ergoterapi](#) og behandling av underliggende sykdommer.

1) Idiopatiske myopatii

ICD-10: [G71.9 \(uspesifisert\)](#)

Definisjon: Idiopatisk non-inflammatorisk muskelsykdom en inhomogen gruppe uten kjent sykdomsårsak. Antall tilfeller blir færre ettersom nyere diagnostikk avdekker stadig flere spesifikke sykdomsmekanismer som klassifiserer dem i de øvrige gruppene ovenfor.

2) Infeksiøse myositter

ICD-10 [M60.0](#); [G73.4](#)

Definisjon. Infeksiøs myositt skyldes agens som bakterier, sopp, virus eller parasitter.

Symptomer omfatter smerte, ømhet, hevelse og/eller muskulær svakhet. Generelle infeksjonstegn med utmattelse, nattesvette og feber er vanlig, men kan være lite fremtredende ved et svekket immunsystem (for eksempel ved immundempende medikamenter, HIV, høy alder) og ved [opportunistiske infeksjoner](#).

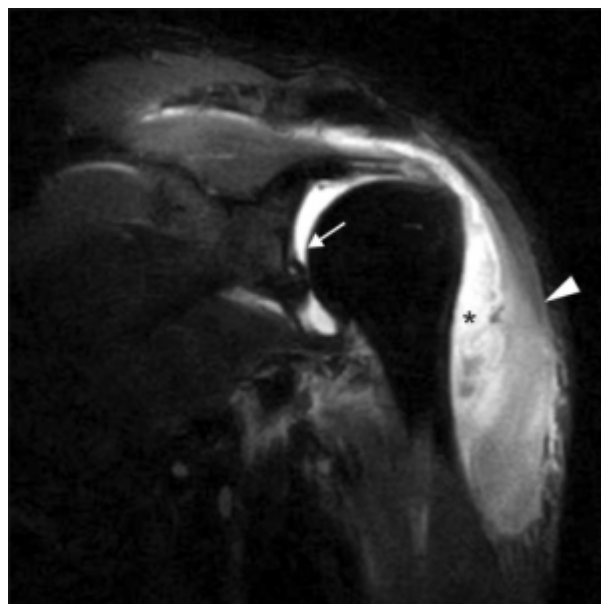
Diagnostisering baseres på kliniske- bakteriologiske og serologiske tester og muskelbiopsi. Selv om molekylær genetisk sekvensering er mulig for infeksiøse agens, inngår dette ikke blant rutine-undersøkelsene ([Narajannappa G, 2021](#)).

-Bakterielle myositter

Bakteriell myositt kan defineres som muskelinfeksjon med eller uten dannelse av abscesser. Bakterielle infeksjoner i tverrstripet muskulatur kan skyldes invasjon fra nærliggende infeksjon, penetrerende traume, vaskulær insuffisiens eller hematogen spredning. Immunsupprimerte er spesielt utsatt.

Utløsende agens omfatter *S. aureus* myositt, gruppe A streptokokk nekrotiserende myositt, gruppe B streptokokk myositt, clostridium infeksjoner (gassgangren), synergistisk non-clostridium myonekrose (spredning fra subcutis og fascier) og aeromonas myonekrose (traume oppstått under kontakt med ferskvann) ([Narajannappa G, 2021](#)). Gangren oppstår på grunn av vaskulær insuffisiens/iskemi.

Infeksiøs myositt kan klassifisere i følgende kategorier: **-Pyomyositt:** Skyldes hematogen spredning og blir ofte omtalt som “tropical myositis”. Hos oss sees dette hos [kreftpasienter](#), immunsupprimerte pasienter, [HIV-infiserte](#), [diabetikere](#) og hos pasienter med [leversykdommer](#). Staphylococcus aureus hyppigst, dernest gruppe A streptokokker. Debuterer gjerne over 1-3 uker med lokal hevelse, [feber](#) og noe smerte ([Nakyama Y, 2021](#); [Crum-Cianflone NF, 2008](#)). **-Psoasabscess:** Klassifiseres som primær når det ikke kan påvises noen sikker kilde for infeksjon og sekundær når den skyldes spredning fra nærliggende infeksjon. *S. aureus* vanligst. Pasienter med nedsatt immunsystem som blant [eldre](#), ved [diabetes](#) eller ved immunsuppressiv medikasjon er mest utsatt. Klinisk ytrer psoasabscess seg ved [feber](#), halting og smerte (flankene, lyske) og nedsatt allmenntilstand med vekttap ([Vajdic ID, 2021](#); [Crum-Cianflone NF, 2008](#)).



En 57 år gammel mann med dårlig kontrollert [diabetes mellitus](#). Infeksiøs myositt (streptokokker) i deltoid muskel (pilhodet) og subdeltoid abscess (pil). Hevelse og smerter i venstre skulder med rask utbredelse mot ve hånd. Leukocytose >18.000 og CRP > 300. Illustrasjon: [Seo YI, MD, Lee YL, Kim JS, Lim SH, Hong BY. CC BY-NC 3.0.](#)

-Soppinfeksjoner i muskulatur

Inntreffer vanligvis bare hos immunsupprimerte og sekundært til soppinfeksjon annet sted. Candida, Cryptokokker, Cocci-diodes, Aspergillus og mange andre ([Crum-Cianflone NF, 2008](#)).

-Virale myositter

Angriper muskulaturen diffust, uten abscesser. Intense myalgier og uttalt myositt kan ses. [Rabdomyolyse](#) er også rapportert. Influenzae A og B, Enterovirus, [HIV](#), type I HTLV (human T-cell leukemia lymphoma virus), [hepatitt B og C](#), parainfluenza, adenovirus, respiratorisk syncytialt virus. Parvovirus ([Crum-Cianflone NF, 2008](#)).

-Parasitt betingede myositter

De fleste av disse pasientene smittes med parasitter under opphold utenlands. Trikinose, toksoplasmose, Chagas sykdom (trypanosoma) og andre ([Crum-Cianflone NF, 2008](#)).

Litteratur

[Narajannappa G, 2021](#)

[Chrum-Cianflone. Clin Microbiol Rev 2008](#)

3) Kongenitale muskeldystrofier (merosin-mangel, central core, nemaline, dystroglykanopatier)

ICD-10: [G71.2](#)

Symptomer: Varierende penetrans. Nyfødte med slapp «floppy» muskeltonus. Kan medføre respirasjonsproblemer. Kan være assosiert med malign hypertermi og rabdomyolyse ([Pasrija D, 2023](#)). Nomenklatur etter anormale sentrale deler («cores» av muskelfibre (under mikroskop)).

Litteratur: [Luo s-S L. Muscle Nerve 2010; 43: 402-9](#); [Stensland. Neuromusc Disorders 2011; 21: 41-6](#); [Udd B. Neuromusc Disorders 2012; 22: 5-12](#); [North KN, 2014](#) (kongenitale myopatier); [Bönne-mann CK, 2014](#) (kongenitale myopatier)

4) Metabolske myopatier

ICD-10 [G73.6](#)

Definisjon: Metabolske myopatii skyldes oftest en enzymdefekt som rammer muskelenergi metabolismen. **Mitokondriesykdom** er blant de vanligste metabolske sykdommene og er omtalt i eget avsnitt nedenfor på denne siden. Sykdommene påvises oftest ved biopsi.

Det finnes fire metoder for produksjon av energi (dvs. adenosin trifosfat – ATP) i muskulatur: 1) glykogen metabolismen, 2) lipid stoffskiftet, 3) fosfo-kreatinin lagre og 4) purinnukleotid syklus. I hvile, ved kulde og under faste skjer det hovedsakelig nedbrytning av fettsyrer. Ved submaksimalt arbeid (jogging) skaffes energi først via aerob glykolyse (glykogenolyse / elektrontransport-kjeden), etter hvert fettsyreomsetting. Ved maksimalt arbeid benyttes anaerob glykolyse, fosfokreatinin og ATP via purinnukleotid syklus. Glykogen (brytes ned i cytosolen) brukes altså til muskelenergi ved kraftkrevende arbeid, mens ved lav-aktivitet er lipider hovedkilden for muskelenergi. ATP-produksjon under anaerobe forhold er mindre effektivt og krever nedbrytning av pyruvat til laktat i cytoplasma. All energiproduksjon foregår til slutt i mitokondriene.

Genetikk: Familiær forekomst av muskelsykdom (17%).

Symptomer

Smerte, muskelkramper og muskulær svakhet er de vanligste symptomene. evt. CK-stigning kommer oftest etter anstrengelse og kan være betydelig. Symptomene hos voksne opptrer ofte mange timer etter hard muskelbelastning.

“**Second wind**”. Spesielt ved defekter i glykogenolysen opptrer smerter etter kortvarig hardt muskelarbeid. Overkommer pasienten imidlertid denne første smerten og kraftsvikten, kan de komme seg igjen gjennom nedbrytning av fett eller mobilisering av glukose fra blodbanen. Dette kalles ofte “second wind”. Dette gjelder de dynamiske metabolske myopatiene, men ikke de statiske metabolske myopatiene som Cori-Forbes, Andersen og Pompe.

Rabdomyolyse kan utvikles etter selv moderat muskelaktivitet.

Andre symptomer. Myopati kan være eneste symptom eller kombinert med symptomer som retinopati, cerebrale, polynevropati og leveraffeksjon i noen av tilfellene.

Undersøkelser

Anamnesen kartlegger eventuelle familiære tilfeller (genetikk), symptomdebut og symptomer, samt vurdering av utløsende faktorer.

Klinisk gjøres en generell indremedisinsk status og nærmere undersøkelse av muskulatur (hypo-/hypertrofi, kraft-tester)

Laboratorieprøver: Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, blodsukker, Na, K, Ca, ASAT, ALAT, CK (CK-forhøyelse hos 57%), laktat, frie fettsyrer, 3-hydroksybutyrat, total og fri karnitin, myoglobin, TSH, f-T4. Differensialdiagnostisk ANA og myosittspesifikke antistoff, ACE.

Ofte er total karnitin lav og ratioen frie fettsyrer/ 3-hydroksybutyrat høy (nedsatt laktogenese). Ved defekter i fettsyrenedbrytningen vil de biokjemiske avvik ofte være påvisbare bare ved symptomer eller ved belastning.

Ved forstyrrelser i glykogenolysen sees CK-stigning ved sykkelbelastning.

«Forearm ischemic test» gir manglende laktatstigning ved alle glykogenolysen bortsett fra ved fosforylase kinase b-mangel, Glykogen brancher enzymsykdom (Andersen's disease, amylopectinosis) og maltase-mangel.

Sykdom	Laktat	Ammoniakk
Normalt	Stiger 3-4 x normalen	Stiger 3-4 x normalen
Inkonklusiv test	Ingen stigning	Ingen stigning
Type III, V, VII, IX, XI	Ingen stigning	Stiger 3-4 x normalen
MAD (Multippel acyl-CoA dehydrogenasemangel)	Stiger	Ingen stigning

β -oksidering av frie fettsyrer skjer anaerobt i mitokondriene og genererer ATP. Korte og mellomlange fettsyrer passerer fritt over fra cytosolen til mitokondriene. Lange fettsyrer derimot må først bindes til karnitin, en prosess som involverer acyl-karnitin-translokase og karnitin palmitoyltransferase (CPT) I (over ytre membran av mitokondriene) og II (over indre membran).

Muskelbiopsi. Økte glykogen- eller lipidavleiringer ved histologisk u.s

Sykdommer relatert til forstyrrelser i glykolysen (Glykogenavleiringssykdommer) ([Stone WL, 2021](#))

ICD-10 G73.6

Det er 4 typer metabolsk myopati som nesten alltid debuterer med muskelsymptomer: type V, VII, X og XI. De andre kan også starte med manifestasjoner fra andre organer.

Type 0. "Muskel-aglykogenose".

Her skjer det ingen avleiring av glykogen fordi det ikke syntetiseres. Skyldes mangel på enzymet glykogen syntetase. Defekt glykogen syntese kan imidlertid også skyldes mangel på muskel-glykogenin som er det enzymet som setter sammen de første glykosyl-enhetene i starten på syntesen av glykogen.

Type IA. von Gierkes sykdom (glukose-6-fosfatase-mangel).

Gir egentlig ingen myopati, men glykogenavleiring i lever.

Type II. Alfa-glykosidase-mangel (Pompe sykdom er den infantile form).

- Voksen type har debut etter 20 års alder. Ofte proksimal, men 1/3 debuterer med respirasjonssvikt. Hypertrofi av legger. Muskelbiopsi viser atrofi og glykogen-overskudd.
- Vennligst se også [kapitlet av lysosomale lagringssykdommer](#)

Type III. Cori-Forbes sykdom (amylo-1,6 glykosidase-mangel).

Debuterer med leverdysfunksjon i barnealder. Remisjon omkring puberteten. Myopati med muskelsvakhet i 30-40 års alder. Atrofi av distal muskulatur i underekstremitetene og intrinsiske håndmuskler. Som oftest relativt mild sykdom. Type III a rammer lever og muskel, type III b bare lever.

Type IV. "Branching" glukosidase-mangel (Andersens sykdom).

Bare små mengder glykogen avleires, men disse har lange sidegreiner. Rammer barn. Fatal leversvikt. Ev. hjerte og hjerne.

Type V. McArdles sykdom (myofosforylase-mangel). ([Vieitez I Neuromusc Disord 2011](#)).

Genetikk: Autosomal recessiv arv (mutasjoner i PYGM-genet som koder for myofosforylase).

Prevalens: 1/100 000. Mann : kvinne ratio er 1. Debuterer i barnealder (alvorlig) eller i voksen alder.

Patogenese: Myofosforylase starter nedbrytningen av muskelglykogen ved å omdanne glykogen til glukose-1-fosfatase. Imidlertid forstyrres ikke muskelfibrenes evne til å oppta glukose fra blodet slik at energiproduksjonen ikke blir fullstendig hemmet.

Epidemiologi: 50 % er mellom 10-20 år.

Symptomer: Fysisk belastning etterfølges av myalgi, tretthet, stivhet og svakhet i anvendt muskulatur. Dette skjer gjerne ved intense isometriske belastninger (vektløftning bl.a.). Ofte krampeliknende plager som først reduseres etter timer. Skyldes muskelnekrose og myoglobinuri. Barn får ofte fatigue, tenåringer ofte kramper og muskelsvakhet, mens hos voksne dominerer proksimal muskelsvakhet. Risiko for utvikling av akutt nyresvikt.

Laboratorieprøver: CK oftest forhøyet, også utenfor anfall.

Kraft-test: Ganske typisk for McArdles sykdom er "second wind" fenomenet. Pasientene erfarer plutselig en reduksjon av plagene (muskelsvakhet, fatigue, tachykardi) etter omkring 10 minutters belastning. Dette skyldes at i løpet av de første minuttene av moderat belastning skjer det en vasodilatasjon i muskelfibrene som frigjør mer glukose til disse.

Ved muskelsmerter som opptrer under fysisk belastning, skal pasienten rådes til å stoppe opp (ellers fare for rhabdomyolyse). Forsiktig med statiner til disse pasientene (kan utløse rhabdomyolyse).

Behandling: Lav dose kreatin (60 :mg/kg i 4 uker) kan forsøkes. Dietten skal være rik på komplekse karbo-

hydrater (frukt, pasta, kornprodukter). Man kan også forsake inntak av 30-40 g glykose 5 minutter før start av fysisk krevende arbeid.

Type VI. Hers sykdom (lever-fosforylase-mangel). Leveraffeksjon dominerer.

Type VII. Taruis sykdom (muskel-fosfofruktokinase-mangel). Myopati og hemolytisk anemi, evt. arthriti urica. Anstrengelsesintoleranse. CK kan være forhøyet.

Type VIII. Phosphorylase B kinase-mangel. Barn. Leverforstyrrelse og/eller myopati. Voksne har progredierende muskelsvakhet.

Type IX. Fosfoglycerat kinase mangel. X-bunden. Debuterer med hemolytisk anemi og CNS-affeksjon (kramper og mental retardasjon). Kan gi myopati.

Type X. Fosfoglycerat mutase-mangel. Anstrengelses-intoleranse, muskelkramper og tilbakevendende myoglobinuri.

Type XI. Laktatdehydrogenase mangel (Fanconi-Bickel syndrom). Debut første lever.

Type XII. Aldolase A-mangel. Barn.

Type XIII. Triosefosfatase isomerase mangel.

Type XIV. Fosfoglukomutase mangel. Småbarn, muskelkramper ved aktivitet.

Type XV. β -enolase mangel, (myalgi). Anstrengelses-intoleranse, tilbakevendende myoglobinuri. Eksem hos noen.

Sykdommer relatert til forstyrrelser i lipidmetabolismen (“Lipid storage myopathy”) ([Liang W-C, 2010](#))

ICD-10 [G73.6](#)

Medfødte defekter i fettsyrenedbrytningen vil ofte manifestere seg som multiorgansykdom når de utvikles i barnealderen, mens ved start i voksen alder kan myopati være eneste kliniske funn.

Patogenese: Defekte enzymer i β -oksyderingen av frie fettsyrer gir forstyrrelser i transporten av fett over mitokondriemembranen. Karnitin spiller en viktig rolle for denne transporten. Økte fettavleiringer i muskulatur sees ofte, men kan også forekomme ved inaktivitet og andre muskelsykdommer.

Symptomer: En tommelfingerregel er at smerter- og ev. muskelsvakhet eller tretthet ofte debuterer mange timer etter hard muskelbelastning, faste eller utsettelse for lave temperaturer.

Laboratorieprøver: Dersom symptomene opptrer anfallsvist, bør blodanalysene tas under en akutt episode

og omfatte: glukose, ALAT, CK, laktat, frie fettsyrer og 3-hydroksybutyrat, total og fri karnitin og myoglobin. Urin bør sendes til “metabolsk screening”.

Dersom analysene er normale, men den kliniske mistanken fortsatt til stede, gjentas analysene etter 24 timers faste. Ved disse typene av metabolsk myopati vil total karnitin ofte være lav med redusert fri fraksjon og ratioen frie fettsyrer/3-hydroksybutyrat høy (>3).

Karnitin-mangel: Både primære og sekundære former (Fanconis syndrom, hemodialyse og valproat behandling). Hovedsakelig tre fenotyper: kardiomyopati, myopati og hypoketotisk hyperglykemi.

Sykdommer med massiv lipidose

Nøytralt lipid avleiringssykdom (NLSD) rammer trigyserider. Svakheten utvikles i annen og tredje dekad, proksimal og distal muskulatur

Multipple acyl-CoA dehydrogenasemangel (MAD)

Sykdommer med beskjeden lipidose

“very-long-chain” acyl-CoA dehydrogenase-mangel (VLCAD)

“Mitochondrial trifunctional” protein-mangel (MTP)

“Phosphatid acid phosphatase” mangel (LIPIN)

“Medium chain acid” CoA dehydrogenase-mangel (MCAD)

“Short chain acid” CoA dehydrogenase-mangel (SCAD)

Litteratur: [Laforet P & Vianey-Saban C. Neuromusc Disord 2010](#)

Karnitin paimitoyltransferase-mangel (CPT II) ([Lehmann D, 2017](#))

Disse enzymene assisterer i transporten av lange fettsyrer over mitokondriemembranen slik at de senere kan oksideres.

Tre typer: Neonatal, infantil og sent debuterende type. Den siste affiserer kun muskulatur. Ikke uvanlige tilstander, debuterer gjerne hos yngre voksne med muskelsmerter og mørk urin etter fysiske belastninger (myoglobinuri sees hos 80 %). Kan utvikle rabdomyolyse. Utløsende faktorer utover langvarig fysisk belastning er infeksjoner, faste, diazepam og ibuprofen. CK ofte normal utenfor anfall. Behandling: I-karnitin og unngå faste.

- Vennligst les om [metabolske tilstander og revmatologi i eget kapittel](#)
-

5) Mitokondrie-myopater/mitokondriesykdom

ICD-10 [G71.3](#)

Historie: Den første mitokondriesykdom (Lufts sykdom) ble rapportert i 1959, fire år før oppdagelsen av mitokondrie DNA.

Patogenes og genetik: All energiomsetning i cellen foregår i mitokondriene (Krebs syklus, respirasjon-skjeden, fettoksydasjon, pyruvat oksydasjon, fettransport). Mitokondrielt DNA (mtDNA) arves fra mor (maternell arvegang), slik at familie-anamnesen er viktig ved utredning av denne type sykdom. mtDNA har høy frekvens av mutasjoner som resulterer i at cellen ofte har både normalt mtDNA og mutert mtDNA. Dette kalles heteroplasm. Det kreves ofte 60-90% mutert mtDNA for kliniske symptomer utvikles. Polymerase gamma (PLOG) er et enzym som replikerer og reparerer mitokondrie-DNA. Mutasjoner i genet som koder for den katalytiske delen av enzymet, PLOG-genet, er en av de hyppigste årsakene til mitokondriesykdom. Mitokondrie-sykdommer kan også skyldes mutasjon i kjerne-DNA og arves da etter mendelsk arvegang.

Forekomst: Antallet kjente mitokondrie sykdommer har økt de siste årene og regnes, samlet sett, som den hyppigste medfødte metabolske sykdommen. Blant de vanligste er Leigh syndrom og MELAS (vennligst se nedenfor). Det er beregnet at 1:10.000 barn i Sverige utvikler mitokondrie-sykdom før skolealder ([Darin N, 2001](#)), men symptomene kan debutere i alle aldre.

Symptomer: Mitokondrie-sykdom kan ramme flere organsystemer. Sykdomsbildene og alvorlighetsgrad varierer mellom de ulike formene og fra person til person og aldersgrupper. Revmatologisk fremstår tap av muskelstyrke og hypotone muskler som ses i alle aldre. Andre mulige manifestasjoner er forstyrret syn-, hørsel-, hjerte-, lunge-, lever, nyre- og påvirket tarmfunksjon (pseudoobstruksjon). Noen får læringsvansker og alvorlige nevrologiske og/eller psykiske symptomer. Hos små barn kan symptomene være vanskelige å tolke (forsinket utvikling, redusert vekst, hypotone muskler, avtakende fysisk funksjon).

Isolert muskelsykdom forekommer. Typisk er da redusert toleranse for anstrengelse og trening. Utmattelse, muskelsvakhet, muskelsmerter og påfølgende stigning i enzymet CK (kreatin kinase) i blodprøver.

Mitokondrie myopati forårsaket av mutasjon i mtDNA:

- Familiær tilbakevendende myoglobinuri
- Kearns-Sayre syndrom (kronisk progressiv ekstern oftalmoplegi)
- Lebers hereditære optiske nevropati (LHON)
- Leigh syndrom (Subakutt nekrotiserende encefalomyopati)

- MELAS (mitokondriell encefalopati, melkesyreacidose og slag-liknende episoder) ([Varhaug KN, 2022](#))
- MERFF (myoklonisk epilepsi med ragged red fibers) m.m.
- Mitokondriell myopati forårsaket av nukleære mutasjoner: MNGIE (mitokondriell nevrogastrointestinal encefalomyelopati)
- NARP (nevrogen svakhet, ataksi, retinitis pigmentosa)
- Pearsons sykdom
- PEO (progressiv ekstern oftalmoplegi)

Blodprøver: Forhøyet laktat forekommer i blod og ca. 70% har forhøyet protein i spinalvæsken. Blodprøver skal omfatte celle-tellinger, lever- og nyrefunksjonsprøver. Biomarkører for mitokondriesykdom som rammer muskulaturen er fibroblast-vekstfaktor 21 (FGF-21) og vekstdifferensieringsfaktor 15 (GDF-15).

MR caput og EEG gjøres ved [epilepsi](#) eller andre CNS-symptomer.

Biopsi: Ved muskelbiopsi ses “ragged red fibres” (noen få kan normalt sees hos eldre, differensialdiagnose: [Inklusjonslegememyositt](#)), og de irregulære monocyttene farges rødaktig ved Gomorri-farging.

Diagnosen: Spesifikk diagnostisering gjøres ved funn av mutasjoner. En screener først for de fire vanligste (founder-mutasjoner). Full genetisk sekvensering kan gjøres ved negativt funn, men likevel sterk mistanke om mitokondrie-sykdom.

Differensialdiagnoser: [Myositt](#), muskeldystrofi, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), multippel sklerose (MS) og andre nevrogene, progressive sykdommer, [antifosfolipid syndrom](#) og andre disposisjoner for slag.

Behandling: Tverrfaglig tilnærming basert på hvilke symptomer den enkelte har. Symptomlindring (muskelsmerter, kramper, diabetes, hjertesvikt, hørselstap) er viktig. Tilpasset fysisk aerob trening/øvelser. Kombinasjon av høye doser [koenzym Q10](#), i kombinasjon med kreatin og L-karnitin kan forsøkes, men dokumentasjon av effekt på slike vitamin/kostholdstilskudd er ikke entydig.

Litteratur:

- [Varhaug KN, 2022](#)
- [Hikmat O, 2020](#)
- [Ahmed ST, 2020](#)
- [Pfeffer G, 2011](#)
- [Koenig MK, 2011](#)
- [Bindoff L, 2015](#)

6) Muskeldystrofier (arvelige myopatier)

ICD-10 [G71.0](#)

Definisjon

Muskeldystrofier er en heterogen [genetisk](#) betinget sykdomsgruppe som klinisk karakteriseres av progredierende proksimal muskelsvakhhet. Sykdommene skyldes utilstrekkelig eller manglende glykoproteiner i muskelcellenes plasmamembran ([Allan DG, 2015](#)). Ved muskelbiopsi påvises dystrofi, hvilket innebærer degenerasjon og regenerasjon av muskelfibre. I tillegg sees fibervariasjon og sentralt lokaliserte myonuclei. Med tiden erstattes muskelvevet av fett og fibrøst vev. CK er ofte forhøyet. En kjenner til over 30 typer muskeldystrofi. Hver type muskeldystrofi har sitt genetiske arvemønster og defekter i de spesifikke gener medfører de ulike sykdomsmanifestasjonene ([La Pelusa A, 2023](#)). Mange debut i barnealderen, men start i voksen alder forekommer og da gjerne med myopati som dominerende symptom. Debutalder kan gi viktige diagnostiske holdepunkter ([Guzman OdRC, 2012](#)). I løpet av de senere årene er mange av de tilhørende gen-defekter kartlagt ([genportalen.no](#)).

Sykdomsårsak

Sykdommene skyldes DNA mutasjoner hvor delesjoner gir tap av DNA, mens punktmutasjoner gir forandringer i koden. Mutasjonene affiserer proteiner lokalisert til muskelcellen. For å forstå de ulike muskeldystrofiene er kunnskap om disse helt nødvendig.

1. **Dystrofin-glykoprotein kompleks:** Dystrofin: lokalisert til den cytoplasmatiske siden av cellemembranen (muskelceller og hjertemuskelceller). Den amino-terminale delen fester seg til aktin (kontraktile element), mens en del fester seg til 13-dystroglykan (transmembran). alfa-dystroglykan er lokalisert ekstracellulært og bindes til alfa-laminin (merosin). Syntropin kompleks (cytoplasmatisk). Festes til dystrobrevin og dystrofin. Sarkoglykan kompleks (cytoplasmatisk) lokaliseres sammen med sarkospan.
2. **Merosin:** Samlenavn for ulike lamininer. Bindes blant annet til alfa-dystroglykan (struktur stabilitet). Forekommer også i perifere nerveceller
3. **Integriner:** Transmembrane reseptorer som sikrer binding mellom ECM og celleskjelettet. Bindes også til merosin.
4. **Proteiner i cellekjernen:** Emerin lokaliseres på innsiden av membranen på skjelettmuskelceller, hjerte- og glatte muskelceller. Laminin A, B og C. Valosin inneholdende protein (VCP) og PABN1
5. **Enzymer:** Kalpain-3 (proteolytisk). Fukutin (glykosyltransferase). TRIM32, GNE
6. **Andre strukturer:** Dysferlin (skjelettmuskel og hjerte). Caveolae er invaginasjoner i sarkolemma (cellemembranen)

Symptomer

Muskeldystrofiene har ulike kliniske symptomer og undersøkelsesfunn som omfatter pseudohypertrofi (store muskler, men redusert muskelstyrke), reduserte respirasjonsmuskler, svak rygg, arytmier, distal muskelatrofi, redusert ansikts- og skuldermuskulatur. Progredierende symptomer, noen fra barnealder, men flere typer begynner i 20-40 årene ([Guzman OdRC, 2012](#)).

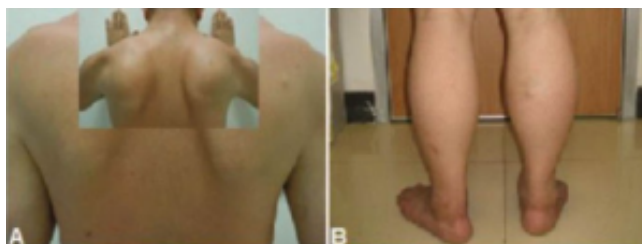
Ulike muskeldystrofier:

Limb Girdle Muskeldystrofi (LGMD) ([Roche CT, 2010](#))

Sykdomsårsak. Autosomal recessive former dominerer, men det er funnet autosomt dominante typer (sjeldne). Omtrent 90 % utgjøres av type 2 (se listen nedenfor). Type 1A og 2B kan ha inflammatoriske infiltrater, mens type 1A, 2G og 2J kan ha “rimmed vacuoles” (differensialdiagnose: [Inklusjonslegeme myositt](#)).

Debutalder er variabel.

Undersøkelsesfunn. Både ekstremitetsmuskler og truncus kan angripes.



Limb girdle myopati. “Vinge-scapula” og hypertrofi av legger. Illustrasjon: [Omar Abdulmonem Mahmood, Xinmei Jiang, Qi Zhang, Neural Regen Res, 2013. CC BY-NC-SA 3.0.](#)

- **LGMD1A:** Skyldes mutasjon av genet som koder for myotilin. Ekstrem sjelden. Kan starte i voksen alder. Progressiv muskelsvakhet. Kontrakturer og kardiomyopati kan sees. Dysartri. Histologisk kan “rimmed vacuoles” og inklusjoner påvises.
- **LGMD1B:** Skyldes mutasjoner i genet som koder for lamin (LMNA). Laminer er filamenter lokalisert til den indre delen av cellekjernen (Se skjematisk tegning). Mutasjoner i *LMNA* genet er, utenom limb girdle muskeldystrofi, også assosiert med flere sykdommer, deriblant Emery-Dreifuss muskeldystrofi, Charcot-Marie-Tooth sykdom, familiær lipodystrofi og dilatert kardiomyopati.
- **LGMD1C:** Skyldes mutasjoner i genet som koder for Caveolin-3. Dette er et protein lokalisert til de såkalte “små huler”, dvs. små invaginasjoner på plasmamembranen hvis funksjon er å delta i cellens signalsystem. Begynner i barnealder eller i voksenalder. Progressiv muskelsvakhet eller myalgi utløst av fysisk anstrengelse. Hypertrofi av legger. Muskelbiopsi viser redusert farging for caveolin-3.
- **LGMD1 D-F:** Mutasjoner: DnaJ homolog subfamily B member 6, Desmin, Transportin-3.
- **LGMD2A:** Disse kalles ofte kalpainopati. Kalpainer er kalsiumavhengige cystein proteaser. Sykdommene debuterer oftest mellom 8 og 15 års alder med progressiv atrofi av posteriore muskler i ekstremitetene (adduktorer, semimembranosus og vastus intermedius). Abdominalmuskler kan affiseres. Scapulær “winging” hos 80%. Kontrakturer utvikles hos 67%. CK økt opptil 20 ganger normalen. Utgjør 10-30 % av alle LGMD2. Histologisk sees lobulære fibre. Mutasjon av calpain-3. Kan gi asymptomatisk forhøyelse av CK, dog er de fleste ikke gangbare i 40-arsalderen.
- **LGMD2B:** Disse kalles dysferlinopati. Dysferlin er et sarkolem protein. Tilstanden rammer oftest unge voksne i annen og tredje dekad (11-48 år). Distal affeksjon kan forutgå proksimalt engasjement med mange år. Biopsi viser ofte inflammasjon. Utgjør 30 % av alle LGMD2. Starter i leggene

(“Miyoshi myopati”). Pasienten har vansker med å stå på tærne. CK tydelig forhøyet. Kan diagnostiseres ved å påvise mangel av dysferlin i leukocytter (Western blot).

- **LGMD2C-F:** Benevnes sarkoglykanopatii. Utgjør 6-10% av alle LGMD2. En type rammer Dystrofin som er en integrert del av muskelcellens cytoskjelett. Hele komplekset kalles DGC (Dystrofin glykoprotein kompleks) og representerer en fysisk forbindelse mellom aktin (kontraktilelement), cytoskjelettet og ekstracellulær matris (ECM). Sannsynlig hovedfunksjon er å beskytte sarkolemma mot skader under kontraksjon og relaksasjon. 2D kalles dysferlinopati. Høy CK, evt. også makroglossi.
- **LGMD2G:** Mutasjoner i genet som koder for telethonin. Rapportert fra Brasil.
- **LGMD2H:** Mutasjoner i genet som koder for Trim32. Rapportert fra Canada.
- **LGMD2I:** Mutasjon i genet som koder for FKRP (Fukutin relatert protein). Ikke sjelden i Nord-Europa. Omtrent 50 % utvikler kardiomyopati og svakhet av respirasjonsmusklene. FKRP er lokalisert til endoplasmatisk retikulum (Fukutin til Golgi-apparatet).
- **LGMD2J:** Mutasjoner i genet som koder for titin. Finland.
- **LGMD2:** Mutasjon i POMTI-genet (som dog oftest gir Walker-Warburg syndrom). Tyrkia og England.
- **LGMD2L:** Mutasjon i genet som koder for Fukutin. (Prevalens i Norge 1/54 000).
- **LGMD2M:** Mutasjoner i POMGnT1 genet (gir oftest Muscle-Eye-Brain sykdom).
- **LGMD2N:** Mutasjoner i POMTZ.

Dystrofinopatii

-Duchennes muskeldystrofi ([Venugopal V, 2023](#))

Sykdomsårsak: X-bundet recessiv. Defekt i dystrofinogenet (X-kromosom), delesjon, spontane mutasjoner hos 1/3.

Forekomst: Debut blant gutter i 2-4 års alderen. Prevalens 1/18 000 menn, debuterer oftest i barneårene,

Symptomer: Redusert kraft i nakke-fleksorer, vaggende gange, tendens til å gå på tå, falltendens,

Undersøkelserfunn: Hypertrofi av legger, proksimal kraftsvikt, positivt Gowers tegn.

Blodprøver: CK 50-100 ganger forhøyet ved fødselen. Immunohistokjemisk påvisning av manglende eller redusert dystrofin.

Behandling: Ingen effekt av immunsuppressiva

Prognose: Mange sitter i rullestol for 12 års alderen.

-Beckers muskulær dystrofi ([Thada PK, 2024](#))

Genetikk: X-bunden recessiv (gutter affiseres). 10 % skyldes spontane mutasjoner. Defekt i dystrofin-genet (“mild form for Duchenne”).

Forekomst: Insidens 5/100 000 for 20 års alderen.

Symptomer: De fleste får vanskeligheter med forflytning. 28 % debuterer med “legg-klaudikasjon”. Myalgi og muskelkramper. Kardiomyopati forekommer. Ofte redusert IQ.

Blodprøver: CK forhøyet 20-200 ganger øvre normalområde.

-X-bunden dilatert kardiomyopati ([Kamdar F, 2016](#))

Andre:

Fascio-scapulo-humeral dystrofi (FSHD) ([Fecek C, 2021](#))

Symptomer: Asymmetrisk, progredierende muskela-trofi i ansikt (nedsatt mimikk), skulderregion (vansker med å løfte armer). Kan også angripe muskler omkring hofter. Vinge-scapula (Scapula alata). Senere distal atrofi i ekstremiteter. [Hørselstap](#). Retinale teleangi-ektasier. Stor variasjon i debutalder og symptomer gjør at tilstanden lange kan overses.

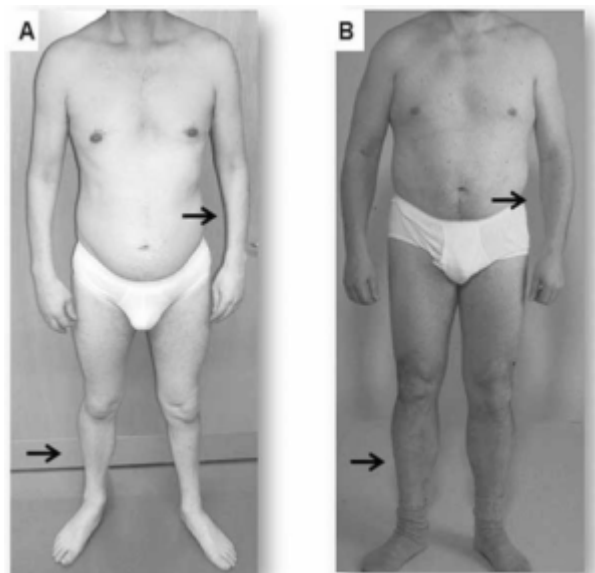
Forekomst (prevalens): Omtrent 4/100.000

Diagnostikk gjøres ved gentest (FSHD type 1 utgjør 95% og er monogenetisk, FSHD type 2 er digenetisk med forandringer i to gener). CK i blod kan være normal eller lett forhøyet. MR viser ofte typisk fordeling av muskel-manifestasjoner med ødem og atrofi. Biopsi skiller fra [myositt](#).

Behandling. [Fysioterapi](#) og smerte-kontroll er sentrale i behandlingen.

Skulder-hofte muskeldystrofi

Dystrofia myotonica, DM 1 og DM 2 ([Vydro DG, 2023](#))



Myotonisk muskeldystrofi (A: DM1, B: DM2). Blant voksne opptrer svakhet i ansikt- og svelgemuskler med ptose og svelgevansker. Myotoni når pasienten griper eller muskulaturen perkuterer. Illustrasjon: [Benedikt Schoser, Lubov Timchenko, Curr Genomics, 2010. CC BY 2,5.](#)

Forekomst: 1,5-5,5/100.000

Symptomer: Distal muskelsvakhet i DM1. Proksimalt i DM2. Klinisk myotoni med vansker å relakser etter kontraksjoner. Karatakt, diabetes, håravfall frontalt, arytmier, cholecystitt. Ptose. Svangerskaps-komplikasjoner.

Periodiske pareser ([Statland JM, 2017](#))

Periodisk paralyse skyldes arvelig myopati. Symptomenes alvorlighetsgrad varierer, slik at ikke alle med genetisk disposisjon blir syke. Autosomal dominant arvegang

- Hypokalemisk periodisk paralyse
- Hyperkalemisk periodisk paralyse
- Kongenital Paramyotoni (ofte sammen med hyperkalemisk periodisk paralyse)
- Andersen-Tawil syndrom (langt QT syndrom)

Bent spine/Dropped head syndrom ([Peng Y, 2015](#))

Kan starte etter 60 års alder. Dropped head syndrom forårsakes av svakhet i nakke-ekstensor og har mange mulige årsaker: Motor nevron sykdom (ALS), myastenia gravis, kronisk demyeliniserende polyneuropati og andre nevropatier, samt inflammatoriske og metabolske myopatier. I enkelte tilfeller koeksisterer «Bent spine» på grunn av abnormal fleksjon i truncus-muskulatur. Acyl-CoA dehydrogenase mangel (MADD) er en av flere årsaker

Okulo-faryngeal muskeldystrofi

Forekomst: Relativt sjelden. Starter i 40-50 årene.

Symptomer: Ptose og dysfagi. Oftalmoparese og bulbær svakhet med dysartri og dysfagi. Sjelden distal muskelsvakhet.

Ullrich syndrom: (mutasjoner i genet for kollagen VI) ([Stavuris J, 2020](#))

Emery-Dreifuss muskeldystrofi ([Heller SA, 2020](#))

Genetikk: Emerin genet. X-bundet, recessiv

Symptomer: Debut blant gutter I tenårene. Muskelsvakhet, særlig skuldre og legger. Arytmi. Gradvis utvikling av kontrakturer.

Diagnose: Forhøyet CK i blodet. Gentest

Amyloid myopati av familiær årsak

Genetikk: Transthyretin mutasjon. Autosomal dominant arvegang

Utredning: Elektroforese med immunfiksering og kvantitering av monoklonale proteiner i serum og urin

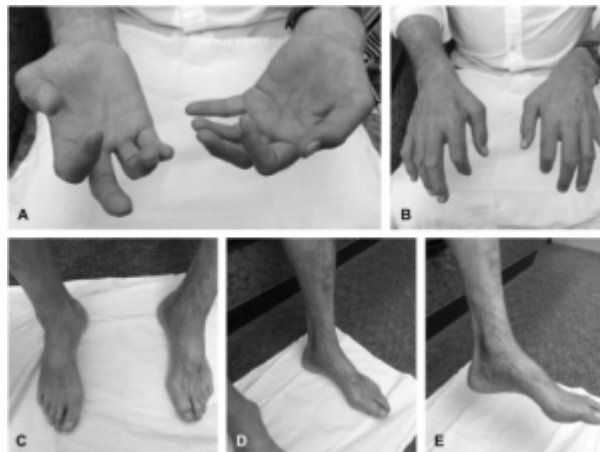
Artrogryposis multiplex congenita er en gruppe medfødt genetiske tilstander som kjennetegnes ved ledd-kontraktur i to eller flere kroppsregioner ([Dahan-Oliel N, 2019](#)). En presis diagnose kan gjøres ved genetisk screening i en del av tilfellene ([Rustad CF, 2022](#)).

Distale myopati (noen av disse klassifiseres av noen som IBM) ([Dimackie MM, 2014](#))

Welanders distale myopati

Symptomer: Autosomal dominant, debutalder 20-77 år, noe flere menn, starter oftest i hender (finger-fleksorer og håndledd), svakhet og atrofi, kuldefølelse i hender og føtter hos 90%.

Genetikk: Assosiert med defekt i TIA1 genen som er med å styre apoptose. Andre mutasjoner i TIA1 genen forårsaker amyloid lateral sklerose (ALS) og frontotemporal demens.



60 år gammel mann med atrofisk muskulatur fra tidlig voksen alder. Muskelsvakhet fra 47 års alder. Fra 55 år tilkommet atrofi og svakhet i håndmuskler/hender. Nylig tilkommet progredierende parestier i hender og føtter. Welanders distale muskeldystrofi. [Jennifer Gass, Clin Neuromuscul Dis. 2017. CC BY-NC-ND 4.0](#)

Tibial muskel dystrofi (distal myopati med anterior onset, UDD myopati, Markesbery-Griggs distal myopati)

Genetikk: Autosomal dominant

Symptomer: Debut etter 35-årsalder, initialt m. Tibialis anterior. Aldri håndmuskulatur.

Sen adult form: Autosomal dominant, begynner i underekstremitetene distalt – for så å affisere hender.

Tidlig adult form: Debut 19-20 år. Starter distalt – ofte i m. gastrocnemius, ofte negativ familie-anamnese, CK nesten alltid forhøyet.

Undersøkelser: CK lett forhøyet hos 62 %. Elektron mikroskopi viser ofte vakuoler.

Nonakas distale myopati GNE-myopati. Inklusjonslegeme myositt 2.

Symptomer: Debut fra tenårene til 20-30 årene, fremre partier av leggen. Drop-fot på grunn av muskulær svakhet.

Genetikk: Autosomal recessiv eller autosomal dominant former

Prognose: Oftest rullestolavhengighet fra 20-års alder.

Myofibrillære myopatiser

En gruppe morfologisk lignende myopatiser som har ulike genetiske årsaker.

Symptomer: Langsom progredierende muskelsvakhet i proksimal og / eller distal muskulatur. Distal affeksjon hos 80%. Enkelte får sensorisk nevropati (20%), muskelstivhet, smerter og kramper. Kardiomyopati hos 15-30%

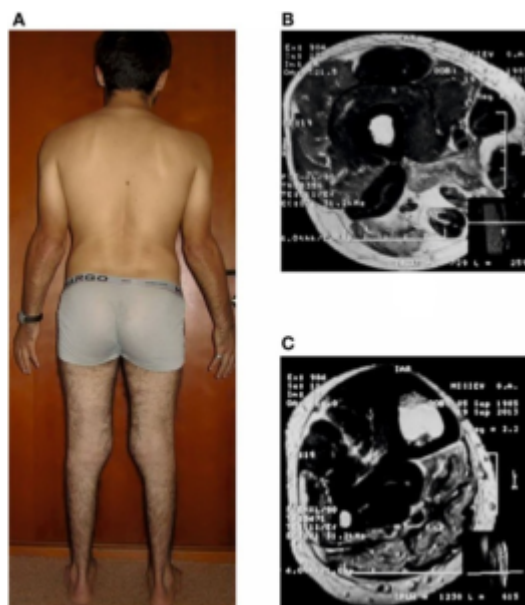
Miyoshi distal muskelatrofi

Dysferlin-defekt som også er assosiert med limb girdle dystrofi type 2B (LGMD2B) som imidlertid preges av proksimal svakhet. Miyoshi dystrofi debuterer ofttest omkring 19 års alder. Muskulær atrofi og svakhet, særlig i legger (m. gastrocnemius og m. soleus). Over noen år angripes også lår- og gluteal muskulatur. Delvis også underarmer, men aldri hender.

Nemalin myopati (NM) 3 (Jirka C, 2019)

Svakhet, hypotoni og utslukkede dype senerefleksorer. Ansikt, nakke-fleksorer, proksimal ekstremitetsmuskulatur. I alt seks typer, men overlapp forekommer.

1. Alvorlig kongenital (neonatal) (16%)
2. Intermediær kongenital (20%)
3. Typisk kongenital form (46%)
4. Barnealder-debut(13%)
5. Voksen-debut (late-onset) (4%)



Miyoshi myopati med distal atrofi hos en 28 år gammel mann. Illustrasjoner til høyre: [Zoya R. Umakhanova, Front Neurol, 2017. CC BY 4.0.](#)

7) Myopati sekundært til annen sykdom

ICD-10; [G73.7](#)

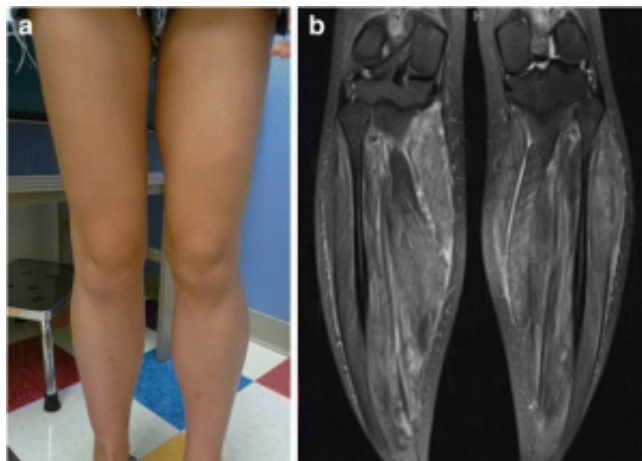
Muskelfunksjonen lider på grunn av annen sykdom, mangelfull ernæring eller alkoholisme.

Endokrin myopati

ICD-10 G73.5

[Thyreoidea-sykdom](#), Parathyroidea-sykdom, hypofyse eller [binyre-sykdom](#)

Thyreotoksikose: Muskelsvakheten lokaliseres oftest proksimalt og er mer uttalt enn hva atrofien skulle tilsi. Bulbære muskler og øsofagus kan affiseres (akutt thyreoid myopati). CK oftest normal. Tilstanden bedres ved neomercazol. Thyreotoksisk periodisk paralysse er tilbakevendende episoder av muskelsvakhet som varer fra minutter til dager. Kan utløses ved avkjøling eller fysisk belastning. Ofte lav CK under anfall ([Lin S-H, 2012](#)).



Sarkoidose myopati som debut-symptom hos 16 år gammel jente med 3 måneders kvalme, utmattelse og 10 kg vekttap. Forhøyet serum-kalsium og ACE. CK og LD normale. MR (bildet) og EMG positive. Muskel biopsi med typiske ikke-nekrotiserende granulomer, makrofager og kjempeceller. Illustrasjon: [Sarkoidose, Amir B. Orandi. Pediatric Rheumatology Online Journal, 2016. CC BY-4.0.](#)

Hypotyreose: Symptomer er proksimal svakhet, tretthet, langsomme bevegelser av musklene og [myalgi](#). Laboratorieprøver kan vise høy CK. Kan debutere med [rabdomyolyse](#). Mildere former er vanlig ([Farrdudin MM, 2023](#)).

-**Hoffman syndrom** (adult hypotyreoid myopati med smertefulle [kramper](#)).

-**Kocher-Debre-Semelaigne syndrom** (Hoffman syndrom uten kramper). Nedsatte reflekser.

Akromegali (høy somatotropin/veksthormon): 50 % får muskelsvakhet. Gradvis og progressiv. Lite atrofi. CK lett økt.

Hyperparatyroidisme: Proksimal muskelsvakhet. CK ofte normal. EMG viser nedsatt størrelse av motor-unit potensialene og økte polyfasiske potensialer uten spontan aktivitet ([Bilezikian JP, 2016](#)).

Hypoparatyreose: Distal nummenhet, parestesier, carpopedal spasme, diffuse muskelkramper (Chvosteks og Trousseau's tegn ofte positive).

Steroid myopati (og Mb. Cushing): Vennligst se Toksisk myopati ovenfor

Mb. Addison: Mellom 25% og 50 % av pasienter med binyresvikt har muskelkramper og svakhet: dette gjelder uansett årsak til binyrebark-svikten. Behandles med kortison. Kan også gi hyperkalemisk periodisk paralysse.

Hypopituitarisme / hypofyse-svikt (Simmond-Sheehans syndrom): Uttalt svakhet med atrofi.

Systemisk inflammatorisk sykdom

[Mixed connective disease \(MCTD\)](#): Myositt inngår i klassifikasjonskriterier og ses hos ca. 30%.

[Revmatoid artritt](#): Myopati er sjelden, utenom medikament-betinget (toksisk).

[Sarkoidose-myositt](#)

[Sjøgrens syndrom](#): Myositt hos 3%

[Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#): Myopati oftest relatert til behandling med [steroider](#) eller hydroksyklorokin (Plaquenil).

[Systemisk sklerose](#): Skleromyositt med ant-Scl 75/100 antistoff (vennligst se [systemisk sklerose](#)).

Elektrolytt-forstyrrelser

Kalium eller magnesium (hypo- og hyper-). Hyperkalemisk periodisk paralys ([Sekkon DS, 2023](#)).

- Hypokalemi: lett: 3,0-3,5mmol/L (uspesifikke eller ingen symptomer), moderat 2,5-2,9 (slitenhet) , alvorlig <2,5mmol/L (risiko for hjertearytmi og pareser)

Hypofosfatem

Critical illness myopati ([Sheperd S, 2017](#))

Non-depolariserende nevro-muskulær blokkerende stoffer

Steroid-myopati

Amyloid myopati

- [Primær amyloidose](#)
- [Familiær amyloidose \(TTR mutasjon\)](#)

8) Toksisk / medikament-utløst myopati

ICD-10: G72.2 (Toksisk myopati)

Blant toksiske myopati utgjør medikament-utløst myopati den største gruppen. Symptomene kommer oftest uker eller måneder etter oppstart og bedres få uker etter seponering av utløsende agens. Vær spesielt

oppmerksom på bruk av [statiner](#), [sjekkpunkthemmere](#), [kortikosteroider](#), [hydroksyklarokin \(Plaquenil\)](#) og kolkisin.

Medikamenter som kan utløse muskelsmerter (myalgi): Nalidiksinsyre (fluorokinoloner mot urinveisinfeksjon), ciclosporin, klofibrat, statiner, levodopa, prokainamid, hydralazin, fenytoin, barbiturater, enalapril, karbimazol, metoprolol.

Myopati (myalgi og myositt) ved lipidsenkende medikamenter (statiner): Vennligst les om [Immunmediert nekrotiserende myopati \(IMNM\) i kapitlet om myositt](#)

Kolkisin-myopati: Ofte også perifer myopati. Vakuole-myopati i type I fibre (differensial-diagnose: inklusjonslegeme myositt).

Klorokin og hydroksyklarokin-myopati: Begynner nesten alltid i underekstremitetene. "Curvilinear bodies"

Myotoni-lignende: Propranolol

Myasteniforme: Penicillamin, klorokin, betablokkere, tetrasykliner, litium, morfin.

Tendinopati/seneruptur: Dette kan sees etter bruk av antibiotika (fluoroquinolon) og skyldes induksjon av metalloproteinaser. Også ved [kortikosteroider](#) (systemisk og lokalt)

Hypovitaminose D: kan medføre mange symptomer, deriblant muskelsvakhet

Lokal myotoksisitet: Ved gjentatte i.m. injeksjoner (oftest når samme injeksjonssted benyttes) av anestetika kan lokal nekrose oppstå (Nicolaus syndrom), evt. kontrakturer.

Malign hypertermi: Utvikles typisk hos genetisk disponerte individer når de utsettes for generell anestesi. Høyfebrilia, metabolsk acidose, muskelrigiditet, Stigende CK, myoglobinuri (urin myoglobin > 12pg/ml). Disponerende: Trisykliske anti-depressiva, monoaminoxidase-hemmere ([Watt S, 2023](#)).

Myopati ved behandling av HIV/AIDS: myopati sees ved bruk av nukleosid-analog revers-transkriptase inhibitorer (AZT) og ved protease inhibitorer

Sjekkpunkthemmere: Sjekkpunkthemmere ([immunologic check-point inhibitors, ICI](#)) brukes i behandling av kreft i økende grad. Data til nå tyder på at 5-10% får revmatiske symptomer og / eller sykdom relatert til denne kreftbehandlingen. [Ledd](#)- og [muskelsmerter](#) er vanligst. [Artritt](#) oppstår hos 3-4%.

Steroid-myopati: Kan utvikles under [steroid-behandling](#) og mistolkes som [polymyositt / dermatomyositt](#) eller eksaserbasjon under behandling av disse. Steroid-myopati ses ved alle typer kortikosteroider, oftest ved triamcinolon, betametason og deksametason. Oftest har pasienten fått langvarig behandling, men akutt steroid-myopati 5-7 dager etter behandlingsstart er også mulig i form av akutt quadriceps myopati og critical illness myopati, oftest ved høydose i.v. Typisk er klinisk forverring under pågående steroid-behandling og

ingen effekt av doseøkning. Proksimale muskelgrupper og underekstremiteter rammes, mens nakkemuskler sjelden angripes. Muskelbiopsi viser type II fiberatrofi, sjeldnere type II eller diffus nekrose.

Litteratur:

[Doughty CD, 2019 \(toksisk myopati\)](#)

[Brahmer JR, 2018 \(Sjekkpunkthemmere: \(ASCO guidelines\) for behandling av bivirkninger=](#)

[Calabrese L, 2018 \(Sjekkpunkthemmere\)](#)

[Minetto MA, 2018 \(steroid myopati\)](#)

[Stein M, 2000 \(hydroksyklorokin\)](#)

[Fernández-Cuadros ME, 2019 \(Kolkisin\)](#)

188.

MYOPATI VED LIPIDSENKENDE MEDIKAMENTER. STATINMYOPATI (REV 022, REV 073, REV 082)

Øyvind Palm

Kjennetegn på statin-myopati

Muskelsmerter etter oppstart med statin-behandling.

Ved toksisk statin-myopati og rabdomyolyse kan store muskel- og nyreskader oppstå.

Autoimmun statin-myopati / Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) kjennetegnes av vedvarende myositt-symptomer, høy CK og HMGR antistoff i blodet.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

[Læringsmål REV 082](#) Revmatologen skal beherske individuelt tilpasset legemiddelbehandling med hensyn til alder, kjønn, organfunksjon og komorbiditet og ha god kunnskap om legemiddelrelaterte problemer. Ha god kunnskap om virkningsmekanismer, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner, monitorering og legemiddelsikkerhet/bivirkninger av legemidler brukt i behandling av revmatiske sykdommer.

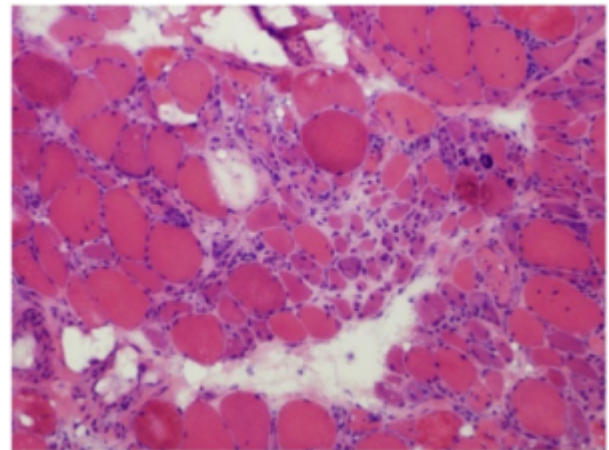
ICD-10; G72.0(legemiddelutløst). **G72.2** (toksisk)

Definisjon

Statiner (HMG-CoA reduktase-hemmere) er mye brukte medikamenter for å senke kolesterolnivået i blodet, spesielt ved [hyperlipidemi](#). De virker ved å hemme enzymet HMGCR, som er sentralt i kolesterolproduksjonen ([Selva-O'Callaghan A, 2018](#)). Statiner har vist seg å være effektive i å redusere risikoen for [hjerteinfarkt](#), [slag](#) og andre hjerte- og karsykdommer. Imidlertid kan de også gi bivirkninger, hvorav muskelrelaterte problemer er blant de vanligste.

Muskelbivirkninger av statiner kan deles inn i tre hovedgrupper:

1. [Myalgi](#): Muskelsmerter uten tegn til muskelskade (normal kreatinkinase, CK) eller antistoffer. Symptomene forsvinner vanligvis raskt etter seponering av statin.
2. [Toksisk myopati](#): Muskelskade med forhøyet CK, kan utvikle seg til [rabdomyolyse](#) med skyhøy CK i blodet og krever væskebehandling og observasjon med tanke på nyreskade ([Stroes ES, 2015](#)), Imidlertid er toksisk myopati ikke en [autoimmun sykdom](#) med [antistoffutvikling](#).
3. [Immunmediert nekrotiserende myopati \(IMNM\)](#): En sjelden, men alvorlig autoimmun reaksjon mot HMGCR-enzymet. Kjentetegnes av raskt utviklende muskelsvakhet og høy CK. (Andre typer IMNR er anti- SRP positiv type og antistoff-negativ type. Disse kjennetegnes alle av aggressiv, rask sykdomsutvikling med muskelsvakhet og høy CK i blodet ([Hamann P, 2013](#))). Vennligst les mer om nekrotiserende myopatier i [kapitlet om myositt](#).



70 år gammel mann innlagt etter fall hjemme. Siste 2 år brukt atorvastatin 40 mg. Påfallende muskulær svakhet. CK 12.300. Vedvarende høy CK etter statin-seponering. HMGCR antistoff positivt. Histologi: Statin-myopati (autoimmun form) med myofiber-artrofi og nekroser. Typisk fravær av inflammasjonstegn. Illustrasjon: [Alexander J Sweidan. Clin Med Insights Case Rep. 2017. CC BY-NC 4.0.](#)

Forekomst

- **Toksisk statin myopati.** Totalt avslutter 5-20% av pasienter som bruker statiner behandlingen på grunn av muskelsymptomer ([Mohassel p, 2013](#)). De færreste har tegn på muskelcelleskader. Studier på myalgi utløst av statiner har overraskende nok vist nesten like mye muskelpleger blant dem som fikk placebo, slik at sammenhengen er omdiskutert ([Ganga HV, 2014](#)). De aller fleste har normal kreatin kinase (CK) i blodet. Det mangler en god forklaring på diskrepansen fra klinisk praksis der mange rapporterer myalgi, men [myalgi](#) er observert vanligere ved høyere doser statiner og simvastatin og lovastatin har høyere risiko enn fluvastatin og pravastatin. Toksisk statin-myositt og rbdomyolyse er mye sjeldnere. Dersom en CK-stigning på 10 ganger over referanseområdet legges til grunn, forekommer toksisk statin-myopati trolig hos færre enn 1 per 10 000 statin brukere og [rhabdomyolyse](#) med CK 10-20 000 er antatt å være sjeldnere enn 1 per 100 000 ([Dalakas MC, 2009](#); [Armitage J, 2007](#)). Hard fysisk trening øker risikoen for statin-indusert muskelskade ([Chhetry M, 2023](#)).
- **Statin-assosiert autoimmun myopati / immunmediert myopati.** Denne bivirkningen er svært sjelden med innsidens på 2-3 per 100 000/år ([Mammen AL, 2016](#)). Blant pasienter med myositt antas denne formen å utgjøre 6% (i et selektert amerikansk materiale) ([Wataid A, 2015](#)). [Anti-HMGCR](#) (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktase) kan påvises (må rekvireres spesifikt) hos de fleste, og kan bidra til å skille fra toksisk statin-myopati. Anti-HMGCR antistoff i blodet er imidlertid ikke helt spesifikt eller sensitivt. Det ses hos ca. 50% med nekrotiserende immunmediert myopati (IMNM) uten forutgående statin-bruk, og noen med statin-assosiert autoimmun myopati / immunmediert myopati mangler antistoffet ([Aggarwal R, 2020](#)).

Symptomer

- **Statin-myalgi** uten muskelcelleskade (normal CK) medfører smerter og stivhet i muskler, noen ganger med muskelkramper. Symptomene oppstår ofte kort tid etter oppstart av statinbehandling og forsvinner vanligvis innen noen dager etter seponering.
- **Toksisk statin myopati og [rbdomyolyse](#)** medfører [muskelsmerter \(myalgi\)](#) og muskelsvakhhet, noen ganger med ødemer over angrepet muskulatur eller kapillærlekkasjoesyndrom ([capillary leak syndrom](#)). Symptomene kan forverres ved hard fysisk trening eller samtidig bruk av medikamenter som påvirker statinmetabolismen via P450 3A4 (CYP3A4) isoenzym (paravchol (pravastatin), fluvastatin (Lescol) benytter andre enzymssystemer). Også ciclosporin (Sandimmun Neoral) og kolkisin som brukes mot andre revmatiske sykdommer, makrolidantibiotika, noen antimykotika, HIV/HCV protease hemmere, gemfibrozil, diltiazem, verapamil, amiodarone disponerer. Sjekk interaksjoner via [interaksjoner.no](#)
- **Statin-assosiert autoimmun myopati** kan ligne klassisk [myositt](#), men [muskelsmerter](#) trenger ikke være så uttalt. Muskelsvakhhet, hovedsakelig i proksimale muskelgrupper (lår, overarmer), og dysfagi er derimot mer utpreget. Svakheten utvikler seg ofte raskt, innen få uker etter symptomdebut. Denne myopati kan oppstå etter flere års statin-bruk. Genetiske faktorer (SLCO1B1) gener og alder over 50 år, samt komorbiditet som lever- eller nyresykdom og ukontrollert diabetes mellitus antas å

disponere ([Szczesny P, 2008](#); [Jayatilaka S, 2021](#)). Ekstramuskulære manifestasjoner er mindre vanlig enn ved andre myositt-tilstander.

Medisinske Undersøkelser

Anamnesen omfatter kartlegging om bruk av statiner, disposisjon for muskelsykdommer ([myositt](#), [non-inflammatorisk myopati](#)), tidligere symptomer ([myalgi](#)), bruk av andre medikamenter og forutgående uvanlig fysisk aktivitet.

Klinisk undersøkelse: Ved toksisk myopati og ved rhabdomyolyse vurderes muskelsvakhet, særlig i proksimale muskelgrupper. Pasienten kan ha problemer med å reise seg fra stolen eller fra huksittende, noen sliter med å strekke nakken, eller har også svelgevansker (på grunn av redusert øsofagusmotilitet). Ved autoimmun myopati/myositt (IMNM) forventes mer gradvis utvikling av svakhet til proksimale muskler og symmetrisk muskelatrofi. Tegn til artritt, eksantem og lungemanifestasjoner vurderes, men er sjelden. Vennligst se også [eget kapittel om utredning](#).

Laboratorieprøver: CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever- nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter med kalium og kalsium og kreatin kinase (CK), supplert med [antinukleære antistoff \(ANA\)](#). Urin-stiks. Ved muskelcelleskade forventes kreatin kinase (CK), ASAT og LD å være forhøyet. CK stiger ved fysisk trening. Forhøyede CK -nivåer forventes å halveres ca. hver 24-36 timer dersom utløsende årsak er fjernet. Normalisering i løpet av 3-5 dager forventes, slik at noen dagers treningspause før prøvetakning anbefales. Toksisk myopati er ikke assosiert med spesielle antistoff, slik at [ANA og subgrupper](#), inklusiv myositt spesifikke antistoff forventes å være normale. Ved mistanke om statinutløst autoimmun myositt er måling av [antistoff mot HMGCR](#) essensielt. Analysen utføres ved Immunologisk laboratorium, Oslo Universitetssykehus, men inngår (pr 2021) ikke i rutine når en rekvirerer ANA-test eller [myositt-spesifikke antistoff](#). Ved toksisk myopati og [rhabdomyolyse](#) er CK forhøyet, ved rhabdomyolyse på 10.000-20.000 eller høyere) ([De Schryver, 2015](#)).

Bildedagnostikk. Dersom en mistenker toksisk myopati, [rhabdomyolyse](#) eller autoimmun myopati kan MR av muskler (oftest lårmuskler) være nyttig. En forventer å finne patologisk ødem i muskler og noe i tilstøtende muskelfascier. Ved langvarig forløp ses muskelatrofi og fett i musklene. Lokaliseringen av inflammasjons-tegn på MR kan vise egnet sted for muskelbiopsi som da ofte er neste steg i utredningen. CT av lunger vurderes dersom mistanke om [lungemanifestasjon](#).

EMG: Kan være normal ved toksisk myopati, men viser myopatisk mønster ved autoimmun myopati.

Biopsi er viktig dersom det foreligger kliniske tegn til muskelcelleskader. Milde tilfeller: Cytokrom oksidase negative fibre og vakuoler. Alvorlig affeksjon: Muskelfiber nekroser og regenerasjon med antydet inflammasjon. Ved statin-assosiert autoimmun myopati ses muskelfiber-nekroser, relativt lite lymfocytinfiltrasjon, men tegn til regenerasjon med lite inflammasjon, MHC klasse I er oppregulert og Membran Attack Complex (MAC) på ikke-nekrotiske fibre.

Diagnose

Diagnosen baseres på symptomer, anamnese, klinisk undersøkelse, laboratorieprøver, bildediagnostikk og biopsi (se ovenfor). Forløpet er også viktig for å skille mellom ulike typer statinindusert myopati. Symptomer forventes å debutere innen 4 uker fra oppstart, og går vanligvis tilbake i løpet av noen dager-uker fra seponering av statin. Oftest er pasientene symptomfrie etter 2-3 måneder, men opp til 14 måneder med symptomer er også beskrevet. Ved toksisk myopati eller rabdomyolyse øker symptomene på over flere dager før de langsomt normaliseres etter statin-seponering. Autoimmun statin-myopati kan ha symptomer som går langsommere tilbake, vedvarer eller progredierer til en vedvarende sykdom, selv etter statin-seponering.

Differensialdiagnoser

- Andre former for [myositt](#)
- [Inklusjonslege myositt](#)
- [Muskeldystrofi](#)

Behandling

Pasienten har rett til å motta informasjon om behandlingen og være innforstått med behandlingsmålet. Det er viktig å forklare hensikten med behandlingen, hva den innebærer, og mulige bivirkninger. Skriftlig informasjon om legemidlene, for eksempel [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#) kan være et nyttig supplement. God informasjon øker sannsynligheten for at pasienten tar medisinene som foreskrevet. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#). Tilsvarende om [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#).

Behandlingsmål kan være symptomfrihet, normal eller nærmest normalt CK-nivå i blodprøvene og gradvis normalisering av muskelstyrke. Sykdommen forløper individuelt forskjellig og valg av behandling og behandlingsintensitet vurderes i den sammenheng.

Behandlingen avhenger av typen statinindusert myopati:

- **Statin-myalgi:** Seponering av statin og eventuelt dosejustering eller bytte til et annet statin.
- **Toksisk myopati/rabdomyolyse:** Seponering av statin, væskebehandling og observasjon med tanke på nyreskade.
- **Statin-assosiert autoimmun myopati:** Seponering av statin og immunsuppressiv behandling med [kortikosteroider](#), [DMARDs](#) eller [IVIG](#). [Rituximab](#) kan være aktuelt i alvorlige tilfeller ([Allenbach Y, 2018](#)). Behandlingsvalg gjøres etter grundig vurdering der både antistoff-profil og biopsisvar kan være av betydning. En forsøker ofte å avslutte den immunsuppressive behandlingen etter to år, men

tilbakefall er da ikke uvanlig.

Ved behov for fortsatt kolesterolsenkende behandling kan alternative medikamenter som ezetimib eller PCSK9-hemmere vurderes. Livsstilsendringer og kosthold er også viktige tiltak.

Før en velger behandlingsstrategi er det nyttig å vurdere indikasjonen for statin-bruk og ekskludere risikofaktorer, andre relaterte sykdommer og former for myopati. En ser også på alvorlighetsgraden av myopati ut ifra nivået på CK i blodet. Dersom CK er under 1000 IU/L (eller < 5 ganger øvre referanseområde) og pasienten er uten muskelsvakhet ved klinisk undersøkelse, kan en ofte kontinuere statin-behandlingen. Det forutsetter oppfølging, at CK ikke stiger og at nye symptomer er fraværende. Hvis CK øker til mer enn 10 ganger øvre referanseområde bør klinikerens vurdere å seponere statin-behandlingen. Generelt anbefales at pasienter med høy risiko for [kardiovaskulære hendelser](#) (tidligere hjerteinfarkt og tilsvarende) med myalgi, men uten CK-stigning eller muskelsvakhet kontinuerer med statin ([Selva-O'Callaghan A, 2018](#)).

Dersom pasienten er fysisk svært aktiv, bør treningsmengden reduseres og hard muskelbelastning unngås. Toksisk statin myopati forventes å gli over uten andre spesielle tiltak enn statin-seponering. Dersom ikke tydelig bedring av symptomer, CK -verdier og muskelkraft etter 3 måneder gjøres videre utredning (klinisk re-vurdering, CK, antistoff, MR lårmuskler, biopsi).

Retningslinjer, anbefalinger og prosedyrer

[Lundberg IE, 2017: EULAR Klassifikasjon av myositt](#)

[Allenbach Y, 2018; ENMC anbefalinger](#)

[Revmatologisk forening/Legeforeningen 2020](#)

[Selva-O'Callaghan A, 2018](#) (eksperts opinion)

Litteratur

[Ward NC, 2019](#)

[Selva-O'Callaghan A, 2018](#)

[Ljøstad U, 2016: Autoimmun myopati ved statinbruk Tidsskr Legefor](#)

[Tonstad S, 2017, Legeforeningen](#)

[Pinal-Fernandez I, 2018](#)

[Mammen AL, 2016](#)

Podcast ["Revmatologi/immunmediert nekrotiserende myopati"](#) med Jens Vikse

189.

NEVROLOGISKE MANIFESTASJONER VED REVMATISK SYKDOM. NERVESYKDOMMER. NEVROPATI. CNS. KRAMPER. HODEPINE (REV 104, REV 105, REV 194, REV 195, REV 195, REV 196, REV197)

Nevrologiske manifestasjoner ved revmatisk sykdom

Øyvind Palm

Dette kapitlet omhandler [Læringsmål REV 104](#). [REV 105](#). [REV 194](#). [REV 195](#). [REV 196](#). [REV 197](#).

Klinisk nevrologisk vurdering (orienterende)

[Læringsmål REV 194](#). Revmatologen skal selvstendig kunne utføre og tolke klinisk nevrologisk undersøkelse, med vekt på å skille perifere fra sentrale utfall, skille globale og fokale utfall og vurdere lateralisering av utfall. Selvstendig kunne utføre eller henvise til supplerende diagnostikk og kjenne til indikasjon for nevrofysiologiske undersøkelser, herunder EEG.

Revmatologer og nevrologer møter ofte overlappende sykdomsbilder, da flere revmatiske sykdommer kan ha nevrologiske manifestasjoner. Eksempler er:

- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) som kan forårsake hodepine, kognitiv svikt, psykose, epilepsi, myelopati og perifer nevropati.
- [Sjøgrens syndrom](#): Kan gi perifer nevropati, myelopati og encefalitt.

- [Revmatoid artritt](#) som i sjeldne tilfeller kan medføre vaskulitt som påvirker nervesystemet.
- [Vaskulitter](#): Kan forårsake mononevritt multiplex, polynevropati og sentralnervesystemvaskulitt.
- [Sarkoidose](#): Kan gi perifer nevropati, myelopati og hjernehinnebetennelse.

En dypere forståelse av neurologiske sykdommer er derfor essensielt for revmatologer for å kunne tilby optimal diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med revmatiske sykdommer som også påvirker nervesystemet.

Neurologiske undersøkelser skal gjøre klinikerer i stand til å skille perifere fra sentrale utfall, skille globale og fokale utfall og vurdere lateralisering av utfall. Perifere neurologiske utfall oppstår på grunn av skade på nervene i det perifere nervesystemet (PNS), som inkluderer nervene utenfor hjernen og ryggmargen, mens sentrale neurologiske utfall skyldes skade/sykdom på hjernen eller ryggmargen.

- Revmatologens oppgave er spesielt å påvise mulig bakenforliggende revmatisk sykdom ved neurologiske symptomer eller mistenke neurologisk sykdom ved revmatiske symptomer og funn.

Symptomer på [perifer nervesykdom](#) er parestesier med prikking og smerter, svakhet, muskelatrofi. **Sentralnervesystemet** kan være påvirket ved tegn til pareser, inklusiv hemiplegi, dysartri (vansker med å snakke), dysfagi (vansker med å svelge), sensoriske tap på den kontralaterale siden av lesjonen og ved kognitive forstyrrelser.

Anamnesen kan omfatte tidspunkt for debut av symptomer, hastighet for debut, varighet, variasjon. Kraftsvikt, endret sensibilitet, smerter, ustøhet, svimmelhet, klossethet, hodepine, kvalme, oppkast, inkontinens (blære/rektalt), synsforstyrrelser. Er plagene bilaterale, unilaterale, på multiple områder? Medikamentbruk, rusmiddelbruk, arvelighet. Tidligere sykdommer, symptomer, smittekilder ([autoimmun sykdom](#), [hudsykdom](#), [flåttbitt](#), [tuberkulose](#), seksuell kontaktrisiko, utenlandsreise). Funksjonsnivå tidligere og nå.

Den kliniske undersøkelsen omfatter en generell undersøkelse der tale, orientering, gangfunksjon og bevissthet observeres (dysartri, dysfoni, afasi, dysfagi, orientert for tid, sted og situasjon). Somnolente eller komatøse pasienter kan estimeres ved [Glasgow Coma Scale \(GCS\)](#). En orienterende, men systematisk vurdering av funksjonen til hjernenerven, sensibilitet, koordinasjon, reflekser, columna og hode/hals er aktuelt. Man kan vurdere balansegang, tågang, hæl-gange, huksittende ned og opp. Hode/hals: Hjernenerven, øyne (motilitet, pupiller, syn), nakkestivhet, auskultasjon av halskar, palpasjon etter [glandler](#) og [thyreoidea](#). **Columna** vurderes for feilstillinger, myalgi eller redusert bevegelse Laseque prøve. Muskulatur med tegn til symmetrisk eller unilateral atrofi, myotoni, tremor, fascikulasjoner. Ved isjas eller lignende symptomer undersøkes som beskrevet i [kapitlet om isjas og ryggmerter](#).

-Kraftundersøkelse: deltoideus (C5), biceps (C6), triceps (C7), volar-fleksjon, dorsalfleksjon (håndledd), klemming av undersøkers finger, klemme tommel og lillefinger, hoftebevegelser (fleksjon, ekstensjon,

abduksjon, adduksjon), knefleksjon, kneekstensjon (L4), dorsalfleksjon av ankel (L5), plantarfleksjon av ankel (S1).

-Reflekser: Biceps (C5), brachioradialis (C6), triceps (C7), Patella (L4), akillessenen (S1). Plantarreflekseen (L5-S2) tester om det er sentralnervøs patologi tilstede.

Litteratur: studmed.uio.no

Globale neurologiske utfall påvirker hele kroppen eller begge sider av kroppen. De kan være et symptom på en alvorlig neurologisk tilstand, som hjerneslag eller encefalitt. Symptomer kan inkludere nedsatt bevissthet, koma, apné og generalisert lammelse.

Fokale neurologiske utfall påvirker en bestemt del av kroppen, for eksempel en arm, et ben eller ansiktet. De kan være et symptom på en mindre alvorlig neurologisk tilstand, som en nerveklem eller en mild hjerneskade. Symptomene kan inkludere krafttap, parestesier, smerte og tap av reflekser.

Lateralisering av neurologiske utfall refererer til hvilken side av kroppen som er påvirket. Skade på den ene siden av hjernen kan forårsake symptomer på den motsatte siden av kroppen. For eksempel kan en hjerneskade på venstre side av hjernen føre til lammelse på høyre side av kroppen. Undersøkelser omfatter sjekk for styrke og bevegelsesområde i armene og bena (motorisk), følelse, berøring, smerte og temperatur i armene og bena (sensorisk), for evnen til å snakke, forstå språk og skrive og for synsfeltdefekter i hvert øye.

- **EEG og Nevrofysiologiske undersøkelser** er omtalt nedenfor i dette kapitlet.
-

Cluster-hodepine

- Vennligst se hodepinesyndromer nedenfor i dette kapitlet.
-

Cerebrovaskulær sykdom

- Vennligst se eget kapittel om [Cerebro-vaskulær sykdom](#)
-

CNS-vaskulitt, PACNS

- Vennligst se eget kapittel om [CNS-vaskulitt, PACNS](#)

EEG og Nevrofysiologi

Nevrofysiologiske undersøkelser, som nevrografi, elektromyografi (EMG) og elektroencefalografi (EEG), utføres på nevrofysiologiske laboratorier under veiledning av en nevrolog. Disse undersøkelsene gir verdifull informasjon om nervesystemets funksjon og kan bidra til å diagnostisere ulike nevrologiske tilstander.

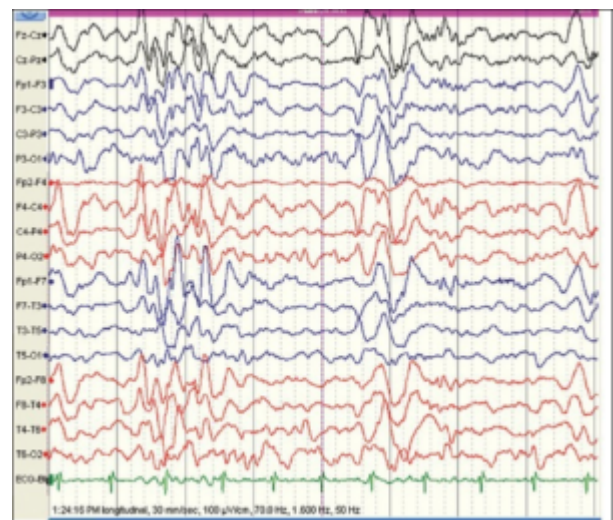
Nevrografi måler funksjonen til nerver utenfor ryggmargen. Denne undersøkelsen er nyttig for å skille mellom perifer nevropati, som for eksempel [karpaltunnel syndrom](#), og symptomer som stammer fra sentralnervesystemet ([Stålberg E, 2019](#)).

Elektromyografi (EMG) undersøker den elektriske aktiviteten i muskler og gir informasjon om både nerven som forsyner muskelen og selve muskelen. Selv om EMG brukes mindre i revmatologi nå enn tidligere, er det fortsatt en verdifull undersøkelse for å skille mellom nevrogen muskelsykdom og primær muskelsykdom ([Stålberg E, 2019](#)).

Elektroencefalografi (EEG)

EEG måler hjernens elektriske aktivitet ved hjelp av elektroder festet til hodebunnen. Undersøkelsen tar vanligvis 20-30 minutter, og de registrerte signalene vises på en skjerm eller skrives ut på papir. Indikasjoner for EEG:

- Mistanke om epilepsi (se nedenfor i dette kapitlet): EEG kan identifisere typen epilepsi og bidra til å vurdere behandlingseffekt.
- Bevisstløshet: EEG kan hjelpe til med å fastslå årsaken til bevisstløshet.
- Hjerneskade: EEG kan påvise skader i hjernen etter traumer eller andre hendelser.
- Søvnforstyrrelser: EEG brukes til å undersøke søvnmønstre og diagnostisere søvnforstyrrelser.
- Demens: EEG kan vise endringer i hjernens elektriske aktivitet som er typiske for demens.
- Enkelte psykiatriske lidelser: EEG kan brukes i utredningen av noen psykiatriske lidelser, men er ikke



en rutineundersøkelse.

Litteratur: [Stafstrom CE, 2015](#)

Encefalopati, autoimmun

- Vennligst se eget kapittel om [Encefalopati, autoimmun](#)
-

Epilepsi

[Læringsmål REV 105](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved krampeanfall/epilepsi.

[Læringsmål REV 195](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfall/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

Epilepsi er en nevrologisk sykdom karakterisert ved residiverende, uprovserte anfall. Epileptiske anfall er forbigående symptomer på unormal, kraftig nevronal aktivitet med elektriske utladninger i hjernen.

Typer epileptiske anfall

Det finnes mange ulike typer anfall, men de klassifiseres hovedsakelig som partielle eller generaliserte:

- **Partielle anfall:** En begrenset del av hjernebarken er aktivert, og symptomene kan være begrensede motoriske eller sensoriske utfall. Partielle anfall kan utvikle seg til å omfatte større deler av hjernen og gi mer generaliserte symptomer.
- **Generaliserte anfall:** Skyldes diffus aktivering av hjernebarken fra starten av anfallet.

Den vanligste formen for epileptiske anfall hos voksne er partielle anfall som raskt utvikler seg til en generalisert form.

- **Status epilepticus:** En alvorlig tilstand med vedvarende eller gjentatte anfall uten full gjenoppretting mellom dem ([Fisher RS, 2014](#)). Krever øyeblikkelig behandling for å unngå varig hjerneskade eller død ([Hauser K, 2024](#)).

Årsakene til epilepsi er ofte ukjente, men kjente årsaker inkluderer: hjerneskade (traumatisk, slag, blødning, tumor), infeksjoner, intoksikasjon, hypoglykemi, hypoksi, noen typer utviklingsforstyrrelser og genetiske faktorer.

Symptomene på epilepsi varierer avhengig av anfallstypen og den delen av hjernen som er påvirket. Vanlige symptomer inkluderer:

- Muskelkramper
- Bevisstløshet
- Unormale bevegelser
- Sensoriske forstyrrelser (for eksempel prikking, nummenhet, hallusinasjoner)
- Autonome forstyrrelser (for eksempel hjertebank, svetting, endret pust)

Undersøkelser omfatter:

- Anamnese og klinisk undersøkelse: En grundig sykehistorie og nevrologisk undersøkelse er viktig for å kartlegge anfallstypen og mulige årsaker.
- Blodprøver: Kan tas for å utelukke infeksjoner, forgiftninger eller andre medisinske tilstander som kan utløse anfall.
- EEG: Måler hjernens elektriske aktivitet og er viktig for å diagnostisere epilepsi og identifisere anfallstypen.
- Bildediagnostikk: CT eller MR av hjernen kan brukes for å se etter strukturelle avvik som kan forårsake epilepsi.

Behandling av epilepsi avhenger av anfallstypen og den underliggende årsaken:

- Akuttbehandling: Ved status epilepticus startes behandling umiddelbart for å stoppe anfallene. Dette kan inkludere benzodiazepiner (diazepam, midazolam eller lorazepam) gitt intravenøst ([Hauser K, 2024](#)).
- Forebyggende behandling: Antiepileptiske medisiner kan brukes for å redusere risikoen for nye anfall.
- Kirurgi: Kan være aktuelt i noen tilfeller for å fjerne det området i hjernen som forårsaker anfallene.
- Ketogen diett: Et spesielt kosthold med høyt fettinnhold og lavt karbohydratinnhold kan være effektivt hos noen barn med epilepsi.

- Vagusnervestimulering: En implanterbar enhet som stimulerer vagusnerven kan redusere anfallsfrekvensen hos noen pasienter ([Vossler DG, 2020](#)).

Litteratur: [Manford M, 2017](#)

Hjerneabscess

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon. Hjerneabscesser er en type [infeksjon](#) i hjernen som utgjør 1-2% av intrakranielle tumorer. De oppstår vanligvis på grunn av infeksjon med bakterier som stafylokokker eller streptokokker, eller etter traume med inntrengning av fremmedlegemer. Soppinfeksjoner (Candida, Cryptococcus, Aspergillus) og parasitter (Toxoplasma) kan også forårsake hjerneabscesser.

Årsaker og lokalisering. Personer med svekket immunsystem, som [immunsupprimerte pasienter](#), eller med [HIV](#) har økt risiko for å utvikle hjerneabscesser. Utløsende lokaliserte infeksjoner i hode-halsregionen kan være otitt (5%) og mastoiditt, sinusitt (30% – 50%) eller tanninfeksjoner.

Hematogen bakteriell spredning av bakterier fra lunger/lungene er en annen vanlig årsak. Dette kan skje ved empyem, bronkiektasier, cystisk fibrose, pneumoni eller bronkopulmonal fistel er blant de vanligste årsakene. akteriell [endokarditt](#), ventrikkelaneurismer, [tromboser](#) og infeksjoner i hud, abdomen og bekken kan også forårsake hjerneabscesser. Hos barn er cyanotisk kongenital hjertesykdomen risikofaktor i over 60% av tilfellene.

Hjerneabscesser er oftest lokalisert i forløpet av arteria cerebialis media ved overgangen mellom grå og hvit substans i hjernen.

Symptomer

- Hodepine: Ofte intens, behandlingsresistent og lokalisert nær abscessen.
- Endret mental status: Forvirring, nedsatt bevissthet, personlighetsendringer.
- Fokale nevrologiske utfall: Lammelser, følelsesutfall, synsforstyrrelser eller talevansker, avhengig av

abscessens lokalisasjon.

- [Feber](#)
- Kramper
- Kvalme og oppkast: På grunn av økt intrakranielt trykk.

Utredningen omfatter laboratorieprøver med CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter og blodkulturer (helst før antibiotika). Cerebral CT eller MR bør gjøres før spinalpunksjon for å utelukke økt intrakranielt trykk. Spinalvæsken viser ofte uspesifikke patologisk funn som økt protein og celtall, men normal glukose og dyrkninger. Bildediagnostikk kan være med CT som kan vise diffuse tidlige forandringer, mens MR er mer sensitiv og spesifikk både ved diagnose og oppfølging.

Differensialdiagnoser omfatter hjernetumor, multippel sklerose, encefalitt, mykotiske [aneurismer](#) og septisk dural sinusvene trombose og andre cerebrale infeksjoner.

Behandlingen av hjerneabscesser er ofte en kombinasjon av antibiotika og kirurgisk inngrep. Eventuelt økt intrakranielt trykk må også behandles.

- Antibiotika: Bredspektret antibiotikabehandling startes vanligvis empirisk, og justeres etter dyrkningsresultater og resistensbestemmelse.
- Kirurgi:
 - Drenasje eller fjerning av abscessen kan være nødvendig, spesielt ved store abscesser eller abscesser som ikke responderer på antibiotikabehandling.
 - Stereotaktisk aspirasjon: En minimalt invasiv prosedyre der en nål føres inn i abscessen under veiledning av bildediagnostikk for å fjerne puss og ta prøver til dyrkning.

Prognose: Mortaliteten ved hjerneabscesser er 5-10%. Tidlig diagnose og behandling er avgjørende for å forbedre prognosen ([Bokhari MR, 2024](#)).

Hjerneslag

- Vennligst er [egget kapittel om cerebral iskemi, TIA og slag](#)
-

Hodepine syndromer

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon. Hodepine er en smertetilstand som er svært vanlig i befolkningen. Migrene, tensjonshodepine og klasehodepine er blant de vanligste typene. Migrene har en [prevalens](#) prevalens på 14-16%, tensjonshodepine 46-78 og cluster hodepine 0,1-0,3%. Diagnosen stilles gjennom en kobinasjon av anamnese, nevrologisk undersøkelse og bildediagnostikk ([Becker W, 2015](#)).

Undersøkelser. Spesielt ved nytilkommet hodepine anbefales følgende initiale undersøkelser:

- **Orienterende nevrologisk undersøkelse:** Vurdering av mental status, gangfunksjon, koordinasjon, talevansker, hjernenerver, øyne (øyebunn, øyebevegelser, synsfelt) og reflekser.
- **Undersøkelse av nakken:** Vurdering av holdning, bevegelighet og eventuelle ømme punkter.
- **Blodtrykksmåling.**
- **Undersøkelse av kjeve og tinning:** Palpasjon av tyggemuskler, kjeveledd, tinningarterier og vurdering av gapeevne. ([Becker JW, 2015](#)).
- **Blodprøver:** For å utelukke [infeksjon](#), [autoimmun sykdom](#) eller annen underliggende systemisk sykdom.
- **Bildediagnostikk:** MR eller CT av hodet kan være aktuelt i enkelte tilfeller.

Behandlingen av hodepine avhenger av typen hodepine og pasientens symptomer. Den kan omfatte: [analgetika](#) som paracetamol, [ibuprofen eller andre NSAIDs](#) for å lindre smerte ved akutte hodepineanfall. For personer med hyppige eller alvorlige hodepineanfall, kan forebyggende medisiner være nødvendig. Disse medisinene kan tas daglig for å redusere hyppigheten og intensiteten av hodepineanfall. Noen pasienter finner lindring fra hodepine med alternative behandlinger, som akupunktur, yoga eller biofeedback.

Ulike typer hodepine

Migrene er en nevrologisk lidelse som gir anfall med intens, ofte pulserende hodepine, vanligvis ledsaget av kvalme, oppkast, lys- og lydskyhet. Anfallet varer vanligvis fra 4 til 72 timer. Kvinner er mer utsatt enn menn, og debut er ofte i tenårene, med høyest prevalens i alderen 20-50 år ([Slagsvold B, 2018](#)). Det finnes mange ulike forløp og komplikasjoner som håndteres av nevrolog. Behandling av migrene deles i akutt behandling og profylakse.

- Akuttbehandling: [NSAIDs](#) og triptaner (serotoninreseptorantagonister).
- Profylaktisk behandling: Betablokkere er et førstevalg, men anbefales ikke som førstevalg for personer over 60 år eller røykere ([Slagsvold B, 2018](#)).

Tensjonshodepine. Tensjonshodepine er den vanligste formen for hodepine og kjennetegnes av mild til moderat, pressende eller strammende smerte som kan omfatte hele hodet. Smerten er ikke pulserende og forverres ikke av fysisk aktivitet. Anfallet varer fra 30 minutter til 7 dager. Det er ikke vist at iskemiske muskelsmerter er årsaken ([Chen Y, 2009](#); [International Classification of headache, 2013](#)). Differensialdiagnostisk kan en vurdere migrene, kjevedysfunksjon, sinusitt, [øyesykdom](#), cervikal patologi, [infeksjon](#), hjer-netumor, intrakraniell hypertensjon, hodepine ved medikament overforbruk og [temporalis arteritt](#).

Behandlingen inkluderer:

- Korrigering av utløsende årsaker: Dehydrering, stress.
- Fysioterapi: Øvelser for nakken.
- Medikamenter: Sporadisk bruk av paracetamol eller NSAIDs ved akutte anfall ([Derry S, 2015](#)). Tricykliske antidepressiva kan være effektive ved kronisk tensjonshodepine ([Shah N, 2023](#)).

Trigeminusneuralgi og cluster-hodepine (klasehodepine). Både trigeminusneuralgi og clusterhodepine er sjeldne årsaker til hodepine.. Av disse er cluster-hodepine er vanligst. Den angriper ca. 0,1% av befolkningen (en per 1000) i løpet av livet og har en årlig [insidens](#) på 0,05 ([Fischer M, 2008](#)).

Trigeminusneuralgi er en sjelden, men svært smertefull tilstand som skyldes irritasjon av trigeminusnerven. Den gir kortvarige, intense smerter i ansiktet, ofte utløst av berøring eller bevegelse. Typisk er også varierende autonome symptomer som tåreflod, ptose, nesetetthet, rennende nese eller [rødt øye](#) på samme side (ipsilateralt). Behandling gjøres i samarbeid med nevrolog og kan inkludere medikamenter som karbamazepin (Tegretol) og amitripilin (tricyklisk antidepressivum) ([Araya EI, 2020](#)) eller kirurgiske inngrep.

Cluster-hodepine (klasehodepine) er også en sjelden form for hodepine som gir sterke, ensidige smerter rundt øyet, ofte ledsaget av autonome symptomer som tåreflod, rennende nese og nesetetthet. Anfallet varer vanligvis fra 15 minutter til 3 timer og kan opptre i klynger/"cluster" (flere anfall i løpet av en periode) over uker eller måneder. Årsaken er ukjent, men anfall kan utløses av å se på TV, alkoholinntak, varmt klima, stress, nitroglyserin eller seksuell aktivitet. Behandling: Akuttbehandling med 100% oksygen, triptaner eller lokalbehandling med lidokain. Forebyggende tiltak med kan suboccipital blokkade ved injeksjon av lokalanestesi og kortikosteroid i nakken kan forsøkes ([Kandel SA, 2023](#)).

Hodepine relatert til medikament overforbruk (medikamentoverforbrukshodepine). Overforbruk av [analgetika](#) kan føre til medikamentoverforbrukshodepine som er relativt vanlig. Symptomer er daglig eller nesten daglig hodepine (mer enn 15 dager i måneden) og et høyt forbruk av analgetika. Typisk foreligger i utgangspunktet en primær hodepine som migrene eller tensjonshodepine eller andre kroniske smertetilstander. Pasientene merker etter hvert mer symptomer dersom de ikke øker dosen. Dermed opp-

står en ond sirkel med økende medikamentforbruk og økende hodepine. Opioid eller barbituratholdige legemidler medfører høyest risiko, mens triptaner, paracetamol og [NSAIDs](#) har lavere risiko. Behandlingen består av å redusere eller seponere medikamentbruken, samt å behandle den underliggende hodepinen ([Fisher MA, 2023](#)).

Sinusvenetrombose

Definisjon. Sinusvenetrombose skyldes trombose i hjernens sinusvener.

Årsak. Tilstanden kan forårsakes av en underliggende sykdom, genetisk disposisjon eller oppstå spontant. Sinus cavernosus trombose utløses ofte av infeksjoner i kjever eller bihuler og kan medføre lammelser i hjernenervene III, IV, V, og VI. Sinusvenetrombose kan medføre økt intracerebralt trykk (se ovenfor i dette kapitlet).

Symptomene varierer avhengig av lokalisasjon og omfang av trombosen, men hodepine er det vanligste symptomet. Kramper, nevrologiske utfall og endret mental status forekommer også.

Undersøkelser. Sinusvenetrombose påvises ved **bilediagnostikk**: MR caput eller CT-venografi (venefase).

Laboratorieprøver kan i utredningen omfatte Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, protrombintid (PT), aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), D-dimer og INR. Prøver for disponerende faktorer som faktor V Leiden mutasjon, protein S og C-mangel og [antifosfolipid syndrom](#) (lupus antikoagulant, beta-2 glykoprotein- og kardiolipin-antistoff) kan også vurderes.

Behandlingen inkluderer antikoagulasjon og eventuelt mer invasive tiltak som trombolyse eller trombekтоми, enten endovaskulært eller kirurgisk ([Gokay R, 2023](#)).

Intrakranielt høyt trykk

Læringsmål REV 195. Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfalloppfall/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

Definisjon. Høyt intrakranielt er en tilstand der trykket inne i hodeskallen øker. Dette kan føre til redusert cerebral perfusjon med [cerebral iskemi](#), noe som kan resultere sekundær hjerneskade, herniering (forskyvn-

ing av hjernevev) og i verste fall død. Tidlig diagnose og aggressiv behandling er derfor avgjørende. Forhøyet intrakranielt trykk defineres som et trykk over 20-22 mmHg ([Carney N, 2017](#)).

Årsaker. Tilstanden kan ha flere årsaker, inkludert:

- Traumatisk hjerneskade
- [Hjerneslag](#)
- Sinusvenetrombose
- Intrakraniell blødning
- [Infeksjon](#)
- Hydrocefalus
- Hjernetumor

Symptomer er hodepine, synsforstyrrelser (tåkesyn, dobbeltsyn, tap av sidesyn), kvalme og oppkast og redusert bevissthet som kan utvikle seg til koma. Papilleødem (hevelse av synsnervepapillen). Cushings triade (alvorlig hypertensjon, bradykardi (langsom puls) og uregelmessig respirasjon)

Undersøkelser. Klinisk vurdering av bevissthetsnivå, neurologiske funksjoner og tegn på økt intrakranielt trykk, som papilleødem og Cushings triade. [Bildediagnostikk](#) omfatter CT som kan vise komprimerte basale cisterner, forskjøvet midtlinje eller hjerneblødning. Også transkranial ultralyd Doppler, MR og andre non-invasive teknikker kan være nyttige. [Oftalmoskopi](#) benyttes for å vurdere papilleødem ([Canac N, 2020](#)).

Behandling

Behandlingen av forhøyet intrakranielt trykk har som mål å senke trykket og forebygge hjerneskade ([Schizodimos T, 2020](#)). Dette kan inkludere:

- Heving av hodet: 30 grader hevet hodeleie kan forbedre venøs drenering fra hjernen.
- Diuretika: Medikamenter som øker urinproduksjonen og dermed reduserer væskemengden i kroppen.
- Hyperosmotisk terapi: Bruk av stoffer som mannitol for å trekke væske ut av hjernen og inn i blodbanen.
- Kirurgi: Kan være nødvendig for å fjerne en svulst, drenere en abscess eller avlaste trykket ved hjelp av en ventrikelshunt.
- Intensivbehandling: Alvorlige tilfeller krever ofte behandling på intensivavdeling med intubasjon, overvåking av blodtrykk, væskebalanse og blodsukker, samt forebygging av kramper.

Vennligst se også eget kapittel om [PRES \(posteriort reversibelt encefalopati syndrom\)](#)

Koma

[Læringsmål REV 104](#). Beherske initial diagnostikk og håndtering av komatøse pasienter.

Koma

Koma er en tilstand med dyptgående bevisstløshet der pasienten ikke reagerer på ytre stimuli. Sterkt nedsatt bevissthet er en mindre alvorlig tilstand, men pasienten har fortsatt betydelig redusert bevissthet og reagerer kun på noen ytre stimuli. Begge tilstandene kan være forårsaket av en rekke medisinske, neurologiske eller nevrokirurgiske tilstander, og krever rask utredning og behandling.

Forekomst og alvorlighetsgrad. Nedsatt bevissthet og koma kan forårsakes av mange medisinske, neurologiske eller nevrokirurgiske tilstander. Tilfellene utgjør 5-9% av non-trauma pasientene i akuttmottak og opp til 2 % er komatøse ved ankomst. Sykehusmortaliteten er beskrevet til hele 25-48% i vestlige land ([Braun M, 2016](#)).

Tre hovedårsaker er vanligst:

1. Strukturelle hjernesjoner: Hjerneslag, traume, tumor.
2. Diffus nevronal dysfunksjon: Hypoglykemi, hyperglykemi, intoksikasjon, [infeksjoner](#), [autoimmun encefalitt](#).
3. [Psykiatriske tilstander](#): Sjeldnere, men kan forekomme i noen tilfeller.

Symptomer

- Manglende respons på stimuli
- Bevisstløshet
- Muskelkramper
- Inkontinens

Undersøkelsen omfatter anamnese og fremmedanamnese med innhenting av informasjon om pasientens sykehistorie, medikamentbruk, eventuelle skader eller eksponeringer. Klinisk neurologisk og medisinsk undersøkelse, inkluderer vurdering av nakkestivhet, pustemønster og pupillreaksjoner.

Bilddiagnostikk.

- CT caput: Utføres rutinemessig ved posttraumatisk koma eller mistanke om hjernesjoner.

- MR: Kan være aktuelt dersom CT ikke gir tilstrekkelig informasjon eller ved spesifikke mistanker.
- Andre: Transkranial Doppler eller andre ikke-invasive teknikker kan brukes i spesielle tilfeller ([Edlow JA, 2014](#)).

Behandlingen av koma eller sterkt nedsatt bevissthet avhenger av årsaken.

- Akuttbehandling: Stabilisering av livstruende tilstander, som sikring av frie luftveier, respirasjonssøtte og behandling av sirkulasjonssvikt.
- Årsaksspesifikk behandling: Behandling av underliggende årsak, for eksempel antibiotika ved infeksjoner, kirurgi ved svulster eller blødninger, eller insulin ved hypoglykemi.
- Støttebehandling: Væske- og elektrolyttbehandling, blodtrykkskontroll, behandling av kramper og annen symptomatisk behandling.

Prosedyrer og algoritmer: For å sikre optimal håndtering av pasienter med nedsatt bevissthet brukes strukturerte algoritmer og prosedyrer i akuttmottak og på sengepost. Initial diagnostikk:

1. Stabilisering av livstruende tilstander.
2. Anamnese, klinisk undersøkelse og laboratorieprøver for å avdekke underliggende årsak.
3. Bildediagnostikk ved behov.

For supplerende informasjon, vennligst se lokale prosedyrer, for eksempel [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål, akuttmedisin \(Koma\)](#).

Kramper, cerebrale

[Læringsmål REV 105](#). Revmatologen skal beherske initial diagnostikk og behandling ved krampeanfallet/epilepsi.

[Læringsmål REV 195](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfallet/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial

behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

Definisjon. Krampeanfall er episoder med unormale elektriske utladninger i hjernen. Disse kan skyldes en rekke tilstander, inkludert sykdom i sentralnervesystemet (CNS), [kardial sykdom](#), psykiatrisk årsak eller annen etiologi. Cerebrale kramper kan seg med ulike symptomer, som muskelkramper, unormale bevegelser, sensoriske forstyrrelser, autonome forstyrrelser og bevisstløshet.

Sykdomsårsaker. Det er viktig å skille mellom provoserte kramper (også kalt akutte symptomatiske kramper) og spontane kramper for å kunne stille riktig diagnose og gi adekvat behandling ([Huff JS, 2023](#)). Provoserte kramper som også kalles akutte symptomatiske kramper kan utløses av:

- [Elektrolytt- eller andre metabolske forstyrrelser](#) (hypoglykemi, hyponatriemi, hypernatriemi, hypokalsemi)
- [Feber](#) (feberkramper hos barn)
- [Infeksjoner](#) (CNS-infeksjoner, sepsis)
- Medikamenter og toksiner (antidepressiva, sympatomimetika, abstinens fra alkohol eller benzodiazepiner)
- [Manglende etterlevelse](#) av behandling
- [Slag](#): hypoksisk eller hemoragisk skade
- Traume/hodeskade
- [Tumorer](#) og andre ekspansive prosesser i hjernen.
- Vaskulære sykdommer, [cerebral vaskulitt](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [anti-NMDA-reseptor encefalitt](#),

Diagnostikk.

Anamnese: Kartlegging av mulige sykdomsårsaker og eventuelle aura-symptomer før anfall.

Klinisk undersøkelse: observeres varighet og om kramperne er partielle eller generaliserte. Ofte ses åpne øyne, ingen respons på verbal eller smertestimuli og rytmisk motoriske kramper. Tungebitt ses oftest lateralt. Etter generaliserte anfall følger typisk forbigående redusert bevissthet (postiktal fase). Bevissthetsnivået kan registreres ved [Glasgow Coma Scale \(GCS\)](#). Det finnes også mange andre former for kramper.

Blodprøver bør omfatte CRP, SR, leukocytter med differensialtelling, Hb, trombocytter, lever-, nyre og thyreoidea funksjonsprøver, glukose. Ved behov måles toksikologiske parametere, [antinukleære antistoff og anti-DNA](#), urin-stiks, [encefalitt-antistoff](#) og svangerskapstest.

Bilddiagnostikk: CT eller MR av hodet for å utelukke strukturelle årsaker.

EEG er en viktig undersøkelse for epilepsi, enten krampene er partielle eller generaliserte. Ut i fra EEG i oppfølgingen kan også risikoen for nye kramper estimeres.

Spinalpunksjon: Kan være aktuelt for å undersøke spinalvæsken, men kun etter at forhøyet intrakranielt trykk er utelukket.

Behandling

- Akuttbehandling: Ved status epilepticus startes behandling umiddelbart for å stoppe anfallene. Dette kan inkludere benzodiazepiner (diazepam, midazolam eller lorazepam) gitt intravenøst.
- Forebyggende behandling: Antiepileptiske medisiner kan brukes for å redusere risikoen for nye anfall.
- Annen behandling: Avhenger av den underliggende årsaken, for eksempel antibiotika ved infeksjoner, kirurgi ved svulster eller behandling av elektrolyttforstyrrelser.

For mer informasjon om akuttbehandling av kramper, se lokale prosedyrer, for eksempel [Metodebok i Indremedisin OUS-Ullevål, akuttmedisin \(Kramper\)](#).

Migrene

- Vennligst se Hodepinesyndromer ovenfor i dette kapitlet.
-

Multiple sklerose (MS)

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon. Multiple sklerose (MS) er en kronisk, nevrologisk [autoimmun](#) sykdom som rammer sentralnervesystemet (CNS). Ved MS angriper kroppens immunsystem myelinet, det beskyttende belegget rundt

nervefibrene i hjernen og ryggmargen. Dette fører til inflammasjon, demyelinisering (tap av myelin), gliose (arrdannelse) og i noen tilfeller nevrontød ([Noyes K, 2013](#)).

Patogenese. MS kjennetegnes patologisk av perivaskulære lymfoide infiltrater og makrofager som bryter ned myelinskjeden rundt nervecellene. Den eksakte årsaken til MS er ukjent, men man antar at en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle.

Forekomst. [Prevalensen](#) er ca. 1 per 1000 personer. De fleste blir syke mellom 20 og 40 års alder, men ca. 10% debuterer før fylte 18 år.

Symptomer og sykdomsforløp

Symptomene på MS varierer avhengig av hvilke områder i sentralnervesystemet som er rammet. Vanlige symptomer inkluderer:

- [Synsforstyrrelser](#): Diplopi, tåkesyn, synstap
- Parestesier (prikking, nummenhet)
- Fokalt krafttap med gangvansker
- Inkontinens for urin og/eller avføring
- Kognitiv dysfunksjon (problemer med hukommelse, konsentrasjon og oppmerksomhet)
- [Utmattelse](#) (fatigue)

Symptomene er relatert til lesjonenes lokalisering. Typisk tilkommer akutte residiv i forløpet. En gradvis forverring over tid ses også. [Utmattelse](#) er vanlig.

Sykdommen kan ha ulike forløp:

- Relapserende-remitterende MS (RRMS): Den vanligste formen, med perioder med forverring (attakk) etterfulgt av perioder med bedring eller remisjon.
- Primær progressiv MS (PPMS): Symptomene forverres gradvis uten perioder med remisjon.
- Sekundær progressiv MS (SPMS): Starter som RRMS, men utvikler seg til et gradvis forverrende forløp over tid.

Undersøkelser og diagnose.

Diagnosen gjøres på bakgrunn av anamnesen, klinisk undersøkelse, bildediagnostikk med MR av hjerne og medulla, spinalvæskeundersøkelse, visual evoked response (VER) i EEG (etter synsstimuli).

I tillegg kan nevrografi og blodprøver være aktuelle for å utelukke andre diagnoser. I blodprøver ser en etter tegn på infeksjon eller autoantistoffer (encefalitt) som kan tyde på annen diagnose (se differensialdiagnoser nedenfor):

Differensialdiagnoser

En rekke tilstander kan gi lignende symptomer som MS, inkludert: opticus nevritt, akutt disseminert encefalomyelitt, [Devic nevromyelitis optica og myelitt](#), cerebrale manifestasjoner ved [systemisk lupus \(SLE\)](#) eller [Sjøgrens syndrom](#), [sarkoidose](#), [borreliose](#), syfilis, [HIV](#), herpes virus encefalitt, [autoimmun encefalitt](#), migrene, vaskulære malformasjoner, embolier, metabolske sykdommer som vitamin-angel eller [thyreoidea-sykdom](#). Også [Fabrys sykdom](#), Alexander sykdom (leukodystrofi), arvet spastisk paraplegi og CNS-malignitet kan imitere multiple sklerose. Uspesifikt forhøyet [ANA](#) forekommer, noe som kan medføre differensialdiagnostisk utredning for [systemisk bindevevssykdom](#).

Behandling

Behandlingen av MS avhenger av sykdomsforløpet og symptomene ([Tafti T, 2024](#)).

- Sykdomsmodifiserende behandling: Medikamenter som reduserer betennelse og bremser sykdomsprogresjonen, for eksempel glatirameracetat, dimetylfumarat, fingolimod, interferon-beta, natalizumab og mitoxantron.
- Symptomatisk behandling: Medikamenter for å lindre smerte, tretthet, spasmer og blære- og tarmfunksjonsproblemer.
- Rehabilitering: Fysioterapi og ergoterapi kan bidra til å forbedre funksjon og livskvalitet.

Prognose: Sykdommen kan medføre permanent funksjonshemming, ofte i løpet av 10-15 år ([Cree BAC, 2016](#)), men nyere medikamenter antas å bedre utsiktene.

Litteratur: [Hauser SL, 2020](#)

Myastenia gravis

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon. Myastenia gravis er en [autoimmun sykdom](#) som angriper det nevromuskulære krysset (junc-

tion), forbindelsen mellom nerve og muskel. Dette fører til svekket kommunikasjon mellom nerveceller og muskler, noe som resulterer i muskelsvakhet.

Forekomst. Prevalensen er 20 per 100 000 innbyggere ([Trough AJ, 2012](#)).

Patogenese og etiologi. Sykdommen skyldes autoantistoffer som angriper spesifikke proteiner i den postsynaptiske membranen i det nevromuskulære krysset. Dette reduserer overføringen av elektriske impulser fra nerve til muskel, og dermed oppstår muskelsvakhet. Den eksakte årsaken til sykdommen er ukjent, men det er påvist en sammenheng med thymom (svulst i thymus) hos noen pasienter. Infeksjoner, vaksinasjon, kirurgi eller bruk av medikamenter kan også utløse sykdomsdebut.

Symptomer.

Typiske symptomer inkluderer:

- Varierende muskelsvakhet: Svakheten er ofte mest uttalt på ettermiddagen eller kvelden, og forverres ved aktivitet og bedres med hvile.
- Påvirkning av ulike muskelgrupper:
 - **Øyne:** Diplopi, hengende øyelokk (ptose)
 - **Ansikt:** Vanskeligheter med å smile, spise eller tygge
 - **Svelg:** Svelgevansker, kvelningsfølelse
 - **Armer og ben:** Vanskeligheter med å gå, stå eller løfte gjenstander
 - **Respirasjon:** I alvorlige tilfeller kan myasthenia gravis føre til pustevansker (myastenisk krise) som krever intensivbehandling.

Undersøkelser

- **Klinisk undersøkelse:** Vurdering av muskelsvakhet i øyne, svelg og ekstremiteter. Tensilontest kan brukes for å midlertidig forbedre muskelkraften og bekrefte diagnosen.
- **Laboratorieprøver:**
 - **Anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffer:** Svært spesifikke for myasthenia gravis og bekrefter diagnosen hos de fleste pasienter med generalisert sykdom.
 - **Anti-MuSK-antistoffer:** Kan påvises hos noen pasienter uten anti-AChR-antistoffer.
 - **Anti-LRP4-antistoffer:** Kan påvises hos en mindre andel av pasienter.
 - **Anti-stripet muskelantistoff:** En markør for thymom.
- **Elektromyografi (EMG):** Måler den elektriske aktiviteten i muskler og kan påvise unormal tretthet ved gjentatt stimulering.
- **Bildedagnostikk:** CT eller MR av thoraks for å undersøke thymus (brisselen) for eventuell thymom eller hyperplasi.

Behandling av myasthenia gravis inkluderer:

- Medikamentell behandling:
 - Kolinesterasehemmere: Øker nivået av acetylcholin i det nevro-muskulære krysset og forbedrer muskelstyrken.
 - Immunsuppressive legemidler: Reduserer produksjonen av autoantistoffer og demper immun-systemets angrep på det nevro-muskulære krysset ([Suresh AB, 2023](#)).
 - Kirurgi: Fjerning av thymus (thymektomi) kan være aktuelt hos pasienter med thymom eller generalisert myasthenia gravis, spesielt hos yngre pasienter.
-

Nevrologiske sykdommer med revmatiske komplikasjoner. Revmatisk sykdom med nevrologiske manifestasjoner

[Læringsmål REV 196](#). Under supervisjon kunne gjenkjenne nevrologiske tilstander med leddsymptomer, og henwise til relevant spesialist.

Definisjon: Leddsymptomer kan foreligge ved rekke nevrologiske sykdommer. Disse problemene kan variere fra leddsmerter og stivhet til betennelse og deformitet. Mistanke om bakenforliggende nevrologisk sykdom bør medføre henvisning til spesialist i nevrologi eller nevrologisk avdeling i sykehus.

Nevrologiske sykdommer som kan forårsake leddsymptomer:

- **Inflammatoriske nevrologiske sykdommer:** Multipel sklerose og Guillain-Barré syndrom kan forårsake betennelse i nervene og leddsmerter
- **Degenerative nevrologiske sykdommer:** Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom kan føre til leddestivhet og bevegelsesproblemer.
- **Nevrologiske lidelser som påvirker nervesignaler:** Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) og Charcot-Marie-Tooth sykdom kan føre til muskelsvakheter og atrofi, noe som kan påvirke leddfunksjonen. Noen utvikler uttalte deformiteter i leddene.

Behandling av leddsymptomer ved nevrologiske sykdommer avhenger av den underliggende årsaken og symptomenes alvorlighetsgrad. Behandlingsalternativer kan omfatte smertestillende, betennelsesdempende medisiner og kortikosteroider kan brukes til å lindre symptomene. Fysioterapi kan være nyttig for å forbedre bevegelsesområdet og styrken i leddene. I noen tilfeller kan kirurgi være nødvendig for å korrigere deformiteter.

Revmatiske sykdommer med komplikasjoner fra nervesystemet:

Både inflammatoriske og non-inflammatoriske revmatiske sykdommer kan ha nevrologiske komplikasjoner eller være en del av nevrologiske tilstander.

De nevrologiske manifestasjonene kan inndeles etter affeksjon av det sentrale nervesystem (CNS) som omfatter cerebrum og medulla eller det perifere nervesystemet.

Revmatiske sykdommer med assosierte nevrologiske manifestasjoner er listet opp i tabellen nedenfor.

-Perifer nevropati og revmatisk sykdom:

[Algodystrofi \(refleksdystrofi\)](#)

[Charcot-ledd](#)

[Diabetisk hånd \(Metabolsk\)](#)

[Karpal tunnel syndrom \(nervus medianus kompresjon\)](#)

-Mononevritt

Mononevritt er vanlig ved systemisk vaskulitt, særlig ANCA-vaskulitt (oftest EGPA) og Polyarteritis nodosa (PAN), men også mange andre primære og sekundære vaskulitt-tilstander.

Årsaker: Revmatologiske : [SLE](#). [RA](#). [Sjögrens syndrom](#). [Systemisk sklerose](#). [Kryoglobulinemi](#). [EGPA \(Churg-Strauss vaskulitt\)](#), [PAN](#). [GPA/Wegeners granulomatose](#). [Mikroskopisk polyangiitt /MPA](#).

Indremedisinske: [Diabetes](#). [Sarkoidose](#). Lymfomatoid granulomatose. Angioimmunoblastisk lymfadenopati. Hypereosinofilt syndrom. Kolesterol embolier.

Infeksjoner: Hepatitt A. [Borreliose](#). AIDS. Mykoplasma pneumoniae. Malaria.

-Polynevropati

- Vennligst [les om polynevropati og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

-Sentrale nervesystem (CNS) og revmatisk sykdom

- [Apopleksi \(SLE, antifosfolipid syndrom\)](#)
- [Behcets](#)
- [Borrelia](#)
- [Cerebral angitt \(primær og sekundær\)](#)
- Cervikal sykdom
- CNS ([SLE](#), [Sjögrens syndrom](#), [meningokokk artritt](#), [borreliose](#), [sarkoidose](#), [Behcets](#), [antifosfolipid](#)

[syndrom](#))

- Dysartri ([Mitokondriesykdom](#), metabolsk myopati, [apopleksi](#))
- [Encefalitt \(autoimmun\)](#)
- [Isjas](#)
- Myelitt
- [Nevromyelitis optica](#) (akvaporin-4 antistoff) hos 75%
- [PACNS](#)
- Pachy-meningitt ved vaskulitt
- [Sarkoidose](#)
- [Slag](#) ([antifosfolipidsyndrom](#), vaskulitt)

Tabell: Nevrologiske manifestasjoner ved ulike revmatiske sykdommer ([N. Sofati, et al 2006](#))

Diagnose	Symptom	Nevrologisk manifestasjon
Antifosfolipid syndrom (ApLs)	Migrene Hukommelsestap. Slag	Demyelering, chorea, transvers myelitt
Behcets sykdom	Hodepine, Kramper, Slag. Pareser av hjernenerver. Synstap	Hjernestamme affeksjon, meningoencefalitt, sinusvenetrombose. Øyeaffeksjon.
Bekhterevs / ankyloserende spondylitt	Ryggsmerter	Spinal affeksjon forårsaket av forbeninger. Spinal stenose
Borrelia infeksjon	Hodepine. Fatigue, Pareser. Parestesier	Kranial nevropati, myelopati, meningoencefalitt, diffus CNS- nevropati
Cogans syndrom	Hørselstap. Smerter i øyet	Vaskulitt. Øyeaffeksjon (uveitt)
EGPA (Churg-Strauss syndrom)	Parestesier. Pareser	Perifer eller kranial nevropati, encefalopati,
GPA (Wegeners granulomatose)	Parestesier. Facialis-parese, Hodepine. Øyesmerter.	Perifere og sentrale nevropatier. Nervus facialis-parese, mono- eller polynevritt. Pachymeningitt. Øyeaffeksjon
Pagets sykdom	Hørselstap	Impingement av 8. hjernenerve
Revmatoid artritt	Parestesier. slag. Nakkesmerter	Aksial sublaksasjon med cervikal myelopati, mononevritt, annen perifer nevropati, revmatoide knuter i CNS. Revmatoid vaskulitt med nevropati eller slag
Sarkoidose	Hodepine. Pareser. Synstap	Kranial nerveaffeksjon, CNS parenkymal sykdom, aseptisk meningitt, perifer nevropati, hydrocefalus, demyelinisering. Øyeaffeksjon
Sjøgrens syndrom	Parestesier. Pareser	Polynevropati, myelopati, motor nevron syndrom, kognitive symptomer
Sneddons syndrom / juvenil PAN/DADA2 hos barn	Slag.	Slag blant barn og unge kvinner. PAN-lignende sykdom hos barn

Stiff person syndrom (Stiff man syndrom)	Bisarre bevegelser og kramper, særlig i ryggmuskulatur	Encefalopati. Anti-GAD antistoff.
Systemisk Lupus (SLE)	Hodepine. Personlighets-forandring, Psykose, Pareser og Parestesier. Migrene	Aseptisk meningitt, slag, demyeliniserings-syndrom, Hodepine, chorea, myelopati, kramper, angst og personlighetsforandring, psykose, Guillain-Barre syndrom, nervepleksus-manifestasjoner, kranial og perifer nevropati, myasteni, migrene
Systemisk vaskulitt (generelt)	Parestesier, Pareser, Slag	Perifer nevropati, mononevritis multipleks, slag.
Takayasu arteritt	Slag, Amaurosis fugax, Synstap, Hodepine	Cerebral iskemi
Temporalis arteritt	Hodepine, Slag	Cerebral iskemi. Øye-affeksjon

Litteratur

[Sofati N, 2006](#)

[Lvovich S, 2017](#)

Nevromyelitis optica

- Vennligst se [eget kapittel om nevromyelitis optica](#)

Parkinsons sykdom og parkinsonisme

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling

av andre neurologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon.

Parkinsons sykdom, også kalt Morbus Parkinson, er en kronisk neurodegenerativ sykdom i sentralnervesystemet. Den karakteriseres ved tap av nerveceller i substantia nigra, en del av hjernen som produserer dopamin. Dopamin er en neurotransmitter som er viktig for bevegelse, og tapet av disse nervecellene fører til de typiske bevegelsesforstyrrelsene ved Parkinsons sykdom. Parkinsonisme er en bredere betegnelse som omfatter en gruppe neurologiske lidelser med symptomer som ligner på Parkinsons sykdom.

Forekomst. Parkinsons sykdom utgjør 80% av alle tilfeller av parkinsonisme.

Prevalensen øker med alderen, og sykdommen er sjelden hos personer under 50 år. I befolkningen over 60 år er prevalensen 1-2%, noe som gjør den til den nest hyppigste neurodegenerative sykdommen etter Alzheimers sykdom ([Ascherio A, 2016](#)).

Patogenese. Den eksakte årsaken til *Parkinsons sykdom* er ukjent, men flere faktorer antas å spille en rolle, inkludert mitokondriedysfunksjon, oksidativt stress, proteinaggregering og [autoimmun](#) nevroinflammasjon. *Parkinsonisme* kan også utløses av andre sykdommer, medikamenter og toksiner, som for eksempel Lewy-legeme-demens, multippel systematrofi, progressiv supranukleær parese, hjerneslag, antipsykotika og eksponering for visse giftstoffer.

Symptomer

Parkinsons sykdom gir en rekke motoriske og ikke-motoriske symptomer ([Dalbro SEJ, 2024](#)):

- Motoriske symptomer:
 - Tremor
 - Bradykinesi
 - Rigiditet
 - Balanseproblemer
 - Gangforstyrrelser
- Ikke-motoriske symptomer:
 - Obstipasjon
 - Smerter
 - Søvnvansker

- [Depresjon og angst](#)
- [Synsvansker](#)
- [Utmattelse \(fatigue\)](#)

Undersøkelser og diagnose

Diagnosen Parkinsons sykdom stilles hovedsakelig basert på en grundig neurologisk undersøkelse og sykehistorie. Typiske funn ved undersøkelse inkluderer rigiditet, tremor og bradykinesi. Bildediagnostikk (for eksempel MR) kan brukes for å utelukke andre årsaker til symptomene.

Differensialdiagnoser. Andre neurologiske tilstander som kan gi parkinsonisme-lignende symptomer inkluderer:

- Multippel systematrofi
- Demens med Lewy-legemer
- Progressiv supranukleær parese
- Kortikobasalt syndrom

Behandlingen

Behandlingen av Parkinsons sykdom tilpasses individuelt og tar hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens spesifikke symptomer. Målet er å lindre symptomer og forbedre livskvaliteten. Behandlingsalternativer kan omfatte ([Shrimanker I, 2022](#)):

- Medikamentell behandling:
 - Levodopa: Øker dopaminnivået i hjernen.
 - Dopaminagonister: Etterligner effekten av dopamin.
 - MAO-B-hemmere: Hemmer nedbrytningen av dopamin.
 - COMT-hemmere: Forlenger effekten av levodopa.
 - Andre medikamenter: Kan brukes for å behandle spesifikke symptomer, som for eksempel tremor eller depresjon.
 - Kirurgi: Dyp hjernestimulering (DBS) kan være et alternativ for noen pasienter med avansert sykdom.
 - Annen behandling:
 - Fysioterapi: Kan bidra til å forbedre bevegelse, balanse og koordinasjon.
 - Taleterapi: Kan hjelpe med å forbedre tale og svelgevansker.
-

Polynevropati og Polynevritt

Vennligst les om [polynevropati og polynevritt i et eget kapittel](#).

Polyradikulitt (Guillain-Barré-Syndrom)

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon. Guillain-Barré-Syndrom (GBS) er en sjelden, autoimmun tilstand i form som forårsaker akutt polyradikulitt, en betennelse i flere nerverøtter. Sykdommen kan føre til muskelsvakhet, parestesier og i noen tilfeller uttalte pareser. GBS er den vanligste formen for nevromuskulær paralys.

Forekomst. [Insidensen](#) er 0.4 -2 per 100 000 ([Sevjar JJ, 2011](#)).

Årsak. Sykdommen skyldes en autoimmun reaksjon der immunsystemet angriper perifere nerver og nerverøtter. Den eksakte årsaken er ukjent, men GBS kan utløses av infeksjoner, skader eller kirurgi. Enkelte tilfeller er også rapportert etter influensavaksinasjon, men risikoen for å utvikle GBS er faktisk syv ganger høyere etter influensasykdommen enn etter vaksinasjon ([Lasky T, 1998](#); [Nguyen TP, 2023](#)).

Symptomer. GBS kjennetegnes av oppadstigende, symmetrisk muskelsvakhet og sensoriske symptomer. Dette betyr at svakheten starter i føttene og gradvis sprer seg oppover i kroppen. I noen tilfeller kan også ansiktsmuskulaturen og svelgemusklene bli påvirket, og ca. 30% av pasientene utvikler pustevansker.

Sykdommen har vanligvis et monofasisk forløp, det vil si at den forverres i en periode på opptil fire uker, før den gradvis bedres. Hos over 90% av pasientene snur sykdomsutviklingen innen fire uker.

Undersøkelser og diagnose. Ved klinisk undersøkelser påvises symmetriske, slappe pareser, og sensoriske utfall, ofte i hender før føtter. Pareser i ansikt (hjernenenerver) og svelg (glossofaryngeus) forekommer og ca. 30% får respirasjonsvansker ([van den Berg, B, 2020](#)). Nevrografi kan påvise nedsatt nerveledning. Blodprøver og spinalvæskeundersøkelser gjøres for å utelukke infeksjon eller tegn til andre sykdommer.

Dersom symptomene forverres over åtte uker eller det oppstår residiv, bør en andre diagnoser vurderes.

Differensialdiagnoser inkluderer:

- Nevropati ved critical illness
- [Borreliose](#)
- Myastenia gravis
- [Porfyri](#) (akutt intermitterende)
- [HIV](#)
- Spinalmargesykdom
- Toksiske nevropatier
- Enkelte infeksjoner som rabies og West Nile fever.

Behandling.

Standardbehandling for GBS inkluderer ([Nguyen TP, 2023](#)):

- [Intravenøs immunglobulin \(IVIG\)](#): Tilførsel av immunglobuliner
- [Plasmaferese \(plasmautskifting\)](#): Fjerning av skadelige antistoffer fra blodet.

[Kortikosteroider](#) kan også brukes, men effekten er omdiskutert. Noen pasienter kan trenge støttebehandling for pustevansker, svelgeproblemer og nedsatt bevegelighet.

Prognose: De fleste pasienter med GBS blir helt friske, men det kan ta flere måneder eller år. Noen kan få varige nevrologiske skader.

Litteratur: [van den Berg, B, 2020](#)

PRES (posteriort reversibelt encefalopati syndrom)

- Vennligst se også eget kapittel om [PRES \(posteriort reversibelt encefalopati syndrom\)](#)

Sinusvenetrombose

- Vennligst se hodepinesyndromer ovenfor i dette kapitlet.
-

Slag

- Vennligst se eget kapittel om [cerebral iskemi](#)
-

Svimmelhet

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

Definisjon.

Vertigo, eller svimmelhet, er en subjektiv opplevelse av ustøhet og ørhet. Det er et upresist begrep som kan beskrive flere ulike sensasjoner. Svimmelhet kan deles inn i tre hovedtyper:

- Rotatorisk vertigo: En følelse av at omgivelsene spinner rundt.
- Presynkope: En følelse av at man er i ferd med å besvime.
- Uspesifikk svimmelhet: En generell følelse av ustøhet eller ørhet.

Svimmelhet kan skyldes en rekke underliggende sykdommer eller være forbigående og ufarlig. Utredningen fokuserer på når symptomene startet, eventuelle utløsende faktorer og en målrettet klinisk undersøkelse.

Vertigo og noen aktuelle årsaker ([Muncie HF, 2017](#))

Perifere årsaker

Benign paroksysmal posisjonsbetinget vertigo	Transistent og utløst av disloserte krystaller i de semisirkulære kanalene.
Vestibular neuritt	Spontane episoder med vertigo forårsaket av inflammasjon i vestibulær nerven eller labyrinthorganet, vanligvis fra viral infeksjon.
Menieres sykdom	Spontane episoder med vertigo assosiert med unilateralt hørselstap som er forårsaket økt endolymfatisk væsketrykk i indre øret.
Otosklerose	Spontane episoder med vertigo forårsaket av unormal benvekst i mellomøret og assosiert med sensorisk hørselstap.

Sentrale årsaker

Vestibulær migrene	Spontane episoder med vertigo assosiert med migrene hodepine.
Cerebrovaskulær sykdom	Gjentatte episoder med vertigo forårsaket av arterielle okklusjoner eller insuffisiens , særlig til det vertebrobasilære systemet.
Meningeomer i den cerebello-pontine vinkel og posterioriore fossa	Gjentatte episoder med svimmelhet som skyldes vestibulære schwannomer, slik som acusticus neurinom, infratentorielt ependymom, hjernestamme gliom, medulloblastom eller neurofibromatose.

Andre årsaker

Psykiatrisk	Initialt episodisk, deretter mer kontinuerlig uten annen påvisbar årsak. Kan både forårsake og være assosiert med psykiatriske tilstander som angst, depresjon og bipolare tilstander.
Medikament induert	Kontinuerlige episoder med svimmelhet sannsynlig assosiert med medikamentbivirkning.
Kardiovaskulær/metabolsk	Akutte episoder som ikke er assosiert men noen utløsende faktorer.
Ortostatisk	Akutte episoder relatert til endring av posisjon fra liggende eller sittende til stående.

Utredning

Diagnosen stilles basert på sykehistorie, klinisk undersøkelse og eventuelle supplerende undersøkelser:

- Anamnese: Detaljert beskrivelse av symptomene, utløsende faktorer og tidligere sykdommer.

- **Klinisk undersøkelse:** Nevrologisk undersøkelse, inkludert testing av balanse, koordinasjon og øye-bevegelser. Undersøkelse av hjerte, blodårer og lunger.
- **Blodprøver:** For å utelukke anemi, elektrolyttforstyrrelser eller infeksjoner.
- **Hjerteundersøkelser:** EKG, langtids-EKG eller ekkokardiografi ved mistanke om hjerterytmeforstyrrelser eller hjertesvikt.
- **Bilddiagnostikk:** CT eller MR av hode og nakke ved mistanke om nevrologiske årsaker.

Behandlingen er helt avhengig av årsaken.

Medisiner kan brukes til å behandle indre øre-problemer, hjerterytmeforstyrrelser eller angst. Fysioterapi kan være nyttig for å forbedre balansen og koordinasjonen. I noen tilfeller kan kirurgi være nødvendig for å behandle indre øre-problemer eller hjerteproblemer.

Litteratur:

[Fancello V, 2023](#) (eldre personer)

[Post RE, 2010](#)

Tverrsnittslesjon, truende

[Læringsmål REV 195](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfallo/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

Definisjon. En truende tverrsnittslesjon oppstår når ryggmargen er i fare for å bli klemt eller skadet. Dette kan føre til alvorlige og permanente nevrologiske utfall, inkludert lammelser, tap av følelse og problemer med blære- og tarmfunksjon.

Årsaker.

Den vanligste årsaken til truende tverrsnittslesjon er [metastatisk kreftsykdom](#) (spredning av kreft) til ryggspylen. Dette forekommer hos cirka 5% av pasienter med metastatisk kreftsykdom, spesielt ved kreft i prostata, lunge og bryst. Andre årsaker inkluderer godartede svulster i ryggraden, traumatiske ryggskader med brudd i ryggvirvlene og inflammatoriske sykdommer som [ankyloserende spondylitt](#). Selv om det er

svært sjeldent, kan også [systemisk lupus \(SLE\)](#) føre til forandringer i ryggraden som kan komprimere ryggmargen.

Symptomer på en truende tverrsnittslesjon kan variere, men inkluderer ofte:

- Belteformede smerter i ryggen
- Nedsatt følsomhet i armer og/eller ben
- Ustø gange og kraftsvikt
- Inkontinens for urin og/eller avføring
- Nevrologiske utfall som pareser, sensibilitetsutfall, ataksi og blære- og sfinkterinsuffisiens
- Paralyse kan oppstå som et sent symptom

Undersøkelser omfatter:

- Anamnese: Kartlegging av tidligere sykdommer og symptomer.
- Klinisk nevrologisk undersøkelse: Vurdering av motorikk, sensibilitet, reflekser og blære-/tarmfunksjon.
- Blodprøver: For å utelukke infeksjoner eller andre medisinske tilstander, inkludert [ANA-test](#) for å vurdere mulig autoimmun sykdom.
- Bildediagnostikk:
 - MR: Den viktigste undersøkelsen for å visualisere ryggmargen og påvise kompresjon.
 - CT: Kan også brukes, men gir ikke like detaljert bilde som MR.
 - Konvensjonell røntgen: Kan være nyttig for å utelukke brudd i ryggvirvlene.

Behandlingen av en truende tverrsnittslesjon avhenger av den underliggende årsaken. Pasienten bør innlegges på sykehus umiddelbart for å unngå permanente skader.

- Kirurgi: Kan være nødvendig ved traume eller annen mekanisk kompresjon for å stabilisere brudd eller fjerne svulster.
- Medikamentell behandling:
 - Høye doser [kortikosteroider](#) kan brukes ved inflammatoriske tilstander.
 - Strålebehandling og/eller cellegiftbehandling er ofte aktuelt ved kreft ([Hofsli E, snl 2020](#)).
- Fysioterapi: Kan bidra til å forbedre muskelstyrke og bevegelighet etter at den akutte fasen er over.

Prognosen avhenger av årsaken til tverrsnittslesjonen, alvorlighetsgraden av kompresjonen og hvor raskt behandlingen iverksettes. Tidlig diagnose og behandling er avgjørende for å forhindre permanente nevrologiske skader.

Litteratur: [NHI](#), lest 15.03.2024

Tensjonshodepine

- Vennligst se hodepinesyndromer ovenfor i dette kapitlet.
-

Trigeminusnevralgi

- Vennligst se hodepinesyndromer ovenfor i dette kapitlet.

190.

NEVROMYELITIS OPTICA (NMO), INFLAMMATORISK OPTICUSNEVRITT, DEVICS SYKDOM (REV 023, REV 038)

Øyvind Palm

Kjennetegn på nevromyelitis optica

Smerter bak øynene og ved øyebevegelser, synstap.

Myelitt med redusert sensibilitet eller krafttap.

Blodprøve: NMO-antistoff (akvaporin-4 antigen)

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

ICD-10: [G36.0](#)

Definisjon

Nevromyelitis optica (NMO), inflammatorisk opticusnevritt, tidligere Devics syndrom, er en sjelden

nevrologisk sykdom som rammer [sentralnervesystemet](#), hovedsakelig nervus opticus i form av opticus-nevritt og lange segmenter i ryggmargen (myelitt). Tilstanden er oftest assosiert med aquaporin-4 vannkanal-antistoff (AQP4-IgG) og klassifiseres sammen med seronegative tilfeller som “neuromyelitis optica spectrum disorder” (NMOSDs) ([Wingerchuk DM, 2015](#); [Jarius S, 2023](#)).

Sykdommen kan den etterligne [vaskulitt-sykdommer](#) eller [systemisk lupus \(SLE\)](#) med manifestasjon fra [nervesystemet](#). Revmatologens oppgave er å skille nevromyelitis optica fra systemiske revmatiske sykdommer og overlate oppfølging til øyeleger og nevrologer eller samarbeide med disse.

Historie

Betegnelsen nevromyelitis optica (utledet fra neuro-myélite optique aiguë) ble først beskrevet av Eugène Devic og hans doktorstudent Fernand Gault i 1894 ([Jarius S, 2013](#)). Sykdommen ble derfor kalt Devics sykdom. Siden 2004 har en kjent til assosiasjonen med aquaporin-4 vann kanal antistoff (AQP4-IgG) som definitivt skiller den fra [multiple sklerose \(MS\)](#) ([Lennon VA, 2004](#)).

Forekomst

Nevromyelitis optica er en sjelden sykdom som oftest påvises blant unge voksne, men er sjelden før 18 års alder. Kvinner angripes hyppigst. [Insidens](#) er beregnet til 1/100.000 personer årlig. Opticus-nevritt (uten myelitt) er ca. fem ganger vanligere. Nevromyelitis optica kan ses samtidig med andre [autoimmune sykdommer](#) slik som [Behcets sykdom](#), Hashimotos autoimmune thyreoiditt, [Sjøgrens syndrom](#), [Crohns sykdom](#) og [immunologisk trombocytopenisk purpura](#) ([Chen H, 2016](#)).

Patogenese

Nevromyelitis optica er en autoimmun, demyeliniserende og inflammatorisk sykdom. Det er i studier påvist IgG1-antistoff-mediert autoimmunitet med antistoffet NMO-IgG og mot vannkanaler i CNS: Aquaporin-4 (AQP4-IgG) hos ca. 75%. Antistoffet er en av faktorene som skiller nevromyelitis optica fra multiple sklerose (MS).

Symptomer

[Opticus-nevritt](#) begynner oftest med smerter bak [øyene](#) ved øye-bevegelser. Deretter følger synstap med tåkesyn, diplopi, synsfelts-utfall og redusert fargesyn. Symptomene er vanligvis ensidig.

[Myelitt](#). Ryggmargs-manifestasjon (myelitt) medfører [nevrologiske symptomer](#), inklusiv redusert sensibilitet- og muskelkraft, oftest begge ben, spastisk paraparese, urin-inkontinens og inkontinens for avføring.



MR viser cervical nevromyelitis optica (NMO) hos en 28 år gammel kvinne med akutt myelitt. [Komolafe MA, Komolafe EO, Sunmonu TA, Olateju SO, Asaley CM, Adesina OA, Badmus SA – Journal of medical case reports \(2008\). CC BY-2.0 DEED](#)

Andre symptomer omfatter hodepine, kvalme, oppkast, feber og utmattelse. Noen plages også med nevropatisk kløe i huden ([Misery L, 2022](#)).

Undersøkelser

En grundig neurologisk undersøkelse, blodprøver, MR-undersøkelser av ryggmarg og hjerne og spinalvæskeprøve kan være nødvendig for å stille diagnosen.

Øyet: Klinisk ses afferent pupilledefekt: Ved belysning vekselvis på begge øyne utvider pupillen seg paradoksalt på syk side.

Ryggmarg: Klinisk påvises nedsatt sensibilitet under et visst tverrsnittsnivå eller pareser. Transvers myelitt over minst tre tverrsnittsnivå (lange segmenter: LETM: longitudinally extensive transverse myelitis lesions).

Spinalvæske-undersøkelse av differensialdiagnostiske grunner.

Blodprøver: Antistoff: aquaporin-4 (AQP4) påvises hos ca. 75%. Titer korreler med sykdommens alvorlighetsgrad.

Bildedagnostikk. MR-undersøkelse av cerebrum, orbita og ryggmarg med kontrastmiddel. **MR-undersøkelse av hjerne** er normal initialt, men 80% utvikler forandringer i forløpet. Disse har ikke periventrikulære hvit-substans defekter som ved [multipel sklerose](#). **MR-undersøkelse av ryggmarg:** Sentrale lesjoner over minst tre tverrsnittsnivå (Ikke korte flekk-vise defekter som ved MS).

Diagnose

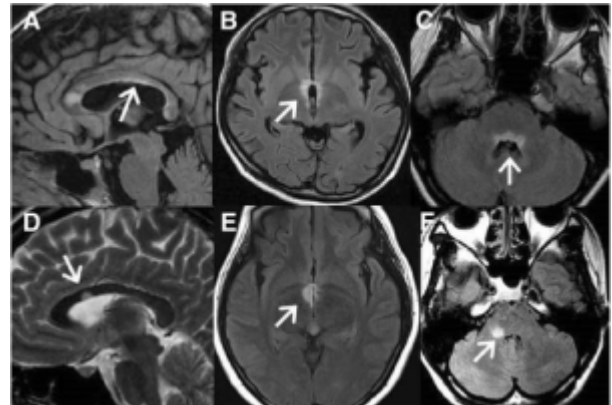
Diagnosen nevromyelitis optica er ofte vanskelig å stille, fordi symptomene kan ligne på andre neurologiske tilstander ([Jarius S, 2023](#)).

Man kan bruke diagnostiske kriterier ([Wingecuck DM, 2015](#)):

Diagnostiske kriterier for NMOSD med AQP4-IgG

1. Minst ett essensielt klinisk karakteristisk trekk (se nedenfor)
2. Positiv test for AQP4-IgG ved bruk av optimal metode (cell-basert analyse anbefales sterkt)
3. Eksklusjon av alternative diagnoser

Diagnostiske kriterier for NMOSD uten AQP4-IgG eller NMOSD med ukjent AQP4-IgG status



MR av hjernen ved nevromyelitis optica (NMO) hos en 18 år gammel jente. Kontinuerlige, symmetriske lesjoner (A-C). Ved multipel sklerose (MS) hos en 32 år gammel kvinne ses asymmetriske forandringer (D-F). [Liao ME, Chang KH, Lyu RK, Huang CC, Chang HS, Wu YR, Chen CM, Chu CC, Kuo HC, Ro LS - BMC neurology \(2014\). CC BY-4.0 DEED](#)

1. Minst to essensielle kliniske karakteristiske trekk (se nedenfor) som oppstår som følge av en eller flere kliniske episoder og som tilfredsstillende alle de følgende krav:
 - a. Minst ett essensielt klinisk karakteristisk trekk som må omfatte opticus nevritt, akutt myelitt over lange segmenter (LETM: longitudinally extensive transverse myelitis lesions) eller “area postrema” syndrom (intraktabel kvalme, oppkast eller hikke i 48 timer eller mer).
 - b. Disseminert i tid (to eller flere ulike essensielle kliniske karakteristika).
 - c. I tillegg typiske MR funn (hvis MR er tilgjengelig).
2. Negativ test for AQP4-IgG ved beste tilgjengelige test (når test er tilgjengelig).
3. Ekskludere alternative diagnoser.

Essensielle klinisk karakteristisk trekk

1. Opticus nevritt
 2. Akutt myelitt
 3. “Area postrema syndrom” (intraktabel kvalme, oppkast eller hikke over 48 timer eller mer).<
 4. Akutt hjernestamme syndrom (respirasjons- og sirkulasjonssentrene)
 5. Symptomatisk narkolepsi eller akutt diencefalitt syndrom (talamus, subthalamus, hypothalamus, epithalamus) med NMOSD-typiske diencefalitt-MR-lesjoner.
 6. Symptomatiske cerebrale symptomer med NMOSD-typiske hjernelesjoner.
- [Supplerende MR krav for NMOSD uten AQP4-IgG og NMOSD med ukjent AQP4-IgG status:](#)
 1. Akutt opticus neuritt: krever at cerebral MR viser: (a) Normale funn eller mere uspesifikke lesjoner i hvit substans ELLER (b) Opticus nerve: MR med T2-hyperintens lesjon eller T1-vektet gadoliniumkontrast-fyllende lesjon med utbredelse over 1/2 opticus nerve lengden eller omfatter chiasma opticum.
 2. Akutt myelitt: Krever assosierte intra-medullære MR-lesjoner med utbredelse over minst tre sammenhengende segmenter (LETM) ELLER minst kontinuerlige segmenter med fokal spinal nerve atrofi hos pasienter med anamnestic akutt myelitt.
 3. Area postrema syndrom: Krever assosiasjon med dorsale medulla/”area postrema lesjoner”.
 4. Akutt hjernestamme syndrom: krever assosiasjon med peri-ependymale hjernestamme lesjoner.

Differensialdiagnoser

- [Cerebro-vaskulær sykdom](#)
- [CNS-vaskulitt, PACNS](#)
- [Encefalopati, autoimmun](#)
- [Guillain-Barre syndrom](#)
- [Lupus \(SLE\)](#) med myelitt
- [Malignitet](#), infeksjoner i CNS
- [Metabolske forstyrrelser](#)
- [Multiple sklerose \(MS\)](#)

- Opticus-nevropatier, arvelige
- [PRES \(posteriort reversibelt encefalopati syndrom\)](#)
- [Sarkoidose](#) med opticus-nevritt og CNS-manifestasjon

Behandling

Rask behandling er avgjørende for godt resultat. [Metyl-prednisolon](#) iv i høye doser er først valg. Plasmaferese (2-5 behandlinger) kan også være effektive og brukes når metyl-prednisolon ikke har tilstrekkelig effekt. Enkelte kasuistikker på lymfocytferese foreligger. Profylakse mot tilbakefall benyttes [DMARDs](#) (mykofenolat eller azathioprin) eller [biologisk behandling](#) (rituksimab) ([Chan K-H, 2021](#)).

Prognose

Øyet. Forløpet varierer individuelt og avhengig av behandlingsrespons som oftest er god. Etter 1-2 uker kan synet bli bedre. Mer enn 90% har tilbakevendende episoder innen 2-3 år. Ubehandlet vil omtrent 50% miste synet på ett øye. Opticus nevritt er mindre komplett enn ved [Multiple Sklerose \(MS\)](#).

Spinal affeksjon kan være alvorlig med utvikling av symmetriske lammelser og sensorisk tap, inklusiv sfinkter dysfunksjon med inkontinens. Det er vanlig med utstrålende nerve-smerter. Hvis hjernestammen medulla oblongata er involvert, kan puste-problemer (respiratorisk svikt) inntreffe. MR-undersøkelse av hjernen kan i forløpet hos 10% vise MS-lignende forandringer. Ubehandlet vil ca. halvparten ikke kunne gå uten hjelpemidler på grunn av spinale manifestasjoner.

Overlevelsen etter 5 år uten behandling ca. 68%. Til forskjell fra MS, er det ikke en gradvis progresjon, men den følger av aktive episoder. Økende titer av AQP4 indikerer økt risk for tilbakefall.

Litteratur

- [Shumway AL, 2024](#)
- [Chan K-H, 2021](#)
- [Wilhelm H, 2015 \(opticus nevritt uten myelitt\)](#)
- [Chen H, 2016](#)
- [Wingecuck DM, 2015](#)

191.

NODULI, REVMATISKE KNUTER I HUD OG UNDERHUD, SUBKUTANE NODULI (REV 080)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 080](#). Ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

ICD-10: L95.8 (revmaknute)

Definisjon

Nodulus betyr egentlig knute, dvs. en samling av vev. Noduli ses ved flere revmatiske sykdommer, men også andre sykdommer. Subkutane noduli kan kjennes under huden og er mer eller mindre faste og uømme.

- Blant voksne er underliggende revmatisk sykdom oftest [revmatoid artritt](#) (revmatoide noduli/revmaknuter).
- Blant barn kan knutene være uten annen sykdom (benign nodulose) eller knyttet til andre sykdommer.

Revmaknuter varierer i størrelse fra små papler til større knuter på opptil 5 cm i diameter. De er typisk faste og ubevegelige, og sitter ofte på albuer, fingre, håndledd eller føtter. I sjeldnere tilfeller kan de også dukke opp på andre steder i kroppen, for eksempel i lungene eller under huden på hodet.

Noduli foreligger også ved noen andre tilstander enn [revmatoid artritt](#) (vennligst se nedenfor i dette kapitlet). Hvis det er tvil om diagnosen, vil en vevsprøve (biopsi) oftest være avklarende ([Veys EM, 1994](#)).



Revmaknuter på strekke-siden distalt for begge albueledd ved [revmatoid artritt](#). Indian Dermatol Online. Illustrasjon: [Jagadeesan S, Shenoy P, 2017. CC BY-NC-SA 3.0](#).

Kunnskap om noduli er essensielt for revmatologer, da de kan gi verdifull informasjon om sykdomsforløp, prognose og behandlingsrespons.

Symptomer

Revmaknuter er karakteristiske knuter under huden som kan oppstå ved ulike revmatiske sykdommer og andre tilstander. Symptomene og lokalisasjonen kan variere avhengig av den underliggende årsaken.

[Revmatoid artritt](#) Revmaknuter ved revmatoid artritt er vanligvis faste, velavgrensede knuter som kjennes under huden. De er ofte lokalisert på strekksiden av albuer, over fingerledd eller på innsiden av tomlene. Revmaknutene er vanligvis ikke smertefulle og utvikler seg gradvis over flere uker. Pasienter med revmatoid artritt kan også ha andre symptomer, som leddbetennelse, hudutslett, øyeproblemer eller påvirkning av andre organer. Pasientene med RA-noduli er revmafaktor (RF) eller anti-CCP positive.

[Artrose](#). Ved artrose kan det oppstå knuter over fingerleddene:

- **Heberdens knuter:** Over de ytterste fingerleddene (DIP-ledd)
- **Bouchards knuter:** Over de midtre fingerleddene (PIP-ledd)

[Urinsyregikt](#) kan føre til dannelse av urinsyretofi, som er harde knuter under huden forårsaket av avleiring av urinsyrekrystaller. Disse er oftest lokalisert på hender, føtter eller øret.

[Systemisk sklerose og dermatomyositt](#). Både systemisk sklerose og dermatomyositt kan gi kalkknuter, som er harde knuter under huden forårsaket av kalkavleiringer. Disse er ofte lokalisert på strekksiden av albuer eller på fingre.

[Revmatisk feber](#): Noduli ved revmatisk feber er et resultat av betennelse i bindevevet, og de er forbundet med en underliggende streptokokkinfeksjon. Selv om noduli er et karakteristisk funn ved revmatisk feber, er de relativt sjeldne i dag på grunn av forbedret behandling av streptokokkinfeksjoner.

[Sarkoidose](#) kan føre til dannelse av granulomatøse noduli (små knuter) i ulike organer, inkludert hud, lunger, lymfeknuter og øyne.

- **Andre.** Noduli og lignende tilstander er listet opp nedenfor i dette kapitlet.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) kartlegger symptomer på andre bakenforliggende sykdommer, spesielt [revmatoid artritt](#), men også [systemisk sklerose](#), [dermatomyositt](#), [sarkoidose](#) og [polyarteritis nodosa](#) bør ikke glemmes. Revmaknuter forventes ikke å være smertefulle, men kan være sjenerende.

[Ved klinisk undersøkelse](#) vurderes knutenes form, størrelse og om de er forskyvelige mot underlaget.

Lokaliseringen kan bidra å skille dem fra [lymfeknuter](#) og andre lignende tilstander. Ved generell undersøkelse vurderes ledd, hud og om andre organer er angrepet.

Blodprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever- nyre- og stoffskifte-funksjonsprøver, urinsyre, revmafaktorer (RF), anti-CCP, [ANA](#) og [ANCA](#).

Bildedagnostikk kan være ultralyd av eventuelle angrepne ledd og CT av lunger. Ved mistanke om vaskulitt (polyarteritis nodosa) er CT-angiografi aktuelt.

Biopsi viser ved revmatoid artritt typisk sentral celledød (fibrinoid nekrose), pallisade-formasjon av enkjernede celler og infiltrasjon av lymfocytter omkring blodårer ([Veys EM, 1993](#)).

Behandlingen er helt avhengig av bakenforliggende sykdom. Oftest vil effektive tiltak av denne også ha god virkning på noduli. Ved revmatoid artritt fokuseres på å redusere [inflammasjonen](#) i leddene. Behandlingsalternativene kan dermed inkludere anti-inflammatoriske medikamenter. I sjeldne tilfeller kan kirurgi være nødvendig for å fjerne store revmaknuter som forårsaker smerte eller ubehag.

Ulike typer noduli

- Angiolymfoid hyperplasi: [Eosinofili](#), dysproteinemi, [lymfadenopati](#)
- Benign nodulose: Yngre, ingen leddmanifestasjoner.
- Bouchard knuter er osteofytter ved fingrenes PIP-ledd og forekommer ved [artrose](#).
- Chilblain [lupus](#): Utvikler med tiden typiske DLE plakk.
- Dermatofibrom: 3-10mm, røde/rosa/gule/brune, ømme, kan klø, distale underekstremiteter, positivt Fitzpatricks tegn (ved rynking kommer det en inndragning over knuten).
- Erythema elevatum diutinum: Ømme, erytematøse, blå-fiolette eller brun-røde over benede prominenser, ledd-nært, histologi viser vaskulitt. Beskrevet ved [SLE](#), lymfom, myelodysplasi, [IBD](#), [RA](#) og [relapsing polychondritt](#).
- [Febris rheumatica / revmatisk feber](#): Migrerende artritt, hjerte, nyre, eksantem.
- [Fibroblastisk revmatisme](#): Ofte sklerodaktyli, ledd-deformiteter.
- Granuloma annulare: Utslettet utvikler annular form, granulomatøs betennelse, solitære eller multiple, legger, hender, panne, hodebunn, nates, < 4 cm, ikke smertefulle, normal overliggende hud.
- Heberdenske knuter er osteofytter assosiert med [artrose](#) i fingrenes DIP-ledd.
- [Knuckle pads \(Garrods pads\)](#): Benigne fibromer over små-ledd på hender og føtter. Kan forårsakes av friksjon eller trykk. Assosiert med: Bulimi, [Peyronies sykdom](#), [Dupuytren's kontraktur](#), [Ledderhoses syndrom \(plantar fibromatose\)](#), Bart Pumphrey syndrom. Knuckle pads, Porselensnegler, Leukonychia og døvhet.
- [Multisentrisk retikulohistiocytose](#): Rødlig-brune, destruktiv artritt (spesielt DIP), typisk histologi, assosiert med cancer
- [Pannikulitt](#), Weber Christians sykdom: Ulcererende hudlesjoner

- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#): Ingen ekte kutan nodulose, men skyldes aneurismer
- [Retikulohistiocytose](#)
- [Revmatisk feber](#)
- [Revmatoid artritt](#): Trykkutsatte steder, polyartritt, seropositive. RA-noduli i CNS er også beskrevet ([Takahashi M, 2014](#)). I revmatoide knuter/noduli kan vaskulitt i små kar påvises initialt, senere kronisk granulomatøs inflammasjon. Histologisk er dermis eller subcutis involvert i periartikulære områder. Utvikling av knutene kan akselereres av metotreksat-behandling. Knutene størrelse varierer fra noen millimeter til få cm. En finner kollagen-nekrofibrose i dermis og hypodermis. Bildet er som ved granuloma annulare. Palisadeformede histiocytt, i blant ses lymfocytter, neutrofile, kjempeceller og mastceller.
- [Sarkoidose](#): Oftest utvikles andre organmanifestasjoner i tillegg, dype noduli
- [Sweet Syndrom](#) (ofte cancerassosiert)
- [Systemisk lupus](#) (lupus-pannikulitt)
- [Urinsyregikt. Arthritis urica](#) (tophi)
- Diverse: Nodulær [amyloidose](#). Xanthom. Ganglion. Epidermale cyster. Nodulært malignt melanom. [infeksjoner](#) (tbc m.m.). Multiple, evt. [SLE](#), [HIV](#) eller [leukemi](#).



Multisentrisk retikulohistiocytose på albuer (a) og på og omkring øret (b). 55 år gammel kvinne med sterke, generaliserte leddsmerter. Biopsi-verifisert diagnose: Multinukleære kjempeceller og histiocytt med eosinofilt cytoplasma. Illustrasjon albuer og øre: [Shah SP, Shah AM, Prajapati SM, Bilimoria FE – Indian dermatology online journal \(2011\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Litteratur

[Diaz MJ, 2023](#) (revmaknuter)

192.

NYRER, NYRESVIKT, NYRESYKDOM OG REVMATISK SYKDOM, NEFRITT, NEFROPATI (REV 132, REV 133, REV 137, REV 138, REV 139, REV 142, REV 143, REV 144, REV 149)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Dette kapitlet omhandler [Læringsmål REV 132](#). [REV 133](#). [REV 134](#). [REV 135](#). [REV 136](#). [REV 137](#). [REV 138](#). [REV 139](#). [REV 140](#). [REV 141](#). [REV 142](#). [REV 143](#). [REV 144](#). [REV 145](#). [REV 146](#). [REV 147](#). [REV 149](#).

Nyresykdommer

ICD-10: [N17.9](#) akutt nyresvikt (uspesifisert), [N18.9](#) Kronisk nyresykdom (uspesifisert)

Revmatologi og nefrologi er to medisinske fagfelt som ofte overlapper hverandre. Kunnskap om nyresykdommer er essensielt for leger som spesialiserer seg på revmatologi. Denne kunnskapen er nødvendig for å gi effektiv pasientbehandling, håndtere komplekse pasientforløp, forebygge nyreskade og stille tidlig diagnose:

1. Sammenheng mellom revmatiske sykdommer og nyresykdom:

- Visse revmatiske sykdommer, som [lupus nefritt](#) og [ANCA-assosierte vaskulitter](#), kan direkte angripe nyrene og forårsake alvorlig nyresykdom.
- Andre revmatiske sykdommer, som [revmatoid artritt](#) og [psoriasisartritt](#), kan øke risikoen for å utvikle nyresykdom sekundært gjennom mekanismer som høyt blodtrykk, [diabetes](#) og proteinuri.

2. Bivirkninger av revmatologiske medikamenter:

- Mange legemidler som brukes til å behandle revmatiske sykdommer, kan ha potensielle bivirkninger på nyrene.
- Det er derfor viktig for revmatologer å være klar over disse risikoene og kunne overvåke pasientene

for tegn på nyreskade.

3. Komorbiditet og komplekse pasientforløp:

- Det er vanlig at pasienter med revmatiske sykdommer også har nyresykdom eller andre komorbiditeter.
- Revmatologer må kunne håndtere disse komplekse pasientforløpene på en effektiv måte, og dette krever en god forståelse av både revmatologi og nefrologi.

4. Forebygging og tidlig diagnose:

- Ved å ha kunnskap om nyresykdommer kan revmatologer bidra til å forebygge nyreskade hos sine pasienter og stille tidlig diagnose dersom nyresykdom oppstår.
- Dette kan forbedre pasientenes livskvalitet og prognose.

Definisjon

Nyrene er avgjørende for å filtrere avfallsprodukter og overflødig væske fra blodet, produsere urin, regulere blodtrykket, væske- og elektrolytt-balansen i kroppen, og produksjon av erythropoietin, 1,25 vitamin D og renin. For filtrasjon og sekresjon er nyrenes glomeruli ansvarlige. Blant revmatiske sykdommer som angriper nyrer relativt ofte er: [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [systemisk sklerose](#) og [ANCA-vaskulitt](#), men også ved [artritt](#)-sykdom som [reumatoid artritt \(RA\)](#) og [urinsyregikt](#) (vennligst les mer om nyresykdom ved de enkelte diagnosene nederst i dett kapitlet).

Man kan overordnet skille tre typer av nyresykdommer:

- **Akutt nyreskade:** En plutselig nedgang i nyrenes funksjon som kan oppstå på grunn av dehydrering, infeksjoner, medisiner eller andre faktorer.
- **Kronisk nyresykdom:** En gradvis nedgang i nyrenes funksjon over tid. Kronisk nyresykdom kan være forårsaket av diabetes, høyt blodtrykk, glomerulonefritt, polycystisk nyresykdom og andre tilstander.
- **Nefrotisk syndrom:** En tilstand der nyrene lekker proteiner i urinen. Dette kan føre til hevelse i bena og anklene, lavt albuminnivå i blodet og høyt kolesterolnivå.

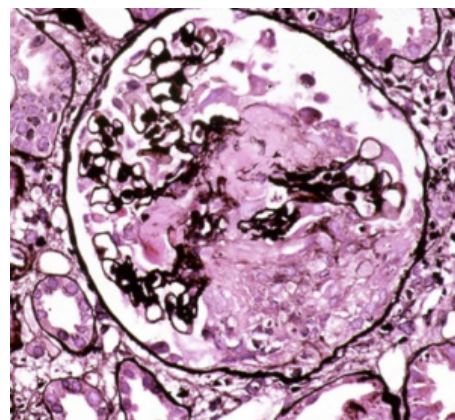
Mange av de inflammatoriske revmatiske sykdommene kan medfører slike nyre-manifestasjoner. Iblant er disse milde og uten avgjørende prognostisk betydning, mens ved andre er nyre-manifestasjoner avgjørende for valg av behandling og prognosen.

Symptomer på nyresykdommer

Nyresykdom oppdages ofte sent i forløpet, fordi symptomene initialt er lite fremtredende. Senere i forløpet kan en lettere gjenkjenne: Ødem i bena, anklene og føttene, hyppig vannlating, spesielt om natten, skummende urin, utmattelse, dårlig matlyst, kvalme og oppkast, muskelkramper.

Symptomer på manifest nyresvikt; Ødem skyldes forstyrrelser i væske-, salt- og syre-basebalansen med unormal væske-opphopning. Vanligvis er utskillelsen av protein i urinen høy og albumin/protein i serum derfor lavt.

- [Anemi](#) utvikles fordi utskillelsen av erythropoietin (EPO) faller.
- Hevelse rundt øyne (ødem)
- [Hjerte-karsykdommer](#) (ved langvarig kronisk nyresvikt)
- Hovne ben (ødem)
- [Hud-kløe](#)
- [Kvalme, dårlig appetitt og brekninger](#)
- [Osteoporose](#) pga. forstyrrelser i omsetningen av vitamin D.
- [Tretthet/fatigue](#)



Glomerulum med sentral nekrose og halvmåne-dannelse ved ANCA-vaskulitt. Illustrasjon: [Greenhall GH, Salama AD – Clinical kidney journal \(2015\). CC BY-NC 4.0](#)

Undersøkelser

Nyresykdommer diagnostiseres vanligvis ved blodprøver og urinprøver.

[Anamnese](#) for bakenforliggende årsak og aktuelle symptomer (se ovenfor).

[Klinisk](#) evalueres tegn til systemisk sykdom ([systemisk lupus](#), [vaskulitt](#), infeksjon) eller svikt i andre organer som [hjerte](#), [lunger](#), [lever](#). Også [hud](#), [øyne](#), [hørsel](#) og [nervesystemet](#) inspiseres. Blodtrykk og perifer puls, samt [abdominale stenose](#) (nyrearterier) undersøkes.

[Blodprøver](#) omfatter blodprøver med Hb, kreatinin, eGFR, albumin, elektrolytter. Ved glomerulonefritt er [ANA](#), [aDNA](#), [anti-basalmembran antistoff](#) og [ANCA](#) også aktuelt. Å måle nyrefunksjonen direkte er tidkrevende og vanskelig, så vanligvis estimeres GFR ut fra serum-kreatinin. For å gjøre tolkningen av kreatinin-verdier lettere er det laget ulike formler der en estimerer GFR (eGFR) for ulike kreatinin-verdier hos pasienter med ulik alder og kjønn. For unge, friske personer er normalt GFR i området 120-130 ml/min. Lave verdier av eGFR øker risikoen for raskere fall i nyrefunksjon, og kan også påvirkes av interkurrente ikke-renale tilstander. Derfor bør eGFR <60 ml/min/1.73 m² kontrolleres innen 3 måneder.

[Urinprøver](#): Hematuri, proteinuri, protein/kreatinin ratio. Kornede sylindrer ved [urinmikroskopi](#). Proteinuri kan måles direkte, men kvantitering krever urinsamling over 24 timer. En enklere metode er å måle albumin eller totalprotein i en tilfeldig urinprøve og så vurdere protein-kreatinin ratio. Grovt sett er døgnutskillelsen i milligram 10 ganger ratioen. Proteinuri foreligger ved ratio > 30. ACE-hemmere og A-II blokkere (angiotensin-blokkere) brukes for å redusere proteinutskillelsen og har da protektiv effekt på glomeruli ([Praga M, 2002](#)).

[Bilddiagnostikk](#) gjøres med ultralyd-skanning og røntgen/CT undersøkelser uten kontrastmiddel.

Biopsi fra nyre er ofte et avgjørende diagnostisk verktøy som gir grunnlag for valg av spesifikk behandling og kan gi indikasjoner på prognosen.

-**Vevsprøvene fordeles på minst to glass:** 1) glass med formalin for lysmikroskopi og immunfluorescens. 2) I tillegg legges vev på 2% glutaraldehyd for elektronmikroskopi.

-**Fibrinoid** er et ekstracellulært inflammatorisk eksudat (fibrin, serumproteiner, immunaggregater og ekstracellulære matriksproteiner som for eksempel fibronectin).

-**Nekrose** er neutrofile infiltrater med karyorrhexis (fragmenter av cellekjerener), fibrin eksudater og diskontinuiteter i basalmembranen.

-**Hematoksylin-legemer** er dannet av degenerert materiale fra cellekjernen. Sees hos bare 25 %, men er diagnostisk for **SLE**.

-**Risiko for større blødninger** relatert til nyrebiopsi er funnet å være 2,2% og behov for blodtransfusjon i den sammenheng 1,8% ([Lees JS, 2017](#)).

-**Kontraindikasjon** for biopsi kan foreligge ved hypertoni med systolisk blodtrykk > 160 mmHg.

Klassifisering av nefritt (International society of nephrology (2003))

<u>Histologisk klassifikasjon</u>	<u>Histologiske funn</u>	<u>Kliniske kjennetegn</u>
Klasse I	Minimal mesangial LN. Det sees normale glomeruli ved lysmikroskopi med mesangiale (mesangial-cellene er karenes støtteceller) depoter ved Immunfluorescens	Minimale, ikke indikasjon for biopsi
Klasse II	Mesangial proliferative LN. Mesangial hyper-cellularitet.	Hematuri, lavgradig proteinuri; nyresvikt, nefrotisk syndrom er uventet
Klasse III	Fokal LN. Rammer <50% av glomeruli. Celleproliferasjon, lymfocytinfiltrater, halvmåner.	Hematuri, proteinuri, nyresvikt. Nefrotisk syndrom er ikke uvanlig.
Klasse IV	Diffus LN. Rammer >50% av glomeruli.	Hematuri, proteinuri, nyresvikt. Nefrotisk syndrom er ikke uvanlig.
Klasse V	Membranøs LN. Gir ofte nefrotisk syndrom. Hematuri sjelden. Evt. hypertensjon. Behandles ofte med ciclosporin A. Man ser ofte kombinasjon av klasse V og III, samt klasse V og IV.	Proteinuri, ofte nefrotisk syndrom; Hematuri forekommer. Nyresvikt er uvanlig.
Klasse VI	Avansert sklerotisk LN. 90% eller flere av glomeruli er skleroserte.	Nyresvikt. Proteinuri og hematuri er vanligvis tilstede.

[Weening JJ. J Am Soc Nephrol 2004.](#) [Almaani S, Meara A, 2017](#)

Behandling av nyresykdommer

Behandling avhenger av typen og alvorlighetsgraden av nyresykdommen. Behandlingsalternativene kan inkludere:

- Et sunt kosthold med lite salt og proteiner kan bidra til å beskytte nyrene.
- Medikamenter som kontrollerer blodtrykket, blodsukkeret, kolesterolnivået og andre risikofaktorer for nyresykdom.
- Dialyse er en kunstig måte å fjerne avfallsprodukter og overflødig væske fra blodet når nyrene ikke fungerer som de skal.
- En nyretransplantasjon er en kirurgisk prosedyre der en frisk nyre transplanteres fra en donor til en person med nyresvikt.

Potensielt reversible årsaker til akutt nyresykdom som infeksjoner, medikamenter, hypotensjon, hypotensjon korrigeres så langt som mulig. Glomerulonefritt kan trenge immunsuppressive medikamenter, mens ved akutt interstitiell nefritt kan [kortikosteroider](#) hjelpe noen. Postrenal obstruksjon kan trenge kirurgisk behandling, slik som ved prostatahypertrofi eller tumor, mens uretersten kan knuses.

Ved kronisk nyresykdom er det viktig å være forsiktig med bruk av intravenøs kontrastmiddel og nefrotoksiske medikamenter som [NSAIDs](#) og aminoglykosid-antibiotika. Restriksjon i natriuminntak og tiltak mot høyt serumkalium kan være nødvendig. Også substitusjon av hormonene erythropoietin, 1,25 vitamin D kan være nødvendig. Ved langt kommet kronisk nyresvikt bør en også være oppmerksom på at metabolsk acidose er vanlig. Denne kan resultere i [osteopeni eller osteoporose](#), økt proteinkatabolisme og sekundær [hyperparathyroidisme](#). Tilskudd av bikarbonat kan da være nødvendig. Også risikoen for [kardiovaskulær sykdom](#) øker ved kronisk nyresvikt, slik at andre risikofaktorer bør minimaliseres.

Revmatologiske pasienter med akutt nyresvikt vurderes i samarbeid med nefrolog. Også ved kronisk nyresvikt bør nefrolog konsulteres, i hvert fall dersom GRF er $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Litteratur: [Goyal A, 2021](#) (akutt nyresvikt). [Vaidya SR, 2021](#) (kronisk nyresykdom).

Indikasjoner for henvisning til nefrolog

[Læringsmål REV 137](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne vurdere hvilke pasienter som skal henvises til videre oppfølging av spesialist i nyresykdommer samt hastegrad av oppfølging

Beslutningen om å henvise en pasient til en spesialist i nyresykdommer bør tas av en lege basert på den individuelle pasientens behov. Pasientgrupper med nyresykdom som bør henvises til spesialist i nyresykdommer:

1. Akutt nyreskade

- Alle pasienter med akutt nyreskade, uavhengig av årsak eller alvorlighetsgrad.
- Pasienter med raskt progredierende nyresvikt.
- Pasienter med andre komplikasjoner, som sepsis, hjertesvikt eller lungesvikt.

2. Kronisk nyresykdom:

- Pasienter med kronisk nyresykdom i stadium 3 (vennligst se gradering i avsnittet om kronisk nyresykdom nedenfor) eller mer avansert.
- Pasienter med raskt progredierende nyrefunksjonsnedsettelse.
- Pasienter med komplikasjoner, som anemi, elektrolyttforstyrrelser, kardiovaskulær sykdom eller uremi.

- Pasienter som planlegger graviditet.

3. Andre tilstander som kan påvirke nyrene:

- Pasienter med diabetes og nefropati.
- Pasienter med høyt blodtrykk og nefropati.
- Pasienter med glomerulonefritt.
- Pasienter med interstitiell nefritt.
- Pasienter med polycystisk nyresykdom.
- Pasienter med nyrestein.
- Pasienter med medfødt nyresykdom.
- Pasienter som bruker nefrotoksiske medisiner.

4. Pasienter med uavklart diagnose:

- Pasienter med uforklarlig proteinuri eller hematuri.
- Pasienter med uforklarlig nedsatt nyrefunksjon.
- Pasienter med elektrolyttforstyrrelser som kan være forårsaket av nyresykdom.

5. Pasienter som trenger dialyse eller nyretransplantasjon:

- Alle pasienter som trenger dialyse.
- Alle pasienter som vurderes for nyretransplantasjon.

Nyresvikt

[Læringsmål REV 138](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og klassifisere akutt nyreskade, samt påvise og reversere pre- og postrenale årsaker. Ha kunnskap om medikamentelle, infeksjose og toksiske årsaker til akutt nyreskade.

[Læringsmål REV 139](#). Revmatologen skal ha kunnskap om akutt og kronisk nyresykdom og under supervisjon kunne behandle dette.

[Læringsmål REV 144](#). Revmatologen skal selvstendig kunne påvise og reversere pre- og postrenale årsaker til akutt nyreskade og eliminere andre bakenforliggende årsaker, herunder medikamenter, infeksjoner og toksiner.

ICD-10: [N19](#)

-Akutt nyresvikt

Akutt nyresvikt er en brå reduksjon av nyrenes funksjon til å filtrere avfallsstoffer fra blodet. Dette kan oppstå i løpet av timer eller dager, og kan være livstruende dersom det ikke behandles. Opphopning av avfallsstoffer, inkludert medikamenter og væske, kan føre til elektrolyttforstyrrelser og uremi. Heldigvis kan akutt nyresvikt være reversibel med riktig behandling.

[Nyrefunksjonen](#) kan måles ved glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Definisjon en av akutt nyresvikt er ikke entydig, men det er foreslått følgende tre alternativer: økende serum-kreatinin på 26.5 mikromol/L eller mer eller økning 1,5 ganger utgangsverdien i løpet av 7 dager eller urinvolument mindre enn 0,5mL/kg/time over minst 6 timer.

[Tilstander som kan forårsake akutt nyresvikt](#) omfatter:

Dehydrering, blodtap, sjokk, hjertesvikt, infeksjoner, glomerulonefritt, interstitiell nefritt, akutt tubulær nekrose, nyrestein, prostatahyperplasi og svulster.

Patofysiologisk kan en dele nyresvikt inn i pre-renal, (intra)-renal og post-renal svikt. Renal krise er omtalt i [kapitlet om systemisk sklerose](#).

Klassifisering. Akutt nyresvikt kan klassifiseres i tre hovedgrupper basert på hvor problemet oppstår:

1. **Prerenal nyresvikt:** Skyldes redusert blodtilførsel til nyrene. Hypoperfusjon kan forårsakes av hypovolemi, hypotensjon, arteriestenoser som ved [Takayasu arteritt](#) og [aterosklerose](#) eller disseksjoner ved [fibromuskulær dysplasi](#), [segmental arteriell mediolyse](#) og [aneurismer](#). Enkelte medikamenter, som [NSAIDs](#), kalsineurin hemmere og jodholdige kontrastmidler, kan også bidra til prerenal nyresvikt.
2. **Intrarenal nyresvikt:** Skyldes sykdom eller skade i selve nyrene, enten i glomeruli (filtreringssystemet) eller tubuli (kanalsystemet). Dette kan omfatter akutt interstitiell nefritt for eksempel ved [autoimmune sykdommer \(SLE\)](#), glomerulonefritt ved SLE, [Goodpastures sykdom](#), [Henoch-Schönlein purpura](#), [kryoglobulinemi](#) og post-infeksiøs glomerulonefritt, akutt tubulær nekrose/renal iskemi ses ved [rabdomyolyse](#) eller aminoglykosider og intratubulær obstruksjon (ved myelomatose, tumorlysesyndrom eller toksiner).

3. **Postrenal nyresvikt:** Skyldes ureterobstruksjon, vanligvis på grunn av nyrestein, svulster eller forstørret prostata. Innen revmatologi kan [retroperitoneal fibrose](#), som i noen tilfeller er assosiert med [IgG4 relatert sykdom](#), også føre til postrenal nyresvikt.

Symptomer og diagnostikk

Symptomene på akutt nyresvikt kan variere, men inkluderer ofte redusert urinproduksjon, hevelser, elektrolyttforstyrrelser og forhøyet kreatininnivå i blodet.

Undersøkelser: Diagnostikk gjøres ved anamnese, klinisk undersøkelse, blodprøver om omfatter nyrefunksjonsprøver, urinprøve og bildediagnostikk med ultralyd.

Behandling av akutt nyresvikt

Behandlingen avhenger av årsaken og alvorlighetsgraden. Målet er å gjenopprette normal nyrefunksjon og forebygge komplikasjoner. Behandlingen kan inkludere:

- Væsker og elektrolytter: Intravenøs væske og elektrolytter for å korrigere væskebalansen og elektrolyttforstyrrelsene.
- Behandling av underliggende årsak:
 - Seponering av medikamenter som kan forårsake AKI
 - Fjerning av toksiner
 - Behandling av infeksjoner, høyt blodtrykk, hjertesvikt eller andre underliggende tilstander
 - Kirurgi for å fjerne nyrestein, svulster eller behandle prostataforstørrelse
- Dialyse: Kan være nødvendig i alvorlige tilfeller for å erstatte nyrenes funksjon midlertidig.

Forebygging av akutt nyresvikt: Det er viktig å drikke nok væske, spesielt i varmt vær eller ved kraftig aktivitet. Høyt blodtrykk korrigeres. Diabetes følges tett opp. Medikamenter som kan skade nyrene unngås. Det er viktig å behandle infeksjoner raskt .

Litteratur:

- [Mercado MG, 2019](#)
- [Goyal A, 2023](#)
- [Turgut F, 2023](#)

–Akutt tubulointerstitiell nefritt, akutt glomerulonefritt

[Læringsmål REV 132](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om nyremedisinske symptom-bilder, og beherske initial utredning ved akutt tubulointerstitiell og glomerulær nyresykdom.

[Læringsmål REV 133](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og under super-visjon håndtere pasienter med nefrotisk og nefrittisk presentasjon og rask progredierende glomerulonefritt.

Akutt tubulointerstitiell nefritt og akutt glomerulonefritt er to typer akutt nyresykdom som kan forårsake plutselig reduksjon i nyrefunksjonen.

—Akutt tubulointerstitiell nefritt

Sykdomsårsaker. Tilstanden kan være forårsaket av infeksjoner, allergiske reaksjoner, medisiner, toksiner og autoimmune sykdommer.

Symptomer omfatter: [feber](#), utslett, muskelsmerter, leddsmerter, kvalme, oppkast og diaré.

Undersøkelser. Blodprøver kan vise nedsatt nyrefunksjon, elektrolyttforstyrrelser og anemi. Urinprøve kan påvise proteiner, erytrocytter og leukocyter. Ultralyd av nyrene kan vise ødematøse nyrer.

Behandling avhenger av den underliggende årsaken og kan inkludere antibiotika ved infeksjoner, medikamenter mot allergiske reaksjoner eller autoimmune sykdommer.

—Akutt glomerulonefritt

Sykdomsårsaker: Streptokokkinfeksjoner, autoimmune sykdommer, virusinfeksjoner og genetiske faktorer.

Symptomer på akutt glomerulonefritt kan være: Ødem i ben, ankler og føtter, skummende urin, blod i urinen (hematuri), hypertoni, utmattelse, kvalme og oppkast.

Undersøkelser: Blodprøver kan vise nedsatt nyrefunksjon, elektrolyttforstyrrelser og anemi. Urinprøver kan vise proteiner, erytrocytter og leukocyter. Ultralyd av nyrene kan vise ødem i nyrene. En nyrebiopsi kan være nødvendig for å diagnostisere tilstanden.

Behandlingen avhenger av årsaken og kan inkludere: Medikamenter mot infeksjoner, autoimmune sykdommer eller hypertoni. I noen tilfeller kan dialyse eller nyretransplantasjon være nødvendig.

IgA nefropati er den vanligste form for primær glomerulonefritt og ofte årsak til nyresvikt hos unge voksne. Menn rammes oftere enn kvinner. Undersøkelsesfunn varierer mellom tilfeldig påvist hematuri, makroskopisk hematuri etter en luftveisinfeksjon til hypertensjon, proteinuri og nyresvikt. Vedvarende mikroskopisk hematuri tilsier derfor henvisning til nefrolog som tar stilling til indikasjon for nyrebiopsi som er sentral i diagnostikken. Tradisjonelt har en vært tilbakeholden med bruk av immunsuppressive medikamenter ved IgA-nefropati, men det er individuelle forskjeller og nye behandlingsformer er under utprøving som nefrologen tar stilling til ([Haaskjold YL, 2022](#)).

-Nefrotisk syndrom

ICD-10; [N04](#)

Definisjon på nefrotisk syndrom: Tilstanden kjennetegnes ved stort proteinutskillelse med mer enn 3 g/dag i urinen, noe som fører til ødemer og lavt albumin i blodet.

-Manifest glomerulær nyresykdom:

- Protein/Kreatinin) ratio mer enn 300.

-Terminal nyresvikt / End Stage Renal Disease (ERD):

- GFR <15 eller behov for dialyse i minsts 30 dager.

-Renal tubulær acidose

Renal tubulær acidose er en sjelden tilstand der nyrene ikke klarer å skille ut syre effektivt, noe som fører til opphopning av syre i blodet (metabolsk acidose). Renal tubulær acidose kan forekomme ved [Sjøgrens syndrom](#) og, i sjeldne tilfeller, ved [SLE](#). De fleste har type 1 (hypokalemisk), mens noen få har type 4 (hyperkalemi). Diagnostisk kan en bruke furosemid- eller ammonium test. pH i urin vil være > 5,5 i flere målinger, og samtidig kan det sees metabolsk acidose (serum bikarbonat < 21mmol/l og urin citrat/kreatinin ratio < 0,1).

-Kronisk nyresvikt

[Læringsmål REV 134](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere og klassifisere grad av kronisk nyresykdom.

[Læringsmål REV 135](#). Revmatologen skal kjenne prinsippene for hvordan begrense videre progresjon av kronisk nyresykdom. Ha kunnskap om komplikasjoner av kronisk nyresykdom, herunder kardiovaskulær sykkelighet.

Definisjon. Kronisk nyresykdom er en tilstand der nyrenes funksjon gradvis reduseres over tid. Dette kan skyldes en rekke underliggende årsaker, inkludert: diabetes, høyt blodtrykk, glomerulonefritt, polycystisk nyresykdom og andre tilstander. kan føre til en rekke komplikasjoner, inkludert hjerte- og karsykdom, anemi, elektrolyttforstyrrelser og uremi.

Kronisk nyresvikt defineres som en estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) under 60 ml/min/1,73 m² som har vart i minst tre måneder, uavhengig av årsak.

De vanligste årsakene til kronisk nyresvikt er: [Diabetes](#) mellitus type 2, diabetes mellitus type 1 og hypertensjon (nefrosklerose). Andre, mindre vanlige årsaker inkluderer glomerulonefritt, [vaskulitt](#) og tubulointerstisiell nefritt.

Komplikasjoner. Kronisk nyresvikt oppdages ofte sent i forløpet, uten forutgående mistanke om nyresykdom, eller i forbindelse med helseundersøkelse, der forhøyet blodtrykk eller protein i urinen gir mistanke om nyresykdom.

- **Kardiovaskulær sykdom:** Økt risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og andre kardiovaskulære hendelser.
- **Anemi:** Nedsatt produksjon av erytropoietin i nyrene kan føre til anemi.
- **Elektrolyttforstyrrelser:** Nyrene spiller en viktig rolle i reguleringen av elektrolytter i kroppen, og CKD kan føre til ubalanse i nivåene av natrium, kalium, kalsium og fosfat.
- **Uremi:** Opphopning av avfallsstoffer i blodet, som kan gi en rekke symptomer og være livstruende.

Gradering av nyreskade: Nyreskade graderes basert på eGFR og tilstedeværelse av andre tegn på nyreskade, som proteinuri (protein i urinen).

<u>Stadium</u>	<u>Gradering</u>	<u>Glomerulær filtrasjonsrate (ml/min/1,73 m²)</u>
1	Nyreskade	>90 + skade
2	Lett redusert nyrefunksjon	60-90 + skade
3	Moderat nedsatt nyrefunksjon	30-60 ± skade
4	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15-30 ± skade
5	Terminal nyresvikt (ERD)	<15 ± skade Behov for dialyse / transplantasjon

Behandling og forebygging.

Kronisk nyresvikt er en progressiv sykdom som kan føre til behov for dialyse eller nyretransplantasjon. Behandlingen fokuserer på å bremse sykdomsprogresjonen, håndtere komplikasjoner og forbedre livskvaliteten.

- Medikamentell behandling: Medikamenter mot høyt blodtrykk, diabetes, anemi og andre komplikasjoner.
- Kosthold: Et sunt kosthold med redusert inntak av salt og protein kan bidra til å beskytte nyrene.
- Dialyse eller transplantasjon: Ved terminal nyresvikt kan dialyse eller nyretransplantasjon være nødvendig for å opprettholde livet.

Forebygging av kronisk nyresykdom:

- God blodtrykkskontroll
- God blodsukkerkontroll ved diabetes
- Unngå medikamenter som kan skade nyrene
- Rask behandling av infeksjoner
- Sunt kosthold og regelmessig fysisk aktivitet

Samarbeid med nefrolog

Revmatologer samarbeider ofte med nefrologer (nyrespesialister) for å sikre optimal utredning og behandling av pasienter med kronisk nyresykdom.

-Akutt forverring av kronisk nyresykdom

[Læringsmål REV 139](#). Revmatologen skal ha kunnskap om akutt på kronisk nyresykdom og under supervisjon kunne behandle dette.

[Læringsmål REV 145](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling ved akutt forverring av kronisk nyresykdom.

-Definisjon. Akutt forverring av kronisk nyresykdom er en plutselig nedgang i nyrefunksjonen hos en person som allerede har kronisk nyresykdom. Denne tilstanden kan være livstruende og krever rask diagnose og behandling.

-Årsaker: Dehydrering er den vanligste årsaken til akutt forverring av kronisk nyresvikt. Andre årsaker omfatter: infeksjoner, som urinveisinfeksjoner eller lungebetennelse, noen medisiner, som [NSAIDs](#) og ACE-hemmere og hjertesvikt. Trombose i nyrene kan blokkere blodtilførselen og føre til akutt nyresvikt.

-Symptomer omfatter utmattelse (fatigue), kvalme og oppkast, ødemer, nedsatt urinproduksjon, konsentrasjonsvansker, forvirring, muskelkramper og koma (i alvorlige tilfeller).

-Undersøkelser. Anamnese på forutgående sykdom, medikasjon og dehydrering. Klinisk undersøkelse med generell status, inkludert blodtrykk og vurdering av ødemer. Blodprøver med kreatinin og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) for å vurdere nyrefunksjonen, samt kontroll av elektrolytter. Urinprøver
Undersøkelse for proteiner eller blod i urinen. Ultralyd kan brukes til å undersøke nyrene og se etter tegn til blokkeringer eller andre patologiske funn.

Behandling av akutt forverring av kronisk nyresvikt avhenger av årsaken og alvorlighetsgraden. Behandlingsalternativene kan inkludere: Intravenøs væske og elektrolytter kan brukes til å rehydrere pasienten og korrigere elektrolyttforstyrrelser. Medikamenter brukes til å behandle eventuelle infeksjoner, hypertoni og andre underliggende årsaker. Medikamenter som kan forverre nyrefunksjonen bør seponeres eller justeres. Dialyse kan være nødvendig for å midlertidig erstatte nyrefunksjonen ved alvorlig nyresvikt. Nyretransplantasjon: Kan være en langsiktig løsning for pasienter med irreversibel nyresvikt.

Profylakse. Det er mulig å forebygge akutt forverring av kronisk nyresvikt. Noen viktige forebyggende tiltak inkluderer: Kontroll av blodtrykket som bør holdes under 130/80 mmHg. Personer med diabetes og kro-

nisk nyresvikt bør holde blodsukkeret innenfor anbefalte målverdier. Et kosthold med lite salt og proteiner kan bidra til å beskytte nyrene. Regelmessig fysisk aktivitet kan bidra til å senke blodtrykket og forbedre den generelle helsen. Røyking og overdrevent alkoholinntak kan forverre nyresvikten. Tiltak for å opprettholde pasientens etterlevelse/compliance for forskrevet medikasjon og livsstil bør alltid vurderes.

Hypertensjon

[Læringsmål REV 140](#). Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede og behandle pasienter med hypertensjon. Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle hypertensive kriser, herunder oftalmoskopi for å identifisere papilleødem. Under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, samt identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

- [Vennligst les om hypertensjon i kapitlet om kardiovaskulær sykdom.](#)
-

Medikamenter og nyresykdom

[Læringsmål REV 142](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om hvordan farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold endres ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil/nefrotoksisitet.

[Læringsmål REV 149](#). Revmatologen skal ha kunnskap om farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil/ nefrotoksisitet.

- [Nyresykdom og medikamenter er omtalt i et eget kapittel.](#)
-

Plasmaferese

[Læringsmål REV 141.](#) Revmatologen skal ha kjennskap til indikasjoner for og gjennomføring av plasmaferese.

- [Plasmaferese er omtalt i et eget kapittel](#)
-

Renal krise

[Læringsmål REV 140.](#) Revmatologen skal under supervisjon kunne utrede og behandle pasienter med hypertensjon. Under supervisjon kunne diagnostisere og behandle hypertensive kriser, herunder oftalmoskopi for å identifisere papilleødem. Under supervisjon kunne utrede sekundære årsaker til hypertensjon, samt identifisere og forebygge endeorganskade ved hypertensjon.

- Renal krise er omtalt i [kapitlet om systemisk sklerose.](#)
-

Sykdommer assosiert med nyresykdom

Amyloidose

Sekundær [amyloidose](#) (AA) kan oppstå ved inflammasjon over tid ved mange revmatiske sykdommer som [revmatoid artritt \(RA\)](#), [ankyloserende spondylitt \(Bekhterevs\)](#), [familiær Middelhavsfeber \(FMF\)](#), men også

[Crohns sykdom](#), [ulcerøs kolitt](#), [tuberkulose](#), [osteomyelitt](#), bronkiektasier og noe typer malign sykdom (Hodgkins lymfom). Typisk er ekstracellulært nedslag av amyloide fibriller sammensatt av fragmenter av serum amyloid A (SSA) protein. Proteinutskillelse er typisk. Denne kan øke over tid slik at nefrotisk syndrom med hypoproteinemi med ødemer kan utvikle seg ([Lachmann HL, NEJM, 2007](#)). Vennligst les om [amyloidose i eget kapittel](#)

ANCA-vaskulitt (GPA, MPA, EGPA)

Ved [ANCA-vaskulitt](#) kan nyresvikt forårsakes av pauciimmun nekrotiserende glomerulonefritt med halvmåner og ved raskt progredierende glomerulonefritt (RPGN, rapid progressive glomerulonephritis) ([Falk RJ, 1990](#)). Den pauciimmun glomerulonefritten er forskjellig fra lupusnefritt (se ovenfor) ved at immunglobulin-nedslag eller komplement er fraværende. Vennligst les om [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#), [granulomatøs polyangiitt \(GPA\)](#) og [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#) i egen kapitler der nyre-manifestasjoner også er omtalt.

Antifosfolipid syndrom og TTP/HUS og nyrene

Akutt nyresvikt utvikles oftest i relasjon til kapillære mikrotromber ved TTP/HUS eller tromber i nyrearterier eller vener. Vennligst se kapitlet om [antifosfolipid syndrom](#)

ankyloserende SpA (Bekhterevs) og psoriasisartritt og nyrene

IgA nefropati kan påvises en sjelden gang ved [SpA](#). [Ankyloserende spondylitt](#) (Bekhterevs) med lang sykdomsvarighet er assosiert med [amyloidose](#) i nyrer ([Singh, G, 2007](#)).

IgA-Vaskulitt (Henoch-Schönlein) og nyrene

Nyreaffeksjonen varierer. Blant barn angripes nyrer vanligvis kortvarig og mildt, selv om alvorlige former også er beskrevet. Voksne med IgA vaskulitt får oftere mer manifest nyre-affeksjon. Typisk påvises mikroskopisk-makroskopisk hematuri og lavgradig proteinuri. Sjeldnere utvikles nefrotisk syndrom (vennligst se definisjon ovenfor). Nyre-manifestasjoner kan oppstå før hud-symptomer.

Histologisk ses IgA nefritt med et varierende morfologisk bilde, fra fokal mesangial proliferativ glomeru-

lonefritt til nekrotiserende form med halvmåne dannelse. Mest typisk er mesangialt IgA nedslag ([Niaudet P, 1993](#)). [IgA-vaskulitt / Henoch-Schönlein er beskrevet i eget kapittel](#)

Kryoglobulinemi vaskulitt og nyre-manifestasjoner

Ved [kryoglobulinemi](#) kan nefritt, hypertensjon og nefrotisk syndrom forekomme. Progresjon til nyresvikt er beskrevet hyppigst blant menn og eldre personer. Nyrebiopsi viser oftest ved type II mixed kryoglobulinemi en membran-proliferativ glomerulonefritt med markert infiltrasjon av neutrofile leukocytter og monocytter og dobbelt-kontur av basalmembraner («fingerprints») ved elektronmikroskopi.

MCTD og nyresykdom

Membranøs glomerulopati eller mesangial proliferative glomerulonefritt er de vanligste nyremanifestasjonene ved [MCTD](#). Diffus proliferative glomerulonefritt, vaskulær eller glomerulær sklerose er sjeldnere. Klinisk påvises proteinuri, sjeldnere erytrocytturi. Nefrotisk syndrom og kronisk nyresvikt er beskrevet, men ved slike symptomer er [SLE](#) viktig å utelukke ([Maldonado ME, 2008](#)). Noen med [MCTD](#) har [systemisk sklerose](#)-lignende sykdom og kan utvikle skleroderma renal krise.

Polyarteritis nodosa (PAN)

[Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) er ofte ledsaget av hypertensjon. Redusert nyrefunksjon er sannsynligvis forårsaket av iskemisk nefropati. Angiografi kan påvise multiple stenoser og mikroaneurismer i viscerale- eller nyrearterier. Nyreinfarkter og parenkym-arr på grunn av arterielle stenoser medfører nyresvikt. Ruptur av aneurismer er sjelden, men kan forårsakes av nyrebiopsi. ([Lhote F. 1998](#)).

Medikamenter

- Medikamenter kan forårsake nyreskade. Vennligst les om [medikamenter og nyrer i eget kapittel](#).
-

Revmatoid artritt (RA) og nyresykdom

Glomerulonefritt er sjelden ved [revmatoid artritt \(RA\)](#). Mesangial proliferativ, membranøs glomerulonefritt og halvmåne-glomerulonefritt er beskrevet, men vanligvis uten klinisk betydning ([Karie S, 2008](#)). Også IgA nefropati er også beskrevet. Man kan påvise proteinuri og isolert hematuri. Sekundær [amyloidose](#) og medikamentindusert nyreskade er de vanligst årsaker til redusert nyrefunksjon ved RA.

Sjøgrens syndrom og nyremanifestasjoner

Ved [Sjøgrens syndrom](#) ses akutt interstitiell nefritt som kan skyldes nedslag av immunkomplekser langs tubulær basalmembran, slik som ved [SLE](#). En bør diagnostisk vurdere om sekundært [Sjøgrens syndrom](#) ved SLE foreligger. Urin og nyrebiopsi for nærmere avklaring kan være aktuelt.

Ved primært [Sjøgrens syndrom](#) kan en histologisk finne nefritt med kronisk fokal lymfocyttoplasmatiske infiltrater, hovedsakelig T-lymfocytter. Glomerulær skade er uvanlig. Urinen kan være nærmest normal med bare lett proteinuri eller leukocyturi. Renal tubulær acidose, glykosuri tross normalt blodsukker, Nefrogen diabetes insipidus og Fanconi syndrom (renal tubulær acidose, glykosuri, aminosyreuri) ([Bossini N, Savoldi S, 2001](#); [Maripuri S, Gurfande JP, 2009](#)). Tubulo-interstitiell nefritt kombinert med uveitt refereres som TINU syndrom ([Amaro D, 2020](#)).

Systemisk lupus (SLE) og nyresykdom

Blant alle [SLE-pasienter](#) har 16 % nefritt ved sykdomsdebut. Komplikasjonen utvikles oftest innen de tre første sykdomsårene. Klinisk vil 30-50 % ha nyreaffeksjon etter 5 år. Ved autopsi eller ved elektronmikroskopi har omtrent alle forandringer i glomeruli. Mest utsatt er asiater og sorte med anti-DNA og/eller [antifosfolipid](#)-antistoff. Vennligst les om nyre-manifestasjon ved SLE i [kapittelet om SLE \(blant voksne\)](#).

Systemisk sklerose, diffus form

Ved [systemisk sklerose](#) påvises nyre-manifestasjon hos 60-80% i autopsi-studier ([Progorevisi A, 2006](#)). Milde symptomer og funn, slik som lavgradig proteinuri, hypertensjon eller lett forhøyet serum-kreatinin er vanligvis ikke alvorlige symptomer og sjeldent tegn på progredierende nyresvikt.

[Skleroderma renal krise \(SRC\) / nyrekrise](#) er derimot svært alvorlig og manifesterer seg hos 10-20% blant dem med diffus form av systemisk sklerose innen første fem år av sykdommen ([Penn H, Howie AJ, 2007](#)). Høye doser (>15mg/d) av prednisolon eller tilsvarende kortikosteroider, ciclosporin A og forekomst av anti-RNA polymerase III antistoff er klare risikofaktorer. Skleroderma renal krise er en form for trombo-

tisk mikroangiopati i likhet med TTP/HUS og malign hypertensjon. ACE hemmere er viktigste medikamenter i behandlingen av SRC. Vennligst les [mer om SRC i kapittelet om systemisk sklerose](#)

Takayasu arteritt

[Takayasu arteritt](#) er sjelden assosiert med glomerulonefritt, i så fall mild mesangial proliferasjon. Nyrearterie-stenoser er derimot en vanlig komplikasjon som kan medføre redusert nyre-perfusjon og hypertoni ([Chugh KS,1992](#)). AA amyloidose er en sjelden komplikasjon etter langvarig inflammasjon.

TINU syndrom

Assosiert med uveitt og andre [øye-manifestasjoner](#). [Mer i eget kapittel om TINU syndromet](#)

Urinsyregikt

For vel 50 år siden var [urinsyregikt](#) en av de vanligst årsakene til nyresvikt blant middel-aldrende menn. Bedre helse og effektiv medikamentell forebygging gjør at massiv forhøyet urinsyre i serum som overbelaster nyrenes filtrasjonsrate og medfører akutt nefropati sjelden ses uten spesiell bakenforliggende årsak. Typisk er celledød som fri-setter urinsyre ved kreft-behandling (lymfom, myeloproliferative sykdommer). Urinsyre krystaller i nyre-tubuli kan blokkere og medføre tubulær nekrose, inflammasjon og akutt nyresvikt. Nyrene er forstørret og ved ultralyd fremstår de som lyse. Nyresten er vanligere ved hyperuremiske syndromer som Lesch-Nyhan syndrom, glycogenosid type I/glycogen [lagringssykdom](#) type I ([Jureca A, 2009](#)).

Litteratur

[Norsk legemiddelhåndbok](#)

[Horak P, 2013](#)

[Saccon F, 2018](#)

[Goyal A, 2023](#) (akutt nyresvikt)

[Vaidya SR, 2022](#) (kronisk nyresykdom)

193.

OSTEOPOROSE OG OSTEOMALASI / RAKITT (REV 165, REV 167)

Osteoporose

Øyvind Palm

Kjennetegn på osteoporose og på osteomalasi

Osteoporose er asymptomatisk inntil fraktur tilkommer. Da kan sterke smerter vedvare 2-3 måneder. Oftest vertebrale kompresjonsbrudd.

Kortikosteroider øker risikoen for osteoporose, særlig hos postmenopausale kvinner.

Osteomalasi forekommer ved alvorlig malabsorption eller feilernæring og derav vitamin-D-mangel. Skjelettsmerter, ALP forhøyet, kalsium ofte lav

[Læringsmål REV 165](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utredning og behandling av osteoporose.

[Læringsmål REV 167](#). Revmatologen skal ha kunnskap om undersøkelsesprinsippene og beherske tolking av beintetthetsmåling, samt annen utredning og behandling av osteoporose.

ICD-10: Osteoporose: [M80.1](#) (legemiddelutløst med brudd). Osteomalasi: [M83.8](#)

Prosedyrekode: Bentetthetsmåling [SNXOXA](#). Infusjon av legemiddel (Aclasta): [WBGMO0](#)

Osteoporose er en betydelig helseutfordring, spesielt for personer med revmatiske sykdommer. Revmatologer har en sentral rolle i å håndtere denne tilstanden, og deres kunnskap om osteoporose er avgjørende for å sikre optimal pasientbehandling og forhindre alvorlige komplikasjoner som brudd.

Definisjon

Osteoporose er en systemisk skjelettsykdom karakterisert ved svekket beinstruktur. Dette medfører redusert styrke i benvevet, hovedsakelig på grunn av redusert benmasse og forringet arkitektur i det trabekulære benvevet (det svampaktige benvevet inne i knoklene).

Tilstanden defineres ved forekomst av lavenergibrudd (brudd som oppstår etter minimal traume) og/eller en T-score $\leq -2,5$ i enten lumbalcolumna (korsryggen), lårhalsen eller total hofte ved måling av bentetthet (benmasse) med DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) ([Makitie O, 2022](#)).

T-score og Z-score. Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert osteoporose basert på standardavvik (SD) fra gjennomsnittlig bentetthet (BMD) hos unge, friske voksne (20-40 år). Denne relative verdien kalles T-score.

- **Normal bentetthet:** T-score $> -1,0$ SD
- **Osteopeni** (lav bentetthet): T-score mellom $-1,0$ og $-2,5$ SD
- **Osteoporose:** T-score $\leq -2,5$ SD
- **Etablert osteoporose:** Tilstedeværelse av osteoporose (lav bentetthet) kombinert med ett eller flere lavenergibrudd.

Z-score er en annen måling som sammenligner pasientens bentetthet med gjennomsnittet for personer i samme alder og kjønn. Dette kan være nyttig for å vurdere om det er andre årsaker til lav bentetthet enn aldersrelatert tap av benmasse.

Forekomst og konsekvenser. Osteoporose rammer hyppigst eldre personer, særlig kvinner etter overgangsalderen. Tilstanden kan imidlertid også forekomme hos yngre individer. Ofte er osteoporose asymptomatisk (uten symptomer) inntil et brudd inntreffer. Derfor er tidlig diagnose og behandling essensielt for å forebygge alvorlige komplikasjoner.

Osteoporose medfører redusert livskvalitet, økt sykelighet (morbiditet) og dødelighet (mortalitet), samt økt risiko for funksjonsnedsettelse ([Matthew A, 2014](#)).

Årsaker og risikofaktorer. En rekke faktorer kan bidra til utvikling av osteoporose, inkludert:

- **Arvelighet:** Genetiske faktorer spiller en rolle i benhelsen og kan øke risikoen for osteoporose.
- **Kosthold:** Utilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D, som er essensielle for beinbygningen, kan svekke skjelettet.

- **Hormonelle endringer:** Redusert østrogennivå hos kvinner etter menopausen er en viktig risikofaktor for osteoporose.
- **Medikamenter:** Enkelte medisiner, som kortikosteroider, kan øke risikoen for osteoporose ved langvarig bruk.
- **Livsstil:** Lav fysisk aktivitet og røyking er også forbundet med økt risiko for osteoporose.

Osteomalasi

Osteomalasi er en annen tilstand som påvirker benhelsen. Ved osteomalasi er det nydannede benvevet (benmatriks) ikke tilstrekkelig mineralisert. Dette fører til at deler av skjelettet består av umineralisert ben (osteoid), noe som gjør benvevet mykere og mer utsatt for deformiteter og brudd ([Cianferotti L, 2022](#)).

Epidemiologi

Høy forekomst og geografiske forskjeller. Basert på målinger av bentetthet og antall brudd, har Norge en av de høyeste forekomstene av osteoporose i verden. Det er påvist en høyere prevalens av osteoporose og brudd i byer og tettbygde strøk sammenlignet med landlige områder ([Meyer 2004](#)). Årsakene antas å være multifaktorielle, inkludert genetiske varianter ([Clynes MA, 2020](#)).

Vanlige bruddsteder og livstidsrisiko. De vanligste bruddtypene forårsaket av osteoporose er virvelbrudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd. Livstidsrisikoen for lavenergibrudd (brudd som oppstår etter minimal traume) er estimert til omtrent 40 % hos kvinner og 20 % hos menn ([Nasjonal veileder i endokrinologi](#)).

Falltendens og hoftebrudd. Personer med økt fall-

tendens utgjør en betydelig risikogruppe, med en ni ganger høyere forekomst av brudd ([Vranken L, 2022](#)). Hoftebrudd er den alvorligste konsekvensen av osteoporose, og de fleste slike brudd hos eldre skyldes en kombinasjon av redusert benmasse og fall. I Norge rammes cirka 9000 voksne av hoftebrudd årlig, noe som tilsvarer ett brudd hver time. Kvinner er spesielt utsatt, med syv av ti hoftebrudd hos denne gruppen. Risikoen for brudd øker markant fra 70 års alder ([Folkehelseinstituttet 20.10.2016](#); [Gregson CL, 2022](#)).

Osteomalasi: En sjelden tilstand

Osteomalasi, en tilstand der nydannet benvev ikke mineraliseres tilstrekkelig, er sjelden. Den kan oppstå ved



Osteoporose med typisk lokalisering i columna og collum femoris. [commons.wikimedia.org.CC BY-SA 4.0](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Osteoporosis.jpg).

alvorlig [feilernæring](#) eller som en sekundær komplikasjon til kronisk sykdom med vitamin D-mangel ([Cianferotti L, 2022](#)).

Patogenese og risikofaktorer

Skjelettet består av omtrent 20 % trabekulært benvev og 80 % kortikalt benvev. Trabekulært benvev finnes hovedsakelig i ryggvirvler, ribben og bekken, mens kortikalt benvev dominerer i rørknokler. Benvevet har høy metabolsk aktivitet, spesielt i det trabekulære vevet (80%), sammenlignet med 20% i det kortikale vevet. Omtrent 7 % av benvevet fornyes årlig. Hos menn skjer bentap gradvis gjennom hele voksenlivet og utgjør rundt 3-5 % av den totale benmassen. Hos kvinner skjer det største bentapet etter menopausen. De horisontale trabeklene (benbjelkene) blir tynnere og kan til slutt brette ("trabecular perforation") ([Smit AE, 2024](#)).

Osteomalasi

Osteomalasi, en tilstand der nydannet benmatriks ikke mineraliseres normalt, kan oppstå på grunn av flere faktorer som hypokalsemi (lavt kalsiumnivå i blodet), hypofosfatemi (lavt fosfatnivå i blodet) eller direkte hemming av mineraliseringsprosessen. Hos voksne skyldes osteomalasi oftest mangel på 25-hydroksyvitamin D (25(OH)Vit D). Dette kan være forårsaket av malabsorpsjon, [feilernæring](#) eller kronisk [nyresvikt](#) med tap av fosfat ([Cianferotti L, 2022](#)). Pasienter som må unngå direkte sol og sterkt lys, for eksempel [systemisk lupus](#), visse [hudsykdommer](#) eller soleksem, har også økt risiko for vitamin D-mangel.

Primær osteoporose

Primær osteoporose deles inn i tre hovedtyper ([Qaseem A, 2023](#)):

1. **Postmenopausal osteoporose:** Tap av østrogen etter menopausen er den hyppigste årsaken.
2. **Aldersrelatert osteoporose:** Skyldes ubalanse mellom kalsium og vitamin D, som fører til sekundær hyperparatyreooidisme (økt produksjon av paratyreoideahormon).
3. **Idiopatisk osteoporose:** Årsaken er ukjent.

kan deles inn i postmenopausal osteoporose (tap av østrogen etter menopausen hyppigste årsak), aldersrelatert osteoporose (forårsaket av ubalanse mellom kalsium og vit D førende til sekundær [hyperparathyreooidisme](#)) og idiopatisk osteoporose.

Sekundær osteoporose

Sekundær osteoporose kan skyldes en rekke tilstander og faktorer, inkludert ([Sobh MM, 2022](#)):

- **Glukokortikoid-indusert osteoporose:** Skyldes redusert aktivitet i både osteoblaster (benbyggende celler) og osteoklaster (bennedbrytende celler).

- **Endokrine sykdommer:** Primær hyperparatyreoidisme, endogent Cushings syndrom, [hypertyreose](#), hypogonadisme, akromegali, hypofysesvikt, hyponatremi og [diabetes mellitus](#).
- **Inflammatoriske revmatiske sykdommer:** Revmatoid artritt ([RA](#)) og [ankyloserende spondylitt](#)/Bekhterevs sykdom.
- **Intestinal malabsorpsjon:** [Cøliaki](#) og [Crohns](#) sykdom.
- [Nyresvikt](#)
- [Kronisk leversykdom](#) og alkoholisme.
- [Kronisk lungesykdom](#).
- **Malignitet:** For eksempel [myelomatose](#).

Transiente former for osteoporose

- Transient osteoporose i hofteregionen etter [graviditet](#) rammer oftest hoftelrådet, men kan også påvirke kne, fot og ankel. Symptomene inkluderer diffus hevelse, lokal ømhet og progredierende smerter i fremre lår og lyske. Tilstanden er vanligvis selvbegrensende og varer i 2-9 måneder.
- **Svangerskapsosteoporose:** Oppstår på grunn av økt kalsiumomsetning under graviditet og amming. Det aksiale skjelettet (ryggsøylen) er primært affisert. Kvinner med andre risikofaktorer kan utvikle kompresjonsfrakturer i ryggvirvlene ([Hopkinson JM, 2000](#); [Rafey S, 2020](#)).

Glukokortikoid- / kortikosteroid- induert osteoporose.

Kortikosteroider Kortikosteroider (for eksempel prednisolon) hemmer osteoblastaktiviteten og øker osteoklastaktiviteten, noe som fører til bentap. Alvorlighetsgraden avhenger av både initial og kumulativ dose, og tilstanden manifesterer seg oftest ved brudd i ryggvirvlene. Risikoen for ryggvirvel- og hoftelbrudd kan øke selv ved lave doser prednisolon (2,5 mg daglig). Benmassen kan potensielt øke igjen etter avsluttet behandling ([Compston J, 2018](#)).

Andre Risikofaktorer for osteoporose.

- **Kvinner** har nesten dobbelt så høy risiko for hoftelbrudd som menn.
- **Tidlig menopause:** Menopause før 45 års alder øker risikoen.
- **Langvarige amenoreperioder:** Fravær av menstruasjon over lengre tid kan påvirke benhelsen negativt.
- **Høy alder:** Risikoen for hoftelbrudd øker betydelig med alderen.
- **Lav kroppsvekt:** Østrogen dannes delvis i muskler og fettvev, og lav kroppsvekt kan derfor redusere østrogennivået.
- **Lavt inntak av kalsium.**
- **Inaktivitet.**
- **Høyt alkoholinntak:** For eksempel mer enn 3 enheter per dag.
- **Medikamenter:** Tyroksin, antiepileptika, heparin, litium og statiner kan påvirke benhelsen negativt.

Symptomer

Osteoporose er ofte uten symptomer inntil frakturer oppstår.

Kompresjonsfrakturer i ryggvirvlene. De vanligste bruddene ved osteoporose er kompresjonsfrakturer i de nedre bryst- eller korsryggvirvlene (vertebrae). Disse bruddene kan være smertefulle i starten, men ikke alltid. Røntgen eller DXA-måling (Dual-energy X-ray Absorptiometry) vil avsløre sammenfall, vanligvis i fremre del av ryggvirvelen. Symptomene kan vare fra 4-6 uker til flere måneder. Selv om smertene avtar, vil røntgenforandringene være permanente. Som følge av kompresjonsfrakturer i bryst- og korsryggen, kan ryggen bli krum og kroppshøyden reduseres. Det er sjelden at [nerverøtter](#) eller ryggmargen påvirkes av osteoporotiske brudd ([Patel D, 2022](#)).

Symptomer ved osteomalasi. Osteomalasi gir diffuse smerter i ledd og skjelett, spesielt i ryggspylen, bekkenet og underekstremitetene. Muskelsvakheter med gangvansker er også vanlig. Skjelettet blir mykere og mer utsatt for brudd, noe som kan føre til deformiteter i underekstremitetene (hjulbenthet), bekkenet og ryggspylen. Hypokalsemi kan forekomme, og i noen tilfeller kan man observere et positivt Chvostek-tegn, som er et tegn på tetani ([Cianferotti L, 2022](#)).

Undersøkelser

Laboratorieprøver

-Beinmarkører måler enten dannelse av nytt benvev (P1NP) eller nedbrytning (CTX-1). Begge er vanligvis forhøyet ved høy benomsättning, som ved osteoporose, vekst hos barn, etter større frakturer, menopause, [hyperparathyroidisme](#), [inflammasjon](#), redusert [nyrefunksjon](#) og [Pagets sykdom](#).

Beinmarkører kan være nyttige i klinisk praksis, spesielt for å evaluere behandlingen eller for å monitorere antiresorptiv behandling med bisfosfonater. Det er da hensiktsmessig å måle P1NP før behandlingsstart og igjen etter 3-6 måneder. Beinmarkører egner seg ikke til screening eller diagnose av osteoporose. Vær oppmerksom på at behandling med [kortikosteroider](#) kan gi falskt lave verdier ([Borgen TT, 2021](#)).

-N-terminal Propeptide of Collagen Type I (P1NP) regnes som den beste markøren for å måle osteoblastaktivitet (oppbygging av bensubstans). Referanseverdiene varierer med alder og kjønn: for postmenopausal kvinne: 16-96 mcg/L, premenopausal kvinne: 19-83 mcg/L og voksen mann: 22-87 mcg/L.

Etter oppstart av behandling med bisfosfonater, østrogen, SERM (selektive østrogenreseptormodulatorer) eller RANKL-hemmere, forventes P1NP-konsentrasjonen å falle med 50 % innen 3-6 måneder og bør ligge i nedre del av referanseområdet under behandlingen. Ved behandling med anabole medikamenter forventes P1NP å være i øvre referanseområde (>60,9 mcg/L) etter 6 måneder.

Riktig lengde på behandlingspause med bisfosfonater kan estimeres ved P1NP. En økning på over 30%

eller til over referanseområdet indikerer økende benomsetning med ny osteoporoseutvikling som kan være indikasjon for re-start av bisfosfonat. Ved alvorlig leversykdom kan testen ikke brukes (metabolisering av P1NP gjennom lever). Også nyresvikt påvirker resultatene. Ved behandling med zoledronat (Aclasta) (se nedenfor) og andre bisfosfonater kan behandlingspauser over ett eller flere år være aktuelt. Måling av P1NP vil bidra i vurderingen om medikamentet bør kontinuieres årlig eller sjeldnere. P1NP brukes også til å måle sykdomsaktivitet ved [Paget sykdom](#).

- Beinmarkører være til hjelp i vurdering av om medikamentet virker som ønsket (resorpsjon, etterlevelse). En økning i P1NP fra utgangsnivå på >30% eller verdier > 35 mcg/L kan tilsi behov for å starte behandlingen.
- Beinmarkører er mindre nyttige under kortikosteroid-behandling (falsk lave verdier).
- P1NP-testen kan heller ikke brukes ved alvorlig leversykdom, og nyresvikt kan også påvirke resultatene.

-[CTX-1 \(karboksyterminalt telopeptid fra type 1-kollagen\)](#) er en markør for osteoklastaktivitet (nedbrytning av bensubstans), men er mindre stabil og vanskeligere å tolke enn P1NP på grunn av døgnvariasjoner og påvirkning av matinntak. Prøvetaking bør derfor skje fastende om morgenen.

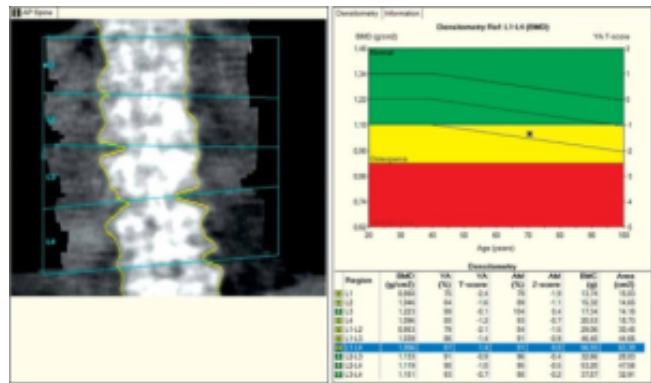
-[Andre blodprøver](#) som kan tas i utredning av osteoporose: Senkningsreaksjon (SR), CRP, Hb, leukocytter, trombocytter, kalsium, albumin, kreatinin, ALAT, alkalisk fosfatase (ALP), TSH, 25-(OH)vitamin D, fosfat, parathormon (PTH) og elektroforese. Hos menn kan det også være aktuelt å måle testosteron og PSA (prostata-spesifikt antigen).

[Laboratorieprøver ved osteomalasi](#): Forhøyet alkalisk fosfatase (nesten alle), lavt kalsium i blod og urin (>90%). Lav 25(OH) vit D (<15 ng/mL) hos nesten alle. Sekundær [hyperparatyreoidisme](#), som kan oppstå ved osteomalasi, vil medføre høyt PTH.

Bilediagnostikk ved osteoporose

-[DXA](#): Gullstandard for måling av bentetthet

Det er en sterk sammenheng mellom benmasse og skjelettstyrke. Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) er den mest brukte og anerkjente metoden for å måle bentetthet, og regnes som gullstandarden. DXA sender ut røntgenstråler med to ulike energinivåer, og differansen mellom utsendt og målt stråling på detektoren representerer graden av absorpsjon. Denne absorpsjonen korrelerer sterkt med mengden mineralisert benvev.



DXA-skanning viser osteopeni hos kvinne med RA. Illustrasjon: [Węsierska M, Dura M, Blumfield E, Żuchowski P, Waszczak M, Jeka S – Reumatologia \(2016\). CC BY-NCSA 4.0](#)

Benmassemålinger med DXA brukes til å diagnostisere osteoporose og vurdere fremtidig bruddrisiko, ofte i kombinasjon med andre risikofaktorer og/eller FRAX®-score (Fracture Risk Assessment Tool). Hensikten med bentetthetsmålinger er å identifisere personer som kan ha nytte av medikamentell behandling eller andre forebyggende tiltak mot brudd.

Det er viktig å merke seg at falskt forhøyede verdier kan forekomme ved degenerative forandringer, syndesmofytter ([ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#)), kompresjonsfrakturer og uttalt [aterosklerose](#).

-DXA og glukokortikoidbehandling. Ved planlagt behandling med glukokortikoider i mer enn tre måneder, anbefales det at alle pasienter over 18 år får utført måling av benmineralinnhold (BMD) med DXA-skanning, inkludert vertebral fracture assessment (VFA). Denne målingen bør ideelt sett gjøres ved oppstart av behandlingen. Ved fortsatt glukokortikoidbehandling kan ny BMD-måling etter ett til to år vurderes. Hyppigheten av videre kontroller tilpasses individuelt (Fra [Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#)).

Andre metoder for måling av benmassen inkluderer single energy X-ray absorptiometry (SXA), ultralyd og CT. Konvensjonell røntgen anses som en mindre egnet metode, da tegn på osteoporose først blir synlige når minst 30% av benmassen er tapt.

FRAX-score (brudd-risiko)

Noen benytter også FRAX-skår (på engelsk) for å estimere brudd-risiko. [Kalkulator \(FRAX\)](#). Vennligst [følg denne lenken](#)

Kortikosteroid-relatert osteoporose

Personer som tilhører følgende tre risikogrupper anbefales måling av beinmassen ([Helsedirektoratet, anbefalinger 2021](#)):

1. Har brukt [kortisonetabletter](#) (for eksempel prednisolon) over tre måneder eller lenger
2. Postmenopausale kvinner med lavenergi-brudd og minst to av følgende:
 - Menopause før 45 år
 - [Lav vekt \(BMI < 22kg/m²\)](#) eller betydelig vekttap
 - Arvelig disposisjon (første grads slekt)
 - Røking
 - Andre disposisjoner (sykdom eller legemiddel)
 - Falltendens (>1-2 ganger pr år)

Differensialdiagnoser

- Homocystinuri
- [Maligne sykdommer](#) i skjelettet: primære tumorer og metastaser.
- [Mastocytose](#)
- Metotreksat-osteopati
 - Stressfraktur-lignende non-traumatiske skader, oftest i underekstremiteter. Distale tibia angripes os >50%, calcaneus 35% og proksimale tibia 28%. Tilstanden er svært sjelden, men gjenkjennes ved typiske MR-funn med båndformede defekter som ved vekstsonesforandringer ([Ruffer N, 2022](#)).
- [Multippelt myelom / myelomatose](#)
- Osteomalasi (blant voksne): Rakitt (hos barn)
- Osteopeni
- Osteitis fibrosis cystica
 - Tap av beinmasse og skjelettstrukturen endres
 - Forårsaket av [hyperparatyreose](#)
 - I blodprøver er parathormon, oftest også kalsium og alkalisk fosfatase forhøyet



Benign osteoporose med multiple sammenfall (a) og en enkelt kompresjonsfractur ved malignitet (b). Illustrasjon: [Ramon Gheno, Clin Imaging Sci. 2012. CC BY-NC-SA 4.0](#).

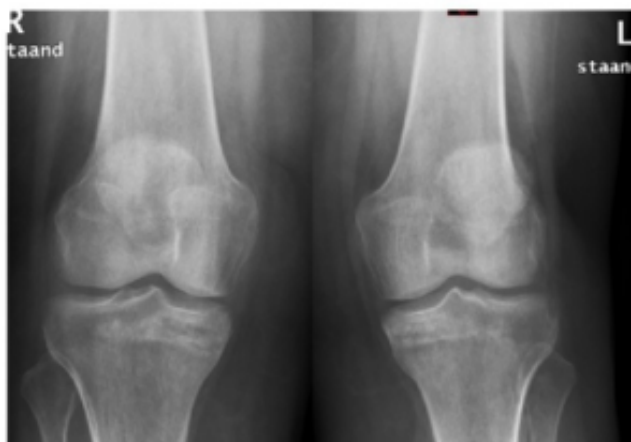
- [Osteopetrose](#)
 - For høy bentetthet. Sjeldne, arvelige sykdommer
 - I blodprøve er alkalisk fosfatase forhøyet
- [Pagets sykdom \(Osteitis deformans\)](#)
 - Voksne (over 55 års alder), oftest menn.
 - [Skjelettsmerter](#)
 - Gradvis ombygging og fortykkelse i skjelettet, mest i bekken, lår, ryggvirvler og hodeskallen
 - [Alkalisk fosfatase](#) i blod er ofte forhøyet
- [Sigdcellanemi](#).

Osteomalasi: osteoporose, [Pagets sykdom](#), [malignitet](#), [hyperparathyreoidisme](#)

Behandling

Generell forebygging. Ved osteoporose bør pasienten oppmuntres til fysisk aktivitet i form mosjon for vektbærende ledd (svømming har liten effekt). Eliminere generelle risikofaktorer som røking og alkohol, samt mer spesielle risikofaktorer (se ovenfor). Lavest mulig kortikosteroid-dose er svært viktig, helst seponering. Sørg for adekvat kosthold.

Det anbefales kalsiumtillegg på 500-1000 mg/døgn som kveldsdose fordi den circadiane rytme av bentap starter etter midnatt når det ikke finnes kalsium tilgjengelig i tarm. Alle pasienter bør ha et daglig kalsiuminntak på 1000-1500 mg. Kalsiuminntaket kan beregnes ved [Kalsiumkalkulator](#). Ved vitamin D-mangel suppleres med vitamin D (400-800 enheter pr. dag (vitamin D3). Ved normale D-vitamin-nivåer i utgangspunktet har neppe supplerende D-vitamintilskudd frakturforebyggende effekt ([LeBoff MS, 2022](#)).



Differensialdiagnoser: Metotreksat osteopati ved røntgen. MR vil kunne vise mer spesifikke forandringer. [Hooghof JT, Mellema JJ, Posthumus MD, van Raaij JJ – Case reports in orthopedics \(2016\). CC-BY 4.0](#)

Pasienten har rett på informasjon og være innforstått med behandlingsmålet. I tillegg er det viktig å informere om hensikten med behandlingen og hva den innebærer, inklusiv risiko for bivirkninger. Informasjonen kan suppleres med skriftlig [medikament-informasjon fra Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#). Ved god informasjon oppnås at medikamentene i større grad tas etter hensikten. Vennligst les om [behandlingsvikt i eget kapittel](#).

Spesifikk osteoporosebehandling (Fra [Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#))

Det foreligger flere medikamentelle alternativer med muligheter for [persontilpassede valg](#).

-Yngre postmenopausale kvinner i alder 45-60 år

- Hormonbehandling.
 - Ved hysterektomi: østrogen monoterapi. Transdermal østrogen er førstevalg.
 - Hvis bevart uterus: østrogen + gestagen, eksempelvis østrogenplaster + gestagenspiral (HT) eller østrogen/gestagen kombinasjonsplaster. Alternativt til gestagenspiral kan gestagen gis peroralt 10–12 dager med 1–3 måneders intervall.
- Raloxifen (SERM): 60 mg x 1 peroralt daglig.
- Alendronat: 70 mg x 1 hver uke. Dersom gastrointestinale bivirkninger, vurder brusetablett (Binosto).
- Zoledronsyre: 5 mg, i.v. årlig eller sjeldnere avhengig av benomsetning. Om pasienten *ikke* har alvorlig osteoporose, kan man vurdere å øke intervallene til 18–24 måneder.
- Teriparatid (PTH-analog): 20 µg subkutant x 1 daglig i 2 år er førstevalgspreparat ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.
- Romosozumab (antistoff mot sklerostin): 210 mg gis som to subkutane injeksjoner en gang per måned i 12 måneder ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.

-Eldre postmenopausale kvinner i alder > 60 år

- Alendronat 70 mg x 1 peroralt hver uke.
- Zoledronsyre 5 mg, i.v. årlig eller sjeldnere (hvert 3. år) avhengig av benomsetning. Om pasienten *ikke* har alvorlig osteoporose, kan man vurdere å øke intervallene til 18–24 måneder.
- Denosumab 60 mg subkutant hver 6. måned ved manglende effekt av og/eller uakseptable bivirkninger av peroralt bisfosfonat. Kan vurderes ved nyresvikt (eGFR < 30 ml/min). Oppstart fortrinnsvis ved alder > 75 år. Livslang behandling.
- Teriparatid 20 µg subkutant x 1 daglig i 2 år er førstevalgspreparat ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.
- Romosozumab 210 mg: To subkutane injeksjoner en gang per måned i 12 måneder ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.

-Menn

- Alendronat, zoledronsyre og denosumab som over.
- Teriparatid: 20 µg subkutant x 1 daglig i 2 år er førstevalgspreparat ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.
- Testosteron-tilskudd i form av Nebido 1000 mg i.m. injeksjon hver 3. måned eller testosteron gel percutant daglig hvis hypogonadisme.
- Romosozumab 210 mg: To subkutane injeksjoner en gang per måned i 12 måneder ved alvorlige tilfeller. Individuell søknad §3a.

Premenopausale eller menn < 50 år: Individualisert behandling, krever spesiell kompetanse. (se nærmere: [Metodebok endokrinologi](#))

Behandling av steroidutløst osteoporose / profylakse ved steroid-behandling (Fra [Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#))

- Kalsium og vitamin D-tilskudd anbefales til alle.
- Ved T score < -1 før oppstart av langvarig behandling med glukokortikoider skal antiresorptiv behandling vurderes.
- Behandling bør pågå 6–12 måneder etter seponering av systemiske glukokortikoider.
 - Alendronat per oral er førstevalg.
 - Zoledronsyre 5 mg i.v. er indisert ved kontraindikasjon mot alendronat, gastrointestinale bivirkninger og faktorer som gir betydelig nedsatt absorpsjon av per oral bisfosfonat.
- Ved T-score < -3,5 og/eller multiple laveenergibrudd og/eller SQ3 brudd, vurder dirkete oppstart med teriparatid med senere overgang til bisfosfonat.
- Denosumab kan vurderes ved nyresvikt, men man bør ta med i betraktning at seponering fører til øket risiko for vertebrale brudd.

Varighet av behandling. Behandlingen anbefales inntil 6–12 måneder etter seponering av systemiske glukokortikoider. Behandlingen kan som hovedregel avsluttes hvis T-score i hoften > -2,5 og pasienten ikke har fått osteoporotiske brud. Dersom pasienten hadde osteoporose før oppstart av glukokortikoider kan man følge generelle retningslinjer for behandling av osteoporose.

Menn og kvinner < 40 år

- Det er mangelfull evidens angående oppfølging av GIOP hos personer < 40 år.
- Vi anbefaler at personer som planlegges behandlet med glukokortikoider $\geq 7,5$ mg prednisolon > 6 måneder tilbys DXA.
- Behandling med bisfosfonat bør vurderes ved Z-score < -3, tidligere laveenergibrudd, fall i BMD på 10 % i løpet av et år (valg av medikament som over).

Behandlingssvikt (Fra [Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#))

Signifikant fallende BMD ($> 3\%$ i rygg målt i g/cm^2) eller minst to laveenergifrakturer etter minst et års behandling. Dårlig etterlevelse må overveies og benmarkører må kontrolleres, se over. Mer potent antiresorptiv eller anabol terapi må vurderes. Hos pasienter > 75 år, som ikke antas å kunne administrere anabol behandling med teriparatid er bytte fra bisfosfonat til denosumab et godt alternativ. Endring i BMD skal sammenlignes i g/cm^2 og ikke i T- eller Z-skår.

Teriparatid (PTH-analog). Skal aldri brukes mer enn 2 år med indikasjon osteoporose. Skal etterfølges av annen behandling.

Denosumab (RANKL-hemmer). Langtidsbruk er vist å være trygt og gir kontinuerlig økning av BMD. Effekten forsvinner raskt etter seponering med stor risiko for nye brudd, spesielt multiple vertebrale brudd. Dersom behov for å slutte med Denosumab bør spesialavdeling konfereres.

Hormonbehandling. Ev. overgang til annen behandling kan overveies ved 60 års alder, eller etter 10 år, hvis tidlig oppstart, men nye studier viser persisterende positive effekter på helse og mortalitet i opptil 18 år.

Fraktur-tilhelning. Studier tyder ikke på at osteoporosebehandling påvirker tilhelning av frakturer på en negativ måte (negativt på annen måte av osteoporosebehandling ([Chandran M, 2024](#))).

Oppfølging etter seponering eller ved behandlingspauser

(Fra [Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#))

Kontrollen omfatter primært evaluering av ev. medikamentbivirkninger og smerteproblematikk, blodprøver kalsium, 25-OH vitamin D, eGFR, P1NP, og kontroll av behandlingseffekter (benmarkører, brudd, høydetap, DXA). Det forventes stigning i BMD på 5–10 % i columna, 2–6 % i hoften etter tre års behandling med bisfosfonater eller Denosumab. Størst effekt ses det første året. Etter 5 års behandling med bisfosfonater kan man ikke forvente ytterligere økning av BMD utenom i columna. Denosumab gir kontinuerlig økning av BMD over en periode på 10 år. Det forventes mer moderat stigning ved HT og SERM enn ved behandling med bisfosfonater og Denosumab. Behandling med Teriparatid i 24 måneder forventes å gi en BMD-økning på ca. 3 % i lårhalsen og ca. 9 % i columna (store variasjoner). Etter 12 måneders behandling med Rosozumab, forventes en BMD-økning på ca. 6 % i total hofte og på 13 % i LS columna. Studier viser noe lavere stigning i BMD på anabole preparater om pasienter er forbehandlet med anti-resorptiva.

-Bisfosfonat

- Mål P1NP etter 3–6 måneder, deretter gjerne årlig. Man forventer en 50 % reduksjon i benmarkører under behandling. Benmarkørnivået under anti-resorptiv behandling bør ligge i nedre tredjedel av referanseintervallet (P1NP < 35, ev. CTX1 < 0,35).
- Behandlingspause kan overveies etter 5 års behandling med alendronat eller 3 år med zoledronsyre, dersom BMD-målinger etter behandling ligger høyere enn -2,5, og det ikke er oppstått nye frakturer under behandlingen. Hvis fortsatt T-score \leq -2,5 anbefales 6 infusjoner eller 10 års peroral behandling før pause. Under behandlingspause evalueres frakturrisiko hvert 2–4 år, DXA kan måles hvert 2–3. år og P1NP en gang årlig. Ved nytt lavenergibrudd eller signifikant fallende BMD er det aktuelt å starte med bisfosfonat igjen eller skifte til annen behandling.

Patologiske brudd under behandling med bisfosfonater (

[Pearce O, 2021](#))

Behandlingsvarighet (år)	Prevalens / 100.000 person-år
2	1,78
6-8	38,9
>10	107,5

-Denosumab

Som hovedregel er Denosumab livslang behandling. Sikkerhetsdata foreligger for opptil 10 år. Det er sjelden indikasjon for hyppige DXA-målinger.

- Effekten forsvinner raskt etter seponering med stor risiko for nye brudd, spesielt multiple vertebrale brudd. Dersom behov for å slutte med denosumab bør spesialavdeling konfereres.
- Pasienter som har brukt denosumab i opptil 2,5 år og har lav frakturrisiko kan bytte til peroralt bisfosfonat eller zolendronsyre i.v. i 1–2 år.
- Pasienter med lengre tids bruk *anbefales* oppstart med zolendronsyre i.v. 6 måneder etter denosumab-injeksjon. Benmarkører måles etter 3 og 6 måneder. Infusjon bør gjentas ved vedvarende høye benmarkører; om benmarkører ikke er tilgjengelige, anbefales zolendronsyre 6 og 12 måneder etter siste denosumabinjeksjon, (se ref.14).

-Teriparatid

- Skal aldri brukes mer enn 2 år med indikasjon osteoporose. Skal etterfølges umiddelbart av annen antiresorptiv behandling.
- DXA gjøres vanligvis etter 2 års behandling.

-Romosozumab

- DXA etter 1 år.
- Varighet av behandling: Tolv måneder med umiddelbar overgang til antiresorptiva. Seponeres ved akutt hjerteinfarkt eller apopleksi.

-Hormonbehandling

Eventuell overgang til annen behandling kan overveies ved 60 års alder, eller etter 10 år, hvis tidlig oppstart. Men nye studier viser persisterende positive effekter på helse og mortalitet i opptil 18 år.

Tabell: Osteoporose-medikamenter. (fra [Nasjonal Veileder i Endokrinologi, 2024](#))

<u>Legemiddel- gruppe</u>	<u>Virknings-mekanisme</u>	<u>Viktigste kontraindikasjoner*</u>	<u>Bivirkninger/ kommentarer.</u>
Østrogen/ (gestagen)	Antiresorptiv, Påvist effekt på vertebrale og nonvertebrale brudd.	Mamma cancer (også tidligere), endometriecancer. Økt risiko for DVT og lungeemboli (for eks. Leiden mutasjon pos.)	Det er påvist en liten økt risiko for brystkreft i randomiserte, prospektive studier ved bruk av Østrogen monoterapi er ikke assosiert med økt risiko. Østrogen starter hormonbehandling før 60-års alder er risikofullt. Østrogen starter etter 60 års alder synes å ha en gunstig effekt på tromboembolisme ved bruk av perorale preparater administrasjon.
Selektive estrogen receptor modulator (SERM) Raloxifen / Evista	Antiresorptiv, Kun vist effekt på vertebrale brudd	Økt risiko for DVT og lungeemboli	Lett økt risiko for slag. Reduserer risiko for brystkreft.
Perorale og intravenøse bisfosfonater	Antiresorptiv, vist effekt på hoftebrudd og vertebrale brudd	eGFR < 35 ml/min, hypokalsemi, 25-OH vitamin D < 25 nmol/L). I tillegg gjelder for peroral: Alvorlige refluks plager, øsofagusstenose, alkalasi. Manglende evne til å være oppreist 30 minutter etter inntak.	Kjeveosteonekrose (ONJ), særlig ved iv administrasjon. Tannstatus/diabetes mellitus/glukokortikoider. Atypiske femurfrakturer (særlig ved langtidsbehandling). Påvirker ikke risk/benefit ratio for disse legemidlene.
RANKL-hemmer (denosumab)	Antiresorptiv	Hypokalsemi, 25-OH vitamin D < 25 nmol/L).	Som bisfosfonater. Effekten av medikamentet er raskere for nye frakturer.
PTH-analog (teriparatide)	Anabol, forebyggende effekt på frakturer i columna	Hyperkalsemi, Mb.Paget, uavklart høy ALP, eGFR < 30 ml/min, stråling mot skjelett. Malignitet eller metastaser i skjelettet. Forsiktighet ved aktiv cancersykdom.	Smerter i ekstremitetene muskelkramper, kvalme, hyperkalsemi. Ingen økt risiko for osteosarkom. Effekten av medikamentet opphører raskt etter avsluttet behandling.
Sklerostin-hemmer (romosozumab)	Anabol/Anti-resorptiv. Effekt på vertebrale og ikke-vertebrale brudd.	Hypokalsemi. Tidligere hjerteinfarkt eller hjerneslag.	Nasofaryngitt og artralgi. Sjeldent ONJ og atypiske frakturer bør tas i betraktning. Risiko for hypokalsemi er hyppigere ved GFR < 30 ml/min.

Retningslinjer

Nederland, ([van den Bergh JP, 2024](#))

Storbritannia, [Gregson CL, 2022](#)

Europeiske guidelines, postmenopausal osteoporose, [Kanis JE, 2019](#)

[EULAR/EFFORT, Lems WF 2016](#)

[ACR, Buckley L, 2017](#)

[Norsk Revmatologisk Forening](#)

[Nasjonal veileder i Endokrinologi](#)

Litteratur

[Nasjonal veileder i Endokrinologi, 2024](#)

[Smit AE, 2024](#)

[Folkehelseinstituttet](#)

[Helsnorge.no](#)

[Porter JL, 2023](#)

[Rosen CJ, 2020](#) (epidemiologi og patogenese)

[Munns CF, 2016](#) (Osteomalasi, rakitt)

[Syversen U, 2003](#) (behandling)

194.

PAGET SYKDOM (OSTEITIS DEFORMANS) (REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Pagets sykdom

Variierende skjelettsmerter og påvisbar fortykket bensubstans i bekken, femur, lumbal-columna, hodeskalle og/eller tibia.

Økt frakturrisiko

Genetiske former forekommer (ofte fra England, Skottland, Sentral-Europa eller Hellas).

ALP (alkalisk fosfatase) og P1NP (benmetabolisme) er økt i blodet.

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

ICD-10: [M88.9](#)

Definisjon

Pagets sykdom er en non-inflammatorisk, metabolsk skjelettsykdom som medfører unormalt økt omsetting av ben, med høy aktivitet av både osteoklaster (celler som bryter ned benvev) og osteoblaster (celler som bygger opp benvev). Det nydannede benvevet er midlertid ikke normalt, men fortykket, deformert og svekket.

Sykdommen har ulike uttrykksformer. Omtrent 3/4 er symptomfrie, mens skjelettsmerter ellers er vanlig ([Rianon NJ, 2020](#)).

Patogenese

Pagets sykdom er preget av lokalisert økt benmetabolisme. Først skjer det en osteoklast-mediert nedbrytning av beinvev, etterfulgt av en kompensatorisk osteoblastisk nydannelse av ben. Denne prosessen fører til at skjelettet blir ustrukturert og skjørt, med økt risiko for brudd. Noen individer har en genetisk disposisjon for Pagets sykdom, men den eksakte etiologien er fortsatt ukjent ([Choi YJ, 2022](#)).

Historie

Sykdommen (Paget sykdom i skjelettet) ble opprinnelig beskrevet som “osteitis deformans” av [James Paget](#). Hans navn er også knyttet til andre medisinske tilstander som intraductal brystkreft (Pagets disease of the nipple), Paget-Schroetter sykdom (dyp venetrombose i arm) og Pagets abscess (abscess-residiv).

Epidemiologi

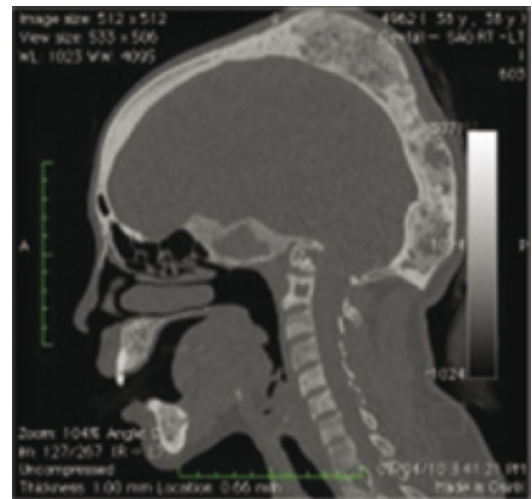
Pagets sykdom rammer menn litt hyppigere enn kvinner (1,5:1) og debuterer vanligvis etter 50-årsalderen. Insidensen omtrent dobles for hver senere dekad. Paget sykdom er mest vanlig i England, Skottland, Sentral-Europa og Hellas (prevalens etter 50 års alder på hele 2-9%), men sjelden i Skandinavia og i Asia. Data indikerer at sykdommen er blitt sjeldnere over tid ([Corral-Gudino L, 2013](#)).

Genetikk

Familiære former for Pagets sykdom forekommer hos 5-40% av pasientene. Disse har ofte tidlige sykdomsdebut enn de med sporadiske tilfeller. Genetiske studier (GWAS) har identifisert flere assosierte gener, men med inkomplett penetrans i mange tilfeller.

Symptomer

Omtrent 75% av pasientene med Pagets sykdom er asymptomatiske, og diagnosen stilles ofte tilfeldig ved røntgenundersøkelse. Sykdommen kan ramme ett eller flere områder av skjelettet.



39 år gammel kvinne med initiale smerter i kjeve/tenner. Paget sykdom med økt benmasse i deler av skallen (CT). Illustrasjon: [Gopalakrishnan Sundaram, J Indian Soc Periodontol. 2012. CC BY-NC-SA 3.0](#)

Skjelettsymptomer:

- Skjelett- og leddsmerter, stivhet i ledd.
- Konstant ømhet eller smerte dypt i skjelettet, ofte verre om natten
- Deformiteter i skjelettet (forstørret skalle, kjeve, økt krumning i tibia, kyfose, skoliose)
- Økt varme over berørte områder på grunn av økt blodtilførsel
- Frakturer på grunn av svekket beinstruktur
- [Artrose](#) når sykdommen påvirker leddnære områder

Andre symptomer:

- [Hørselstap](#), vertigo og tinnitus ved påvirkning av skjelettet rundt det indre øret (vestibularis-nerven: entrapment).
- [Nevrologiske komplikasjoner](#): Perifer nevropati, [isjias](#) og inkontinens for urin og avføring ved [cauda equina syndrom](#) (klemming av nerver i nedre del av ryggmargen).
- [Hjertesvikt](#) (sjelden): På grunn av økt belastning på hjertet ved økt blodtilførsel til skjelettet.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) omfatter genetisk disposisjon og aktuelle symptomer.

[Klinisk](#) gjøres en grundig vurdering av skjelettet, inkludert hodeskallen.

Laboratorieprøver.

- Forhøyet alkalisk fosfatase (benspesifikk ALP) og urinsyre (økt celledmetabolisme)
- Økte markører for benmetabolisme ([P1NP](#); [procollagen type 1N-terminal propeptide](#)).
- Normale inflammasjonsparametere, serumkalsium og -fosfat.
- Sekundær hyperparathyroidisme ses hos 10% av pasientene (kalsiummangel ved høy skjelettmetabolisme).
- Urin: Økt nivå av hydroksyprolin, C-telopeptid og N-telopeptid.



Illustrasjon. Røntgenbilde viser Paget sykdom i venstre del av bekkenet før behandling med alendronat. [Iba K, Takada J, Wada T, Yamashita T – Journal of medical case reports \(2010\). CC BY- 2.0 DEED.](#)

Bilediagnostikk.

De radiologiske forandringene ses oftest i bekkenet (70%), femur (55%), lumbalcolumna (53%) hodeskalle (42% og tibia (32%) ([Ralston SH, 2012](#)).

Røntgen og CT: Kan vise typiske forandringer som fortykket og deformert beinvev, frakturer og artrose.

PET/CT: Kan vise økt opptak av radioaktivt sukker (^{18}F FDG) i skjelettet, som kan ligne på malignitet.

Differensialdiagnoser

- [Erdheim-Chester sykdom \(en histiocytose\)](#)
- Hypervitaminose D
- [Hypoparathyroidisme](#)
- Metastaser
- Osteosklerotiske [metastaser](#) (voksne: prostatacancer og brystkreft)
- [Osteosklerose / osteopetrose av andre årsaker](#)
- Osteomalasi (D-vitaminmangel)
- [Osteomyelitt](#) (osteoskleroserende form)
- [Osteonekrose](#)
- [Osteosarkom](#)
- [Lymfom](#)
- [Paget sykdom](#)
- [Mastocytose](#)
- Myelofibrose (primær sykdom eller sekundær til intoksikasjon eller malignitet)
- [Sarkoidose](#)
- Tuberøs sklerose

Behandling

Behandling er ofte ikke nødvendig hos asymptomatiske pasienter eller ved normal ALP. Behandlingsindikasjoner inkluderer:

- Skjelettdefekter, særlig i vekt bærende strukturer
- Skalle-deformiteter
- Raskt progredierende skjelettforandringer
- Sykdomsrelatert smerte.

Behandlingsalternativer:

- Symptombehandling med [paracetamol](#), [NSAIDs](#) eller medikasjon mot nevropati kan være aktuelt.
- Bisfosfonater (som også brukes i [osteoporose](#)-behandling). Førstevalg ved aktiv sykdom. Reduserer smerte og bremser sykdomsutviklingen. har god effekt på både smerter og på sykdomsutviklingen. Behandlingsmålet er symptomfrihet og normalisering av ALP i blodet. Ofte velges en årlig infusjon med zoledronsyre (Aclasta).
- Kalsium og D-vitamin kan ha symptomatisk virkning.

- Kalsitonin eller denosumab: Andrevalg ved utilstrekkelig effekt av bisfosfonater. Brukes lite ([Ralston SH, 2019](#)).

Prognose

Ubehandlet kan Pagets sykdom føre til uttalte skjelettdeformiteter over tid. Sykdomsforløpet kan deles inn i fire faser.

1. Initialt øker osteoklastaktiviteten.
2. Hybrid osteoklast/osteoblast-prosess.
3. Osteoblastaktivitet
4. Malign degenerasjon ([Rianon NJ, 2020](#)).

Det er en liten risiko (mellom en av 500 og en av 1000 tilfeller) for utvikling av skjelettkreft, som [osteosarkom](#) og kjempecelletumorer.

Retningslinjer

[Ralston SH, 2019](#)

Litteratur

[Bouchette P, 2023](#)

[Rianon NJ, 2020](#)

[Ralston SH, 2019](#)

[Valenzuela EN, 2017](#)

195.

PARATYREOIDEA-SYKDOMMER, HYPERPARATYREOIDISME, HYPOPARATYREOIDISME (REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

Paratyreoideasykdommer er metabolske tilstander som medfører en rekke symptomer, hvorav de revmatiske ofte er fremtredende.

Hyperparatyreoidisme

ICD-10: [E21.0 \(primær\)](#). [E21.1 \(sekundær\)](#)

Definisjon: Hyperparatyreoidisme er en metabolsk sykdom der en eller flere av biskjoldbruskkjertlene produserer for mye paratyreoideahormon (PTH). Dette fører til økt kalsiumnivå i blodet (hyperkalsemi). Tilstanden deles inn i primær og sekundær hyperparatyreoidisme. Sekundær hyperparatyreoidisme er hovedsakelig assosiert med D-vitaminmangel og/eller [nyresvikt](#), mens primær hyperparatyreoidisme skyldes en overproduksjon av PTH i selve biskjoldbruskkjertlene. Den primære formen er omtalt nedenfor ([Zaharani AA, 1997](#)).

Epidemiologi: Primær hyperparathyreoidisme er en relativt vanlig metabolsk sykdom, med en prevalens på 0,1-0,5 % hos voksne. Kvinner rammes tre ganger så ofte som menn, og sykdommen debuterer vanligvis mellom 40 og 60 års alder.

Patogenese:

- **Primær hyperparatyreoidisme:** Skyldes oftest en godartet svulst (adenom) i en eller flere av biskjoldbruskkjertlene. Arvelige former er sjeldne, men kan forekomme (multippel endokrin neoplasi Type 1

og Type 2, familiær hyperparathyreoidisme, hyperparathyreoidisme-kjeve tumor syndrom.)

- **Sekundær hyperparathyreoidisme:** Oppstår som en reaksjon på lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi), ofte forårsaket av D-vitaminmangel eller nyresvikt.
- **Paratyreoideahormonets funksjoner:**
 - Mobiliserer kalsium fra beinvev
 - Stimulerer kalsiumopptak i tarmen
 - Øker kalsiumreabsorpsjon i nyrene
 - Reduserer fosfatreabsorpsjon i nyrene

Symptomer og manifestasjoner

Tidligere var symptomer som nyresten, [skjelettsmerte](#) eller skjelettdeformiteter vanlige ved diagnosetidspunktet. I dag oppdages hyperparatyreoidisme ofte tilfeldig ved at man finner forhøyet kalsiumnivå i blodprøver. Nedenfor er en del symptomer listet opp ([Silverberg SJ, 2009](#)):

- [Artralgi](#) hos 60 %. Ingen uttalt morgenstivhet.
- Ben-resorpsjon. Foruten falangene sees subperiostal benresorpsjon i humerus og de distale epifyser av clavícula.
- Deformiteter og benbrudd hos de mest alvorligst rammede sees.
- [Depresjon](#)
- [Fatigue](#)
- Hyperkalsemi
- [Hypermobilitet](#), muligens utløst av PTH. Kan bedres etter korrigerende av kalsiumstoffsiftet.
- [Hyperurikemi](#) hos 25 %, men sjelden at pasientene utvikler [arthritis urica](#).
- [Karpaltunnel syndrom](#)
- [Kondrokalsinose](#) hos 10-40 %, og akutte anfall sees gjerne postoperativt.
- [Muskelsvakhet](#)
- [myalgi](#)
- Osteopeni og [osteoporose](#)
- Senefeste-rupturer (quadriceps, Akilles og patella), [myalgi](#), [karpal tunnel syndrom](#) og osteitis fibrosa cystica ([bensmerter](#), evt. med subperiostal resorpsjon av falangene — “Brown tumores”) forekommer.
- [Skjelettsmerte](#) eller skjelettdeformiteter
- “Rugger-Jersey spine” opptrer ofte som sklerotiske bånd langs øvre og nedre deler av virvellegemene.

Utredning

Laboratorieprøver: CRP, celletellinger, leverenzymmer, total kalsium, ionisert kalsium (høy), albumin, PTH (parathyreoidea-hormon), fosfat (lav), kreatinin eller eGFR, ALP, 25-hydroksyvitamin D. Elektroforese (myelom). ACE (angiotensin converting Enzym (sarkoidose). Urinprøver (kalsium og kreatinin, urinelektroforese). PTHrP (ved mistanke om malignitet).

Bilediagnostikk. Ultralyd eller CT for å utelukke nyresten, ultralyd av halsen for å påvise parathyreoidea-adenomer. DEXA-måling for å vurdere bentetthet.

EKG for å undersøke eventuelle rytmeforstyrrelser.

Behandling

- Observasjon: Milde tilfeller kan observeres uten behandling ([Bollerslev J, 2007](#)).
- Vitamin D-tilskudd. Det er viktig å ha tilstrekkelig vitamin-D i blodet for å senke PTH nivået. Tilskudd av 20 µg (tilsvarer 800 IE vitamin D).
- Kirurgisk fjerning av parathyreoidea-adenom. Asymptomatiske pasienter som er aktuelle for operasjon kan ha tydelig forhøyet kalsium i serum, alder under 50 år, osteoporose, eGFR < 60 mL/min, urin-kalsium >400 mg/24 timer eller nyrekalk/nyresten ([Bilezikia JP, 2014](#)).

Litteratur: [Wen HY, 2010](#), [Pokhrei B, 2024](#)

Hypoparatyreoidisme

ICD-10: [E89.2 \(etter kirurgi\)](#)

Definisjon: Hypoparatyreoidisme er en sjelden tilstand med lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi) på grunn av for lav produksjon av PTH fra biskjoldbruskkjertlene. ([Bilezikian JP, 2020](#)).

Patogenese: Den vanligste årsaken til hypoparatyreoidose er kirurgisk behandling eller strålebehandling mot halsen, som kan skade eller fjerne biskjoldbruskkjertlene. Andre årsaker inkluderer [autoimmune sykdommer](#), for lavt magnesiumnivå og bruk av [kortikosteroider](#). Genetiske årsaker er sjeldne (færre enn 10%), men DiGeorge syndrom (microdeletion i kromosom 22q11.2) er den vanligste.

Symptomer

Symptomene på hypoparatyreoidisme begynner ofte gradvis utvikler seg ofte gradvis og kan inkludere:

- Nevromuskulær irritabilitet (muskelkramper, [parestesier](#))
- Utmattelse og depresjon
- [Subkutane knuter \(noduli\)](#)
- [Sklerose](#) omkring iliosakralledd og syndesmofytter ([entesitt](#)).
- [Subkutan kalsifisering](#) omkring skuldre og hofter.
- Tørrhet i hud og negler.

Undersøkelser. Hypoparatyreoidisme kan diagnostiseres ved hjelp av blodprøver (lavt kalsiumnivå og høyt fosfatnivå, lavt PTH) og urinprøver (høyt kalsium).

Behandling: Behandlingsmål er normalisering av kalsium og fosfat i blodet.

- Kalsiumtilskudd kan brukes til å øke kalsiumnivået i blodet.
- Vitamin D kan hjelpe til å absorbere kalsium fra maten.
- PTH-injeksjoner kan brukes til å behandle alvorlig hypoparatyreoidisme.

Litteratur: [Bilezikan JP, 2020](#)

196.

PERIKARDITT VED REVMATISK SYKDOM (REV 117)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[lesLæringsmål REV.117](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk, utredning og behandling ved akutt perikarditt.

ICD-10: [I30.0](#) (akutt)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

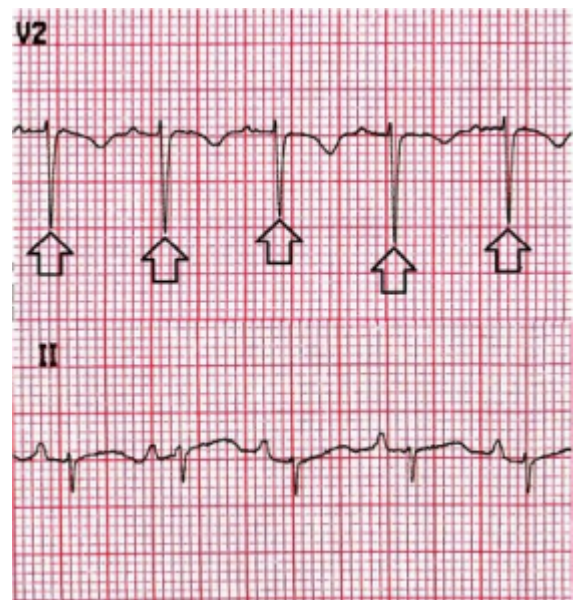
Definisjon

Perikarditt er en [inflammasjon](#) i perikard, den fibro-elastiske posen som omgir og beskytter hjertet. Normalt inneholder rommet mellom perikardets to lag (det viscerale og parietale laget) 15-50 ml serøs væske ([Hoit PD, 2017](#)). Ved perikarditt kan væskemengden øke, noe som i alvorlige tilfeller kan føre til perikardtampnade, en tilstand der hjertets pumpefunksjon hemmes. Perikarditt kan ha ulike årsaker, inkludert virusinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, [autoimmune sykdommer](#) og [hjerteinfarkt](#).

Klassifisering

Perikarditt deles inn i ulike former basert på varighet og tilbakefall:

- **Akutt perikarditt:** Varer i 4-6 uker.
- **Subakutt perikarditt:** Varer lenger enn akutt, men kortere enn kronisk.



10 år gammel afro-karibisk jente med perikard-tampnade som initialt symptom på [juvenil SLE](#). EKG viser tegn forenelig med perikard-tampnade. Illustrasjon: [Maharaj SS, Chang SM – Pediatric rheumatology online journal \(2015\)](#). [CC BY 4.0](#)

- **Kronisk perikarditt:** Varer i mer enn 3 måneder.
- **Residiverende perikarditt:** Tilbakefall etter 4-6 uker med symptomfrihet.

Utredning og behandling bør foregå på sykehus med hjertemedisinsk kompetanse ([Andel PM, 2023](#)).

Forekomst

Akutt perikarditt er en vanlig årsak til brystmerter og utgjør ca. 5% av tilfellene når pasienter oppsøker akuttmottak med brystmerter ([Adler Y, 2015](#)). Tilstanden er vanligst blant menn i alderen 20-50 år ([Snyder MJ, 2014](#)). Residiverende perikarditt utgjør 15-30% av tilfellene, mens perikard tamponade er mindre vanlig (1-16%). Virusinfeksjoner er den vanligste årsaken til perikarditt (80-90%) i vestlige land, mens [tuberkulose](#) er vanligere i utviklingsland ([Imazio M, 2015](#)). Revmatisk sykdom er årsaken til perikarditt i 10-15% av residiverende tilfeller, men sjeldnere ved isolerte episoder.

Årsaker

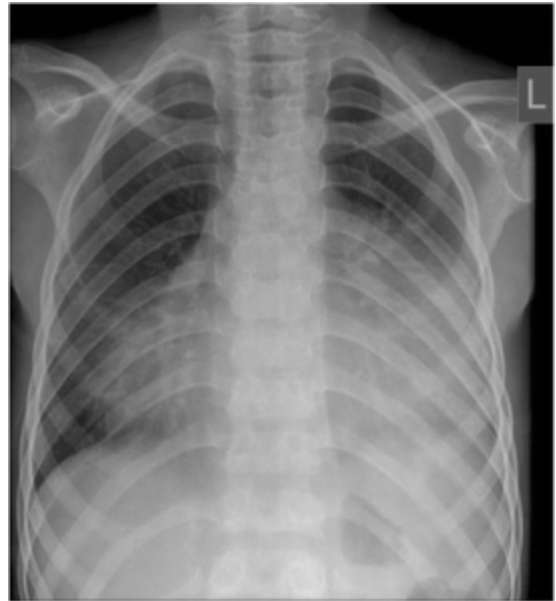
Etiologien ved perikarditt deles inn i [infeksiøse](#) (virale og bakterielle inklusiv tuberkulose) og non-infeksiøse (systemisk [inflammatorisk](#) eller [autoinflammatoriske sykdommer](#), cancer, post-kardiale syndromer etter traume/operasjon, medikamenter). Omtrent 50% er idiopatiske (uten påvisbar årsak). Patogenetisk drives inflammasjonen hovedsakelig av makrofager med NLRP-3 aktivering og IL-1 β og IL-18-produksjon.

Infeksiøse. Virus utgjør 80-90% av de infeksiøse perikarditt-tilfellene: coxsachie A og B og Echo, Epstein-Barr, [hepatitt B](#), cytomegali, histoplasmose, [HIV](#), influensa. Bakterier, som [tuberkulose](#) er saken hos mindre enn 5% av tilfellene, men er vanligere i utviklingsland. Andre bakterielle årsaker inkluderer klamydia, legionella, meningokokker, pneumokokker, salmonella, stafylokokker, streptokokker, syfilis, [tropheryma whipplei](#).

Non-infeksiøse: Etter akutt [hjerteinfarkt](#) eller annet kardialt traume/uremi som også omfatter hjertekirurgi og stenting, [nyresvikt](#), [cancer](#), [metastaser](#).

[Inflammatoriske sykdommer med perikarditt, fordeling;](#)

- [SLE](#): 20-48%
- [Adult Stills](#): 25-30%
- [MCTD](#): 15-40%
- [Juvenil artritt](#): 7-30%
- [Revm. artritt](#): 1-10%
- [Syst. Sklerose](#): 3-16%
- [GPA / Wegener](#): <15%
- [Relapsing polyk](#): <15%
- [PAN](#): <5%
- [Takayasu](#): <5%
- [Reaktiv artritt](#): <2%
- [Bekhterevs](#): <1%
- Svært sjeldne (<0,1%): Concatos sykdom (polyserositt), [Eosinofil fasciitt](#), Eosinofil [myositt](#), [IgA vaskulitt](#)/ [Henoch-Schönleins purpura](#), [Polymyositt](#) / [Dermatomyositt](#), [Revmatisk feber](#) og [Whipples sykdom](#)



Røntgen: Perikarditt som debutsymptom ved ved [SLE](#). Samme pasient som i bildet ovenfor (EKG). Illustrasjon: [Maharaj SS, Chang SM – Pediatric rheumatology online journal \(2015\)](#). CC BY 4.0

Symptomer

- [Brystsmerter](#) er vanligste symptomet ved akutt perikarditt (ca. 90%), og har sammenheng med at perikard er godt innervert. Smerten er vanligvis retrosternalt og skarp, med varierende intensitet. Den kan stråle ut til hals, kjeve eller arm, på samme måte som ved [myokardiskemi](#), men lindres ikke av nitroglyserin. Smerten forverres ofte når pasienten ligger flatt, hoster eller ved dyp innpusting, og lindres i sittende, fremoverbøyd stilling: “må sitte oppe hele natten”.
- [Feber](#) er også vanlig. Ved inflammatorisk perikarditt kan smerte være mindre fremtredende.
- [Dyspne](#), [utmattelse](#) og [hypotensjon](#) kan sees ved perikardtamponade.

Symptomer og funn	Akutt perikarditt	Myokard iskemi eller infarkt
Brystsmerter		
Lokalisasjon	Retrosternalt	Retrosternalt
Varighet	Timer til dager	Minutter (iskemi); timer (infarkt)
Symptom	Skarp, stikkende, noen gang trykkende	Trykkende, tung, klemmende
Endre ved posisjonsskifte	Forverring liggende, bedring i sittende eller fremoverlent.	Nei
Endres ved respirasjon	Verre	Nei
Utstråling	Kjeve, hals, skulder, en eller begge armer, trapezius/mellom skulderblad	Kjeve, hals, skulder, en eller begge armer
Respons på nitroglyserin	Nei	Bedre
Klinisk undersøkelse		
Friksjonslyd	Forekommer hos 85% av pasientene	Fraværende (dersom ikke også perikarditt foreligger)

Undersøkelser

Pasientene bør utredes med grundig anamnese, hvor man vektlegger respirasjons- og posisjonsavhengige brystsmerter, [EKG](#) kan vise typiske forandringer i akuttfasen, og bildediagnostikk som røntgen thorax og ekkokardiografi kan påvise perikardvæske. Ved klinisk undersøkelse kan man noen ganger høre en perikardgnidningslyd ved auskultasjon, men denne er ofte ikke til stede. Blodprøver viser vanligvis økt CRP ([Andel PM, 2023](#)).

Anamnese fokuserer på typiske symptomer (se over), tidligere episoder med perikarditt og disponerende tilstander som [infeksjon](#) eller [inflammatorisk](#) sykdom.

Klinisk undersøkelse: Ved auskultasjon kan man høre perikard-gnidningslyd hos 35-80% av pasientene. Denne lyden forårsakes av friksjon mellom perikardlagene i arteriell systole. Lyden kan imidlertid variere og ofte bare hørbar i enkelte lokaliseringer og stillinger. Ved økende perikardvæske vil gnidningslyden

forsvinne. Klinisk undersøkelse inkluderer også vurdering av tegn til infeksjon, inflammasjon, [pleuravæske](#) og andre funn som kan tyde på [system sykdom](#).

Laboratorium: SR, CRP (økt hos 70-80%), leverenzymmer, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, perifert blodutstryk, ferritin, CK, troponin (forhøyet hos 15-30%), D-dimer, elektroforese, AST, [ANA](#), [ANCA](#), anti-CCP, virusantistoffer, chlamydia pneumoni, Urin-stiks

Bildedagnostikk omfatter ekkokardiografi, røntgen eller CT thoraks, MR av hjertet kan gi supplerende informasjon om utbredelse og forløpet.

EKG: Patologiske funn hos > 50% med ST-elevasjon i akutt stadium, T-inversjoner senere i forløpet.

Ekkokardiografi: Kartlegger om perikarditten påvirker hjertets pumpefunksjon og myokardfunksjon.

Spesielle undersøkelser: Perikardcentese med analyse av perikardvæske: Undersøkelse av leukocytter og cytologi kan gi viktig informasjon om årsaken til perikarditten.

Diagnostiske kriterier (foreslåtte) for residiverende perikarditt

Alle punkter må være oppfylt ([Imazio M, 2015](#)):

1. Dokumentert initial episode som oppfyller kriteriene for akutt perikarditt.
2. Symptomfritt intervall på minst 4 uker.
3. Typiske brystmerter og minst ett av følgende:
 - Perikardgnidningslyd
 - Leukocytose/forhøyet CRP eller SR
 - Ny eller økt perikardvæske

Tilleggsfunn: Tegn til perikardbetennelse på CT eller MR.

Differensialdiagnoser

[Angina pectoris](#) / [myokardiskemi](#), [myokardinfarkt](#), refluks med [øsofagitt](#), [gastritt](#) eller [ulcus ventriculi](#), [pleuritt](#), [pneumoni](#), [lungeemboli](#), pneumothoraks, [aortadisseksjon](#), [øsofagusruptur](#) ([Gibbons RJ, 1999](#)).

Behandling

Tiltak mot ev. bakenforliggende sykdom er avgjørende.

- [NSAIDs og kolkisin](#): Førstevalg ved idiopatisk eller viral perikarditt, samt ved residiverende perikarditt. Ved idiopatisk eller viral perikarditt kombineres ofte NSAIDs (for eksempel ibuprofen 600-800 mg x 3) med Kolkisin tabletter (for eksempel 0,5 mg x 2 ved vekt >70 kg, 0,5 mg x 1 ved lavere vekt). Symptomene ved viral perikarditt vil vanligvis avta etter to ukers behandling. Kolkisin i kombinasjon med NSAIDs brukes også ved residiverende perikarditt.
- [Kortikosteroider](#) som prednisolon er ikke førstevalget, men kan være nødvendig i noen tilfeller ([Snyder MJ, 2014](#)).
- [Immunsuppressive legemidler](#): Kan brukes ved steroidavhengig residiverende perikarditt. Medikamentene kan omfatte [azathioprin](#), [intravenøst immunglobulin \(IVIg\)](#) eller [anakinra](#) (IL-1-reseptorantagonist) ([Finetti M, 2014](#)). I noen akutte og alvorlige tilfeller kan anakinra kombineres med prednisolon, NSAIDs og kolkisin. Medikamentene trappes ned når pasienten er i remisjon, og anakinra seponeres sist. Anakinra kan være nødvendig i opptil flere år for å hindre residiv ([Andel PM, 2023](#)).
- [Perikardiosentese](#), en prosedyre hvor væske fjernes fra perikardhulen, kan være nødvendig ved perikardtamponade eller store væskeansamlinger.

Prognose

Opptil 30% av pasientene med perikarditt opplever residiv, og omtrent halvparten av disse får flere tilbakefall. Fryktede komplikasjoner er perikardtamponade og ved kronisk tilstand også konstriktiv perikarditt (“panserhjerne”).

Litteratur

[Andel PM, 2023](#)

[Dababneh E, 2023](#)

[Imazio M, 2015](#)

[Snyder MJ, 2014](#)

197.

PIGMENTERT VILLONODULÆR SYNOVITT, TENOSYNOVIAL KJEMPECELLETUMOR (REV 075)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn

Uvanlig hissig og behandlingsrefraktær hevelse i ette ledd, oftest ett kne.

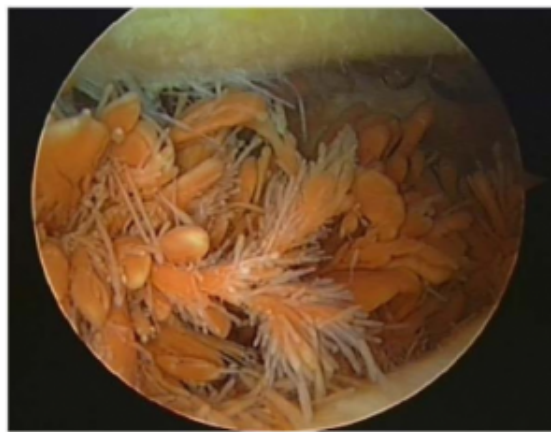
Ultralyd- og MR-undersøkelser kan styrke mistanken, mens biopsi (artroskopi) er nødvendig får å sikre diagnosen

[Læringsmål REV 075](#). Revmatologen skal selvstendig kunne oppdage primærtumorer i ledd og leddnære strukturer.

ICD-10: [M12.2](#)

Definisjon

Pigmentert villonodulær synovitt er en sjelden, men relativt aggressiv subtype av tenosynovial kjempecelletumor som rammer ledd og sener. Den er en godartet svulst som oppstår i synovialhinnen, vevet som kler ledd. Pigmentert villonodulær synovitt kan ramme alle ledd i kroppen, men er mest vanlig i kneet, hoften og ankelen. Tilstanden kjennetegnes av gjentatt blødning i leddet, noe som fører til avleiring av hemosiderin og mørkebrun, hemoragisk synovialvæske. PVNS har en tendens til å residivere hyppig, selv etter kirurgisk reseksjon. ([Song H-Q, 2023](#)).



Artroskopi: Pigmentert villonodulær synovitt. Illustrasjon: [Mohanlal P, Pillai D, Jain S – Cases journal \(2009\)](#). CC BY-2.0.

Epidemiologi

Pigmentert villonodulær synovitt rammer vanligvis voksne mellom 20 og 46 år, og forekomsten er jevn mellom kjønnene. [Prevalens og insidens](#) er vanskelige å estimere, men i USA er de anslått til henholdsvis 97 per million ([Burton TM, 2018](#)) og 1,8 per million ([Myers BW, 1980](#)).

Symptomer

- Pigmentert villonodulær synovitt vokser langsomt og presenterer seg ofte med en uforklarlig hevelse i et ledd, oftest i patellofemoralområdet i kneleddet. Det er vanlig at pasienten møter med en uavklart hevelse som ved [artritt](#).
- Etter hvert som svulsten vokser, kan smerte og hevelse redusere bevegeligheten.
- Blødninger i leddet er vanlig og kan forårsake varige skader.
- Vanlig artrittbehandling har liten effekt, og pigmentert villonodulær synovitt fremstår ofte som behandlingsresistent [mono- eller oligoartritt](#).

Undersøkelsesfunn

Anamnese: Den typiske anamnesen inkluderer en initialt nesten asymptomatisk leddhevelse som gradvis forverres (se ovenfor).

Klinisk undersøkelse avdekker leddhevelse, ofte med moderat nedsatt bevegelighet. Inflammasjonstegn kan være lite fremtredende.

Laboratorieprøver er vanligvis upåfallende med normale CRP og SR, celledtelling, elektrolytter, levernyre- og thyroidea-funksjonsprøver, samt [anti-CCP antistoff](#), [ANA](#), [borrelia-antistoff](#) og annen utredning for [artrittsykdommer](#)

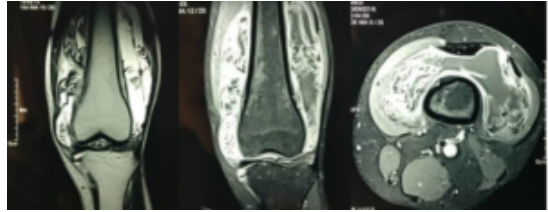
Bildedagnostikk. Røntgenbilde kan indikere hydrops. MR er mest sensitiv og viser hydrops, hemosiderin-

innlagring, synovittmasser og benede erosjoner ([Fecek C, 2023](#)). Ultralydundersøkelse kan vise egnet lokalisasjon for biopsi.

Leddvæske. Inspeksjon av leddvæske som er brunlig misfarget av hemosiderin bør gi mistanke om pigmentert villonodulær synovitt ved aktuelle symptomer.

Artroskopi viser ofte stilket tumor (se illustrasjon øverst i kapitlet).

Biopsi er eneste måte å sikre diagnosen på. Histologisk ser man kjempeceller. Diffus form omfatter ett kompartment eller hele synovialhinnen i et ledd. Lokalisert form sees som en isolert masse.



MR viser tegn til massiv synovitt ved histologisk pigmentert villonodulær synovitt. 62 år gammel mann med Bekhterevs og svær hevelse i kne. Residivfri etter kirurgisk operasjon. [Kapoor C, 2016; CC BY 3.9 DEED](#)

Differensialdiagnoser

[Revmatoid artritt](#), [JIA](#) (barn), [septisk artritt](#) og [borrelia-artritt](#), [reaktiv artritt](#), hemarthrosis, [neoplasi](#). Ganglion, schwannom, hemangiom.

Behandling

Kirurgi: Den klassiske behandlingen er kirurgisk total synovektomi av det angrepne leddet, enten ved åpen eller artroskopisk prosedyre ([Chang JS, 2017](#)). Residivraten er imidlertid opp mot 50%, noe som gjør supplerende eller alternative behandlinger aktuelle.

Stråling: Bestråling med 30-50 Gy kan gi god effekt hos 95%, men med risiko for bivirkninger ([Mollon B, 2015](#)).

Monoklonale antistoffer (biologisk) mot CSF-1 reseptor i form av emactuzumab ([Brahmi M, 2016](#)) og pexidartinib ([Tap WD, 2019](#)) er under utprøving.

Litteratur

[Fecek C, 2023](#)

[Valen B, Hoel C. 1999](#)

[Ottaviani, S, 2011](#)

198.

PLEURAVÆSKE, PLEURAEFFUSJON, PLEURITT (REV 129, REV 130)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Pleuritt og pleuravæske

Pleuritt- brystsmerter kan skyldes ufarlig smertetilstand eller alvorlig bakenforliggende sykdom. Lungeemboli, pneumoni, pneumothoraks, perikarditt og myokardinfarkt må utelukkes. Bildediagnostikk: Ultralyd, røntgen og CT.

[Læringsmål REV 129](#). Revmatologen skal ha kunnskap om lungetuberkulose, pleuraeffusjoner, obstruktivt søvnapnesyndrom, lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte og fremmedlegeme i luftveier.

[Læringsmål REV 130](#). Revmatologen skal kjenne til indikasjoner, kontraindikasjoner og komplikasjoner ved bronkoskopi og lunge- og pleurabiopsier.

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

- [Lungetuberkulose](#) er beskrevet i eget kapittel, [søvnapnesyndrom](#) og [fremmedlegemer i luftveier](#) under [Øre-nese hals manifestasjoner](#), [lungeinfeksjoner hos immunsupprimerte](#) under [infeksjoner](#). [Bronkoskopi](#) beskrives i eget kapittel.

Pleuravæske, pleuraeffusjoner, pleuritt

Definisjon

Pleuravæske, eller pleuraeffusjon, oppstår når det samler seg en unormal mengde væske i pleurahulen, rommet mellom lungehinnen (pleura) og brystveggen. Dette kan skyldes økt produksjon eller redusert absorpsjon av væske, ofte som følge av ulike sykdommer.

Pleuritt er en [inflammasjon](#) i pleura og kan være forårsaket av [infeksiøs](#), inflammasjon, [malignitet](#), [lungeemboli](#) eller idiopatisk (uten kjent årsak). Utredning av den underliggende årsaken er alltid viktig ([Jany B, 2019](#)).

Symptomer

[Dyspne](#) og/eller brystmerter (ved pleuritt) er vanlige symptomer. Noen pasienter kan imidlertid være asymptomatiske, selv med betydelige mengder pleuravæske.

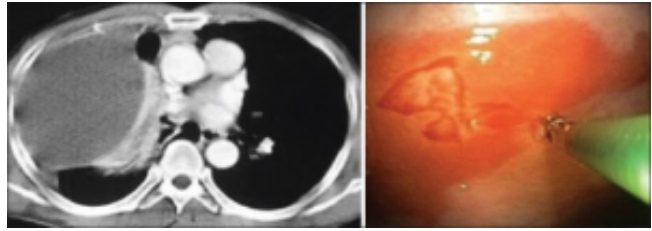
Livstruende årsaker til pleural smerte ([Kass SM, 2007](#))

Diagnose	Anamnese	Klinisk undersøkelse	Rtg thoraks	EKG
Myokard infarkt	Retrosternal smerte med utstråling, dyspne, kortpustethet	Svette, hypotensjon, tredje hjertelyd (S ₃)	Vanligvis normal	ST-T -elevasjon (særlig ny-tilkommet), ny Q bølge, ny ledningsdefekt / arytmi
Perikarditt	Pleurasmerte reduserer sannsynligheten Smerten øker i liggende stilling og bedres sittende eller stående	Perikard gniingslyd	Økt hjerteskygge når perikardvæsken overstiger 250ml	Diffus konkav ST-segment-stigning, PR- segment senkning Unormal hos mer enn 90 %
Pneumoni	Anoreksi, hoste, dyspne, utmatelse, myalgi	Krepitasjoner	Infiltrater	Ingen forandringer
Pneumothoraks	Plutselig smerte og dyspne	Tachykardi, reduserte respirasjonslyder, redusert thoraksbevegelse	Tynn pleural linje Kan initialt være normal	Ingen forandringer Sinus tachykardi
Lungeemboli	Tidligere tromboemboli, malignitet, immobilisering, østrogen, eller nylig kirurgi. Dyspne, synkope	Tachykardi, tachypne	Abrupt hilus cutoff, lungeforteninger forenelige med lungeinfarkt	Sinus tachykardi, høyre ventrikulær belastning (T-bølge inversjon i høyre precordial avledninger, S ₁ Q ₃ /S ₁ Q ₃ T ₃ , forbigående høyre grenblokk, pseudoinfarkt, S ₁ S ₂ S ₃)

Årsaker til pleuravæske

Pleuravæske kan oppstå ved en rekke revmatiske sykdommer med høy inflammatorisk aktivitet, som for eksempel:

- [Adult Stills sykdom](#)
- [Familiær middelhavsfeber](#)
- [MCTD](#)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)



Pleuritt ved [revmatoid artritt](#). Mye pleuravæske på CT (venstre bilde) og thoroskopisk inflammasjon (høyre bilde). Illustrasjon: [Nattusamy L, Madan K, Mohan A, Hadda V, Jain D, Madan NK, Arava S, Khilnani GC, Guleria R – Lung India : official organ of Indian Chest Society \(2015 Mar-Apr\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Andre årsaker som [lungeemboli](#), infeksjon og malignitet må utelukkes (se nedenfor).

Typer pleuravæske

- **Eksudat** er væske med høyt innhold av celler, protein eller cellemateriale, som skyldes økt permeabilitet i kapillærveggene. Eksudat har ved analyse et høyt proteinnivå på mer enn 30g/L. Ved inflammatorisk sykdom som [RA](#), [SLE](#), [MCTD](#), [EGPA/Churg Strauss](#), [GPA/Wegener](#), [Juvenil artritt](#) er eksudat vanligere enn transudat (se nedenfor). Andre årsaker til eksudat er [lungeemboli](#), post-infarakt/post ACB syndrom, yellow nail-syndrom, akutt pankreatitt, [malign lungesykdom](#) og [infeksjoner](#) ([opportunistiske](#) som [tuberkulose](#), virus og sopp). Ved alle uklare pleuritter må muligheten for tuberkulose vurderes (IGRA-test).
- **Transudat**: Væske med lavt innhold av celler og protein, som skyldes endringer i trykkforholdene i pleurahulen. Proteinnivå er ved analyse mindre enn 25 g/L. Transsudat ses ved høyresidig hjertesvikt, konstriktiv [perikarditt](#), hypoproteinemi (nyre- eller lever-svikt), ascites (høyresidig), mediastinal fibrose (+ ev. [retroperitoneal fibrose](#)) og ovarialt fibrom (+ ascites = Meigs syndrom).
- **Empyem** (ansamling av puss): Kan oppstå etter alvorlig pneumoni, ruptur av lungeabscess eller øsofagus, thoraxkirurgi, actinomykose eller [tuberkulose](#).
- **Hemothoraks (blodansamling)**: Skade. Ruptur av pleuraadheranse. Lungeinfarkt. Antikoagulasjon.
- **Chylothoraks (lymfvæskeansamling)**: Kan skyldes traume, malignitet, lipidemi ([kolesterol eller triglyserider](#)) eller [Yellow nail syndrom](#) (gule negler, lymfeødem i underekstremiteter og pleuraeffusjon).

Utredning

Anamnese: Kartlegging av risikofaktorer for [lungeemboli](#), revmatisk sykdom, kirurgi, skade, [infeksjonssykdom](#), [hjerne/lungesykdom](#) (postinfarkt-syndrom), tidligere [tuberkulose](#) og antikoagulasjonsterapi ([lungeblødning](#)).

Klinisk undersøkelse: Auskultasjon (krepitasjoner), perkusjon (lungegrenser), generell klinisk undersøkelse og gynekologisk undersøkelse ved mistanke om Meigs syndrom.

Laboratorium.SR, CRP, hvite med differensialtelling, Hb, trombocytter, elektroforese, kreatinin, amylase, D-dimer (lungeemboli), [antifosfolipid-antistoffer](#) (lupus antikoagulant, kardiolipin og beta2-glykoprotein). Urinstiks.

Immunologiske undersøkelser. Virusantistoffer. Antistoffer mot Chlamydia pneumonia et psittaci. IGRA-test. [Antistoff ved systemiske bindevevssykdommer: ANA, ANCA, antifosfolipid-antistoffer.](#)

Bildedagnostikk. Røntgen thoraks for å utelukke emboli og pneumothoraks. CT thoraks er viktig for å utelukke tegn til lungeemboli. Lungescintigrafi brukes sjeldnere. Ultralyd av thoraks og av abdomen. Ekkokardiografi. [PET/CT.](#)

[EKG; Pleuritt og perikarditt](#)

Pleurabiopsi: Kan tas ved behov for å undersøke for infeksjoner, inflammasjon eller malignitet. Den vanligste skade ved inngrepet er pneumothoraks (8-18%), mens skade på andre indre organer er sjelden. Det anbefales å kontrollere med røntgen thoraks etter inngrepet. Kontraindikasjoner kan være alvorlig redusert lungefunksjon eller økt blødningsrisiko.

Andre undersøkelser. Ekspektorat til tbc, pleuratapping/thoracentese med cytologi, dyrkninger, PCR-diagnostikk og cytologi.

Differensialdiagnoser

Atelektase, diafragma paralyse eller skade, [hjertesvikt](#), [lungeemboli](#), mesoteliom, [pneumoni](#)

Behandling

Behandlingen av pleuravæske retter seg mot den underliggende årsaken. Symptomatisk behandling med [NSAIDs](#) mot smerte kan være aktuelt. Pleuratapping kan være nødvendig for å lindre symptomer og få diagnostisk materiale. Ved infeksjon gis antibiotika, og ved inflammasjon kan immunsuppressive legemidler være aktuelt.

Litteratur

[Krishna R, 2023](#)

[Kass SM, 2007](#)

199.

POEMS SYNDROM (REV 189)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 189](#) Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose.

ICD-10 D47.7

Definisjon

POEMS står for **P**olyneuropati, **O**rganomegali, **E**ndokrinopati (eller **E**dema=ødem), **M**-protein og **S**kin (=hud) affeksjon. POEMS syndrom er en sjelden sykdom der en kombinasjon av neoplastisk blodsykdom (monoklonal plasmacelle sykdom (M-komponent, oftest myelom) og [polyneuropati](#) påvirker flere indre organer. Også andre symptomer og funn relateres til tilstanden. POEMS syndrom kalles også Crow–Fukase syndrom, Takatsuki sykdom og PEP syndrome). En egen variant er assosiert med [Castlemans sykdom \(Dispenzeri A, 2019\)](#).

Historie

POEMS ble beskrevet første gang i 1980 ([Bardwick PA, 1980](#)).

Sykdomsårsak

Ved POEMS er betydelig økt nivå av “vascular endothelial growth factor” (VEGF) (ikke rutine-analyse) et kjennetegn som sannsynligvis er av patogenetisk betydning ([Brown R, 2019](#)).

Epidemiologi



51 år gammel mann. Ett år med papulo-nodulære lesjoner på truncus, progredierende senso-motorisk polyneuropati og M-komponent i serum-elektroforese. Diagnostisert POEMS: Glomeruloide hemangiomer (Ø 2-6mm) som tidlig symptom. POEMS: polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati (elektroforese) og [hudforandringer](#) (skin). Illustrasjon: [Jin Yong Lee, Ann Derm, 2017. CC BY-NC 4.0](#).

Sykdomsstart er oftest rundt 50-års alder, og menn affiseres dobbelt så hyppig som kvinner. POEMS syndrom har ofte sammenheng med kreft og oppfattes hyppig som et [para-neoplastisk](#) fenomen ([Dispenzieri A, 2013](#)).

Symptomer

POEMS kan ha [skleroderma](#)-liknende hudforandringer, [Raynauds fenomen](#), [pleuravæske](#), [glomerulopati](#) og [lymfadenopati](#).

Polyneuropati: Nummenhet, parestesier og redusert kraft er vanlig i føtter og senere i hender. Begge sider angripes symmetrisk. Oftest er det nevropati som bringer pasientene til legen. Kraftig svette og erektil dysfunksjon (med impotens) skyldes at det autonome nervesystemet kan angripes. Smerte er ikke vanlig.

Organomegali (stor lever og milt): Stor lever (hepatomegali) er vanligst, men også stor milt ([splenomegali](#)) og store lymfeknuter ([lymfadenopati](#)) forekommer. Organene fungerer vanligvis normalt.

Endokrinopati (Hormon-forstyrrelser): Hos kvinner kan menstruasjon stanse (amenore), og menn kan få bryster (gynecomasti), erektil dysfunksjon og små testikler. Også [Diabetes](#) type 2, [hypotyrose](#) og binyresvikt forekommer.

Myelom: Kreft i form av plasmacelle proliferativ neoplasi foreligger hos ca. 50% av POEMS-tilfellene. Paraproteiner i blodet er oftest av IgG eller IgA type, i motsetning til IgM ved mange andre typer nervesykdom. Disse myelom-sykdommene danner ofte harde, [osteosklerotiske, skjelett-forandringer](#) som skiller dem fra cyste-lignende (osteolyse) som er vanlig ved andre typer myelom. Sjeldnere foreligger lokalisert myelom (plasmacytom), [MUGS](#) eller [Castlemans sykdom](#).

Hud: Varierende manifestasjoner: Økt pigment (hyper-pigmentering) er vanligst. Negle-forandringer (clubbing, hvit-farge). Fortykket hud (differensial-diagnose: [sklerodermi](#) eller morfea). Uvanlig hårvekst (hypertrikose) forekommer.

Øyet: Papilleødem er vanlig. Mer sjelden er [uveitt](#) eller blødning i øyet (intraokulært).

Lunger: Lungene kan angripes ved langt kommet sykdom. [Interstitielle forandringer](#) i (lungevevet) med redusert [lungefunksjon](#) er da vanlig. [Pulmonal hypertensjon](#) er en alvorlig komplikasjon.



42 år gammel kvinne med 10 år sykehistorie med progredierende polyneuropati. Organomegali ved POEMS. Illustrasjon: CT-bilde: [Viet H. Nguyen, Case Rep Med, 2011. CC BY-3.0](#)

Ødem (hevelse): Ødem kan opptre som i føttene, lungene (lunge-ødem), i lungehinnene ([pleura-væske](#)), i mage-området (ascites) eller generalisert væskeansamling ved [kapillær-lekkasje](#) i form av anasarka.

Kriterier for diagnose

Samtlige av følgende (The Mayo Clinic criteria):

- [Polyneuropati](#)
- [Monoklonal](#) plasma-celle proliferasjon
- Ett av følgende hovedkriterier:
 - [Sklerotisk skjelett-skade](#)
 - [Castlemans sykdom](#)
 - Høye VEGF (Vascular endothelial growth factor)
- En eller flere av minor-kriterier:
 - Organomegali ([stor milt](#), lever eller [lymfeknuter](#))
 - [Ødem](#) eller [pleuritt](#) (ekstra-vaskulært væskeoverskudd)
 - Hormon-forandringer (Endokrinopati: adrenal, hypofyse, gonader, [paratyreoid](#), [diabetes](#) eller [hypotyreose](#))
 - Hudforandringer
 - Papille-ødem i øyne
 - [Trombocytose](#) og andre blodceller (polycytemia)

Behandling

Behandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av tilstanden og rettes ofte mot den hematologiske tilstanden og utbredelsen av denne. [Prednisolon](#) og cyclofosamid er mye brukt, men gode studier foreligger ikke. Stamcelletransplantasjon er beheftet med mulige fatale bivirkninger, men også gode resultater er rapportert fra USA, Vennligst se supplerende litteratur: [Dispenzieri A, 2019](#).

Prognose

Prognosen for POEMS syndrom avhenger av alvorlighetsgraden av tilstanden og responsen på behandlingen. Ubehandlet er POEMS syndrom ofte fatalt med bare 60% overlevelse etter 5 år. Klart bedre prognose dersom blodsykdommen kan behandles effektivt.

Litteratur

[Ali T, 2020](#)

[Dispenzieri A, 2019](#)

[Brown R, 2019](#)

[Arana C, 2015](#) (benmargstransplantasjon)

[Scarlato M, 2011](#)

200.

POLYNEVROPATI, POLYNEVRITT (REV 197)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 197. Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

- Hodepinesyndromer, sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis, hjerneabscess og svimmelhet er beskrevet i [kapitlet om nevrologiske sykdommer](#).

Definisjon

Polyneuropati omtales også som polynevritt og er en [nervesykdom](#) der mange nerver skades samtidig. Typisk starter symptomene i føtter og beveger seg oppover til ankler, legger og hender. I prinsippet kan alle nervene utenfor hjernen og ryggmargen (de perifere nervene) bli rammet. Vanligvis kjennetegnes polyneuropati av vedvarende, kronisk nummenhet og nedsattfølelse i føtter og/eller hender.

Polyneuropati er en relativt vanlig komplikasjon ved revmatisk sykdom, og årsakene kan være mange (se nedenfor). Eksempler på revmatiske sykdommer som kan gi polyneuropati inkluderer [revmatoid artritt](#), [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [Sjögrens syndrom](#) og [vaskulitter](#) ([Callaghan GC, 2015](#)).

Epidemiologi

Forekomsten av polyneuropati er økt hos personer med [systemiske bindevevssykdommer](#) og ved [vaskulitt](#). Det finnes mer enn 50 forskjellige typer polyneuropati, og tilstanden rammer totalt ca. 1-7% av den voksne befolkningen ([Hanewinkel R, 2016](#)).

Sykdomsårsaker

- [Diabetes](#) er den vanligste årsaken til polyneuropati, og står for ca. 20-50% av tilfellene i sykehusmaterialer.
- Alkoholmisbruk er en betydelig risikofaktor.
- Toksiske stoffer: Visse stoffer, inkludert kjemoterapi, arsenikk, bly, kvikksølv, thallium, løsemidler, triorthocresyl fosfat, karbon disulfid og acrylamid kan forårsake polyneuropati
- Ernæringsmangel kan medføre for lite vitamin B-12 og folsyre og kan bidra til polyneuropati.
- [Autoimmune](#) sykdommer: se nedenfor for detaljer.
- Genetiske sykdommer: [Charcot-Marie-Tooth sykdom](#) og [Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy \(HNPP\)](#) er eksempler på genetiske årsaker.
- Lepra er en vanlig årsak i utviklingsland ([Hanewinkel R, 2016](#)).
- Ukjent årsak: I ca. 50% av tilfellene kan man ikke finne en klar årsak til polyneuropati.



Charcot Marie-Tooth syndrom hos to søstre 10 og 14 år gamle. Sykdomsdebut ved 15 måneders alder hos begge. Illustrasjon: [Martin AM, Maradei SJ, Velasco HM – Colombia médica \(Cali, Colombia\) \(2015\). CC BY 3.0 DEED.](#)

Flere årsaker er listet opp under avsnittet “Typer polyneuropati” nedenfor.

Symptomer

Polyneuropati utvikler seg ofte symmetrisk, vanligvis først i føttene. Ved videre utvikling kan symptomene spre seg til leggene. Hender kan også bli rammet. Nummenhet, stikkende smerter, overfølsomhet, nedsatt temperatur- og berøringsfølelse, ustøhet ved gange og redusert muskelkraft er vanlige symptomer. Utviklingen av polyneuropati kan ta flere år.

Typer av polyneuropati

Akutt symmetrisk perifer polyneuropati (lik på høyre og venstre side): [Guillain-Barre syndrom](#): En

[autoimmun](#) sykdom som også kan ramme barn. Diagnosen stilles ved hjelp av spinalvæske- og nevrofysiologiske undersøkelser.

Asymmetrisk form (ikke lik på høyre og venstre side av kroppen): [Multifokal motorisk nevropati](#): Reduserer muskelkraft i flere områder, oftest i en arm. Omtrent 50% av pasientene har IgM antistoff mot gangliosid GM1.

Subakutt debut (ganske rask start) / **assosierte sykdommer**:

-Polynevropati ved [ANCA-vaskulitt](#) og PAN

- [EGPA/Churg-Strauss vaskulitt](#)
- [GPA/Wegeners granulomatose](#)
- [MPA \(Mikroskopisk polyangiitt\)](#)
- [PAN \(Polyarteritis nodosa\)](#)

-[Borrelia](#) (Subakutt kranial nevropati eller smertefull asymmetrisk polynevropati).

-[Fabrys sykdom](#) (arvelig enzymdefekt, debut ved 5-10 års alder hos gutter, 10 år senere blant jenter, nummenhet, mage-kramper, tørr hud, [purpura-lignende eksem](#), synsforstyrrelser, hørselstap, eggehvite (proteiner) i urin).

-[Kryoglobulinemi syndrom](#) (oftest også monoklonal komponent).

-[Porfyri](#).

-[Sarkoidose](#).

Andre: Alkohol (høyt forbruk over flere år: måle CDT), demyeliniserende polynevropati (kronisk inflammatorisk type), [diabetes mellitus](#), furadantin (antibiotikum mot kronisk urinveisinfeksjon), [hypotyreose](#), kreft-medikamenter (cytostatika, sjekkpunkthemmere), lepra, [lymfom](#), [Lystgass](#) som rusmiddel ([Hermansen MV, 2023](#)), MAG-antistoff perifer nevropati ([Pascal-Goni E, 2019](#)), M-komponent av IgM isotype, [Waldenströms](#)-makroglobulinemi, [myelomatose](#), [nyresvikt \(kronisk\)](#), para-neoplastisk fenomen ved [kreft](#), PVP-syndromet (ved intravenøst stoffmisbruk/narkomane), toksisk (forgiftninger), thalidomid, tungmetaller (kvikksølv), vitamin B1-, B6-, B12- E-mangel vitamin),

Langsom symptomutvikling (måneder-år) / assosierte sykdommer

Hovedsakelig redusert følelse (sensorisk, sensomotorisk): Alkohol, [amyloidose](#), [autoimmune sykdommer](#) generelt, bindevevssykdommer ([Sjögrens syndrom](#), [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)), [revmatoid artritt \(RA\)](#), Charcot-Marie-Tooth, critical illness-polynevropati etter livstruende sykdom, [cøliaki](#), [diabetes mellitus](#), [Fabry sykdom](#) (arvelig, blant gutter / unge menn, brennende smerter i hender og føtter), folsyre mangel, [hepatitt B og hepatitt C](#), [HIV](#), [hypotyreose](#) (lavt stoffskifte), andre [metabolske sykdommer](#),

motornevronsykdom (amyotrofisk lateral sklerose), multifokal motor nevropati, [nyresvikt](#), remitterende asymmetrisk sensorisk polynevropati, tynnfiber-nevropati, Tangier-sykdom (familiær alpha-lipoprotein mangel), vitamin B₁-mangel, vitamin B₁₂-mangel.

Idiopatisk (ukjent årsak): Langsamt økende symptomer, utgjør omtrent 50% av tilfellene, oftest voksne over 50 års alder

Utredning

Sykehistorie: Disponerende sykdommer: Vennligst se ovenfor. Begge kroppshalvdeler eller ensidig, kraftsvikt. Autonome nervesystem: Uvanlig svette, inkontinens, fordøyelsesbesvær, ømfintlig for temperatur forandringer. Vurder arvelig disposisjon.

Klinisk undersøkelse: Utbredelse, sensorisk (følelse), motorisk (muskelkraft), hulfot og hammertær: Charcot-Marie-Tooth med mange (minst syv) forskjellige, genetiske typer. Type 2, kan debutere etter 60 års alder. Multifokal motorisk nevropati: Asymmetri, oftest en arm. 50% har IgM antistoff mot gangliosid GM1.

Blod og urinprøver: Fastende blodsukker og HbA1c (diabetes), celle-tellinger, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, B12 og Folsyre, Protein- og urin elektroforese, kryoglobuliner, antistoff tester ([ANA med subgrupper](#) og anti DNA, ANCA, CCP/ ACPA, hepatitt B og hepatitt C, [borrelia](#)), komplement-faktorer C3 og C4. Urin stiks. Ved monoklonal gammopati kan anti-MAG antistoff vurderes ([Pascal-Goni E, 2019](#)).

Nevrografi (nevrofysiologisk): vanlig metode ved symptomer på polynevropati. Motornevronsykdom (ALS) har normal nevrografi.

Tynnfiber nevrografi i spesielle tilfeller: Ved normal nevrografi, men redusert temperaturfølelse og/eller smerter.

Spinalvæskeundersøkelse (nevrolog): Mistanke om demyeliniserende tilstand, nevro-[borreliose \(Lyme sykdom\)](#).

Diagnosen

Diagnosen polynevropati stilles på bakgrunn av en typisk sykehistorie, kliniske funn og relevante målinger (se ovenfor).

Behandling

Behandlingen avhenger av den underliggende årsaken til polyneuropati, symptomene og eventuelle komplikasjoner. Det er viktig å behandle eventuell underliggende sykdom som kan forårsake polyneuropati. For eksempel kan god blodsukkerkontroll hos personer med diabetes bidra til å forhindre videre nerveskade.

Symptomatisk behandling har som mål å lindre symptomer som smerte, nummenhet og svakhet. Behandlingsalternativene inkluderer: Smertestillende som paracetamol, gabapentin eller pregabalin. Antidepressiva: Duloxetin eller amitriptylin kan være effektive mot nevropatisk smerte. Fysioterapi kan bidra til å forbedre muskelstyrke, koordinasjon og balanse. I sjeldne tilfeller kan kirurgi være nødvendig for å frigjøre en komprimert nerve.

Snarlig Henvisning til nevrolog: ved alvorlige symptomer er det viktig å bli henvist til en nevrolog for rask utredning og behandling. Dette er fordi disse symptomene kan være tegn på et mer alvorlig underliggende problem. Eksempler på alvorlige symptomer er:

- Akutt- eller subakutt debut
- Asymmetrisk manifestasjon
- Motorisk svekkelse
- Overveiende autonome manifestasjoner

Differensialdiagnoser

- [Canalis carpi syndrom \(nervus medianus kompresjon\)](#),
- [Erythromelalgi](#),
- [Fibromyalgi](#) og lignende [kroniske smertetilstander](#),
- [Iskemi](#),
- [Multiple sklerose \(MS\)](#),
- Restless legs syndrom (urolige ben).
- [Vennligst se også nevrologi og revmatisk sykdom i eget kapittel.](#)

Litteratur

- [Collins MP, 2017 \(non systemisk vaskulitt nevropati\)](#)
- [Callaghan BC, 2015](#)
- [Botez SA, 2010](#)
- [Mygland Å, 2007 \(norsk\)](#)
- [Hammi C, 2022 \(nevropati\)](#)

201.

PORFYRI (REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 073](#). Ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- [Hemokromatose](#), [osteoporose](#), [osteomalasi](#), [osteopetrose](#), [osteonekrose](#) og [leddnære skjelettumorer](#) er beskrevet i egne kapitler.

ICD-10: [E80.2 \(annen porfyri\)](#). [E80.1 \(cutanea tarda\)](#)

Definisjon

Porfyri er en gruppe sjeldne sykdommer som skyldes feil i produksjonen av porfyriener. Disse er viktige byggesteiner i hemoglobin. Årsaken er arvelige eller spontane [mutasjoner](#) (>100 mutasjoner er kjent). Sykdommen kan deles inn i minst ni subgrupper hvorav akutt intermitterende porfyri og porphyria cutanea tarda (PCT) er de vanligste: akutt intermitterende porfyri, hereditær koproporfyri, porphyria variegata, delta-aminolevulinisyre-dehydratase-mangel porfyri, porphyria cutanea tarda, hepatoerythropoetisk porfyri, congenital erythropoetisk porfyri, erythropoetisk protoporfyri og X-bundetprotoporfyria ([Ramanujam V-M S, 2015](#)).



Porphyria cutanea tarda (kronisk kutan porfyri) hos pasient med bakenforliggende [hemokromatose](#). Illustrasjon: [Bovenschen HJ, Vissers WH – Cases journal \(2009\). CC BY 3.0](#)

Anfall hos personer med porfyri kan utløses av ulike faktorer, som alkohol, visse medikamenter og infeksjoner. Tilfeller med bakenforliggende [hemokromatose](#) er rapportert (illustrasjonen). Porfyri kan påvirke både hud og/eller nervesystem, og de to vanligste formene er akutt intermitterende porfyri og hud-porfyri / porphyria cutanea tarda som er nærmere omtalt nedenfor.

Porfyri er ikke en [systemisk bindevevssykdom](#) eller [vaskulitt](#), men symptomene gjør at sykdommen iblant må mistenkes i utredningen, spesielt ved [SLE](#) og iblant ved [cerebral vaskulitt](#).

Akutt (intermitterende) porfyri

Symptomer på akutt porfyri

- Akutte abdominale smerter (mage-området), oppkast, diaré.
- Revmatologisk: muskelsvakhet
- Akutte [nevrologiske symptomer](#): [polynevropati](#), pareser (ekstensorer i overekstremiteter først), [kramper](#), mentale forandringer, hallusinasjoner, synstap (begge øyne), depresjon, angst, paranoide trekk.
- [Hjerteaffeksjon](#): Rytmeforstyrrelser, høy puls, blodtrykket stiger.
- Urin i urinpose får rødlig farge i lys.
- Økt risiko for leverkreft i forløpet

Genetikk: Autosomal dominant sykdom eller mutasjon.

Epidemiologi. [Prevalensen](#) er 5-10 per 100 000 ([Bissel DM, 2015](#)) og er noe høyere blant kvinner enn menn. De fleste får symptomdebut i puberteten, men kan også ses hos barn.

Laboratorieprøver: Urinanalyse på porfobilinogen under anfall. Hoesch-Test, Schwartz-Watson test. PBG og delta-ALS i 24 timer urinsamling, blodprøver og avføringsprøver under anfall.

Bilddiagnostikk: MR av hjernen kan vise ødem ved cerebrale manifestasjoner.

Differensialdiagnoser: [Anemi](#) (akutt), [angst](#)-tilstander (hos barn), appendicitt, [hepatitt B og C](#), [Hodgkins lymfom](#), [Leukemi](#) (akutt lymfoblastisk eller pediatrik akutt myeloisk), [SLE](#), [vaskulitter](#), [PAN](#) (med [tarmiskemi](#)), [Guillain-Barre syndrom](#) (nevropati).

Behandling: Etter anbefaling fra Nasjonalt kompetansesenter [NAPOS](#):

- [Analgetika](#) (morfin ved behov).
- Heme-arginat (NormoSang) gis tidlig i anfall.

Litteratur: [Gounden V, 2023](#)

Kutan (hud-) kronisk porfyri, porfyria cutanea tarda

Epidemiologi: Cutanea tarda er vanligste form (ca. 600 tilfeller i Norge). Oftest debut i 40-års alder. Menn rammes tre ganger så ofte som kvinner.

Sykdomsårsaker:

Alkohol er en vanlig utløsende faktor for anfall (70%). Medikamentutløserer: Sulfonamider (Bactrim, Trimetoprim-Sulfa), østrogener (p-piller), anestesimidler (ketamin, etomidat), ergotamin (migrene-middel), epilepsi-medikamenter, kokain. Infeksjons-årsaker: [Hepatitt C](#), [HIV](#).

Symptomer:

Eksem i hud, soleksem (fotosensitivitet), blemmer, nekroser, pigmentøkning, sår i munnen, kløe, leverenzymmer kan være økt i blodprøve, urinen kan bli rød eller brunfarget (særlig hvis den utsettes for sollys). Alkohol er ofte utløsende for anfall (70%).

Laboratorieprøver: Urinanalyse på porfobilinogen under anfall

Behandling: Unngå utløsende årsaker, inklusiv sol. Følg [NAPOS retningslinjer](#)

Prognose: Gunstig når anfall unngås.

Litteratur: [Shah A, 2023](#)

Litteratur

- [Ramanujan V-MS, 2015](#)
- [Nasjonalt kompetansesenter for porfyri](#)

202.

PRES, POSTERIOR REVERSIBELT ENCEFALOPATI SYNDROM (REV 195)

Øyvind Palm

Kjennetegn ved PRES

Hodepine, synsforstyrrelser, kramper, forvirring.

Høyt blodtrykk

MR-funn cerebralt

[Læringsmål REV 195](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av krampeanfallopp/epilepsi. Beherske diagnostikk av koma av ukjent årsak. Beherske diagnostikk og initial behandling ved forhøyet intrakranielt trykk. Beherske diagnostikk av truende tverrsnittslesjon.

- [Krampeanfallopp/epilepsi, koma og tverrsnittslesjon](#) er omtalt i kapitlet om [nevrologiske manifestasjoner](#).

ICD-10: [G93.4 \(uspesifisert encefalopati\)](#)

Definisjon

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er en gruppe kliniske, nevrologiske tilstander som angriper sentralnervesystemet (CNS). Karakteristiske symptomer er akutt [hodepine](#), somnolens, synsforandringer og [kramper](#). Typisk påvises karakteristiske cerebrale MR-forandringer i form av bilateral (reversibel) ødem subkortikalt i hvit substans lokalisert parieto-occipitalt. Blant risikofaktorer (se nedenfor) er [autoimmune sykdommer](#) som [systemisk lupus \(SLE\)](#), [EGPA](#), [TTP](#), samt cytotoxiske medikamenter, noe som

gjør at også revmatologer bør kjenne tilstanden ([Ando Y, 2022](#)). PRES diagnostiseres og behandles av nevrologer i samarbeid med andre spesialister, basert på bakenforliggende årsak. Revmatologens rolle er å klargjøre eventuell sammenheng med revmatisk sykdom og å optimalisere behandlingen av denne.

Historie

Syndromet ble først kalt reversibel posterior leukoencefalopati i 1996 fordi en antok at bare hvit hjernesubstans var involvert ([Hinchey, 1996](#)). Senere viste det seg at også grå substans var affisert og syndromet fikk sitt nåværende navn: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ([Casey SO, 2000](#)).

Sykdomsårsaker

Patogenesen er ikke sikkert forstått, men endotel dysfunksjon med svikt i cerebral autoregulering medfører vasodilatasjon, ekstravasering av væske med påfølgende hjerneødem og petekkiale intracerebrale blødninger.

PRES kan utløses av ulike tilstander; [Autoimmune sykdommer](#) som [Systemisk Lupus Erythematosus \(SLE\)](#) ([Khanjar L, 2018](#)), [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), [Behcets](#), [TTP](#), [akutt porfyri](#), [Henoch-Schönlein purpura](#), post organ transplantasjon eller [Hemolytisk Uremisk Syndrom \(HUS\)](#) ([Fidan K, 2016](#)). Andre årsaker er eklampsi ved [svangerskap](#) og etter fødsel (post partum), ukontrollert [hypertoni](#), [nyresvikt](#) og [immundempende medikamenter](#) ([Shankar J, 2016](#)) som ciclosporin A, takrolimus, [IVIg](#), IFN-alfa, cyclofosamid og kjemoterapi mot kreft.

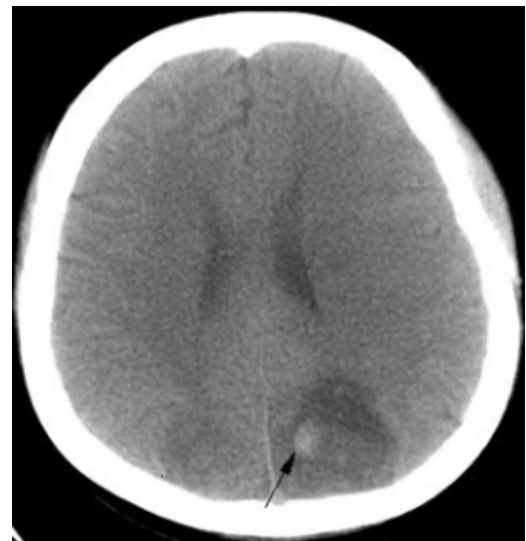
Epidemiologi

PRES diagnostiseres oftere nå, noe som skyldes bedre bildediagnostikk og oppmerksomhet omkring sykdommen. Personer i alle aldersgrupper, også barn, kan angripes, men PRES ses vanligst blant middelaldrende kvinner ([Fischer M, 2017](#)).

Symptomer

Typiske symptomer er nyoppstått:

- [Hodepine](#)
- [Synsforstyrrelser](#) som kan omfatte diplopi, synstap og hemianopsi.
- [Kramper](#) med tungebitt, inkontinens for urin og avføring
- Endret mental status
- Balanseproblemer



PRES ved [systemisk lupus](#) hos en 19 år gammel kvinne. MR viser bilaterale hypodense områder i grå og hvit substans occipittalt. Illustrasjon: [Liu B, Zhang X, Zhang FC, Yao Y, Zhou RZ, Xin MM, Wang LQ – BMC neurology \(2012\). CC BY-2.0.](#)

Undersøkelserfunn og diagnostisering

Diagnosen PRES baseres på en kombinasjon av kliniske funn, laboratorieundersøkelser og bildediagnostikk. Cerebral MR er den viktigste undersøkelsen. MR kan vise typiske forandringer i hvit substans i bakre del av hjernen.

Sykehistorien omfatter bakenforliggende risikotilstand inklusiv medikasjon (se ovenfor). En bør spesifikt etterspør ny hodepine og tilkomne synsforstyrrelser, eventuelt via fremmedanamnese.

Klinisk undersøkelse vurderer øyne og syn, vestibulo-okulær refleks, papilleødem (oftalmoskopi), oralt traume (tungebitt), livlige reflekser, kramper og tegn til inkontinens for urin og avføring. Også mental status evalueres. Blodtrykkmåling er obligatorisk. Malign [hypertensjon](#) ses, men 15%-20% er normo-hypotensive fordi PRES kan forekomme også ved normalt eller bare lett forhøyet blodtrykk.

Laboratorieprøver. Det er viktig å utelukke [infeksjon](#), blødning, elektrolyttforstyrrelser og annen organmanifestasjon. CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, glukose, albumin, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, samt urin-stiks. Immunologiske tester kan omfatte [ANA](#), [anti-DNA](#) og [ANCA](#).

Bildediagnostikk. CT av hjernen kan gjøres umiddelbart for å utelukke lignende tilstander (differensialdiagnoser), slik som intrakranial blødning. I venefase (med kontrastmiddel) utelukkes [sinusvenetrombose](#). Diagnostisk er MR av hjernen viktig. Denne viser områder med ødem på T2 vektete sekvenser. Oftest parieto-occipital lokalisering i hvit substans og bilateralt.

Spinalpunksjon skal ikke gjøres dersom kontraindikasjoner (papilleødem og andre tegn på økt hjernetrykk) foreligger. Indikasjonen er å utelukke infeksjon i CNS (herpes simpleks encefalitt med flere), særlig blant immunsupprimerte pasienter.

EEG (elektroencefalogram) kan være nyttig, selv om PRES ikke viser spesifikke forandringer.

Differensialdiagnoser

- [Arteriestenoser i bakre cerebrale kretsløp](#)
- [Encefalitt, infeksiøs](#) (herpes simpleks), PML encefalopati / [JC-virus etter rituksimab](#)) og [andre infeksjoner](#) som kan angripe hjernen og [autoimmun encefalitt](#)
- Hypoglykemi
- [Intrakranial blødning](#), subduralt hematom, subaraknoidal blødning, [sinusvene trombose](#), posterior [hjerne-iskemi eller iskemisk slag](#), trombose i arteria basilaris.
- [Nyresvikt](#) med uremisk encefalopati
- [Primær cerebral vaskulitt \(PACNS\)](#) (med differensialdiagnoser)
- [SLE med hjerne-manifestasjon \(CNS-lupus\)](#)

Behandling

Behandle bakenforliggende sykdomsårsak slik som autoimmune sykdommer, eklampsi eller sepsis. Spesielt viktig at høyt [blodtrykk](#) er godt kontrolleres med antihypertensiva. Blodtrykk over 160/110 mmHg med mål om 130-150/80-100 mmHg ([Vandenbossche G, 2014](#)). Noen vil ha behov for anti-konvulsiv medikasjon (ved kramper).

Prognose

Prognosen bestemmes ofte av responsen av behandling av den bakenforliggende sykdommen og tidlig behandlingsstart. Navnet “reversibel” henspeiler på at både symptomer og MR-forandringer går spontant tilbake innen få tilder til 7-8 dager under adekvat behandling ([Li K, 2020](#)). Synstap går da også vanligvis tilbake, selv om noen nevrogene symptomer og synstap kan vedvare 3-4 måneder. Dødelige forløp med hjerneødem eller hjerneblødning er beskrevet, men er sjelden ([Hobson EV, 2012](#)).

Litteratur

- [Zelaya JE, 2022](#)
- [Ando Y, 2022](#)
- [Khanjar L, 2018](#)
- [Fischer M, 2017](#)
- [Fugate JE, 2010](#)
- [Kerty E, 2007 \(Legeforeningens tidsskrift\)](#)

203.

PSYKIATRI. DEPRESJON, ANGST, PSYKOSE, TVANGSINNLEGGELSE (REV 198, REV 199)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 199](#) Revmatologen skal ha kunnskap om depresjon, angst, fatigue, selvmordsrisiko, forvirring, psykose, rus og andre psykiske uttrykksformer.

[Læringsmål REV 198](#). Revmatologen skal ha kunnskap om utfordringer som måtte oppstå hos pasienter med samtidig somatisk og psykisk sykdom.

- [Fatigue er beskrevet i eget kapittel](#)

Depresjon

ICD-10: [F 32.9 \(uspesifisert\)](#)

Definisjon. Depresjon er en sykdom kjennetegnet av vedvarende nedstemthet, lav selvfølelse og tap av interesse for aktiviteter som vanligvis gir glede. Depresjonen kan påvirke både tanker, følelser og fysisk helse ([Cui R, 2015](#)).

Etiologi. Årsaken til depresjon er multifaktoriell. Førstegradsslektninger har tre ganger økt risiko sammenlignet med den generelle befolkningen, slik at både genetiske og miljøfaktorer er sannsynlige. Depresjon kan imidlertid også oppstå uten slik disposisjon. Kroniske revmatiske sykdommer, [nevrodegenerative sykdommer](#) (Alzheimers sykdom og Parkinsons), slag, multiple sklerose, epilepsi, [kreft](#), makuladegenerasjon og kronisk smerte, samt negative livshendelser, søvnmangel og stress øker risikoen ([Shand SP, 2023](#)). Enkelte medikamenter kan også utløse depresjon (for eksempel belimumab/Benlysta mot [Lupus/SLE](#)).

Patogenese. Ubalanse i signalstoffer i hjernen, spesielt serotonin (5-HT), noradrenalin, dopamin, glutamat og brain-derived neurotrophic factor (BDNF), spiller en viktig rolle i utviklingen av depresjon.

Epidemiologi. Hele 7% av befolkningen opplever depresjon i løpet av ett år. [Prevalens](#) er tre ganger høyere i aldersgruppen 18- 29-år sammenlignet med personer over 60 år. Kvinner rammes 1,5- 3-ganger oftere enn menn ([Shand SP, 2023](#)).

Symptomer. Typiske symptomer er følelse av ensomhet, hjelpeløshet, håpløshet, verdiløshet, kverntanker, bekymring for fremtiden, grubling over fortiden, skyld, [utmattelse](#), samt redusert konsentrasjon og hukommelse. [Ledd](#)- og [muskelsmerter](#), endret avføringsmønster, irritabilitet og uro kan også forekomme.

Klinisk undersøkelse. Ved undersøkelse kan man observere vansker med å ta avgjørelser, tanker om selvmord («livet er ikke verdt å leve»), tap av glede ved tidligere lystbetonte aktiviteter, sosial isolering, manglende initiativ, endret søvnmønster (for lite eller for mye søvn), endret appetitt (redusert eller økt, særlig for karbohydrater).

Tester på depresjon: [MADRS](#).

Laboratorieprøver: CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre og thyreoideafunksjonsprøver, elektrolytter (inkludert kalsium), urin-stiks og analyse på rusmidler.

Differensialdiagnoser. Det er mange sykdommer som kan ligne på depresjon (for eksempel [hypothyreose](#) og [hyperparatyroidisme](#)).

Behandling.

- **Forebygging:** Regelmessig og tilstrekkelig søvn. Unngå mye alkohol, ikke bruk rusmidler. Sørge for fysisk aktivitet og trening, delta i sosial aktivitet sammen med andre.
- **Mer spesifikk behandling** kan være psykologisk samtaleterapi i form av kognitiv terapi, Interpersonlig terapi og problemløsende terapi. Medikamentelt finnes flere typer antidepressiva. Behandlingsmålene inkluderer stabilisering av følelser og redusert angst. Effekt forventes etter 1-2 uker og full virkning etter 6 uker. Økt suicidfare i oppstartsfasen er en alvorlig bivirkning. Moderne elektroshokkbehandling viser gode resultater ved alvorlig depresjon og manglende bedring med vanlig terapi.

Litteratur: [Suma P, 2023](#)

Forekomst av depresjon ved ulike revmatiske sykdommer og i befolkningen generelt (tilpasset etter Straub RH, EULAR, 2022)

Sykdom	Prevalens	Referanse
Revmatoid artritt	17-39%	Matcham F, 2013
Psoriasis artritt	9-22%	Kamalaraj N, 2019
Juvenil artritt (JIA)	7-36%	Fair DC, 2019
Axial spondyloartritt	11-64%	Zhao S, 2018
Systemisk lupus (SLE)	35% (30-40%)	Moustafa AT, 2020
Systemisk sklerose	36-56%	Thombs BD, 2007
ANCA vaskulitt	28% (20-38%)	Pittam B, 2020
Vaskulitt i store kar (temporalis arteritt, PMR, Takayasu)	24% (17-34%)	Pittam B, 2020
Populasjonen generelt	2-4%	Sjöberg L, 2017
Populasjon "life time prevalens"	21%	Walker , 2011

Suicidalitet, vurdering av selvmordsrisiko

Risikofaktorer for selvmord og selvmordsforsøk:

- **Psykiske lidelser:** Depresjon er en spesielt viktig risikofaktor, men alle psykiske lidelser øker risikoen.
- **Tidligere selvmordsforsøk og selvskading:** En sterk indikator på fremtidig risiko.
- **Rusmisbruk:** Øker impulsivitet og kan forverre psykiske lidelser.
- **Eksponering for selvmord:** I familie, vennekrets eller gjennom media.
- **Lett tilgang til potensielt dødelige midler:** Som skytevåpen.
- **Psykososiale belastninger:** Tap, krenkelser, ensomhet og mangel på støtte øker risikoen.
- **Ustabile personlighetstrekk og traumatiske opplevelser:** Kan øke risikoen for selvskading og selvmordsforsøk, spesielt hos ungdom.
- **Opphopning av risikofaktorer:** Flere risikofaktorer samtidig øker risikoen betraktelig.

Vurdering av suicidalfare: Spør om suicidal intensjon og planer. Vurder ev opphopning av risikofaktorer, inkludert aktuelle hendelser (viktigst: depresjon, andre diagnoser, tidligere selvmordsforsøk, rusbruk, suicidalitet i omgivelsene). Vurder innleggelse. Hvis pasienten ikke legges inn; sørg for at pasienten ikke blir overlatt til seg selv etter vurderingen. Lag ny avtale med pasienten, eller sørg for avtale med andre (Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening, 2021; [Mann JJ, 2021](#)).

Pasienter som søker hjelp kan også kontakte:

- **Mental Helse: Hjelpetelefonen** er en telefontjeneste.

- [Sidetmedord.no](https://www.sidetmedord.no) er en chattjeneste drevet av Hjelpetelefonen. På Sidetmedord.no kan man dele tanker og følelser med andre brukere gjennom ulike forum eller med ansatte veiledere gjennom meldingstjeneste.
- **Informasjon:** Telefonnummer: 116 123.

Angst

ICD-10: [F41.9 \(uspesifisert\)](#)

Definisjon. Patologisk angst kjennetegnes av en overdreven opplevelse av trussel som utløser en uhensiktsmessig respons ([Penninx BWJH, 2021](#))

Forekomst. Angst er en av de vanligste psykiske lidelsene, men nøyaktige epidemiologiske data mangler. Spesifikk fobi er den vanligste formen med en 12-månederes prevalens på 12,1%, etterfulgt av sosial angst (7,4%). Agrafofi er sjeldnere (2,5%). Kvinner rammes omtrent dobbelt så ofte som men ([Remes O, 2017](#)).

Sykdomsårsaker: Årsakene til angst er sammensatte. Angst opptrer ofte sammen med depresjon. Genetiske faktorer eller traumer i barndommen kan også spille en rolle. Utløsende faktorer kan være relatert til traumer, medikamenter (inkludert [kortikosteroider](#)), rusmidler eller smerte.

Symptomer: Symptomene inkluderer kognitive tegn som frykt for å miste kontroll, dødsangst, skremmende tanker, mentale illusjoner eller hukommelsesproblemer.

Undersøkelser

-**Klinisk:** Økt hjerterefrekvens, [rytmeforstyrrelser](#), hyperventilering, [brystsmerter](#), svette, rødme, frysninger, diare, munntørrehet, tremor, talevansker, muskelspenninger, kraftsvikt og [synkope](#) kan observeres

-**Laboratorieprøver:** CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre og thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter, urin-stiks og analyse på rusmidler.

-**Bildedagnostikk** kan omfatte CT av hjernen og røntgen eller CT thoraks.

-**Andre:** EEG og [EKG](#)

Differensialdiagnoser. [Feokromocytom](#), [astma](#), atrieflimmer, [hypertyreose](#), alkoholisme, delir, [diabetes](#), [ketoacidose](#), medikament- eller rusmiddelmisbruk

Behandling. Akutt angst kan kreve medikamentell behandling med benzodiazepiner (f.eks. Vival eller Sobril). Ved kronisk angst er selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI: fluoksetin, sertralin, paroksetin, escitalopram, citalopram) eller psykoterapi eller en kombinasjon av begge aktuelle behandlingsformer. Betablokkere kan også brukes ([Chapdelaine A, 2018](#)).

Psykose

ICD-10: [F23.9 \(uspesifisert, forbigående\)](#)

Definisjon. Psykose er en tilstand preget av psykiske symptomer som fører til manglende kontakt med virkeligheten. Vrangforestillinger er et typisk symptom. Selv om psykose er et hovedsymptom ved schizofreni, kan det også oppstå ved andre psykiatriske, nevropsykiatriske, nevrologiske og medisinske tilstander, inkludert [nevropsykiatrisk systemisk lupus](#). Psykose er en svært ubehagelig og potensielt truende tilstand for både pasientene og deres nærmeste. Det er viktig at også revmatologer er forberedt på å håndtere psykotiske pasienter på best mulig måte.

Etiologi. Årsakene til psykose er mange og inkluderer primære psykiatriske sykdommer, rusmidler og [nevrologiske tilstander](#). Innen revmatologi sees psykose oftest i forbindelse med [systemisk lupus \(SLE\)](#). Primære psykoser antas å skyldes medfødte, delvis genetiske faktorer, selv om symptomene sjelden debuterer før i tenårene eller voksen alder. Hos disponerte personer kan psykose utløses av belastende situasjoner som bruk av rusmidler, medikamenter (inkludert høye doser [kortikosteroider](#)), [infeksjoner](#), postpartum-periode og andre medisinske stress-situasjoner.

Patogenese. Forandringer i hjernens grå substans er funnet å være relatert til første episode av psykose ([Pantelis C, 2003](#)). Nevrotransmitteren dopamin er sterkt assosiert til psykotiske tilstander. Glutamat, N-metyl-D-aspartat (NMDA) glutamatreseptor og acetylkolin spiller også en rolle ([Geddes AE, 2011](#)).

Epidemiologi. [Insidensen](#) av første gangs psykose er 50 per 100 000 personer, mens insidensen av schizofreni er 15 per 100 000 ([McGrath J, 2004](#)). Flest tilfeller av psykose sees i midten av 20-årene for menn og blant tenåringer og sent i 20-årene for kvinner. Psykose blant barn er ekstremt sjelden.

Symptomer. Psykose kjennetegnes ved vrangforestillinger, hallusinasjoner, ulogisk tankegang, ulogisk oppførsel eller negative symptomer. Ett av disse symptomene, når det er tydelig, kan være tilstrekkelig for diagnosen. Negative symptomer omfatter forenklet, fåmælt språk, lav tale, psykomotorisk retardasjon, manglende energi, interesse eller konsentrasjon. Katatoni med ubevegelighet kan også være et uttrykk for psykose.

Undersøkelser

- **-Anamnesen** kan være vanskelig, men er svært viktig. Fremmedanamnese kan være et nyttig supplement. Man forsøker å kartlegge tidligere psykiatriske symptomer eller diagnoser, sykehuskontakter, kjente sykdommer som [systemisk lupus \(SLE\)](#) og [nevrologiske tilstander](#), medikasjon inklusiv [kortikosteroider](#), rusmidler, alkohol, traumer, suicidalitet, hallusinasjoner, paranoide eller andre vrangforestillinger og supplerende symptomer (se ovenfor).
- **-Klinisk undersøkelse** omfatter anamnese med typiske symptomer (se ovenfor), vurdering av mental status, utseende, oppførsel, tale og stemningsleie. Revmatologisk vurderes spesielt om det foreligger tegn til [SLE](#) og ev nevropsykiatrisk manifestasjon eller om psykose kan ha blitt utløst av høye doser

kortikosteroider.

- **-Laboratorieprøver** kan dekke CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre, thyreoidea-funksjon, vitamin B12, HIV-test, ANA og anti-DNA-tester. Anti-ribosom-antistoff er en markør for nevropsykiatrisk SLE, men den er ikke spesifikk eller sensitiv ([Deijns SJ, 2020](#)). Urin-analyser kan omfatte stiks og toksikologiske analyser.
- **-Bilddiagnostikk** kan omfatte CT og/eller MR av hjernen
- **-Andre:** EEG, spinalpunksjon.

Diagnosen av primær psykose bygger på symptomer og at de supplerende undersøkelsene utelukker sekundære årsaker.

Behandling. En psykiater bør alltid evaluere pasienten med psykose. Antipsykotiske medikamenter er gullstandard. Valg av spesifikt medikament, dosering og administrasjon er avhengig av situasjonen. Benzodiazepiner kan være effektive ved katatone symptomer. Antipsykotiske legemidler har ofte minst effekt på negative symptomer (se ovenfor). Msn bør uansett møte pasienten med empati og bidra til å skape en tryggest mulig atmosfære ved å beholde roen.

Prognosen er best når behandlingen begynner tidlig.

Litteratur: [Sunshine A, 2023](#) (barn og ungdom)

Fatigue

- Vennligst se [eget kapittel om fatigue](#) og om [kronisk utmattelsessyndrom](#)
-

Innleggelse i psykiatrisk avdeling (fra [Legevakthåndboken, 2021](#))

En må uansett huske at en psykotisk pasient er ustabil og kan være en fare for seg selv og andre. Frivillig sykehus innleggelse kan være aktuelt. Iblant må også tvangsinnleggelse gjennomføres. Dette krever en nøyaktig prosedyre. [Legevakthåndboken](#) beskriver denne slik:

Tvangsinnleggelse (phvl §§ 3-2 og 3-3)

Forutsetningene for tvangsinnleggelse er at pasienten har, eller at man mistenker at pasienten med overveiende sannsynlighet har, en alvorlig sinnslidelse og det er forsøkt å få til frivillig behandling, eller det er åpenbart formålsløst å forsøke dette.

Pasienten mangler samtykkekompetanse. Dette vilkåret gjelder ikke ved nærliggende og alvorlig fare for pasientens eget liv eller andres liv og helse.

Innleggelse er nødvendig for å hindre at pasienten på grunn av sinnslidelsen enten får sin utsikt til helbredelse eller vesentlig bedring i betydelig grad redusert, eller at det er stor sannsynlighet for at vedkommende i meget nær fremtid får sin tilstand vesentlig forverret, eller utgjør en nærliggende og alvorlig fare for eget eller andres liv eller helse.

Den faglig ansvarlige ved mottakende institusjon skal undersøke pasienten innen 24 timer etter innleggelse. Det er den faglig ansvarlige som på bakgrunn av informasjon i legeerklæring, legeopplysninger og egen undersøkelse avgjør hvordan pasienten tas imot: tvungen observasjon (§ 3-2), tvungent psykisk helsevern (§ 3-3), frivillig innleggelse (§ 2-1), eller eventuelt direkte utskrivning.

Dokumentasjon ved innleggelse:

Innleggelsesskriv med begrunnelse for tvangsinnleggelsen. Det er spesielt viktig med god beskrivelse av symptomer, funn og observasjoner som underbygger anmodningen om tvungent psykisk helsevern. Husk også å ta med hva som var foranledningen til innleggelsen. Kom pasienten selv til legen, eller ble pasienten brakt til legen av noen andre? Er politiet involvert, og er pasienten anholdt av politiet (varetekt, eventuelt fengslet)? Sistnevnte er viktig fordi politiet da skal ha beskjed hvis pasienten skal utskrives.

Legeerklæring ved tvangsinnleggelse som dokumenterer at formalia i henhold til lov om psykisk helsevern er oppfylt. Se nederst på siden for standardskriv. Erklæringen er gyldig i 10 dager etter undersøkelsen. Ved øyeblikkelig hjelp kan pasienten mottas i sykehus på grunnlag av muntlig uttalelse fra lege. En skriftlig uttalelse skal likevel foreligge innen 24 timer etter pasientens ankomst til institusjonen.

Kopi av vedtak om tvungen legeundersøkelse (§ 3-1) dersom slik tvungen legeundersøkelse er blitt gjennomført.

Klageadgang. Pasienten, nærmeste pårørende og eventuelt offentlig myndighet som har begjært innleggelsen, kan påklage vedtak om innleggelse til sykehusets kontrollkommisjon.

Legeerklæring ved tvangsinnleggelse: [Last ned skjema for legeerklæring ved tvangsinnleggelse](#)

204.

PULMONAL HYPERTENSJON (PH), PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON (PAH) (REV 123)

Pulmonal (arteriell) hypertensjon

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på pulmonal hypertensjon

Dyspne og kardial svikt uten annen forklaring

Årsaker er systemisk sklerose, interstitiell lungesykdom (ILD), pulmonale embolier eller idiopatisk

Undersøkelser viser lungefunksjonstester med lav DLCO, NT-Pro-BNP økt i blodet, CT thoraks med breddeforøket pulmonal-arterie, ekkokardiografi viser tegn på økt trykk i høyre hjertedel, høyresidig hjertekateter-undersøkelse bekrefter diagnosen

[Læringsmål REV 123](#). Revmatologen skal ha kunnskap om ulike årsaker til pulmonal hypertensjon og utredning av disse.

ICD-10: [I27.2](#) (sekundær)

Definisjon

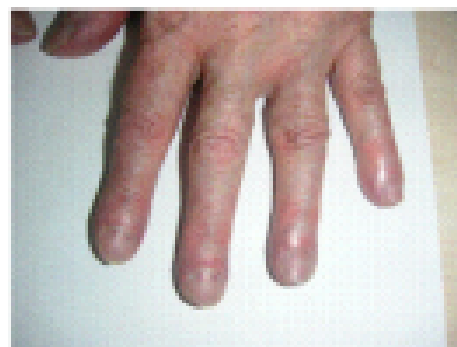
Pulmonal hypertensjon karakteriseres av økt trykk i a. pulmonalis i form av middelstrykk > 30 mmHg ved belastning eller > 20 mmHg i hvile (tidligere definisjon 25 mmHg), målt med hjertekateter ([Simonneau G, 2019](#)). Ved pulmonal *arteriell* hypertensjon (PAH) kan i tillegg foreligge kan vaskulær motstand (PVR) i lungene påvises. Tilstanden (PAH) er i revmatologi vanligst som komplikasjon til [systemisk sklerose \(SSc\)](#), der den diagnostiseres klinisk hos 8-12% av pasientene i forløpet.

Klassifikasjon. Man kan dele pulmonal hypertensjon inn i fem grupper, hvorav gruppe 1 er av størst betydning i revmatologi ([Simonneau G, 2013](#)). Samlet prevalens er ca. 1% i den generelle befolkningen.

- Gruppe 1: Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH): [systemiske bindevevssykdommer](#), HIV, genetisk/kongenital, medikamenter, portal hypertensjon, shistosomiasis., idiopatisk. Prevalens: Sjelden.
- Gruppe 2: Pulmonal hypertensjon (PH). Venstresidig [kardial sykdom](#). Prevalens: Veldig vanlig.
- Gruppe 3: Pulmonal hypertensjon (PH): [Kronisk lungesykdom](#) og hypoksemi. Søvnapne, langvarig opphold i store høyder. Prevalens: sjelden.
- Gruppe 4: Pulmonal hypertensjon (PH): Kronisk pulmonal obstruksjon, kronisk lungeemboli. Prevalens: sjelden.
- Gruppe 5: Pulmonal hypertensjon (PH) av uklar årsak eller multifaktoriell; blodsykdommer, systemsykdommer. Prevalens: sjelden.



(a)



(b)

Kvinne med alvorlig pulmonal hypertensjon. Halsvenestuvning og clubbing i fingre. Illustrasjon: [Gille J, Seyfarth HJ, Gerlach S, Malcharek M, Czeslick E, Sablotzki A – Anesthesiology research and practice \(2012\). CC BY 3.0](#)

Patofysiologi

Pulmonal *arteriell* hypertensjon (PAH) skyldes patofysiologisk enten pulmonal fibrose eller proliferasjon i karendotelet. Det er usikkert om PAH forutgår eller ledsages av vaskulær spasme (“pulmonal [Raynauds](#)“). Postkapillær pulmonal hypertensjon foreligger ved lungeembolier og [hjertesvikt](#). Behandlingen av disse formene er forskjellig. Blant medikamenter og rusmidler som kan utløse PAH er cyklofosamid, leflunomid, kokain og amfetamin.

Epidemiologi

[Systemisk sklerose](#) (Gruppe 1) har høyest assosiasjon med PAH: 8-12% utvikler PAH ([Aithala R, 2017](#)).

Komplikasjonen er sjeldnere ved [MCTD](#) og [SLE](#). Blant medikamenter/rusmidler er amfetamin er risikofaktor (Gruppe 1). Ved [antisyntetase syndromet](#), [antifosfolipid syndrom](#) og [Behcets sykdom](#) utvikles PH sekundært til [interstitielle lunge-manifestasjoner](#) (Gruppe 3) eller [lungeembolier](#). [HIV](#) og [thyreoidea-sykdom disponerer](#) sjeldnere for PAH.

Symptomer

Symptomer kan være dyspne og utmattelse, men er ofte asymptomatisk ([Morrisroe K, 2017](#)), delvis fordi pasienter med revmatisk sykdom er lite fysisk aktive. De kliniske symptomene utvikles først når høyre ventrikkel belastes:

- [Dyspne](#) ved belastning
- [tretthet/fatigue](#)
- [brystsmerter / angina, abdominale smerter](#)
- Vekttap/anoreksi, synkope.
- Andre: tørrhoste, hemoptyse ([Pahal P, 2023](#)). Ortner's syndrom: Heshet på grunn av dilatert a. pulmonalis som komprimerer nervus recurrens og medfører stemmebåndsparese. Holo-systolisk bilyd ved trikuspidal-insuffisiens ([Shahul HA, 2014](#)).

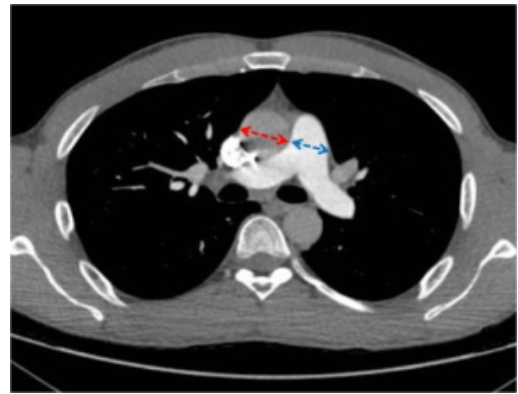
Undersøkelser

[Anamnese](#) omfatter symptomer (se ovenfor) og disponerende faktorer.

[Klinisk undersøkelse](#). Høyresidig hjertesvikt: Stuvning, ev med pulsasjon i halsvener (v. jugularis), markert andre hjertelyd ved auskultasjon, perifere ødemer, hepatosplenomegali.

[Laboratorieprøver](#). Ingen spesifikke tester. Økning av serum NTproBNP (N-terminal pro brain peptide) er assosiert med overbelastning av høyre hjerte-ventrikkel og kan brukes som en biomarkør for PAH. Økning av pro BNP signaliserer diastolisk dysfunksjon og indikerer dårlig prognose. Dersom bakenforliggende årsak til PH er uklar, anbefales screening med [antinukleære faktorer \(ANA\)](#) for systemisk bindevevssykdom. Ved mistenkt [systemisk sklerose](#) er spesifikke skleroderma-antistoff inklusiv anti-polymerase III aktuelle. [HIV](#) og [thyreoidea-sykdom](#) utelukkes.

Bildedagnostikk. I utredning av symptomene utføres ofte CT av lunger. En skal da være oppmerksom på PH skal mistenkes diameter av arteria pulmonalis er økt (≥ 29 mm) eller at diameteren av a. pulmonalis er større enn aorta ascendens. HRCT kan bidra til skille PH gruppe 1 fra gruppe 3 (kronisk lungesykdom). Forstørret høyre atrium styrker også misnakne om PH.



HRCT thorax som viser breddeforøket a. pulmonalis. Den skal ikke være bredere enn aorta og ikke bredere enn 29 mm. Illustrasjon: [Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG – Thorax \(2014\). CC BY -NC 4.0](#)

EKG kan være normal dersom høyre-svikt ikke foreligger. Ved høyresidig hjertebelastning ses høyre akse-deviasjon: R / S > 1 i avledning V1, inkomplett- eller komplett høyre grenblokk. P-pulmonale i avledning II.

Lungefunksjons-undersøkelser. Alle pasienter med SSc skal regelmessig undersøkes med [lungefunksjons-målinger](#). For MCTD og skleromyositt med overlappende symptomer i retning systemisk sklerose gjelder tilsvarende. Et ellers uforklarlig fall i DLCO ($< 60\%$ av forventet) eller en FVC/DLCO ratio over 1,4 tyder på PAH – ikke ILD. [Vennligst les også om lungefunksjonsundersøkelser i eget kapittel.](#)

6-minutters gangtest. Det anbefales også bestemmelse av 6 minutters gangtid som både er en prognostisk indikator og et egnet middel til å evaluere effekten av behandlingen. Testen forutsetter imidlertid normal gangfunksjon.

Ekkokardiografi («ekko cor»). Oftest får en sterk mistanke om diagnosen pulmonal hypertensjon ved hjelp av ekkokardiografi. Ved tegn på grenseforhøyede trykk forekommer imidlertid ofte både falske positive og negative funn. Det oppgitte trykket ved ekkokardiografi kan variere i forhold til det reelle trykket med ± 10 mmHg. Ekkokardiografi estimerer det *systoliske* trykket (hertekateter måler gjennomsnittstrykket). Et ekkokardiografisk estimert systolisk trykk på 40 mm Hg vil ofte tilsvare et gjennomsnittstrykk ved hertekateter-undersøkelse på over 25 mm Hg som er over grensen for pulmonal hypertensjon (≥ 20 mm Hg). Verdier over 40-50 mmHg bør derfor etterfølges av høyresidig hertekateterisering som sikrer eller avkrefter om pulmonal hypertensjon foreligger.

-Målinger ved ekkokardiografi kombineres og baseres på blodhastighet gjennom trikuspidal-klaff = TrP (dersom klaffe-insuffisiens foreligger), arealet av høyre og venstre ventrikkel (hypertrofi?), septumtykkelse- og funksjon, vena cava inf. ved inspirasjon og ekspirasjon, systolisk flow (mønster og hastighet), diastolisk pulmonalklaff insuffisiens og diameter av a. pulmonalis.

-Sannsynligheten for pulmonal hypertensjon estimeres ekkokardiografisk ut i fra flow-hastighet gjennom trikuspidal insuffisiens (TrP), estimerte pulmonal-arterie trykk og tegn til høyre hjertehypertrofi.

[DETECT kalkulator](#) kan være til hjelp for å selekttere pasienter til hjertekateter-undersøkelse. For DETECT-kalkulator er det behov for følgende parametere:

- Del I: [FVC% / DLCO%](#) (ratio), [Teleangiektasier](#) (Ja/Nei), NT-ProBNP (pg/ml), Serum urat (mg/100ml). EKG (hø-akse: Ja/Nei).
- Del II: Ekkokardiografi: Høyre atriums areal (cm²), Trikuspidal flow (TrP (m/s)).

[Hjertekateter-undersøkelse](#) beregner gjennomsnitt trykket / middelstrykket (engelsk: mean pulmonary arterial pressure) i pulmonalarterien (mPAP) eller middels AP som vil være veiledende for valg av behandling. Høyresidig hjertekateterisering vil også kunne skille mellom prekapillær og postkapillær pulmonal hypertensjon, basert på beregning av pulmonalt kile-trykk i venstre atrium (engelsk: pulmonary “arterial” eller “capillary” wedge pressure) (PAWP eller PCWP) og den vaskulære motstanden (engelsk: pulmonary vascular resistance) i lungearteriene (PVR). Pulmonal vaskulær motstand (PVR, PAR) påvises ved prekapillær PAH og angis i Wood (≥ 2 Wood taler for PAH). Postkapillær PH ses ved venstresidig hjertesvikt der pulmonary capillary wedge pressure (kile-trykk) PCWP ≥ 15 mmHg ([Xanthouli P, 2020](#)). Blandingsformer kan komplisere bildet er ikke uvanlig.

- Pre-kapillær pulmonal hypertensjon: middeltrykk (mPAP), middels AP >20 mmHg, kiletrykk i venstre atrium (PCWP), PCV ≤ 15 mmHg, motstanden i lungearteriene (PVR, PAR) ≥ 2 WU.
- Postkapillær: AP >20 mmHg, PCWP, PCV > 15 mmHg, PVR, PAR < 2 WU.
- Kombinert pre- og postkapillær: AP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR, PAR ≥ 2 WU.

Diagnosen PAH (Gruppe 1)

PAH for eksempel ved systemisk bindevevssykdom foreligger når høyresidig hjertekateter-måling viser mPAP ≥ 20 mmHg i ro og motstanden i pulmonalarterien (PAR) er ≥ 2 Woods. Forutsetning er eksklusjoner:

- PCWP, PCV ≤ 15 mmHg (utelukker venstresidig hjertesvikt).
- Kronisk lungesykdom med hypoksemi skal ikke foreligge.
- Venøse tromber (tromboembolier) eller (sjelden) obstruktiv lungearterie-sykdom (tumorer, stenoser, parasitter) skal ikke foreligge.
- Kronisk nyresvikt, sarkoidose, noen blodsykdommer og metabolske sykdommer som påvirker lungene skal ikke foreligge.

Screening av risikopasienter

Fordi pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) er årsaken til død hos mer enn halvparten av pasientene med systemisk sklerose ([Kolstad KD, 2018](#)) og tidlig terapi er viktig, er PAH-screening sterkt anbefalt, også blant asymptomatiske pasienter med systemisk sklerose ([Gailie N, 2016](#)). Med tidlig behandling menes at pasientene er i WHO funksjonsklasse I eller II av maksimalt IV mulige. Klasse II tilsier lett begrenset aktivitet.

Ved regelmessig screening er 8-års overlevelse funnet å kunne økes fra 17% til 64% ([Humbert M, 2011](#)). Spesielt hvis initial [lungefunksjonsundersøkelse](#) måler DLCO <80% av forventet, er videre årlig screening for PAH ved [systemisk sklerose](#) indisert. Denne gjøres minimum med lungefunksjonsundersøkelser og NT-ProBNP i blodprøver. De første årene etter diagnose anbefales ofte ekkokardiografisk vurdering også årlig, selv ved normal DLCO. De aktuelle undersøkelsene inkluderer ekkokardiografi, NT proBNP og data for DETECT-kalkulator (se ovenfor). Dersom ekkokardiografi ikke er tilgjengelig, kan verdier fra lungefunksjonstesten kombinert med NT-ProBNP brukes. Dersom FVC/DLCO ratio >1.6 (forutsatt fravær av alvorlig lungesykdom) og NT-ProBNP er >2 ganger øvre referansenivå for NT-proBNP anbefales ekkokardiografi. I tillegg bør pasientene følges med 6 minutters gangtest og Borgs dyspne indeks.

Differensialdiagnoser

- [Anemi](#)
- Budd-Chiari syndrom
 - [Trombose](#) i levervener. Avklares med ultralyd Doppler eller MR.
- [Hjertesvikt](#), venstresidig
 - Avklaring med ekkokardiografi
- [Hypothyreoidisme](#)
- [Koronarsykdom](#) med myokardiskemi og brystmerter/angina
 - Utredning med belastnings EKG og/eller coronararterie-angiografi
- [Leversykdom](#)
 - Cirrhose med redusert produksjon av albumin og ødem-tendens
- [Lungesvikt](#) ved astma, KOLS, lungefibrose eller lungeemboli
- Portal hypertensjon
- [Søvnapne syndrom](#)

Behandling av PAH

Det anbefales og følge anerkjente retningslinjer, slik som ESC/ERS guidelines ([Humbert M, 2022](#)).

Generelle tiltak. Alle skal [vaksineres](#) mot influensa og pneumokokker. [Graviditet](#) skal unngås. I de fleste tilfellene ved revmatisk sykdom antikoaguleres ikke med warfarin fordi økt blødningsrisiko kommer ugunstig ut. I tilfeller med antifosfolipid syndrom må likevel antikoagulering overveies mot økt tromboserisiko. Opptrening på eget sted for hjerte/lungesyke er aktuelt.

Medikamenter

For pasienter i WHO funksjonsklasse II og III er endotelin-reseptor antagonister, fosfodiesterase type 5 hemmere (PDE5i), guanylat cyklase stimulator og aktuelle. Ved funksjonsklasse III er også prostacyclin anloger indisert. Ofte kombineres medikamenter fra de ulike medikament-klassene, slik som endotelin antagonist + PDE5i. Riociguat og fosfodiesterase 5-hemmere skal imidlertid ikke kombineres. Forskrivning på H-resept (dekket av pasientens helseforetak); Bosentan "Accord", Orisild "Orion", Volibris, Opsumit.

-**Kalsiumblokkere** har ved PAH sekundært til SSc effekt hos bare 5-8% av pasientene og skal kun brukes til de pasientene som responderer ved test under hjertekateterisering. Aktuelle kalsiumblokkere er: **amlodipin** (start 5mg, ønsket dose 15-30mg/dag), **diltiazem** (startdose 60 mg x 2, ønsket dose 120-360mg/d), **felodipin** (startdose 5 mg x1, ønsket dose 15-30 mg/dag, nifedipin (startdose; 10 mg x 3, ønsket dose 20-60 mg x 2-3).

Endotelin-antagonister. **Bosentan** (Tracleer, Stayveer). Endotelin A+B hemmer (62,5mg x 2 i 4 uker, deretter 125 mg x2), ved WHO klasse II-III. Effekt på 6-min gangtest, O₂-opptak, utsetter forverring. Lang tids effekt. Kjent sikkerhetsprofil. Bosentan ("Accord") skrives på H-resept og dekkes av helseforetaket. **Interaksjoner:** Marevan-dosen må ofte økes. Flukonazol (Diflucan) (antimykotika) øker bosentan plasma nivå betydelig. Ikke gi ciclosporin (Sandimmun) eller glibenclamid (mot diabetes). Kontroller; leverenzymen: seponere hvis 2-3x øvre referanse område. sjekke hemoglobin. **Ambrisentan** (ET-A antagonist): Volibris, Endotelin A (ETA)-selektiv reseptorantagonist, 5-10mg x1 ved WHO II-III. Bivirkninger: Hodepine, ødem, anemi (reaktiv?), abdominale smerter. Volibris forskrives på H-resept. **Marcintan** (Opsumit) (Endotelin-antagonister A+B hemmer), 10mg x 1. Opsumit er pr 2019 dyrere enn Volibris, men Volibris skal ikke gis ved overveiende lungefibrose (som ofte foreligger ved systemisk sklerose og PAH). Opsumit forskrives på H-resept. Kontroller: Leverenzymen månedlig, Hgb. Interaksjoner: Marevan-nøytral

PD-5 hemmere / Nitrogen oksyder. Vær oppmerksom på at prostacyklin analoger hemmer plateaggregasjon og kan derfor være vanskelig kombinere med warfarin.

Sildenafil (20-80mg/d): Orisild 20mg x 3 / Revatio / Viagra 25mg, / Ved NYHA II-III. Selektiv hemmer av cGMP-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Orisild ("Orion") skrives på H-resept og dekkes av helseforetaket. **Tadalafil** (Adcirca) 20mg eller 40mg kan gis en gang i døgnet, men betydelig dyrere (pr 2019) enn Orisild.

Guanylat cyklase stimulator/agonist: Riociguat. Eneste medikament som er godkjent for kronisk tromboembolisk syndrom dersom pasienten ikke kan opereres. 1-2,5mg x 3 (oralt)

Prostacyklinreseptor angonist / stimulator

Selexipag (Uptaavi) tabl 200µg x 2, maks dose opp til 1600µg x 2

Andre: Prostacyklin analoger til inhalasjon (Iloprost, treprostinil) og til iv. eller sc. administrasjon (epoprostenol iv, treprostinil iv eller sc).

Behandlingsmål

- Ved NY klasse II er at pasienten forblir i klasse II, bedring av 6 minutters gangtest og ingen forverring av CI (Cardiac index).
- Ved NY klasse II-III er førstevalget endotelin I reseptorantagonisten bosentan med sildenafil som alternativ. Dersom ingen bedring er å spore etter 3 måneder, benyttes kombinasjons-behandling (for eks. bosentan og sildenafil).

- Behandlingsmål ved klasse III (og IV) er overgang til klasse II, bedring av 6 MWT, normalisering av CI og 30 % fall i PVR (pulmonary vascular resistance). Ved NY klasse IV forsøkes epoprostenol (Flolan) med startdose 2 nanogram/kg/min i sentralt venekateter, evt. kombinasjonsbehandling bosentan/sildenafil eller bosentan/epoprostenol. Disse pasientene bør vurderes for transplantasjon. Pasienter i funksjonsklasse IV med tachykardi > 110 og blodtrykk < 90mm Hg bør behandles i intensivavdeling.

Prognose

Tilstanden er progredierende og alvorlig, men prognosen er betydelig bedret med tidlig gjenkjennelse og behandlingsstart. Tilstand som ikke responderer som forventet på medikamentene og får økte tegn på kardial svikt (ødemer, dyspne), bør revurderes for mulig pulmonal veno-okklusiv sykdom (PVOD).

Fordi PAH er årsaken til død hos mer enn halvparten av pasientene med [systemisk sklerose](#) (Kolstad KD, 2018) er tidlig terapi spesielt viktig. PAH-screening sterkt anbefalt, også blant asymptomatiske pasienter (Galie N, 2016). Med tidlig behandling menes at pasientene er i WHO funksjonsklasse I eller II av maksimalt IV mulige. Klasse II tilsier lett begrenset aktivitet. Ved regelmessig screening er 8-års overlevelse funnet å kunne økes fra 17% til 64% (Humbert M, 2011).

Man bør også være oppmerksom på at bruk eller misbruk av amfetaminer kan utløse alvorlig PAH flere år etter seponering. Flere slankemidler som tidligere ble kjøpt reseptfritt i Syden, kan på sikt gi PAH. Østrogen tilførsel kan øke pulmonal hypertensjon, mens fatal utgang assosiert med [graviditet](#) oftest skjer i ukene etter fødsel.

Litteratur

[Pahal P, 2023](#)

[ESC/ERS Guidelines, 2022](#)

[McLaughlin V, 2017](#)

[Galie N et al 2015 ESR/ERS Guidelines](#)

[Norsk legemiddelhåndbok](#)

205.

PULMONAL KAPILLARITT, DIFFUS ALVEOLÆR LUNGEBLØDNING (REV 029, REV 045)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på lungeblødning

Symptomene på pulmonal kapillaritt kan være hoste, feber og dyspne samtidig med fallende hemoglobin.

CT eller røntgen av lunger viser diffust begrensede flekkede infiltrater i begge lunger.

Årsaker kan være ANCA-vaskulitt, men det er mange differensialdiagnoser.

Lungeblødning er alltid alvorlig og krever rask diagnostikk, ev. behandling og tett oppfølging, enkelte på intensivavdeling.

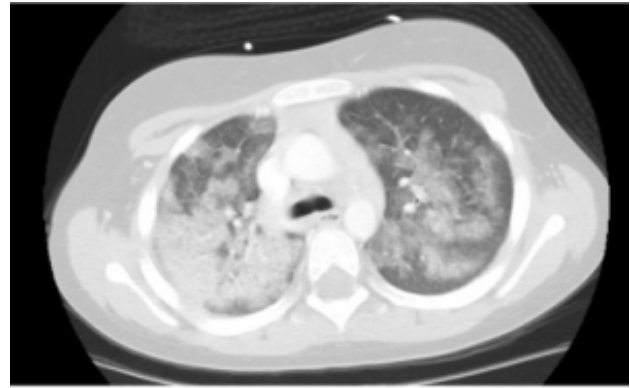
Læringsmål: Revmatologen forventes å kunne:

[Læringsmål REV 029](#). Beherske diagnostikk og behandling av akutte og livstruende bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 045](#), Selvstendig kunne gjenkjenne kliniske faresignaler og raskt prioritere riktig utredning og behandling ved akutte og livstruende tilstander hos pasienter med systemisk vaskulitt-sykdom.

Definisjon

Diffus alveolær lungeblødning er en blødning i [nedre luftveiene](#) på grunn ekstravasering av blod i alveolene, oftest ved vaskulitt/kapillaritt. Blødningen er vanligvis ikke begrenset til én side eller én lungelapp. Akutte diffus lungeblødning er oftest relatert til en [autoimmun sykdom](#), slik som ved [ANCA-vaskulitt](#) ([GPA](#), [MPA](#)), og sjeldnere ved [SLE](#) og [antifosfolipid syndrom](#) ([Huges KT, 2017](#)). Den kan også være idiopatisk, alå uten kjent årsak ([Madu A, 2023](#)).



HRCT: Alvorlig lungeblødning i begge lunger ved granulomatose med polyangiitt, [GPA](#). Illustrasjon: Baird EM, Lehman TJ, Worgall S – [Pediatric rheumatology online journal \(2011\)](#). CC BY 2.0

Diffus blødning i lungevevet skilles fra massiv lungeblødning som ofte skyldes skade på bronkiale arterier og forårsaker massiv hemoptyse. Årsaker til slik blødning omfatter lungekreft, [aneurisme](#), abscess, bronkiektasier og [tuberkulose](#) ([Shee B, 2023](#)). Disse tilstandene er sjelden relatert til revmatisk sykdom og er ikke nærmere omtalt her.

Årsaker

Lungeblødning ved revmatisk sykdom skyldes oftest kapillaritt som er revmatisk ([autoimmun](#)) inflammasjon i de aller minste blodårene (kapillærene). Typiske årsaker er:

- [-ANCA-vaskulitt: Granulomatose med polyangiitt \(GPA/Wegeners\)](#) eller [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#).
- [-Autoimmun bindevevssykdom: Antifosfolipid syndrom](#) og [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [-Andre autoimmune tilstander: Anti glomerulær basalmembran \(GBM, Goodpastures\) sykdom, IgA vaskulitt \(Henoch-Schönlein\), kryoglobulin-assosiert vaskulitt](#). Idiopatisk pulmonal kapillaritt ([Madu A, 2023](#)).
- [Ikke-autoimmune årsaker](#) (forårsaker DAD):
 - Akutt respiratory distress syndrome (ARDS)
 - Bronkialcyster
 - Bronkiektasier
 - Fremmedlegeme
 - Hemosiderose (idiopatisk pulmonal)
 - Lungecancer
 - Lungeemboli
 - Lungeødem
 - Medikamenter (antikoagulantia, amidarone, leflunomid)
 - Mitralstenose

- [Pulmonal hypertensjon](#)
- Rusmidler som inhaleres (crack-kokain)
- Transplantasjon (benmarg, lunger)T
- [tuberkulose](#)

Andre former for lunge blødning er massiv blødning dersom [aneurismer](#) på større arterier rupturerer ([vaskulitt i store arterier](#) (inkludert [Takayasu](#) og [Behcets](#))).

Epidemiologi

[ANCA vaskulitt](#) er den hyppigste årsaken til pulmonal kapillaritt. Det er svært usikre tall på forekomsten (5-45% av ANCA-vaskulitt-pasientene). Til sammen ses alle typer [lungemanifestasjoner](#) ses hos ca. 70-90% med [GPA](#) som også noduli, granulomatøse masser, fibrose og mindre spesifikke tegn på inflammatoriske luftveispatologi. Ved [MPA](#) er det rapportert at samlet prevalens av pulmonal kapillaritt med pulmonal blødninger er 35-50% ([Alba MA, 2018](#)), noe som er høyere enn det som observeres i revmatologisk praksis. Imidlertid sees lungefibrose oftere ved MPA enn GPA.

Symptomer

Diffus alveolær lungeblødning utvikler seg ofte i løpet av få dager. Dyspne og [anemier](#) vanligst og bør alltid tas på alvor. I forløpet ses hoste, [feber](#) og økende dyspne.

Undersøkelser

Rask avklaring er viktig, slik at målrettet behandling raskt kan iverksettes. Måling av hemoglobin i blodet og CT av lunger er ofte prioriterte undersøkelser.

- [Anamnese](#) på bakenforliggende [autoimmun sykdom](#), kjent lungesykdom, økt generell blødningstendens, infeksjoner ([tuberkulose](#)), inhalerte rusmidler (kokain) og medikamenter (antikoagulantia).
- [Klinisk undersøkelse](#) kan initialt være helt upåfallende. I forløpet finner en tachypne og svekket respirasjonslyd.
- [Billediagnostikk](#). CT-undersøkelse av lungene er diagnostisk viktig og viser nye, diffuse fortetninger (mattglass), retikulære og mikronodulære fortetninger. Disse kan billediagnostisk være vanskelig å skille fra infeksjon. Ved røntgen thoraks kan mindre lungeblødninger lett overses.
- [Bronkoskopi](#) utføres av lungeleger. Ved skylling (bronchioalveolær lavage, BAL) påvises blødning. Under mikroskop kan en se makrofager som inneholder hemosiderin (dersom blødningen har vart 2 døgn eller mer). BAL væsken analyseres også for differensialdiagnostisk å utelukke [infeksjoner](#) med bakterier, sopp eller virus ([Park MS, 2013](#)).

- [Lungefunksjons-tester](#) kan vise paradoksalt *høye* verdier for DLCO (på grunn av høyt nivå hemoglobin som fjerner karbon-mono-oksyd i lungene). Lungefunksjonstester er imidlertid ikke gjennomførbare ved alvorlig lungeblødning.
- [Laboratorieprøver](#). Blodprøver viser et fall i hemoglobin (blødningsanemi), ofte også [leukocytose](#). Lett eller moderat forhøyet CRP og SR er vanlig.
 - Dersom årsaken ikke er klar, er omfattende laboratorie-utredning indisert. Et utvalg prøver: [ANA, anti-DNA](#) (SLE), anti-histoner (medikamentutløst SLE), [ANCA](#) (PR3, MPO), [Antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolin, anti-beta2GP), [anti-GBM](#), Anti-transglutaminase eller anti-endomysiale IgA antistoff ([cøliaki](#) og pulmonal hemosiderose = Lane-Hamilton syndrom), celletellinger (Hb, Leukocytter med diff.telling, trombocytter), Elektroforese (monoklonalt immunglobulin), Hepatitt C og [HIV antistoff](#), Komplement C3, C4, CH50, [Kryoglobuliner](#), Lever og nyre-funksjonsprøver, Pro-BNP ([pulmonal hypertensjon](#)), streptokokk antistoff eller blodkulturer. IGRA-test ([tuberkulose](#)). Urin-siks (nefritt).
- [Biopsi](#). Kapillaritt kjennetegnes ved overvekt av neutrofile leukocytter i alveolære septa. Fibrin-tromber kan også foreligge. Type II pneumocytter (hypertrofe, kubeformede celler) og hemosiderinrike makrofager er typisk. Funn av kjempeceller ses oftest ved GPA ([Thompson G, 2016](#)).

Differensialdiagnoser

- [Vaskulitt-sykdommer](#): ([granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#), [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#), [eosinofil granulomatose med polyangiitt \(EGPA\)](#), [hypersensitivitets-vaskulitt](#), [Goodpastures syndrom](#)).
- [Andre autoimmune sykdommer](#): [Systemisk lupus \(SLE\)](#), [antifosfolipid syndrom](#), [revmatoid artritt](#), [lungetransplantat avstøtning \(GVHD\)](#).
- [Koagulopati](#): von Willebrand sykdom, [trombocytopeni](#), overdosert antikoagulantia.
- [Idiopatisk pulmonal hemosiderose](#) er en eksklusjonsdiagnose av ukjent, ikke-autoimmun etiologi og kjennetegnes ved residiverende diffus alveolær blødning ([Saha BK, 2021](#); [de Bengy Puyvallee IH, 2022](#))
- [Andre](#): [Amyloidose](#), lungeemboli, hemagiomer, [aneurismeblødning](#), infeksjoner ([tuberkulose](#)), trauma, lungekreft.

Behandling

Overvåkning. Lungeblødning er en potensielt livstruende tilstand som raskt kan progrediere. Ved mistanke om pågående blødning er det aktuelt med kontinuerlig overvåkning og kontakt med intensivavdeling. Noen vil raskt få behov for behandling i respirator. Oksygentilskudd kan være nødvendig. På intensivavdeling vurderes behov for respirator og i noen tilfeller også extracorporeal membran oxygenation (ECMO).

Immunsuppresjon. Ved alvorlig kapillaritt ved [autoimmun sykdom](#) gis initialt ofte høye doser [glukokor-](#)

[tikoider](#) som SoluMedrol 1000mg iv/dag tre eller flere dager på rad etterfulgt av lavere doser eller prednisolon p.o. I tillegg vurderes annen intravenøs immunsuppresjon som syklofosamid eller rituksimab.

[Plasmaferese / plasmautskiftning](#) vurderes supplert særlig ved anti [GBM-vaskulitt](#) og ved alvorlig [kryoglobulin-vaskulitt](#). PEXIVAS-studien viste skuffende resultater for plasmaferese ved [ANCA-vaskulitt](#) ([Wash M, 2020](#))

Prognose

Små lungeblødninger kan progrediere i løpet av timer til få dager med alvorlig respirasjonssvikt som følge. Prognosen er avhengig av bakenforliggende årsak og tidlig behandling. Mortalitet ved bakenforliggende autoimmun sykdom, inklusiv ANCA-vaskulitt, er i en eldre publikasjon estimert til 25-50% ([Franks TJ, 2000](#)). Likevel kan selv massive forandringer i begge lunger resorberes fullstendig. Dette tar flere uker, men etterlater ofte normalt fungerende lunger. Desto viktigere er den initiale behandlingen. Residiverende lungeblødning kan medføre lungefibrose.

Litteratur

[Park JA, 2021](#)

[Nasser M, 2018](#)

[Huges KT, 2017](#)

[Park MS, 2013](#)

[Wells J, 2014](#)

206.

RAYNAUDS FENOMEN (REV 022)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

- [Differensialdiagnoser ved systemiske bindevevssykdommer er også omtalt i et eget kapittel.](#)

ICD-10; I73.0

Definisjon

Raynauds fenomen, også kalt “likfingre”, er en vasospasme preget av episoder med kalde fingre og tær på grunn av redusert blodsirkulasjon. Anfallet utløses ofte av kulde eller stress. Den fysiologiske hensikten er å hindre ytterligere temperaturtap og sikre konstant temperatur i indre organer.

Klassisk triade. Ved eksponering for kulde kan Raynauds fenomen vise seg gjennom en klassisk triade:

1. **Symmetrisk avblekning:** Huden mister sin normale farge og blir hvit, ofte ledsaget av nedsatt følelse i fingrene eller tærne.
2. **Cyanose og smerter:** Blodsirkulasjonen gjenopptas, men dette kan medføre blåfarge og smerter i det berørte området.
3. **Reaktiv hyperemi:** Rødhets og økt varme i huden før fargen normaliseres.



Raynauds fenomen på begge hender (utenom tomler og venstre finger 2.). Illustrasjon: [Niclas D, Wikicommons. CC BY-SA 3.0](#)

Primært og sekundært Raynauds fenomen

Det er to hovedtyper av Raynauds fenomen:

Primært Raynauds fenomen (*Raynauds sykdom*) oppstår uten en underliggende sykdom. De fleste har hatt symptomer fra barn- eller tidlig voksen alder. Over 80% av tilfellene er primære ([Brand FN, 1997](#)). Begrepet “Raynauds sykdom” brukes synonymt med Raynauds fenomen, men er misvisende fordi det ikke dreier seg om sykdom i tradisjonell forstand. Primært Raynauds fenomen forårsaker sjelden sår (ulcera) på fingrene (i motsetning til sekundær type). Diagnostiske kriterier er utarbeidet (se under “Diagnose” nedenfor). ([Maverakis E, 2014](#)).

Sekundært Raynauds fenomen oppstår senere i livet og er forårsaket av en underliggende sykdom. Listen over mulige årsaker er lang (vennligst se nedenfor). Sekundært Raynauds fenomen er dermed en sammensatt tilstand og forenelig med et syndrom: “Raynauds syndrom”.

Historie

Raynauds fenomen er oppkalt etter den franske legen [Maurice Raynaud \(1834–1881\)](#), som beskrev fenomenet i 1862. Senere ble tilstanden nærmere studert av Sir Thomas Lewis i 1930 ([Lewis T, 1930](#)).

Forekomst

Primært Raynauds fenomen er relativt vanlig, særlig i inkomplette former. Estimater anslår en forekomst på ca. 10%, og det er ni ganger vanligere hos kvinner, oftest blant yngre ([Maricq HR, 1997](#)). Over 80% av tilfellene er «primære», det vil si ikke relatert til en underliggende sykdom ([Brand FN, 1997](#)).

Sekundært Raynauds fenomen kan i ca. 50% av tilfellene knyttes til underliggende [systemsykdom](#). I to av tre tilfeller er [systemisk sklerose](#) årsaken ([Maverakis E, 2014](#)). Sekundært Raynauds fenomen kan forutgå andre symptomer med 1-2 tiår.

Årsaker

Primært Raynauds fenomen.

Den nøyaktige årsaken til primært Raynauds fenomen er ukjent, men det antas å være en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer. En familiær disposisjon er vanlig.

Flere faktorer kan utløse episoder av *primært* Raynauds fenomen, inkludert:

- **Lave temperaturer/kaldt vær:** Eksponering for kulde er den vanligste utløseren.
- **Stress og angst:** Stressende situasjoner kan også trigge anfall.
- **Røyking:** Nikotin kan forverre symptomene.
- **Visse medikamenter** for eksempel betablokkere kan forverre Raynauds fenomen.
- **Annet:** Forverring ses også ved [karpal tunnel syndrom](#), thoracic outlet syndrom, [aterosklerose](#) og tilstander som fremgår av tabellen nedenfor i kapittelet.

Sekundært Raynauds fenomen

Sekundært Raynauds fenomen er forårsaket av en underliggende sykdom som påvirker blodårene. Vanlige årsaker inkluderer:

- [Systemisk sklerose](#): En autoimmun sykdom som angriper bindevevet i kroppen, inkludert blodårene.
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#): En annen autoimmun sykdom som kan forårsake betennelse i blodårene.
- [Mixed connective tissue disease \(MCTD\)](#): Kan forekomme hos barn og voksne, ofte kombinert med hovne (“puffy”) fingre.
- [Revmatoid artritt](#): En kronisk betennelsesykdom som kan påvirke ledd og blodårer.
- [Aterosklerose](#): En tilstand der fettstoffer og plakker bygger seg opp i blodårene, og begrenser blodstrømmen.
- [Thoracic outlet syndrom](#): Et syndrom der nerver og blodårer i brystet blir klemte.
- [Karpaltunnel syndrom](#): Et syndrom der nerven i håndleddet blir klemte.

Symptomer

De vanligste symptomene på Raynauds fenomen inkluderer:

- Hyppigst lokalisert i de fire ulnare fingre.
- Affeksjon av tommelen tyder på *sekundært* Raynauds fenomen.
- Fargeforandringene (hvit-blå-rød) begynner på fingertupper og sprer seg til de andre fingrene. Demarkasjons-linjene for fargeforandringene er vanligvis skarp, tydelig og omfatter både dorsale og volare sider.
- Også tær, nese og ører kan rammes.
- Raynauds fenomen er nesten alltid assosiert med nummenhet / parestesier og til dels med smerter ved oppvarming.
- Ved primært Raynauds reverseres tilstanden innen 15 minutter etter påbegynt oppvarming.
- Ved kritisk iskemi oppleves smerte, og proksimalt for det cyanotiske området sees hyperemi.

Man kan dele forløpet ved Raynauds fenomen inn i tre stadier. Episodene har til sammen ved primær type en varighet oftest mindre enn 15 minutter:

1. [Tap av normal farge i huden \(hvite finger eller tær\) med redusert følelse](#)
2. [Blålig misfarging og smerter \(blodsirkulasjonen gjenopptas\)](#)
3. Rødhet i huden og økt varme før normalisering

Årsaker til sekundær Raynauds fenomen og Raynauds-lignende symptomer

Systemiske bindevevssykdommer

- [Antisyntetase syndrom](#)
- [Dermato/polymyositt](#)
- [MCTD](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [Systemisk sklerose](#)

Andre sykdommer/tilstander

- Akroparestesier ([Fabry krise](#))
- [Algodystrofi \(CRPS\)](#)
- [Arteriosklerose](#)
- [Bürgers sykdom](#)
- Carcinoid syndrom
- [Chilblain](#) eller pernio (kun vinterstid)
- [Feokromocytom](#)
- [Hypotyreose](#)
- [Karpal tunnel syndrom](#)
- [Kuldeagglutinin syndrom](#)
- [Polycytemia](#)
- [Pulmonal hypertensjon](#)
- [Takayasu artritt](#)
- Thoracic outlet syndrom (unilateral Raynaud)
- Tyfoid feber
- [Underernæring](#)

Miljø

- Koffein (kaffe) (store doser)
- Rusmidler (amfetamin, kokain)
- Sekvele etter forfrysning
- Vibrasjonseksposisjon

Kjemisk/medikamentelt

- Medikamentindusert (ergotamin, methysergide, betablokker, ciklosporin, kokain, kje-moterapi, interferon α og β)
- Løsemidler (toluen, xylene)
- Tungmetallforgiftning

Utredning

Anamnese: Yrke, alder ved debut, lokalisering, symmetri, [digitale ulcera, nekroser](#), utløsende årsaker (temperaturfall, stress, nye medikamenter, annen sykdom). Tegn til systemisk sykdom.

Klinisk vurderes hender og føtter for avblekning, cyanose, erythem, digitale ulcera, nekroser og tegn til [systemisk sklerose](#) (sklerodaktyli, teleangiektasier, [kalsinose](#)), samt redusert puls i a. radialis ([vaskulitt i store kar](#), [tromboemboli](#), [aterosklerose](#)).

Laboratorieprøver. CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter, lever-, nyre, thyreoidea-funksjonsprøver, elektroforese, [ANA](#), [anti-DNA](#), [ANCA](#). Katekolaminer i urin og serum 5-HIAA vurderes ved mistanke om [feokromocytom](#). Ved spesifikk mistanke om [systemisk sklerose](#) kan “sklerodermi-blot” rekvireres og tilsvarende for “myositt-blot” ved mistanke om ([dermato-](#)) [myositt](#) / [anti-syntetase syndrom](#).

Bilddiagnostikk med røntgen av hender ved mistanke om systemisk sklerose og [kalsinose](#) i bløtdeler.

Kapillarskopi utføres for å skille primært Raynauds fenomen (normal kapillarskopi) fra sekundær type (oftest patologisk kapillarskopi) er denne undersøkelsen aktuell. Kapillarskopi gjøres vanligvis i spesialisthelsetjenesten.

Diagnose

Diagnostiske kriterier (adaptert etter [Marverakis E, 2014](#))

Primær Raynauds fenomen når fingre er sensitive for kulde og fravær av sekundært Raynauds og minst tre av følgende:

- Hvite og blå (bifasiske) vasospastiske episoder
- Kan utløses av stress, angst etc.
- Vanligvis på begge hender
- Fargeforandring observert av lege
- Pasient-foto viser typiske funn
- Annen lokalisering: føtter, nesetipp, ører, mamiller
- Trefasisk form (hvit, blå, rød)

Sekundært Raynauds fenomen påvist assosiert sykdom (se tabellen under “Symptomer”) eller minst en av følgende:

- Patologisk [kapillarskopi](#)
- [Ulcerasjoner, nekroser](#), gangren, sklerodaktyli, [kalsinose](#), fibrose
- Anamnese på [systemisk bindevevssykdom](#)
- [ANA](#) signifikant forhøyet

Differensialdiagnoser

Primært vaskulært dysregulasjons-syndrom med akrocyanose ([Flammer J, 2013](#)). Ekstern kompresjon eller annen årsak til arterie-insuffisiens, arteriell emboli, [erythromelalgi](#), [fibromyalgi](#), [polynevropati](#), økt blodviskositet ved blodsykdom. [Kalsinose](#) på fingerpulpa skiller fra [iskemiske ulcera](#) ved [systemisk sklerose](#).

Behandling

Generelle tiltak

Tilpasset livsstil for å unngå kulde og nikotin. Varmehjelpemidler etter nærmere [tværfaglig vurdering](#), oftest av ergoterapeut.

Medikamenter

[Kalsiumblokkere](#) er første-linje behandling når generelle tiltak ikke er tilstrekkelige. Nifedipin i “slow release” form foretrekkes, ofte 30-60mg/døgn, alternativt amlodipin 5-10mg/døgn. Lavt blodtrykk kan bidra til intoleranse, særlig første 2-3 uker. Også perifere ødemer er mulig bivirkning.

Ved sekundært Raynauds fenomen:

[Phosphodiesterase-5 hemmere](#) (sildenafil, tadalafil, vardenafil) har ikke vist nytte ved *primært* Raynauds fenomen, men kan være nyttige ved sekundær type, særlig ved systemisk sklerose ([Roustit M, 2013](#)). Sildenafil initialt 20mg x 1 med doseøkning til 20mg x 3 etter 4-6 uker kan være aktuelt.

[Nitrat-slave/krem](#) (nitroglyserin 2%) har vist effekt, men er relativt kostbar og klissete behandling som få pasienter trives med.

[Prostaglandiner](#) omfatter iloprost (Ilomedin) som gis intravenøst ved digitale ulcera. Orale former har ikke vist sikker nytte. Treprostini subkutant eller iv er et alternativ.

[Endotelin-1 antagonister](#). Bosentan er vist å kunne redusere nye digitale ulcerasjoner med ca. 50%, men hjelper neppe på eksisterende sår.

[Botulinum-toksin](#)– injeksjoner kan ha god effekt på ulcerasjoner ved systemisk sklerose ([Motegi SI, 2017](#))



Primært vaskulært dysregulasjons-syndrom (PVD). Frisk hånd til venstre, PVD i midten. Raynauds til høyre. Frisk hånd i midten. Illustrasjon: [Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ – The EPMA journal \(2013\)](#). CC BY 2.0



Raynauds med nekrose på fingerpulpa. Ulcera på fingre er spesielt suspekt på bakenforliggende sykdom. Illustrasjon: [Shah J, Billington AR, Elston JB, Payne WG – Eplasty \(2013\)](#). CC BY 2.0

Kirurgi er ikke aktuelt ved primært Raynauds og bare unntaksvis ved sekundære former fordi gode resultater fra større studier ikke foreligger og komplikasjoner kan opptre. Ved nekrose fjernes av og til dødt vev eller amputering av fingre distalt kan være nødvendig for eksempel ved behandlings-resistente tilfeller av systemisk sklerose. Medikamentell behandling med iloprost har redusert behovet for inngrepet. Sympatektomi på overekstremiteter har ikke vist sikker effekt og anbefales ikke, men lokalisert sympatektomi på fingre kan ha effekt ([Merritt WH. 2015](#)). Dette er imidlertid en høy-spesialisert kirurgisk prosedyre.

Retningslinjer

[ESVM: Belch J, 2017](#) (management)

Litteratur

[Musa R, 2023](#)

[Belch J, 2017](#)

[Marverakis E, 2014](#) (primært Raynauds fenomen)

207.

RELAPSING/RESIDIVERENDE POLYKONDRITT (REV 023, REV 038)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Relapsing polykondritt

Kliniske symptomer med residiverende inflammasjon i ørebrusk, nese eller trachea er essensielle.

Biopsi er ikke rutine, men vil bekrefte kondritt.

MR- og PET/CT bidrar til å viser kondritt og sykdomsutbredelse.

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 038](#). revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

- **Differensialdiagnoser** ved [systemiske bindevevssykdommer](#) og [ved vaskulitt](#) er også omtalt i et egne kapitler.

ICD-10: [M94.1](#)

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Relapsing polykondritt kjennetegnes av episodisk [inflammasjon](#) i ørebrusk, nese, trachea og/eller ledd ([Arnaud L, 2023](#)). Tilstanden er sjelden, men progredierende og destruktiv, der autoimmune prosesser hovedsakelig er rettet mot [bruskvev](#). Sannsynligvis foreligger en Th1 drevet tilstand der CD4 + T-celler er rettet mot peptidsekvenser i kollagen type II, IX og XI. Sirkulerende vevsspesifikke antistoff mot disse er sett ved tilstanden ([Chauhan K, 2023](#)). Årsaken er ukjent.



58 år gammel kvinne med residiverende feber >38,5 grader. Hevelse, erythem og økt varme over ørebrusk. Merk normal øreflipp. Relapsing polykondritt. Forhøyet CRP og SR. Illustrasjon: [Hirayama K, Iwanaga N, Izumi Y, Yoshimura S, Kurohama K, Yamashita M, Takahata T, Oku R, Ito M, Kawakami A, Migita K – Case reports in medicine \(2016\). CC BY-4.0.](#)

Historie

[Rudolf Jaksch von Wartenhorst](#) beskrev det første tilfellet (“polykondropati”) i 1923. En 32-år gammel pasient med feber, smerte og hevelse til ører, senere redusert hørsel og sadelnese-deformitet. Biopsi fra nesebrusk viste tap av brusk. Begrepet relapsing polychondritt ble introdusert av Pearson i 1960 ([Chauhan K, 2023](#)).

Epidemiologi og demografi

Relapsing polykondritt er sjelden, med en insidens (antall nye tilfeller) er ca. 2-4,5 per million innbyggere årlig som tilsvarer 10-25 nye tilfeller årlig i Norge ([Horvath A, 2016](#)). Tilstanden angriper menn og kvinner like ofte. Gjennomsnittlig debutalder er 47 år, men kan ses i alle aldre (6-87 år). Relapsing polykondritt sees ofte koeksisterende med andre [autoimmune sykdommer](#).

Symptomer

Relapsing polykondritt er preget av episoder med inflammasjon og smerte i brusk, særlig i ører, men også nese, trachea, bronkier, ledd og øyne kan angripes. Symptomene kan variere fra person til person og kan komme og gå i perioder.

Omtrent 60% av tilfellene begynner med klassisk polykondritt i ørebrusk og neseroten, noe som kan føre til en rask diagnose, hovedsakelig basert på klinisk vurdering. Hos ca. 40 % er sykdomsdebuten atypisk og kan starte med isolerte leddsymptomer i form av ikke-erosiv artritt og sternokostale manifestasjoner, respiratoriske astmalignende symptomer ved bronkial stenose, heshet, plutselig [hørselstap eller vertigo](#), [episkleritt eller skleritt](#), hud-symptomer med [neutrofil dermatose/Sweets](#), purpura eller [uforklart feber](#). I slike tilfeller kan debutsymptomene fremstå som systemisk inflammasjon av ukjent årsak ([Arnaud L, 2023](#)).

[Hjerteklaffer](#) skades hos omtrent 10%, noe som kan medføre tegn til hjertesvikt ([Lang-Lazdunski L, 1995](#))

Ledd. Episoder med [artritt](#). Oftest ses artritt ved kraveben og brystbenet foran i brystkassen (sternoclaviculær ledd, costochondrale ledd og sternomanibular ledd) ([Arkin CR, 1975](#))

Lunger og luftrør (trachea). Kronisk tørrhøste eller heshet er vanlige symptomer. Hovne og ømme områder der brusken er betent ([Letko E, 2002](#)).

Nese. Episoder med hoven og øm brusk over neseryggen. Utvikling av “sadelnese” over tid ([Lahmer T, 2010](#)).

Ører. Episoder med tydelig røde, hovne, smertefulle ører som kan bli misdannet etter hvert (“blomkåløre”). Ørebrusk-betennelse er den vanligste manifestasjonen ved relapsing polykondritt. Over 90% angripes ([Emmungil H, 2015](#)). Sykdommen kan angripe ensidig eller begge ører. En sjelden gang ses også symptomer fra det indre øret med påvirket hørsel og svimmelhet (referanse: [Clark LJ, 1992](#)).

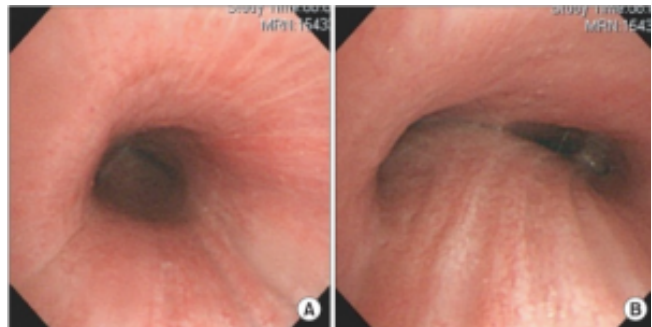
Øyne. Episoder med røde og ømme øyne. [Episkleritt](#) er vanligvis ufarlig, men også [skleritt](#) som skader øyet forekommer. Betennelse på hornhinne og regnbuehinne ([uveitt](#)) kan også forekomme ([Isaak BL, 1986](#)).

Undersøkelser

Diagnosen relapsing polykondritt kan først stilles når kondritt foreligger. Andre symptomer kan i noen tilfeller imidlertid forutgå med opp til flere år, slik at latenstiden frem til diagnose kan være lang.

Fotodokumentasjon. Fordi symptomene opptrer i episoder, kan det være vanskelig å vise symptomene til avtalt undersøkelse hos legen. Fotografi av øre-forandringer (for dokumentasjon) som kan gjøres av pasienten selv er da nyttig. Legeundersøkelser i aktiv sykdomsfase skal skille fra infeksjon og skade.

Lunger og luftrør. Obstruksjon (tranghet) ved ekspiratorisk- (puste ut) og inspiratorisk (innpust) pust kan påvises ved lungefunksjons-tester. Kollaps av trachea/bronkier kan påvises ved CT-undersøkelser forutsatt at bilder blir tatt i [ekspirasjon](#). [Bronkoskopi](#) med vevsprøve (biopsi) kan også være nødvendig. MR-undersøkelse kan skille betennelse fra fibrose (for eksempel i trachea og i strupen).



35 år gammel mann med Relapsing polychondritt. Trachea-sammenfall og dyspne i ekspirasjon som følge av brusk-skade (B). Illustrasjon: [Ahn HJ, Kim JA, Yang M, Lee EK – Korean journal of anesthesiology \(2013\). CC BY-NC 3.0](#)

Hjertet. [Inflammasjon](#) i hjerte-klaffer og store arterier (merkes ofte ikke). Kardiomegali, rytme-forstyrrelser, myokarditt. Ekkokardiografi.

Blodprøver. Inflammasjon er vanlig med noe høy senkningsreaksjon (SR) og CRP ved anfall. [Eosinofili](#) ses hos 10%, [ANA](#) 22-60%, ingen spesifikke undergrupper. [Revmafaktorer \(RF\)](#) hos 16%. a-Type II kollagen

antistoff hos 50%, men dette er ikke rutineprøve. [ANCA](#) i lavt titer. Komplement-faktorer (C3 og C4) er normale.

Bilediagnostikk. Undersøkelser-resultatene er avhengige av sykdoms-fasen. Trachea- og bronkiale manifestasjoner kan påvises ved CT lunger, forutsatt at det tas bilder også i ekspirasjons-fase. MR-undersøkelser kan vise tegn til bruskskade. [PET/CT](#) med ^{18}F FDG viser sykdomsutbredelsen ([Yamashita H, 2014](#)). Røntgen kan vise forkalkninger i ører og annen brusk etter lengre tids sykdom.

[Biopsi fra ørebrusk](#) kan bekrefte diagnosen, men er ikke alltid nødvendig.

Forekomst av de vanligste kliniske manifestasjonene ved relapsing polykondritt ([Arnaud L, 2023](#)):

<u>Kliniske manifestasjoner</u>	<u>Kumulativ frekvens over tid</u>
Kondritt i ytre øret	70 -95%
Kondritt i nesen	35 -63%
Sternocostal kondritt	44 -65%
Laryngotracheobronchial kondritt	21 -56%
Inflammatorisk leddsykdom	52 -85%
Øye-manifestasjoner	44 -65%
Audio-vestibulære manifestasjoner	19 -46%
Hud-affeksjon	17 -46%
Hjerteklaffer	6 -27%
Sentralnervøse manifestasjoner	5 -9%
Myelodysplasi	6 -9%

Diagnosen

Diagnosen Relapsing polykondritt stilles på bakgrunn av typisk sykehistorie og undersøkelsesfunn (se ovenfor) med fravær av annen årsak (se nedenfor). McAdams har foreslått kriterier for diagnosen ([McAdams LP, 1976](#)), der minst tre av følgende skal være oppfylt:

1. Residiverende kondritt i begge aurikler
2. Non-erosiv inflammatorisk artritt
3. Kondritt i nesebrusk
4. Inflammasjon i øyne som [konjunktivitt](#), [keratitt](#), [skleritt](#) eller [uveitt](#)
5. Kondritt i respirasjonstrakten med affeksjon av laryngealt eller trachealt vev
6. Cochlea eller vestibulær skade med nevrosensorisk [hørseltap](#), tinnitus eller vertigo

Differensialdiagnoser

- **Øret** (Aurikulær inflammasjon):
 - Post-infeksiøs sykdom (bakterier)
 - Post-traumatisk tilstand (etter skade, boksere, kampsport) ([Ingvaldsen CA, 2017](#))
- Sadelnese
 - [GPA/Wegeners Granulomatose](#)
 - [IgG4 relatert sykdom](#)
- **Øye-sykdom** av annen årsak ([reumatoid artritt](#), [ANCA-vaskulitt](#), [polyarteritis nodosa](#), [Behcets syndrom](#), [Cogans syndrom](#)).
- Lymfomatoid granulomatose
- Trakeal stenose av andre årsaker (Thymom, [IgG4-relatert sykdom](#), [amyloidose](#) med flere)
- [VEXAS syndrom](#)

Bakenforliggende sykdommer

Vaskulitt. Nær alle typer [systemisk vaskulitt](#) (GPA, MPA, PAN, Behcets, [Henoch-Schönlein purpura](#), Cogans syndrom, [Bürgers sykdom](#), [leukocytoklastisk vaskulitt](#)).

[Myelodysplastisk syndrom](#) og annen [malignitet](#). Påvirker benmargens evne til å produsere blodceller med anemi, blødninger ([trombocytopeni](#)), infeksjoner ([leukopeni](#)). Også lymfom som [MALT-lymfom](#), [myelomatose](#) og [cancer](#) (lunge, mamma, kolon, urothel, sarkom) er beskrevet. I alt kan 11-13% av tilfellene med polykondritt tilskrives bakenforliggende malignitet. Menn med sykdomsdebut etter 60-års alder er mest utsatt ([Rednic S, 2018](#)).

Behandling

Akutt

- [NSAIDs](#) (milde tilfeller)
- [Prednisolon](#) 30-60mg/d ved anfall
- Ved laryngo-tracheal, bronkial, kardiovaskulær, nyre, øye eller neurologiske manifestasjoner (sjelden) gis Prednisolon 60-100mg/d eller SoluMedrol opp til 1000mg i.v.
- Svært alvorlige tilfeller kan behandles med Sendoxan ([Chauhan K, 2023](#))

Vedlikehold

- [Prednisolon](#) i en lav dose (for eksempel Prednisolon 7,5mg/dag eller laveste dose som hindrer anfallene)
- Metotreksat i doser som for leddgikt (RA) kan brukes som steroid-sparende medikament ([DMARD](#)). Effekt forventes hos i over 50% av tilfellene ([Petitdemange A, 2022](#))
- Alternativer: Ciclosporin A, azathioprin (Imurel), cyclofosamid (Sendoxan) i få måneder, Kolkisin, Dapson 50-100mg x 1, øke 25mg/uke opp til 200mgx1, når effekt reduseres til laveste effektive dose.

- [Biologisk behandling \(utprøvende\)](#): TNF-hemmer og tocilizumab (skleritt) har forventet virkning hos 6-70% av pasientene ([Petitdemange A, 2022](#)). For anakinra (Kineret) foreligger mindre data.

Prognose

Overlevelsen har økt fra 70% ved 5 år til 91% etter 10 år. Det vanligste er en relativt benign sykdom. Alvorlig er kollaps av nedre luftveier og respirasjonssvikt, noe som kan medføre død ([Chauhan K, 2023](#)).

Retningslinjer

[Franske : Utredning og behandling: Arnaud L, 2023](#)

[Europeiske: Rednic S, 2018](#)

Litteratur

- [Chauhan K, 2023](#)
- [Rednic S, 2018](#)
- [Shimizu H, 2018](#)
- [Haslag-Minoff J, 2018](#)
- [Emmungil H, 2015](#)
- [Sharma A, 2014](#)

208.

RETROPERITONEAL FIBROSE (REV 144, REV 152)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på retroperitoneal fibrose

Fibrotisk vev påvises omkring nyrer, urinledere, aorta og andre strukturer i det retro-peritoneale rom.

CT, ultralyd MR eller PET/CT er aktuell bildediagnostikk.

Blodprøver viser ofte lett økt CRP, SR og i noen tilfeller forhøyet IgG4.

Biopsi dersom mulig for å utelukke malign sykdom .

[Læringsmål, REV 144](#) Revmatologen skal selvstendig kunne påvise og reversere pre- og postrenale årsaker til akutt nyreskade og eliminere andre bakenforliggende årsaker, herunder medikamenter, infeksjoner og toksiner.

[Læringsmål REV 152](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av tilstander med magesmerter, og selvstendig kunne utføre kartlegging av alvorlighetsgrad.

ICD-10: [K66.2](#); [M35.5](#) (Igg4 relatert sykdom)

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Retroperitoneal fibrose er en sjelden sykdom som kjennetegnes ved at kronisk [inflammasjon](#) der fibrotisk vev dannes omkring aorta, urinrør, nyrer og andre strukturer i det retroperitoneale rom som befinner seg bak bukhinnen (peritoneum). Dette kan medfører avklemning av urinledere som forårsaker [reduisert nyrefunksjon](#) og [hypertoni](#). Også vena cava inferior kan rammes. Retroperitoneal fibrose omfatter [periaortitt](#), kronisk aortitt, [inflammatorisk abdominalt aortaaneurisme](#) og fibrose som kan lokaliseres i omgivelsene rundt et inflammatorisk aortaaneurisme ([Vaglio A, 2006](#)).

[Ormonds sykdom](#) er en kombinasjonen av retroperitoneal fibrose og periaortitt. Behandlingen av retroperitoneal fibrose kan omfatte både medikamenter og kirurgiske/urologiske prosedyrer ([Engelsgjerd JS, 2022](#)).

Etiologi

Utløsende sykdomsårsak er ukjent i ca. 2/3 av tilfellene (idiopatisk). Andre tilfeller relateres til samtidig [kreftsykdom](#) eller [infeksjon](#) ([tuberkulose](#) og andre). Enkelte medikamenter mistenkes også (betablokkere, migremiddel, infliximab, etanercept og andre) ([Yachoui R, 2015](#); [Lon I, 2022](#); [Vaglio A, 2006](#)). Både tobakk og asbest relateres også til sykdommen. Studier tyder på at en kombinasjon av tobakk og asbest øker risikoen for retroperitoneal fibrose 8-12 ganger ([Lon I, 2022](#)).

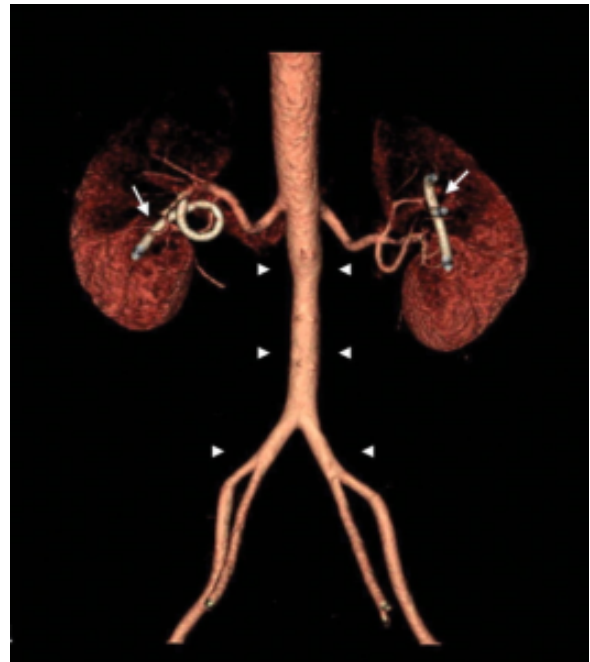
Patogenese

Når sykdommen har startet, oppstår en vedvarende [autoimmun prosess](#). I noen tilfeller foreligger forhøyet immunglobulin IgG4 i blodprøver og i vevsprøve. Retroperitoneal fibrose kan da klassifiseres blant [IgG4 relaterte sykdommer](#).

Epidemiologi

En har beregnet at 1,3 nye tilfeller/100.000 innbyggere oppstår hvert år ([insidens](#)) ([van Bommel EF 2009](#)). Det tilsvarer ca. 70 nye tilfeller i Norge hvert år. Menn i 50-65 års alder angripes oftest. Omtrent 45% av tilfellene kan relateres til IgG4 relatert sykdom ([Lomborg N, 2019](#)). Peri-aortal infiltrasjon ([periaortitt](#)) tyder på [IgG4-relatert sykdom](#). Når sykdommen ikke relateres til IgG4-sykdom, foreligger økt risiko for bakkenforliggende kreftsykdom.

Symptomer



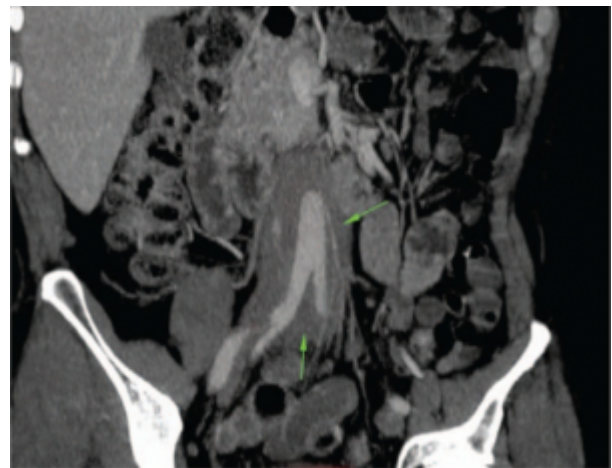
En 33 år gammel mann innlagt med 3 måneder med ryggmerter, utmattelse og vekttap. CRP 42, SR 106. Retroperitoneal fibrose. CT-angiografi viser hydronefrose. Biopsi: kronisk inflammasjon med mange mononukleære celler, fibroblaster og kollagene fibre. Behandlet med perkutane stenter i begge nyrer og prednisolon. Illustrasjon: [Cha JJ, Heo JY, Ko GJ, Cha DR, Kang YS – NDT plus \(2009\). CC BY-NC 4.0.](#)

Voksende fibrotisk vev kan fortrenge normalt vev, særlig i nivå med lumbalvirvel L4 og L5 og forårsake obstruksjon med tilhørende symptomer fra mage-område (abdominalt).

- **Allmenntilstand.** I tidlig sykdomsfase er symptomene vanskelig å tolke: Slapphet, kvalme, [utmattelse](#), smerter og ubehag i ryggen eller mageområdet hos 80%.
- **Hydronefrose.** Dersom urinveier angripes slik at urinavløpet fra nyrene hindres, oppstår hydronefrose med utvikling av [redusert nyrefunksjon](#) på sikt.
 - Symptomene er da dump, stillingsuavhengig [smerte i lumbalcolumna](#) og eller flankene. Utstråling til lysker og nedre del av abdomen eller testes kan forekomme. Forutgående symptomer med uretrale kolikk-smerter forekommer.
- **Ødemer, klaudikasjon.** Vena cava kompresjon kan medføre ødemer og klaudikasjon i underekstremiteter.

Undersøkelser

Diagnosen retroperitoneal fibrose kan være vanskelig å stille, fordi symptomene kan være fraværende over lang tid og de ligner ofte på andre tilstander. Diagnosen bygger på anamnese, klinisk undersøkelse, blodprøver og andre tester for å utelukke andre mulige diagnoser. Diagnosen bekreftes ikke alltid ved biopsi, men bildediagnostikk i form av ultralyd, CT eller MR av abdomen kan være tilstrekkelig for en sikker diagnose ([Duhan S, 2023](#)).



Retroperitoneal fibrose med periaortitt og fortregning av uretere. IgG4 relatert tilstand i dette tilfellet. Illustrasjon: [Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH – Medicine \(2016\). CC BY 4.0.](#)

Sykehistorien dekker aktuelle symptomer og disposisjoner, særlig blant personer i mest utsatt alder (se ovenfor).

Klinisk kan [feber](#), uforklarlig vekttap, [trombose](#) og [hypertoni](#) forekomme. Dersom vena cava er komprimert, kan en finne tegn til dyp venetrombose og ødemer i *begge* underekstremiteter.

Blodprøver: Ofte (men ikke alltid) tegn til systemisk inflammasjon med forhøyet CRP og senkningsreaksjon (SR), noen har [forhøyet IgG-4](#) i forhold til total IgG (Høy IgG4/IgG ratio), alkalisk fosfatase (ALP) er ofte forhøyet, [anti-nukleære faktorer \(ANA\)](#) kan være (uspesifikt) forhøyet, elektroforese viser ofte polyklonal hyper-gammaglobulinemi.

Bilediagnostikk: Ultralyd-, CT- eller MR-undersøkelser viser fortykket vev omkring urinledere, nyrer og aorta. Hydronefrose påvises i mer enn 50% av tilfellene. [PET/CT](#) har vist seg nyttig i diagnostikk og oppfølging. En finner sammenhengende fibrotiske masser med «bindevev» rund aorta (periaortitt) og andre strukturer retro-peritonealt som lader [FDG \(fluor-deoksy-glukose\) ved PET/CT](#) undersøkelse.

Biopsi: Vevsprøve (biopsi) gjøres om mulig (laparoskopisk), dersom symptomer og funn ved CT-undersøkelse ikke er typisk, [kreftsykdom](#) eller [infeksjon](#) mistenkes eller responsen på behandling (se nedenfor) ikke er som forventet.

Differensialdiagnoser

[Kreftsvulster](#) må utelukkes så langt som mulig, selv om vevsprøve (biopsi) ikke alltid er mulig eller tilrådelig. Blant kreftsvulster forekommer sarkomer, hemoblastom, nevroblastom og metastaser. Lignende, men godartede forendringer kan foreligge ved [sarkoidose](#)

Fortykkelse av selve karveggen og andre utsatte steder som aorta-bue og dens grener; [aterosklerose](#), [temporalis arteritt](#) og annen kjempecelle-arteritt, [Takayasu arteritt](#).

Behandling

Kirurgi/urologi. Dersom urinveiene er obstruert, er innsetting av stenter eller kirurgiske inngrep nødvendig. Stenter kan settes inn via cystoskop (urologisk).

Medikamentelt responderer sykdommen (80-95%) på [kortikosteroider](#) som brukes initialt i høye doser (Solu-Medrol eller Prednisolon 1mg/kg/d), men mange får tilbakefall når dosen reduseres til lave verdier (under 5-15 mg/dag) ([van Bommel et al., 2007](#)). Ofte suppleres derfor med annen immundempende **DMARDs** behandling som mykofenolat-mofetil (CellCept), ([Adler et al., 2008](#)), metotreksat eller azathioprin (Imurel). Også tamoksifen SERM (østrogen-reseptor-antagonist kan ha virkning ([van Bommel et al., 2013](#)). Blant [biologiske legemidler](#) kan infliksimab og tocilizumab (RoActemra) være aktuelle ([Catanoso et al., 2012](#), [Vaglio et al. 2013](#)). Andre alternativer er cyclofosamid (Sendoxan) og ciclosporin A ([Binder et al., 2012](#), [Marzano et al, 2001](#)).

Oppfølging

Målet med behandlingen er å gjenopprette normal nyrefunksjon og hindre at andre organer skades. Ved oppfølgingen skal en ikke overse utvikling av [aneurismer](#) på aorta og hindre tilbakefall. Ved immundempende behandling (utenom Prednisolon) skal [blodprøver kontrolleres regelmessig](#) (via fastlege), og spesialist (oftest revmatolog) konsulteres regelmessig.

Prognose

Behandlingen medfører at sykdommen stanses i de aller fleste tilfeller ([Yachoui R, 2015](#)). Kortikosteroider kan vise effekt på symptomer allerede innen få dager. I løpet av noen uker forventes fibrosemassene å reduseres, avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og utbredelse. Forløpet kan følges ved ultralyd- CT-, MR- eller PET/CT- undersøkelser. Utvikling av hydronefrose (ved ureter-obstruksjon) og aortaaneurisme (i forløpet av inflammatorisk aortitt) er viktig å oppdage. Medikament-dosene kan ofte reduseres og behandlingen avsluttes etter noen år, men oppfølging en tid deretter for å utelukke residiv er aktuelt.

Litteratur

[Engelsgjerd JS, 2022](#)

[Runowska M, 2016](#)

[Prucha M, 2015](#)

[Dyer A, 2014](#)

[Zhao J, 2019](#)

209.

RHABDOMYOLYSE, RABDOMYOLYSE (REV 023, REV 144)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Rhabdomyolyse

Muskelsmerter, muskelsvakhet, ødem eller asymptomatisk.

Ofte utløst av for hard fysisk trening eller skade.

Brun-farget urin ("Cola"-urin).

Kreatin kinase (CK) øker til minst 5 ganger (oftest over 40 x) fra øvre normalverdi. Økningen starter etter 2-12 timer, når maksimum etter 1-3 dager og synker etter 3-5 dager. Halveringstid 24-36 timer.

Risiko for irreversibel nyreskade og multiorgansvikt.

[Læringsmål REV 023](#). revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 144](#). Revmatologen skal selvstendig kunne påvise og reversere pre- og postrenale årsaker til akutt nyreskade og eliminere andre bakenforliggende årsaker, herunder medikamenter, infeksjoner og toksiner.

ICD-10: [M62.8](#)

Definisjon

Rabdomyolyse er en tilstand hvor tverrstripet muskulatur brytes ned (lyse), og muskelenzymer frigjøres i blodet. Dette kan utløses av overdreven fysisk aktivitet/trening, større traumer eller andre årsaker. Tidlige symptomer varierer fra uspesifikk ømhet til ødemer og sterke smerter. [Nyrene](#) kan påvirkes, noe som kan føre til [elektrolyttforstyrrelser](#) og økt risiko for [disseminert intravaskulær koagulasjon \(DIC\)](#). Rabdomyolyse er derfor en potensielt livstruende tilstand, og tidlig diagnose og rask behandling er avgjørende for god prognose ([Chaves L, 2016](#); [Stanley M, 2023](#)).

Historie

Rabdomyolyse ble først beskrevet i 1812 av [Baron Dominique Jean Larrey](#), en fransk militærlege under Napoleonskrigene. Han observerte tilstanden hos soldater og sivile som ble utsatt for knusningsskader og ekstreme fysiske belastninger. Under første verdenskrig beskrev den tyske legen Ludwig Frankenthal traumatisk rabdomyolyse og akutt nyresvikt. Senere, under andre verdenskrig, beskrev [Eric Bywaters](#) rabdomyolyse på nytt og identifiserte myoglobin som årsaken til den karakteristiske brunfargede urinen ved tilstanden ([Alecovic- Halilovic M, 2021](#)).

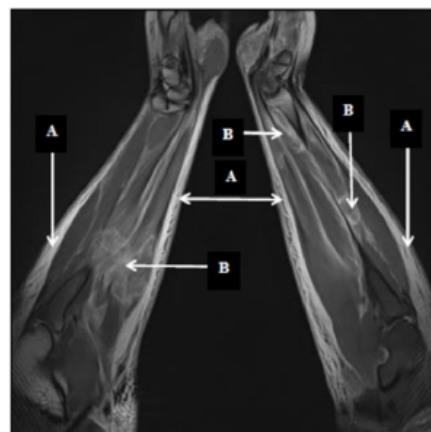
Patogenese

Muskelskade, uansett årsak, utløser en kaskade av hendelser der muskelenzymer, myoglobin og elektrolytter lekker ut i blodet. Dette kan føre til alvorlig skade på indre organer. Kreatinkinase (CK), et enzym som finnes i muskelvev, måles vanligvis mer enn 5-10 ganger høyere enn øvre referanseverdi ved rabdomyolyse

Rabdomyolyse forårsaker en patologisk interaksjon mellom aktin og myosin, proteiner som er essensielle for muskelfunksjon, noe som fører til ødeleggelse av muskelceller og fibernekrose. Muskelcelleskadene frigjør store mengder kalium, fosfat, myoglobin, kreatinkinase (CK) og urat i blodet. Myoglobin filtreres gjennom nyrene, men kan felles ut og forårsake blokkering av nyretubuli og nyreskade ([Knochel JP, 1993](#)).

Sykdomsårsaker

De vanligste årsakene til rabdomyolyse er muskeloverbelastning (hard trening), alkoholmisbruk, visse



Illustrasjon: En 55 år gammel mann som hadde klippet en hekk. Etter 24 timer tilkom hevelser i begge underarmene. Rabdomyolyse: MR med patologisk signal i fett og muskelødem (B). CK målt til over 22.000 U/L (referanseområde <400). [Vucicevic Z – Case reports in emergency medicine \(2015\). CC BY-3.0](#)

medikamenter og illegale rusmidler. Infeksjoner er den vanligste utløsende årsaken hos barn ([Gupta A, 2021](#)). Større traumer, som bilulykker eller fall fra stor høyde, kan også forårsake rabdomyolyse.

Medikamenter: Kolesterolsenkende [statiner](#), SSRI mot [depresjon](#), kolkisin, ciclosporin, erytromycin, zidovudin (Retrovir), acetylsalicylsyre, amfotericin B, isoniazid, trimetoprim-sulfa, benzodiazepiner, ketamin, propofol.

Rusmidler: Alkohol, kokain, ecstasy (MDMA), LSD, heroin.

Andre årsaker

- Fysisk anstrengelse, (intensiv bruk av PC-tastatur, overdreven massasje, løping, spesielt nedoverbakke, maraton).
- Forfrysning
- Nær-drukning
- Faste
- Genetisk disposisjon: (defekte r i lipid-, karbohydrat- eller purin-metabolismen, [muskeldystrofier](#))
- [Metabolsk myopati](#) (CPD vanligst)
- [Mitokondrie-sykdom](#)
- [Infeksjoner](#) (virus, inkludert [HIV](#) og bakterier).
- Inflammatorisk [myositt](#)
- [Iskemi i ekstremiteter](#), knusningsskader, [koma](#), hyperpyreksi, Haffs sykdom (cellulosearbeidere), tredjegrads forbrenning.
- [Kapillar lekkasje syndrom](#).
- Lakrisinntak.
- Medikamenter (se ovenfor)
- [Status epilepticus \(muskelkramper\)](#), status asthmaticus, [diabetisk ketoacidose](#), hyperglykemisk hyperosmolar non-ketotisk syndrom, [hypertyreose](#), hyper-aldosteronisme, hypokalemi.
- Traumer: brannskader, knusningsskader.
- Trening som er for hard i forhold til fysisk form.
- Vaktelkjøtt-forgiftning (fugl) ([Coturnisme](#))

Symptomer

Rabdomyolyse kjennetegnes klassisk av følgende triade av symptomer:

1. [Myalgi](#)
2. Myoglobinuri (Mørk, rødbrun urin ("te-/colafarget urin") på grunn av myoglobin i urinen)
3. Muskelsvakhhet

Imidlertid har færre enn 50% alle disse klassiske symptomene. Mange diagnostiseres ved blodprøver som viser forhøyet kreatinkinase (CK). Andre symptomer kan være uspesifikke og variere avhengig av den utløsende årsaken.

Undersøkelser

Anamnesen bør omfatte mulige disponerende årsaker som rusmiddelmissbruk, insektsstikk eller -stikk, overoppheining, nylig kirurgi, nylig økte medikamentdoser, inkludert antibiotika og kostholdstilsnitt, anabole midler, samt uvant trening, skader og andre fysiske belastninger. En grundig anamnese er viktig for å identifisere mulige årsaker til rhabdomyolyse

Klinisk undersøkelse kan ved avdekke hypertrofi eller atrofisk muskulatur med redusert kraft, særlig proksimalt i de store muskelgruppene. Ødem kan utvikle seg til [capillary leak syndrom](#) og kompartmentsyndrom i ekstremiteter. Samtidig vurderes tegn til gjennomgått muskelskade. Tegn på systemisk påvirkning som agitasjon, anuri, delir, feber, forvirret, kvalme, [utmattelse](#), brunfarget urin ("tea/Cola-urin") og brekninger.

Laboratorieprøver. Rutinemessige blodprøver inkluderer CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, lever-, nyre-, og thyroidea-funksjonsprøver, albumin, kreatin kinase (CK), elektrolytter, albumin og urin-stiks. Lett forhøyede CRP, SR og leukocytose er vanlige funn.

-Kreatin kinase (CK): Nivået av CK i blodet øker til minst 5 ganger (ofte over 40 ganger) øvre normalverdi ved rhabdomyolyse. Økningen starter 2-12 timer etter den utløsende hendelsen, når sitt maksimum etter 1-3 dager og avtar etter 3-5 dager. CK halveres hver 24-36 time (halveringstid) når utløsende årsak er fjernet. Omkring 30 % utvikler nyresvikt.

-Serum myoglobin stiger noe tidligere enn CK (evt. etter noen timer). Myoglobin kan skade nyrene ved å danne sylindrer som okkluderer nyretubuli og forårsaker vasokonstriksjon i nyrenes blodårer og mikrosirkulasjon. Myoglobinuri (blod i urinen uten påviselige røde blodceller) kan påvises ved urinstiks.

-Andre laboratoriefunn: Hypokalsemi (lavt kalsiumnivå i blodet) etterfulgt av hyperkalsemi (høyt kalsiumnivå) kan sees ved rhabdomyolyse. [Disseminert intravasal koagulasjon \(DIC\)](#) er en alvorlig komplikasjon som kan oppstå, og kjennetegnes av forlenget trombintid, aktivert partiell tromboplastintid (APTT) og INR, samt økt D-dimer og reduserte trombocytter og fibrinogen.

Bildedagnostikk. MR kan vise ødem i den affiserte muskulaturen, men er ikke spesifikk for rhabdomyolyse. MR kan brukes til å lokalisere et egnet sted for muskelbiopsi. Røntgen eller CT thorax kan tas for å vurdere lungene, og røntgen av eventuelle skjelettskader kan også være aktuelt. CT kan avdekke tegn til kompartmentsyndrom, en alvorlig tilstand med økt trykk i en muskelgruppe.

[EKG](#) kan vise tegn på hyperkalemi som for eksempel eleverte T-bølger, forlenget PR-intervall og brede QRS-komplekser med eller uten ledningsblokk, ventrikulær arytmi eller tachykardi.

Biopsi. Muskelbiopsi kan vise nekrose (celledød), men uten inflammatoriske forandringer; noe som skiller rabdomyolyse fra myositt.

Differensialdiagnoser

- [Myositt](#)
 - Ikke så høye CK verdier, [ANA test](#), langsommere sykdomsdebut
 - Dermatomyositt med eksem
- [Muskeldystrofi](#)
- [Guillain-Barre syndrom](#)
 - Ikke høy CK
- Hypotermi
- Hypertermi, malign
- Hyperosmolare tilstander
- Barn: Infeksjoner (virus, bakterier), skader (inkludert mishandling), [enzymdefekter](#)

Behandling

Behandlingsmålet ved behandling av rabdomyolyse er å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse og forhindre [nyreskade](#). Rask og intensiv behandling er avgjørende for å minimere risikoen for komplikasjoner.

Intravenøs væskebehandling: Tilstrekkelig tilførsel av intravenøs væske (0,9% NaCl) er essensielt for å øke urinproduksjonen og skylle ut myoglobin, som kan skade nyrene. Elektrolyttkorrigering er også viktig, da rabdomyolyse kan forårsake elektrolyttforstyrrelser som hyperkalemi og hypokalsemi.

Eliminering av utløsende årsak: Det er viktig å identifisere og fjerne den utløsende årsaken til rabdomyolyse. Dette kan innebære å avslutte bruk av medikamenter eller rusmidler som kan ha utløst tilstanden, eller å behandle underliggende infeksjoner eller metabolske forstyrrelser.

Behandling av komplikasjoner: Ved kompartmentsyndrom, en alvorlig tilstand med økt trykk i en muskelgruppe, kan det være nødvendig med fasciotomi (kirurgisk åpning av muskelfascien) for å avlaste trykket. Noen pasienter kan også trenge dialysebehandling for å støtte nyrefunksjonen.

Overvåkning: Under behandlingen er det viktig å overvåke pasientens respirasjon, sirkulasjon, væskebalanse (inkludert urinproduksjon), elektrolytter og eventuelle komplikasjoner som disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), [kapillærlekkasjesyndrom](#) og kompartmentsyndrom.

Supplerende informasjon kan søkes i lokale metodebøker eller [Metodebok i Indremedisin, OUS-Ullevål, akuttmedisin, rbdomyolyse](#).

Prognose

Tidlig diagnose og rask behandling er avgjørende for å redusere risikoen for komplikasjoner og forbedre prognosen ved rbdomyolyse.

Prognosen ved rbdomyolyse varierer også avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden og eventuelle komplikasjoner. De fleste pasienter med treningsutløst rbdomyolyse vil gjenvinne normal nyre- og muskelfunksjon over tid. Ved svært høye nivåer av kreatinkinase (CK) i blodet (> 10 000 U/L) er det imidlertid økt risiko for [nyreskade](#) på grunn av myoglobin.

Komplikasjoner ved rbdomyolyse kan deles inn i:

- Tidlige komplikasjoner:
 - [Hyperkalemi](#)
 - [Hypokalsemi](#)
 - [Hepatitt](#)
 - [Kardiale arytmier](#)
- Sene komplikasjoner:
 - Akutt [nyresvikt](#)
 - Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)
- Både tidlige og sene komplikasjoner:
 - Kompartmentsyndrom

Litteratur

[Stanley M, 2023](#)

[Gupta A, 2021](#)

[Tazmini K, 2017 \(Tidsskrift Nor Legefor\)](#)

[Pedersen ES, 2019 \(Trening og CK\)](#)

[Fardal H, 2016](#)

[Sauret JM, 2002](#)

210.

RYGGSMERTER OG NAKKESMERTER. LUMBAGO, PROLAPS OG ISJAS/ISJALGI, DEGENERATIV RYGGLIDELSE, CAUDA EQUINA SYNDROMET (REV 063)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopati, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

- **Karpaltunnelsyndrom**, **Bakers cyste**, **entesopati**, **peritendinitt** og **kapsulitt i skulder** er omtalt i egne kapitler.

Rygg- og nakkesmerter

ICD-10: [M54.3](#) (Isjas); [M54.5](#) (Lumbago), [M54.9](#) (Uspesifisert ryggsmerte). [M50.3](#) (Nakkesmerter, degenerativ skive), [M79.1](#) (Myalgi)

Definisjon. Ryggsmertene og nakkesmerter er vanlige plager som rammer et stort antall mennesker, uavhengig av alder og aktivitetsnivå. De kan være akutte og forbigående, eller kroniske og langvarige. Smertene kan ledsages av andre symptomer som utstrålende nevrergi, muskelsvakhet, parestesier og i noen tilfeller neurologiske utfall som ved isjias. Ved lumbago har man korsryggsmertene uten utstråling eller andre komplikasjoner, men ledsagende myalgi er vanlig ([Scott J, 2018](#)).

Sykdomsårsaker: Ryggsmertene kan ha mange årsaker og ofte er det en kombinasjon av flere faktorer som spiller inn. De vanligste årsakene inkluderer:

- **Degenerative endringer i mellomvirvelskivene:** Mellomvirvelskiver kan degenerere eller skades, noe som kan føre til lokal inflammasjon og press på nærliggende nerverøtter.

- **Fasettledd** forbinder virvlene lateralt og kan også være en kilde til ryggsmarter.
- **Myalgi**. Muskelspenninger er en av de vanligste årsakene til ryggsmarter, ofte som en reaksjon på smerter fra andre årsaker, feilbelastning eller skade.
- **Stress eller traume** er ofte årsak til spenninger og smerter i nakken.
- **Inflammatoriske, revmatiske sykdommer** som **spondyloartritt** angriper ofte hele columna, mens **revmatoid artritt** og **juvenil artritt** kan ha nakkemanifestasjoner.
- **Kompresjonsfrakturer** ved **osteoporose** kan forårsake sterke ryggsmarter som varer flere måneder etter hvert brudd.
- **Kreft** i ryggen er sjeldnere, men alltid alvorlige. Vennligst se også rammen med varselfaktorer/røde flagg nedenfor.

Symptomer. Ryggsmarter og nakkesmerter kan variere i intensitet og type, og kan ledsages av en rekke symptomer. Her er noen av de vanligste symptomene:

-**Smerte** kan være akutt og skarp, eller kronisk og verkende. Den kan være lokalisert i et bestemt område, eller stråle ut til andre deler av kroppen, og den kan være verre ved bevegelse, eller ved å sitte eller stå i lange perioder.

-**Stivhet** i ryggen eller nakken kan redusere bevegelsesutslagene. Stivheten kan være verre om morgenen eller etter å ha sittet eller stått stille i lange perioder. Ofte skyldes stivheten stramme muskler.

-**Muskelsvakhet**. **Kraftsvikt i muskler** i ryggen eller nakken kan være varselsymptomer som må sjekkes nærmere.

-**Parestesier (nummenhet og prikking)** kan forekomme i ryggen, nakken, armene eller bena og være et tegn på nervepåvirkning som også bør utredes.

-**Inkontinens**. Ryggrelatert evne til å holde på urin eller avføring er et sjelden, men alvorlig symptom som kan indikere cauda equina syndrom.

- Alarmerende symptomer/varselfaktorer er listet opp i rammen “Røde flagg” nedenfor.

Undersøkelser. Diagnosen av ryggsmarter og nakkesmerter er basert på **anamnese**, (disponerende sykdommer, debut, inflammatorisk, akutt eller degenerativ, ny inkontinens eller symptomer på andre nevrologiske utfall) en **klinisk undersøkelse** (bevegelse i rygg og nakke, muskel-palpasjon, test for muskelsvakhet og en orienterende **nevrologisk undersøkelse**, inklusiv **Lasegues test**, perifere reflekser og sensibilitet), eventuell **bilediagnostikk** som røntgen, MR eller CT. I noen tilfeller kan det være nødvendig med bildeutredninger, for å finne årsaken til smertene.

Behandlingen av ryggsmarter og nakkesmerter avhenger av årsaken til smertene og symptomenes intensitet. Behandlingsalternativene kan inkludere (**Corp N, 2021**):

- **Hvile:** I akutte tilfeller kan det være nødvendig å hvile og unngå aktiviteter som forverrer smertene i opp til noen dager.
- **Analgetika** som paracetamol eller ibuprofen, kan brukes til å lindre smerte i en kort periode. Analgetika unngås ved kroniske ryggsmarter
- **Manuell terapi**, som kiropraktikk eller osteopati, kan være effektivt for å lindre smerte og forbedre bevegelighet, forutsatt at ikke alvorlige tilstander foreligger.
- **Fysioterapi** kan bidra til å styrke muskler, forbedre bevegelighet og lindre smerte over tid.
- **Kirurgi:** I alvorlige tilfeller, der andre behandlingsalternativer ikke har hjulpet, kan kirurgi være nødvendig. Dette gjelder spesielt hvis nerver er avklempt ved cauda equina syndromet, isjas med alvorlig kraftsvikt eller andre betydelige nevrologiske utfall.

Forebygging av ryggsmarter og nakkesmarter:

- God ergonomi: Sørg for at arbeidsplassen din er ergonomisk riktig innrettet.
- Varier arbeidsstilling: Unngå å sitte eller stå stille i lange perioder. Ta pauser og beveg deg regelmessig.
- Styrk muskler og ledd: Regelmessig trening kan styrke muskler og ledd og dermed forebygge ryggsmarter og nakkesmarter.
- Hold en sunn vekt: Overvekt kan belaste ryggen og nakken og føre til smerter.
- Unngå tunge løft: Løft med knærne, ikke med ryggen.

Varselfaktorer/Røde flagg. Risikofaktorer for komplikasjoner

- Alder under 20 år eller over 55 år som får ryggsmarter for første gang, eller opplever smertene vesentlig annerledes enn tidligere episoder
- Konstante smerter over tid, som ikke avtar i hvile
- Generell sykdomsfølelse og dårlig allmenntilstand
- Traume, svulst eller bruk av steroider, immunosuppressive legemidler eller stoffmisbruk i sykehistorien
- Utbredte nevrologiske utfall
- Ny inkontinens
- Deformitet i rygg søylen
- Uttalt morgenstivhet som varer over en time og/eller høy senkningsreaksjon



Referanse: [Lærum E, Tidsskr nor lægefor, 2010](#); [Scott J, 2018](#)

Cauda equina syndromet

Definisjon. Cauda equina syndromet er en alvorlig nevrologisk tilstand som oppstår når nerveroten i nedre del av ryggen blir komprimert. Dette kan føre til smerte, parestesier, muskelsvakhet og inkontinens med tap av blære- og tarmfunksjon. Cauda equina syndromet er en akutt medisinsk nødsituasjon som krever øyeblikkelig legehjelp og vurdering på kirurgisk inngrep.

Årsaker omfatter skiveprolaps, spinal stenose, tumorer i ryggraden som presser på nerveroten eller traume, som et fall eller en bilulykke.

Symptomer.

- **Smerte:** Smertene kan være skarpe eller verkende og kan stråle ned i bena. I noen tilfeller kan smertene være milde eller til og med fraværende.
- **Parestesier (nummenhet og prikking):** Nummenhet og prikking kan forekomme i bena, føttene og rundt endetarmsåpningen.
- **Muskelsvakhet:** Svakheter i bena kan gjøre det vanskelig å gå eller stå. I alvorlige tilfeller kan lammelse oppstå.
- **Tap av blære- og tarmkontroll:** Inkontinens er et av de mest alvorlige symptomene på cauda equina syndrom. Pasienter kan miste evnen til å kontrollere urinblæren og tarmen, noe som kan føre til ufrivillig urinlekkasje eller avføring.

Undersøkelser. Diagnosen av cauda equina syndromet er basert på en grundig sykehistorie, en fysisk undersøkelse der vurdering av sfinktertonus og sensibilitet omkring anus inngår og eventuelle bildeutredninger som MR eller CT.

Behandling av cauda equina syndromet er vanligvis kirurgisk for å fjerne kompresjon av nerveroten. Kirurgi bør utføres så snart som mulig for å minimere risikoen for permanent nerveskade. I noen tilfeller kan det være nødvendig med [kortikosteroider](#) for å redusere betennelse og smerte.

Prognosen for cauda equina syndromet avhenger av alvorlighetsgraden av kompresjon av nerveroten og hvor raskt behandlingen blir igangsatt. Personer som får rask behandling har vanligvis en god prognose, men de kan ha noen varige nevrologiske symptomer. Personer som ikke får rask behandling kan ha permanent nerveskade og inkontinens.

Litteratur: [Lavy C, 2022](#)

Degenerativ ryggglidelse

Degenerative rygg sykdommer er en gruppe tilstander der en påviser [artrose](#), ofte med leddnære osteofytter

og/eller nedbrytning av mellomvirvelskiver og andre strukturer i columna. Symptomene omfatter smerter ved bevegelse og stivhet. Degenerativ rygg sykdom er vanlig hos eldre, men kan også ramme yngre personer. Diagnosen bygger på symptomer og bildediagnostikk som røntgen, CT eller MR-undersøkelser ([Kim HS, 2020](#)). Noen vanlige tilstander:

- Facettleddsartrose
- [Forestiers sykdom](#) / DISH (Diffus idiopatisk skjeletthyperostose)
- [Osteoporose](#)
- [SAPHO syndrom](#)
- Skiveprolaps (med eller uten isjas, se nedenfor)
- Spinal stenose (se også beskrivelse nedenfor i dette avsnittet)
- [Spondylose](#)

Modic forandringer er en degenerativ tilstand som rammer columna og kan føre til smerter og stivhet. Tilstanden er karakterisert ved endringer i signalintensiteten på MR-bilder av ryggvirvlene. Modic forandringer er vanligst hos personer over 50 år, men kan også ramme yngre personer. Typer av Modic forandringer:

- **Modic type 1** kjennetegnes ved tegn til inflammasjon i ryggvirvlene.
- **Modic type 2** er preget av fett-akumulering i ryggvirvlene.
- **Modic type 3:** Denne typen er preget av en kombinasjon av betennelse og fett-akumulering i ryggvirvlene.

Destruktiv rygg sykdom

Destruksjoner i columna kan forårsakes av ulike tilstander som fører til nedbrytning av ryggraden. Dette kan føre til smerter, stivhet og nevrologiske utfall. Noen aktuelle sykdommer:

- [Cancer metastaser](#)
- [Osteomyelitt/ Infeksiøs lidelse](#): Spondylitter (Obs! Mb Pott, dvs. [tuberkulose](#))
- [Osteoporotisk fraktur](#)

Inflammatorisk rygg sykdom

Mindre enn 5 % av pasientene har *spesifikke rygg smerter*, slik som [inflammatorisk rygg smerter](#) ved [spondyloartritt](#). De kjennetegnes ved symptomdebut i yngre alder, ofte mellom ungdomsårene og 40 års alderen.

- [Mb Bekhterev/ Ankyloserende spondylitt](#)
- [Reaktiv artritt / Reiters syndrom](#)

- [Psoriasis spondylitt](#)
- Pasienter med [kronisk tarmbetennelse \(ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom\)](#) og samtidig kronisk ryggsmerte har 4 x økt forekomst av Bekhterevs eller lignende aksial spondyloartritt.
- Nakkesmerter ved [revmatoid artritt](#) vurderes med tanke på å utelukke cervical sykdomsmanifestasjon.

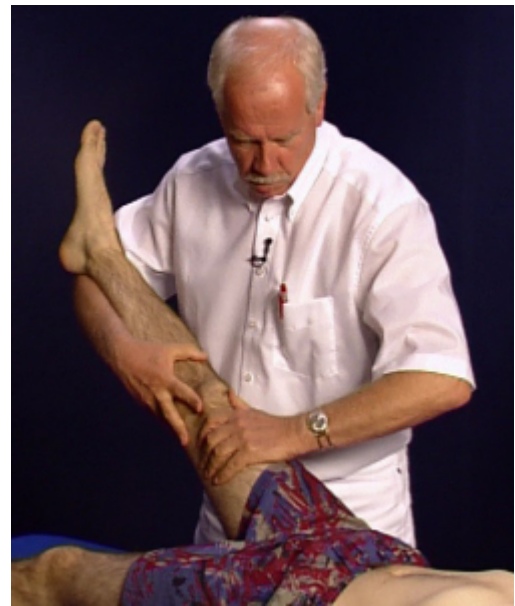
Lumbago

[ICD-10: M54.5 \(Lumbago\)](#)

Lumbago, ofte kalt “hekseskudd” eller “uspesifikke ryggsmertes”, er en vanlig tilstand som rammer nedre del av ryggen. Den kjennetegnes av plutselig eller gradvis oppstått smerte, stivhet og ofte muskelspenninger i korsryggen. Hos ca. 85% av pasienter med akutte ryggsmertes kan man ikke finne en spesifikk årsak ([Chenot J-F, 2017](#)).

Årsaker: Den nøyaktige årsaken til lumbago er ofte ukjent, men det antas å være en kombinasjon av faktorer:

- **Mindre skader:** Små skader på muskler, sener eller mellomvirvelskiver kan utløse symptomene, ofte etter et tungt løft i en uhensiktsmessig stilling.
- **Degenerative endringer:** Slitasje og aldring av ryggspylen, mellomvirvelskiver og ledd kan gjøre ryggen mer utsatt for smerter.
- **Muskelspenninger:** Stress, feilbelastning eller dårlig ergonomi kan føre til stramme muskler i ryggen, noe som kan forverre smertene.



Ved mistanke om mellomvirvelskive-prolaps gjøres Lasègues test (nerverot L5 eller S1). [Spallek M, Kuhn W, Schwarze S, Hartmann B – Journal of occupational medicine and toxicology \(London, England\) \(2007\). CC BY 2.0](#)

Symptomer: Lumbago kjennetegnes av følgende symptomer:

- **Smerte:** Smerten kan være skarp, verkende eller knipsende og ofte lokalisert i nedre del av ryggen. Den kan stråle ut i baken eller lårene.
- **Stivhet:** Stivhet i ryggen kan begrense bevegelse og forverre smertene, spesielt om morgenen eller etter å ha sittet stille i lengre perioder.
- **Muskelspenninger:** Stramme muskler i ryggen kan forverre smertene og føre til en “låst” følelse.

Differensialdiagnose: Det er viktig å skille lumbago fra andre tilstander med ryggsmertes, som:

- **Isjias:** Smerter som stråler nedover i benet på grunn av kompresjon av en isjiasnerve (se nedenfor).
- **Inflammatoriske rygg sykdommer:** [ankyloserende spondylitt](#) og andre [spondyloartritter](#) kan forårsake betennelse i rygg søylen og ledsages av stivhet og morgenstivhet.
- **Frakturer eller svulster:** I sjeldne tilfeller kan lumbago skyldes brudd i ryggvirvlene eller svulster i ryggmargen.

Behandling:

De fleste tilfeller av lumbago går over av seg selv i løpet av dager eller uker. Behandlingen fokuserer på å lindre smerter og fremme raskere tilheling:

- **Hvile:** Unngå tunge løft, vridninger og bøyning av ryggen i de første dagene.
- **Analgetika.** Reseptfrie smertestillende som paracetamol eller ibuprofen kan lindre smertene.
- **Varme eller kulde:** Varme kan hjelpe å løsne stramme muskler, mens kulde kan redusere betennelse.
- **Fysioterapi:** Øvelser for å styrke kjernemuskulaturen og forbedre bevegelse kan forebygge fremtidige episoder av lumbago.
- **I sjeldne tilfeller:** Ved langvarige eller alvorlige smerter kan sterkere smertestillende, antidepressiva eller muskelavslappende midler bli vurdert.

Prognose: De fleste tilfeller av lumbago har en god prognose, og symptomene går over av seg selv i løpet av 3-4 uker. For å forebygge fremtidige episoder er det viktig å opprettholde god ergonomi, styrke kjerne-muskulaturen og unngå å overbelaste ryggen.

Isjas

[ICD-10: M54.3 \(Isjas\)](#)

Sykdomsårsak. Isjas kan skyldes oftest [mellomvirvelskive-prolaps](#) med nerverot-påvirkning. Isjas kan oppstå ved skade, tunge løft, eller uheldige bevegelser, men også spontant, Nerverot-affeksjon utgjør 5 – 10 % av akutte rygg smerter, oftest er nerverøttene i nivå L4, L5 eller S1 affisert.

Symptomer. Stikkende intense, «lynende» eller «elektriske» smerter som stråler ut oftest til ett ben, sjeldnere til en arm eller hodet. Utstråling til ben betegnes som isjas eller isjalgi og kan utgå fra korsryggen. Ved utstråling til arm eller hodet kan årsaken stamme fra nakken.

Nevrologisk undersøkelse (orienterende) av kraft, reflekser og sensibilitet kan gjennomføres ved at pasienten går på tå (nerverot S1), på hælene (L5) og sitter på huk (L3, L4), og ved undersøkelse av akillessene-refleks (S1) og patellarsene-refleks (L3, L4), samt lett berøring mediallyt (L4), over fottrygg (L5) og lateralt (S1) på føttene ([Lærum E, Tidsskr nor lægefor, 2010](#)). Ved Lasegues test undersøkes ved at pasientens ben gradvis med stakt kne. Testen er positiv dersom den utløser utstrålende smerter distalt for kneet ved elevasjon under ca. 60° (L5-S1) ([Koes BW, 2007](#)).

Nervekompresjon / Nerverotsmerter fra korsryggen			
Nerverot	Vanligste lokalisering	Test	Sensibilitet
L4	L3-L4	Kne-strekk. Ankel-supinasjon	Lår-forside. Legg-in
L5	L4/L5	Ankel-dorsalfleksjon. Tå-ekstensjon. Lasegues test (30-70 grader). Hæl-gange	Lår- og legg-lateralsi
S1	L5/S1	Ankel-plantarfleksjon. Tå-gange	Hæl og malleol-later
Cauda equina		Sfinkter ani	Urin-blære- og rektu

Kink i nakken

Kink i nakken skyldes smerter og stivhet i nakkemusklene. Symptomer kan komme plutselig eller ved å ha sovet i en ugunstig posisjon. De bakenforliggende årsakene er uklare, men antas å være muskulære. Nevrologiske utfall eller atypiske funn utredes nevrologisk og med MR.

Nakkeprolaps/skiveprolaps i nakken

Nakkeprolaps foreligger når en eller flere mellomvirvelskiver komprimerer nerverøtter. Symptomene er ofte sterke smerter med utstråling til skulder, overarm eller underarm. Ved medialt prolaps kan smerte stråle ut i begge armer. Smerteintensiteten og utstrålingen kan variere alt etter hvilken stilling pasienten holder hodet eller ved forsiktig kompresjon. Redusert sensibilitet og tap av kraft må vurderes ved nevrologisk undersøkelse, fordi det kan innebære en mer alvorlig tilstand ([Sharrak S, 2023](#)).

Behandling av isjas og nakkeprolaps. De fleste tilfeller går spontant tilbake under analgetika og/eller NSAIDs og avlastning, mens enkelte må opereres. Operasjonsindikasjoner er Cauda equina-syndrom (se tabellen) og progredierende pareser/nevrogene utfall. Sensibilitets-tap går oftest spontant tilbake og trenger ikke tilsi behov for kirurgi. Enkelte blir operert på smerte-indikasjon (når smertene ikke lar seg lindre tilstrekkelig med analgetika).

Prognose. De fleste (90%) blir symptomfrie eller nesten symptomfrie i løpet av 3 måneder. Ved operasjon forventes isjalgi og annen nevrogen utstråling å gå tilbake.



Nakkesmerter. Foto: [PxHere](#). [CC0](#)

Nerverot-kompresjon i nakken			
Nerverot/nerve	Sensibilitetsutfall	Motorisk utfall	Refleks-utfall
Øvre cervical-columna	Smerteutstråling occipitalt. oftest unilateral hodepine, Vertigo	ingen	ingen
C5	Smerteutstråling/parestesi til overarm lateralt. Laterale del av deltoid-muskel.	Motorisk svekket deltoid- og bicepsmuskler kan forekomme.	Svekket bicepssene-refleks.
C6	Smerteutstråling/parestesi til radially/lateralt i underarm og finger 1-3.	Redusert kraft i biceps muskel.	Radius-periost-refleks kan være svekket.
N. axillaris (C5-C6)	Lateralt i overarm	Deltid	Biceps
C7	Smerteutstråling/parestesi til finger 3.	håndledd fleksjon og finger ekstensorer svekket.	Tricepsene-refleks
N. musculocutaneus (C5-C7)	Radialt overarm	Biceps, coracobrachialis, brachialis	Biceps
C8	Smerteutstråling/parestesi ulnart i underarm og finger 4-5	Motorisk svekket interossei-muskler (sprike og samle fingrene).	Ingen refleksutfall.
Th1	Smerteutstråling/parestesi ved albuen ulnart/medialt.	Motorisk svekket interossei-muskler (sprike og samle fingrene)	Ingen refleksutfall.

Spinal stenose.

Spinal stenose er en tilstand der spinalkanalen, som er rommet der ryggmargen ligger, blir innsnevret. Dette kan føre til smerte, parestesier og muskelsvakheter i bena. Spinal stenose kan angripe korsryggen (lumbal spinal stenose eller nakken (cervical spinal stenose) ([Lurie J, 2016](#)).

Årsaker er oftest degenerativ ryggslidelse i mellomvirvelskiver eller osteofytter (se ovenfor i dette avsnittet). Andre årsaker omfatter skiveprolaps, tumorer i ryggraden og medfødte tilstander (noen personer er født med en smal spinalkanal).

Symptomer. Rygg eller nakkesmerter kan være skarpe eller verkende og kan stråle ned i bena eller armene. Ofte lindres smerter når pasienten flekterer columna. Forverring ved ekstensjon og ved fysisk belastning. Parestesier i hender eller føtter og eventuell muskelsvakheter for eksempel gangvansker indikerer at nerverøtter er påvirket. I sjeldne tilfeller kan spinal stenose føre til tap av kontroll over blæren og tarmen ved cauda equina syndrom (se ovenfor i dette kapitlet).

Utredning. Diagnosen av spinal stenose er basert på en grundig sykehistorie, en fysisk undersøkelse og bildediagnostikk. Legen vil spørre om symptomene dine, når de startet, hvor de er lokalisert, og hva

som forverrer eller lindrer dem. Legen vil også undersøke bevegelse i ryggen og nakken, og teste for muskelsvakhet og nummenhet. I noen tilfeller kan det være nødvendig med bildeutredninger, som MR eller CT, for å finne årsaken til innsnevring av spinalkanalen.

[Behandlingen](#) av spinal stenose avhenger av alvorlighetsgraden av symptomene og årsaken til innsnevring av spinalkanalen. Behandlingsalternativene kan inkludere: Konservativ behandling kan inkludere smertestillende medikamenter, fysioterapi. Kirurgi kan være nødvendig for å fjerne årsaken til innsnevring av spinalkanalen, for eksempel en herniert skive eller en tumor.

Retningslinjer

[Nasjonale retningslinjer med eller uten nerverotaffeksjon](#)

[Europeiske retningslinjer for behandling \(Corp N, 2021\)](#)

Litteratur

- [Casiano VE, 2023](#)
- [Corp N, 2021](#)
- [Scott J, 2018](#)

211.

SAPHO SYNDROMET, (SYNOVITT - AKNE- PUSTULOSE - HYPEROSTOSE - OSTEOMYELITT). (REV 006, REV 080)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på SAPHO

Smertefull hevelse i skjelettet, ofte i fremre thoraks og det aksial skjelettet.

Pustulose og akne i huden.

Klinisk og bildediagnostisk diagnose.

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

[Læringsmål REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

ICD-10: [M86.3](#)

Definisjon

SAPHO syndromet er en sjelden, [inflammatorisk](#) tilstand som rammer ledd, brystbein og hud. Forkortelsen SAPHO står for [syn-ovitt](#) – akne, pustulose, [hyperostose](#) og [osteomyelitt](#). Sykdommen tilhører en gruppe sykdommer som omfatter [psoriasis med pustulose \(PPPP\)](#) og [pustulosis palmoplantaris](#). Disse har kliniske og røntgenologiske likhetstrekk, med en kombinasjon av hud- og ledd/skjelettførandringer. Det er omdiskutert hvorvidt tilstandene er ulike uttrykk for samme sykdom ([Freitas E, 2020](#)).

Historie

SAPHO ble først beskrevet av Chamot et al. i 1987.

Etiologi og Patogenese

Årsakene til sykdommen er ukjente, og det er ingen sikker assosiasjon til [HLA-B27](#), unntatt tilfeller med [spondyloartritt](#). Det er uklart om SAPHO er en undergruppe av [psoriasisartritt](#) eller en egen sykdom, men mest sannsynlig er det en [autoimmun reaksjon](#) utløst av infeksjoner eller antigener hos genetisk disponerte individer ([Assmann G, 2011](#)).

Forekomst

SAPHO regnes som en sjelden sykdom, men en estimert [prevalens](#) på 1 per 10 000 blant kaukasiere ([McPhillips A, 2010](#)). Flere undergrupper eller relaterte tilstander kan debutere i alle aldre, men den klassiske formen debuterer oftest i 30-50-årsalderen og noe hyppigere hos kvinner.

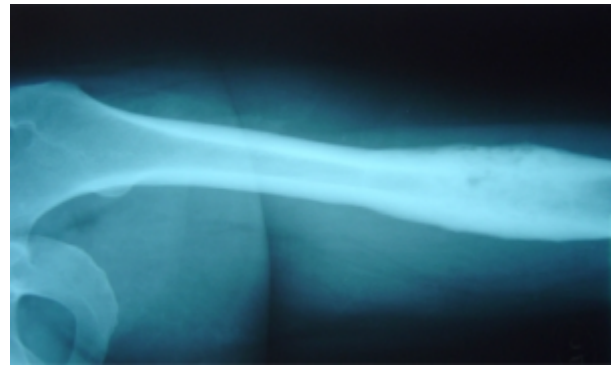
Symptomer



En 42 år gammel mann med pustulær psoriasis i håndflater de siste to måneder. Artritt påvist i venstre sternoclavicular-ledd. Hud-manifestasjoner ved SAPHO syndrom. Foto: [Song X, Sun W, Meng Z, Gong L, Tan J, Jia Q, Yu C, Yu T – Experimental and therapeutic medicine \(2014\). CC BY 3.0](#)

Sykdommen kjennetegnes av manifestasjoner fra hud, ledd og skjelett.

- **Skjelett-manifestasjoner** i form av [osteitt og hyperostose](#), ledd-forandringer med [synovitt](#), og [entesopati](#) er typisk.
- **Smerter og lesjoner** er ofte lokalisert til anteriore delen av brystkassen.
- **Hud.** Et pustuløst utslett på håndflatene og fot-sålene.
- I sjeldne tilfeller kan komplikasjoner som avklemming av v. subclavia, [trombose](#) av v. iliaca og vena cava superior sees.
- Noen får [feber](#).



44 år gammel kvinne som 6 år hadde skjelettsmerter i kjeven. Skjelettscintigrafi avdekket patologisk sklerose i høyre kjeve, fremre thoraks-vegg, venstre os pubis og ve femur (bildet). Illustrasjon: [Matzaroglou Ch, Velissaris D, Karageorgos A, Marangos M, Panagiotopoulos E, Karanikolas M – The open orthopaedics journal \(2009\). CC BY -NC 3.0](#)

Undersøkelser

Diagnosen av SAPHO syndromet kan være vanskelig, da symptomene kan ligne på symptomer på andre tilstander.

Anamnesen kan avdekke typiske symptomer (se ovenfor) med hudlesjoner som [psoriasis](#), pustulose og akne. Ledd- og [skjelettsmerter](#) er også en del av syndromet.

Klinisk vurdering

–**Hud.** Hudforandringer omfatter palmoplantar pustulose (PPP) og alvorlig akne som acne conglobata, acne fulminans eller hidradenitis suppurativa. Kvinner utvikler oftere PPP, mens menn får alvorlig akne. Pyoderma gangrenosum er en sjeldnere manifestasjon og ulike former for psoriasis forekommer også. Hudforandringer forutgår artritt i 50% av tilfellene.

–**Artritt.** Osteo-artikulære manifestasjoner er osteitt, hyperostose, synovitt, non-erosiv artritt i større ledd og entesopati. Thoraksveggen, og det aksiale skjelettet angriper hos > 90%, perifere ledd hos en av tre. Sternokostale ledd og sternoklavikulære ledd angripes vanligst, men artritt i iliosakralledd (unilateralt), hofter, knær og ankler forekommer også ([Rukavina A, 2015](#)). Destruksjon og sammenfall av virvler er uvanlig blant voksne, men ikke uvanlig hos barn med [CRMO](#).

Laboratorieprøver. Det finnes ingen spesifikke laboratorieprøver for SAPHO-syndromet. SR og CRP kan være normale eller forhøyet. Mild [leukocytose](#) og lett [anemi](#) forekommer. Antistoff som [anti-CCP](#) og [ANA](#) forventes å være normale.

Bilediagnostikk. Røntgen eller CT-bilder kan vise fortykket skjelett, sklerose og osteolyse, periostal reak-

sjon eller enteser med ny benformasjon i senefester. MR kan vise ødem ved inflammasjon og tegn til inflammasjon også i de periartikulære bløtdelene.

Diagnosen

Diagnosen stilles på det kliniske bildet. Røntgen, CT eller MR vil vise osteolyse og [hyperostose](#). MR kan evt. vise [beninfarkter](#). Det er foreslått flere sett diagnostiske kriterier, men ingen er tilstrekkelig evaluert ([Rukavina I, 2015](#)).

Subgrupper av SAPHO

Undergruppe 1; Ben- og leddsymptomer ved akne og hidradenitt

Særlig yngre personer med alvorlig akne. Nesten alle har [artralgier](#), 1/3 har artritt. Oftest knær, ankler, hofter og lenderygg. Mange har myalgi, under 10 % har [mysitt](#). Hos noen få kommer det forandringer i ben og benhinner. Ingen økt dødelighet. Begrenset sykdomsvarighet. Behandles med [NSAIDs](#). Hidradenittis suppurativa er en kronisk inflammatorisk sykdom kjennetegnet av residiverende ømme knuter og abscesser i armhulene og lyskene.

Undergruppe 2; Ben- og leddsymptomer ved palmoplantar pustulose (Pustuløs artroosteitt)

Pustulose arter seg som gulaktige blemmer i håndflater og/eller fotsåler. Revmatiske plager ofttest i fremre brystvegg og rygg med hevelse og etter hvert forbening. Noen har artritt bl.a. i manubrio-sternal- og sternoklavikularledd. NSAIDs.

Undergruppe 3. Sterno-kosto-klavikulær hyperostose

Det skjer en forbening mellom kragebenet og de to øverste ribbenene, evt. også i columna. Det kan utvikles betydelig hevelse som kjennes svært hard. Lokaliseres til mediale 2/3 av clavícula. Hodebunnsdermatitt rapportert. Diagnosen stilles på røntgen. NSAIDs.

Undergruppe 4. [Kronisk tilbakevendende multifokal osteomyelitt \(CRMO\)](#)

Det er omdiskutert om CRMO er SAPHO i barnealder eller en annen tilstand. Begynner gjerne i barnealderen og blir ofte feiltolket som infeksjon. Oftest i lange rørknokler samt bekken. Det kommer rødhet, varme, hevelse og noe feber. Begrenset varighet, residiverende, multifokal. NSAIDs. Diagnose ved røntgen eller CT-undersøkelse. **Litteratur:** [Johnsson A, 2015](#). Noen velger å klassifisere CRMO som en [autoinflammatorisk sykdom](#) (inflammasjon uten tilstedeværelse av autoreaktive T-celler eller auto-antistoffer). Hit hører sykdommer som Cherubisme (debutalder 2-5 år, benet hevelse av kjeveben, radiologiske cystiske lesjoner) og Majeeds syndrom (debutalder 0-2 år, CRMO, anemi og dermatose – ofttest som Sweets syndrom). Histologisk er CRMO og SAPHO like ([Monsour PA, 2010](#)). Vennligst les mer om [CRMO i kapitlet om autoinflammatoriske sykdommer](#).

Undergruppe 5. Overgangsformer

Differensialdiagnoser

SAPHO syndrom er en eksklusjons-diagnose. Andre, lignende sykdommer må utelukkes.

Voksne og barn: [Osteomyelitt](#), [lymfom](#), [osteosarkom](#), [metastaser](#), [psoriasisartritt](#), [Pagets sykdom](#), Tietzes syndrom, [Sweets syndrom](#).

Barn: DIRA ([autoinflammatoriske sykdommer](#)), [Ewing sarkom](#), [histiocytose](#)

Behandling

Behandlingen av SAPHO-syndromet består vanligvis av [NSAIDs](#) ved begrenset sykdom. Ved tegn til inflammasjon og betydelige smerter er [Prednisolon](#) 10-20 mg i en begrenset periode aktuelt. Metotreksat og TNF-alfa hemmere brukes i ellers terapieresistente tilfeller. Ustekinumab har også effekt. I sjeldne tilfeller brukes bisfosfonater, IL-1 hemmer (anakinra) eller IL-17 hemmer ([Cheng W, 2022](#)).

Litteratur

[Przepiera-Będzak H, 2021](#)

[Rukavina I, 2015](#)

[Firinu D, 2016](#)

[Gran, JT Tidsskriftet 1993; 113: 1579-80 og 1852-3](#)

212.

SARKOIDOSE (REV 074, REV 080)

Ragnar Gunnarsson

Kjennetegn på Sarkoidose

Systemisk betennelsesykdom som karakteriseres med inflammatoriske granulomer uten sentral nekrose («non-caseating»). Granulomer er betennelsknuter laget av epiteloide celler og kjempeceller.

Hoved manifestasjon er fra lunger og luftveier (> 90%).

Ekstrapulmonale manifestasjoner kan forekomme i over 30% tilfelle med da affeksjon av en eller flere organsystemer som; hud, øyne, lever, milt, muskler, ledd, skjelett, nyrer, hjerte og nervesystemet.

Sykdommen er heterogen, der aller fleste har en god prognose og blir spontant bedre etter ca. 2-5 år. Hos et mindre antall, særlig hos de som har alvorlig lunge-, hjerte-, hjerneaffeksjon går sykdommen i kronisk fase med økt sykkelighet og dødelighet.

Sarkoidose er hyppigere i Norden en andre deler av verden.

[Læringsmål REV 074](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gjenkjenne og igangsette diagnostikk og behandling ved Løfgrens syndrom. Selvstendig kunne gjenkjenne andre sykdomsmanifestasjoner ved sarkoidose og henvise til relevant spesialist.

[REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erythema nodosum.

ICD-10: D86.8

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: [H02A B06](#) Immunsuppressive legemidler: [L04A A](#)

Definisjon

Sarkoidose er en systemisk multiorgan betennelsesykdom av ukjent årsak, som karakteriseres av betennelsesknuter, granulomer uten sentral nekrose («non-caseating»).

Hovedmanifestasjon er fra lunger og luftveier (> 90%). Ekstrapulmonale manifestasjoner kan forekomme i over 30% tilfelle med da affeksjon av; [hud](#), [øyne](#), lever, milt, [muskler](#), [ledd](#), [nyrer](#), [hjerne](#) eller [nervesystemet](#).

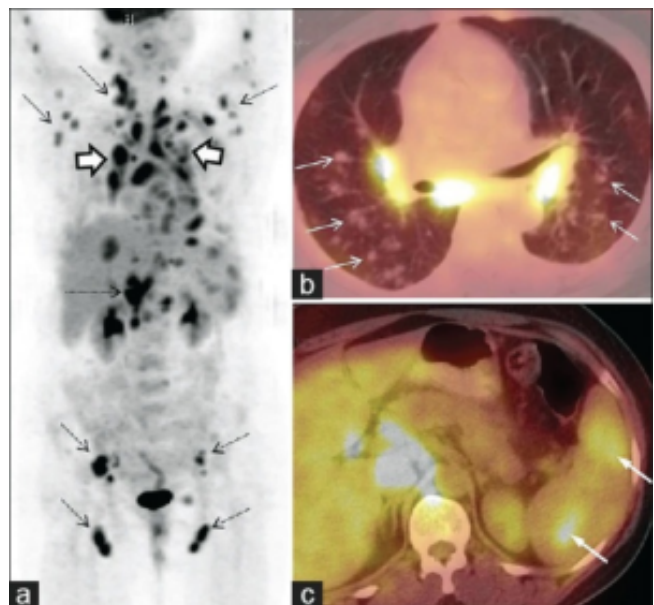
Sykdommen er heterogen der aller fleste har en god prognose og blir spontant bedre etter ca. 2-5 år. Et mindre antall, særlig de som har alvorlig lunge, hjerte, hjerne og øyesykdom, går sykdommen i kronisk fase med økt sykkelighet og dødelighet.

Historisk tilbakeblikk

1877 Jonathan Hutchinson beskrev angivelig første kasus fra King's College Hospital in London.

1899 kom Caesar Boeck (1845-1917), som var professor i dermatologi ved Rikshospitalet i Oslo, frem med begrepet «*Boeck sarcoid*». Begrepet «*sarcoidosis*» er sammensatt av «*sarco*» som tyder «kjøtt», «*oidosis*» som tyder «likt» og «*sis*» som merker «tilstand». Samlet sett «kjøttliknende tilstand».

1909 beskrev danske øyelegen Christian Frederick Heerfordt tilstanden uveoparotid feber men 28 år senere



31 år gammel kvinne med ekstrapulmonal sarkoidose. ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) viser multiple patologiske opptak i lymfeknuter, lunger og i milten (piler). Illustrasjon: [Karunanithi S etc. – Indian journal of nuclear medicine : IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India \(2015 Jan-Mar\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

(1937) assosierte den svenske lege Jan G. Waldenström tilstanden til sarkoidose. Tilstanden kalles Heerfordt–(Waldenström) syndrom (se Figur 4).

1941 oppdaget den norske patologen Morten Ansgar Kveim, at med å sette ekstrakt fra miltbiopsi fra en kjent sarkoidose-pasient subkutant, ville man etter ca. 6 uker få sarkoidose forandringer hos de med underliggende sarkoidose. Positiv *Kveims (-Siltzbach) test* kunne på denne måten skille sarkoidose fra bl.a. berylliose (se under). På grunn av infeksjonsrisiko brukes *Kveims test* ikke per dags dato. Det har vært oppgitt at i 20-40% tilfelle var *Kveims test* falsk negativ og særlig når pasienten hadde startet opp med kortikosteroid behandling.

1953 beskrev den svenske legen Sven Löfgren (1910-1978) først som kalles *Löfgrens syndrom* med akutt sarkoidose (se herunder).

Epidemiologi

Det er stor geografisk variasjon i insidens, prevalens og også variasjon av manifestasjon og prognose mellom etnisitet ved sarkoidose. Sykdommen rammer sjelden barn under 10 års alder. Sykdommen rammer kvinner noe oftere og flere studier har identifisert to alderstopper fra 20-29 år og fra 60-65 år. De skandinaviske landene har bl.a. de høyest prevalens (160 per 100.000) og insidens (11-24 pasienter per 100.000 per år) som er publisert er fra Sverige, mens Island følger restene av Europa med under halvdel av den insidensen ned på 5,0 per 100.000 per år mens enda lavere insidens er i Sør-Europa (1, 2). Epidemiologiske data fra Amerikas forente stater viser at sykdommen rammer de av afrikansk herkomst mer en 3-ganger oftere enn de som er av europeisk herkomst (18-71 per 100.000 per år). Sarkoidose er derimot sjelden hos de som er av asiatisk herkomst. Det foreligger foreløpig svært lite epidemiologisk forskning om sarkoidose fra Afrika (1, 3, 4).

Genetikk

Epidemiologiske studier har påvist opphopning i familier. En dansk-finsk tvillingstudie med 210 tvillingpar viste at der den ene hadde sarkoidose var det ca. 80 fold økt risiko for at monozygot tvillingen og 7 fold risiko for at den andre dizygot tvillingen også fikk sykdommen (5).

HLA klasse II molekules og T-celle resepter og HLA polymorfismer er både assosiert til utvikling av sarkoidose og prognose. *HLA-DRB1*03* som er assosiert til *Löfgrens syndrom* som oftest har også god prognose. Det finnes også andre en HLA assosierte genetiske faktorer på kromosom fem, på *annexin 1* og *butyrophilin-like 2 (BTNL2)* immunregulerende gen.

Patogenese

Årsak for sarkoidose er ukjent. Det er igjennom årene vært flere teorier om bakteriell patogenese der sarkoidose ligner på fremmedlegemereaksjon. Det foreligger per dags dato ingen gode dyremodell på sarkoidose.

Påvirkning av *Cutibacterium acnes* og mykobakterier har vært mest grundig undersøkt. Der har man sett statistisk økt genetisk materiell av disse i lymfeknuter av sarkoidose relatert til friske, men det er langt i fra at dette forklarer årsaken til sykdommen.

Det er en sannsynlig mulighet at sarkoidose er en autoantistoff drevet sykdom og mistanken har vært rettet mot **vimentin** som er gruppe av trådaktige proteiner og er en av byggeblokkene i cytoskeletonen (6, 7).

Det er assosiasjon til økt risiko for sarkoidose hos de som driver med landbruksarbeid i tillegg til brannmenn og de som arbeider i smelteverk. Det er godt dokumentert at det var økt hyppighet av sarkoidose hos de som ble utsatt og arbeidet i ruinene av *World Trade Center* i New York etter brann og kollaps av sentret etter at to passasjerfly fløy inn i de to turnene i 2001. Der var store mengder av brent material og støv rammet særlig de om arbeidet med opprensing. Det samme ser man hos de som arbeider med malmer inkludert beryllium og titan, kopitoner, samt og biologisk støv.

Røyking ser ut til å redusere risikoen for sarkoidose med 50% men nikotin preparater ser derimot ikke til å redusere risikoen (8).

Overvekt er assosiert til økt risiko for sarkoidose hos kvinner mellom 40-70% (9).

Noen pasienter kan få det som kalles **legemiddelutløst sarkoidose (DISR – «Drug-induced sarcoidosis-like reactions»)** som bekreftes ved å tilstanden går i remisjon når medikament er seponert (10). DISR kan utløses av antiretroviral behandling mot HIV infeksjoner, der patogenesen er antatt økning av CD4+ T-lymfocytter. I tillegg ses DISR ved «immune checkpoint inhibitorer» (ICIs), som er monoklonale anti-stoffer som rettes mot viktige regulatorer av immunsystemet (PD-1, PD-L1 og CTLA4). Hemming av disse anvendes som immunterapi ved spesielle kreftformer. De bidrar til en intensivert immunrespons mot kreftceller og som bivirkningen kan de utløse en rekke autoimmune fenomener inklusiv DISR. ICIs utløst DISR er heldigvis som oftest ikke alvorlig og ofte trenger pasienten ikke engang at gjøre opphold på behandlingen (11). Andre medikamenter kan utløse DISR med effekt på immunsystemet deriblant; Interferon α og β . TNF α hemmende behandling kan utløse DISR og der ser etanercept til å være den som mest assosiert, men også adalimumab og infliksimab som også anvendes til behandling av sarkoidose. Det er i tillegg enkelte rapporter om DISR utløst av behandling med certolizumab og golimumab. DISR utløst av TNF α hemmede behandling opptrer som regel ikke umiddelbart, men kommer lenge etter å medikamentet er igangsatt og fleste pasientene har da stått på behandlingen gjennomsnittlig 2 år.

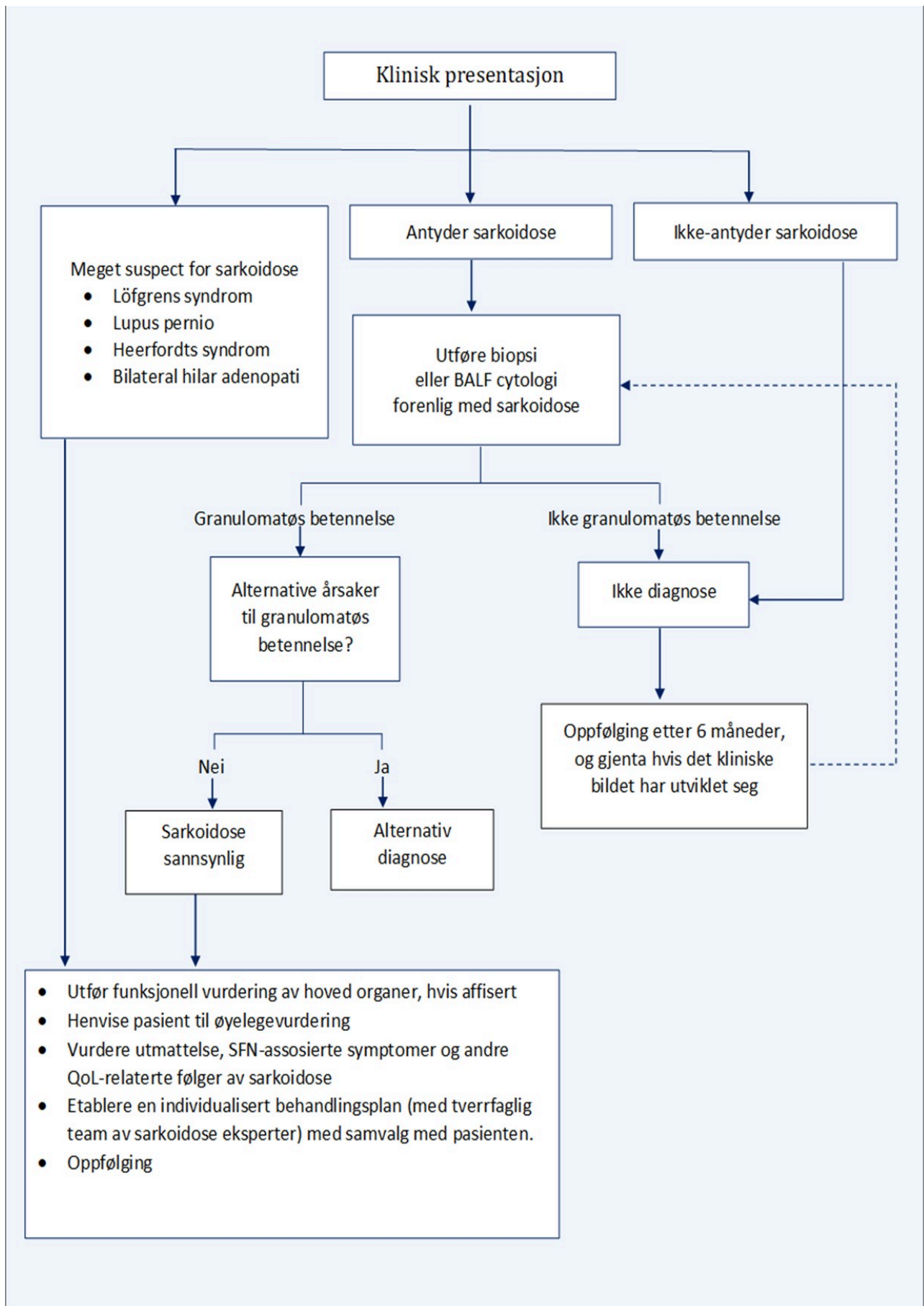
Det er i tillegg rapporter om DISR ved rituksimab (anti-CD20), tocilizumab (anti-IL6) og ustekinumab (anti-IL12/23).

Diagnostikk

Det foreligger ingen klassifikasjons eller diagnostiske kriterier for sarkoidose. Diagnosen sarkoidose er ikke standardisert og kan være utfordrende og er aldri helt sikker. Diagnosen er basert på mønstergjenkjenning «pattern recognition» der man kombinerer det kliniske sykdomsbilde, med kliniske og radiologiske undersøkelser og som oftest med histologi med påvisning av ikke-nekrotiserende granulomer og ekskludering av andre årsaker til granulomatøs sykdom.

Oppdatert konsensus for diagnose av sarkoidose kom fra både fra de amerikanske og britiske lungelegeforeningene i 2020 (12, 13). «*Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*» (12) og «*British Thoracic Society (BTS) Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis*» (13).

Figure 1. Skjematisk oversikt over anbefalt diagnostisk algoritme for sarkoidose som er basert på ekspertuttalelse og 2020 oppdatert anbefaling fra *American Thoracic Society*. Utarbeidet fra *The New England journal of Medicine*. 2021 Sep 9;385(11):1018-32



BALF : “bronchoalveolar lavage fluid”. med økt antall lymfocytter i BAL væske > 2 ganger øvre grense for

normal, BAL ratio av CD4 + / CD8 + T-lymfocytter > 3,5. SNF : “small-fiber neuropathy”. QoL : “quality of life (QoL).”

En nylig publisert Europeisk multisenter studie, med 2163 pasienter inkluderte, så på fenotyper av sarkoidose. Kliniske manifestasjoner var analyserte med flerdimensjonal korrespondanseanalyse og klyngeanalyser. Konklusjonen var at man kunne stratifisere sarkoidose pasienter i fem distinkte, men ikke tidligere beskrevne, fenotyp grupper i henhold til organ affeksjon. De fem kliniske fenotypene kan være av nytte i henhold til kliniske studier og prognose er sarkoidose. De er følgende: (i) abdominal, (ii) *okulær-hjertehud-sentralnervesystem*, (iii) *muskuloskeletal-kutan*, (iii) *lunge og intrathorakal lymfeknute* og (v) *ekstrapulmonal affeksjon* (6).

Laboratorieprøver. Det finnes dessverre ingen spesifikk test for diagnosen sarkoidose.

Serologiske parametere:

-Angiotensin-converting enzym (ACE titer) er laget i epitheloide celler i sarkoidose granulomer. Serum ACE (SACE) titer er ofte i forhold mengde og grad av granulomene. Det er økt sensitivitet og spesifisitet ved stigende SACE verdier og dobbelt referanseverdier SACE ses sjelden ved andre sykdommer en sarkoidose. Det går an å måle ACE titer fra spinalpunksjon, men det er dessverre ikke særlig sensitiv metode for diagnose av sarkoidose i sentralnervesystemet

-Oppløselig interleukin-2 reseptor (sIL-2R) er bl.a. markør på T-celle aktivitet og er ofte forhøyet hos pasienter med sarkoidose (15, 16).

-Alkalisk fosfatase (ALP) mer enn tre ganger høyere enn referanseområde kan være assosiert til sarkoidose.

Andre markører som brukes foreløpig lite eller ikke i klinikken

-Chitotriosidase er et enzym produsert av aktiverte makrofager som har en rolle i forsvar mot sopp-, insekt- og rundorm-infeksjoner. Konsentrasjon av chitotriosidase kan henge sammen med aktivitet av sarkoidose med rimelig høy sensitivitet og spesifisitet (17, 18). Chitotriosidase er litt brukt for sarkoidose men er også forhøyet ved forskjellige lipid storage lysosomal sykdommer, inkludert Gauchers sykdom, Niemann-Pick sykdom og galaktosialidose (19).

-KL-6 (Krebs von den Lungen-6) er et mucinlignende glykoprotein hovedsakelig uttrykt på type II alveoler epitelcelleoverflate. Det er påvist forhøyet konsentrasjon ved flere interstitiale lungesykdommer både de assosierte til systemisk bindevevssykdom samt og idiopatisk lungefibrose, i tillegg påvist ved lungeinfeksjon av SARS CoV2 og sarkoidose med lungeaffeksjon (18).

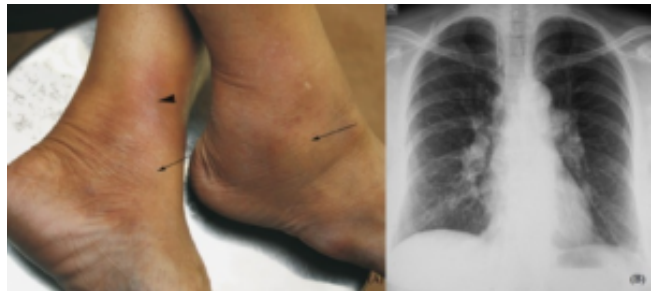
Bronkoalveolar (BAL) væske undersøkelse. Økt lymfocytt andel (>15%) i BAL væske og økt forhold CD4+/CD8+ T-lymfocytter i BAL væsken (>3,5 ratio) er assosiert til sarkoidose. Det er flere feilkilder der bl.a. infeksjoner, lymfom og hypersensitivitet pneumonitt.

Biopsitaking. Påvisning av granulomer uten sentral nekrose («non-caseating») er nærmest gullstandard

i diagnose av sarkoidose, men ikke engang det er helt diagnostisk (se differential diagnoser av sarkoidose). Sarkoidose kan være flekkvis og en «negativ» biopsi kan ikke helt utelukket sarkoidose i det aktuelle organ der sykdommen opptrer som oftest rammer flekkvis. Når man skal ta biopsi bør prøve å få hvor det er enklest å komme til og komplikasjonene er minimale. Oftest enklest med hudbiopsi, spyttkjertel, tårekjertel-, konjunktiva eller perifer lymfeknute biopsi. Når sykdommen er i lungevev, lungehilus lever, milt, nyrer, hjerte samt hjerne er det åpenbart mer komplisert med biopsitaking.

Bilddiagnostikk

[¹⁸F-fluorodeoxyglukose positron emisjons tomografi \(¹⁸FDG PET skann\)](#) er den mest sensitive metoden for å påvise sarkoidose og kan vurderes både med henhold til diagnostikk, hjelpe til med biopsitaking og som behandlingsrespons. ¹⁸F-FDG PET skann har erstattet gallium-67 scintigraf som tidligere ble brukt. Vennligst se illustrasjon av PET/CT øverst i kapittelet.



Middelaldrende kvinner. Sarkoidose med ledd, hud og lunge-manifestasjoner. Feber, bilaterale hilus adenopati, erythema nodosum og artralgi som del av Löfgrens syndrom. Illustrasjon: [Sharma SK, Soneja M, Sharma A, Sharma MC, Hari S – The Indian journal of medical research \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Differensial diagnoser ved sarkoidose:

Det er flere viktige differensial diagnoser ved sarkoidose (12, 20).

Legemiddelutløst sarkoidose («Drug-induced sarcoidosis-like reactions» – DISR) må vurderes (se her oven).

Fremmedlegemereaksjon som for eksempel ved aspirasjon kan gi lokalisert granulom-reaksjon.

Infeksjoner er svært viktig å utelukke fra tuberkulose der immunsuppressiv behandling kan klart forverre tilstanden. De viktigste er infeksjoner fra mykobakterier inkludert *Mycobacterium tuberculosis* infeksjon. Soppinfeksjoner kan også gi en granulomatøse reaksjoner. Dette inkluderer; aspergillosis, blastomycosis, histoplasmosis og cryptococcus infeksjoner. Andre infeksjoner kan også i visse tilfeller forveksles med sarkoidose. Dette inkluderer infeksjoner forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* infeksjon, toksoplasmose som er forårsaket av den parasitten *Toxoplasma gondii* samt og leishmaniasis som forårsakes av infeksjoner med leishmania-protozoer. I tillegg kan schistosomiasis som forårsakes av orm-infeksjon. I tillegg kan nevnes visse tilfeller av mykoplasma infeksjoner forveksles med sarkoidose. Dette kan også gjelde i visse tilfeller av brucellose, treponema og bartonella infeksjoner. I tillegg kan nevne også virusinfeksjoner med cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV) eller Coxiella burnetii infeksjoner forveksles med sarkoidose (12, 20).

Lymfom og kreftformer kan medføre granulomatøse reaksjoner og kan forveksles med sarkoidose.

Revmatologiske sykdommer kan veksles med sarkoidose og det er sykdommer som; [reumatoid artritt](#) der det kan forekomme [revmaknuter](#) og [interstitial lungesykdom](#). I tillegg [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) der granulomatøs betennelse forekommer.

Andre sykdommer som histologisk kan gi granulom reaksjon er; [primær biliær kolangitt \(PBC\)](#) og [Crohns sykdom](#).

Berylliose (kronisk beryllium sykdom) kan være svært vanskelig å diagnostisere fra sarkoidose. Pasientene har da kommet i kontakt med beryllium som er et grunnstoff (Be) med atomnummer 4. Beryllium som grunnstoff brukes for legering med kobber og ble tidligere brukt i lysrør. Pga. egenskapene brukes det i konstruksjonen på supersoniske kampfly, romfartsonder og satellitter samt i kjernekraft industrien.

Blau syndrome: er en granulomatøs sykdom, der granulomene er histologisk identiske med sarkoidose. Sykdommen rammer nesten utelukkende hud, ledd og øynene med uveitt og manifestasjonene kommer vanligvis før 4 års alder. Sykdommen har et autosomt dominerende arvmønster og forårsakes av mutasjon i NOD2 -genet.

Granulomatous lesions of unknown significance (GLUS) syndrome: er et svært sjelden tilbakevende benign tilstand av ukjent årsak. Symptomene er langvarig feber med histologiske granuloma i leveren, beinmarg, milt og lymfeknuter men vanligvis ikke i lungevev. GLUS skyller seg fra sarkoidose og er ikke assosiert til forhøyet serum angiotensin converting enzyme (SACE). Hyperkalsemi eller hyperkalsuri er ikke tilstede og Kveim testing er beskrevet som unison negativ. I tillegg viser immunotyping av lymfocytter i granuloma hovedsakelig B-lymfocytter som er en klar forskjell fra sarkoidose granulomer som inneholder hovedsakelig T-lymfocytter (20).

Nekrotiserende sarkoidgranulomatose (NSG): er en granulomatøs sykdom som består av granulomer som ofte er konfluente og nekrotiske og er assosiert med en granulomatøs og lymfocytisk vaskulitt. Histologisk skyller NSG fra sarkoidose med at det er signifikant nekrose er tilstede og perivaskulære granulomer som komprimere både arterier og vener uten å forårsake vaskulær nekrose (20).

Andre differensial diagnoser er; [IgG4-relatert sykdom](#), [Langerhans histocytose](#), [Erdheim-Chester sykdom](#) og [Castleman's sykdom](#) (12).

Lunge-sarkoidose

Hyppigste organaffeksjonen ved sarkoidose er fra lunger og toraks (>90%). Dette er ofte asymptomatisk hos pasienter med sarkoidose, men kan gi symptomer som hoste eller dyspne. Fleste pasienter har normale lungefunksjonsundersøkelser i hvert fall i startfasen. Ved signifikant lungeaffeksjon øker sjansen for å utvikle restriktiv lungesykdom over tid. Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) er mer sensitive får å vurdere interstitial lungesykdom og kan også indirekte avsløre pulmonal hypertensjon.

Engelske lungelegen [John Guyett Scadding](#) (1907-1999) kom fram i 1961 frem med klassifisering på lungeaffeksjon basert på radiologiske undersøkelser av lunger(7). (Tabell 1) Han klassifiserte forandringene

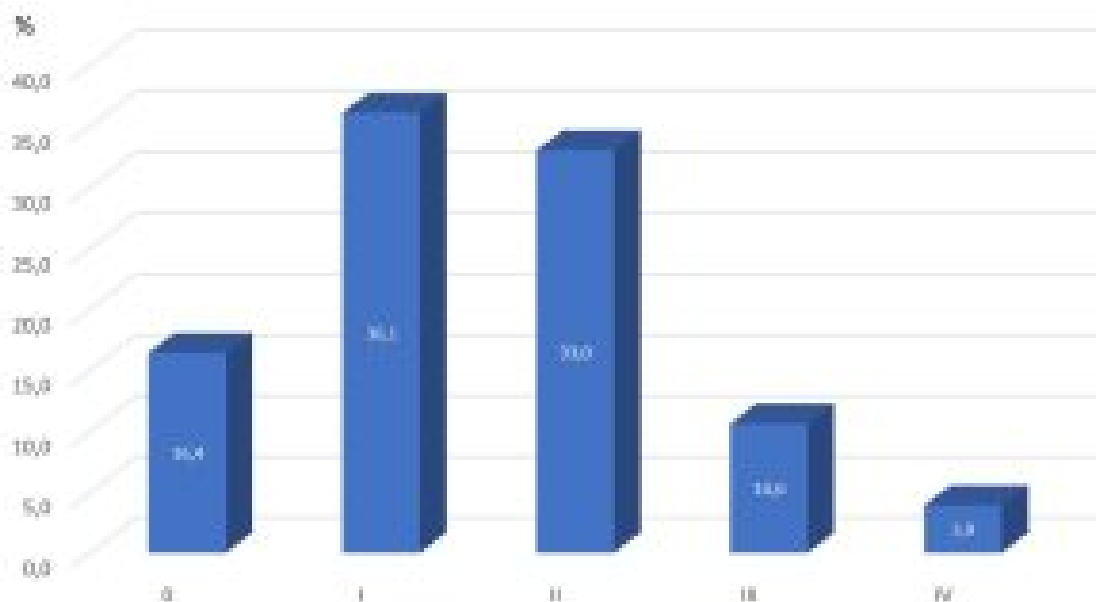
i fire klasser etter om det var hilus lymfadenopati og/eller parenkymal lungeforandringer. Dette har vist seg å være sterkt tilknyttet til prognose av lunge-sarkoidose. Scadding stage I, med hilus adenopati uten lungevevsaffeksjon, er over 80% sannsynlighet at tilstanden går over av seg selv uten behandling i løpet av 2-5 år. Scadding stage IV er definert som lungefibrose og det har dårlig prognose.

Opprinnelige Scadding klassifikasjonen var utformet på konvensjonell røntgenbilder av thoraks men økt utstrakt bruk på computertomografi (CT) av lunger evt. med enda mer sensitive undersøkelser som av 18F-FDG PET CT skann forandrer klart definisjonene i Scadding klassifikasjonen.

Tabell 1. Oversikt over Scadding klassifikasjon av sarkoidose

Klasse	Radiografi av lunger
O	Ingen abnormalitet
I	Hilus lymfadenopati
II	Hilus lymfadenopati og parenkymal abnormitet
III	Parenkymal abnormitet uten hilus lymfadenopati
IV	Lunge fibrose

Figur 2 Scadding type i europeisk multisenter studie (n=2163) (6).



Sarkoidose assosiert til pulmonal hypertensjon (SAPH)

Sarkoidose er assosiert til økt sannsynlighet for å utvikle [pulmonal hypertensjon](#) (SAPH). I prospektive

studier er prevalens av SAPH vurdert på rundt 3% og har negativ effekt på overlevelse. SAPH har en sammensatt årsak og klassifisert som klasse 5.2 pulmonal hypertensjon etter klinisk klassifisering av pulmonal hypertensjon (6. verdenssymposium om pulmonal hypertensjon) (22).

Det er økt risiko for pulmonal hypertensjon ved fibrotisk lungesykdom og vedvarende hypoksemi. Det er også påvist at granulomer i nærhet til kapillære venuler og lymfekar i lungene kan lede til tilstand som minner helst på veno-okklusiv sykdom. I tillegg kan det være påvirkning på prekapillære kar. Til å komplisere dette videre er økt fare for tromboembolisk sykdom i lunger ved sarkoidose og til slutt kan sarkoidose hjerteaffeksjon gi sekundær økt trykk i lungekretsløpet (23).

SAPH kan komme snikende og derfor er oppfølging viktig med gjentatt lungefunksjonstesting samt karbonmonoksid diffusjonskapasitet (DLCO) og i tillegg gjentatt standardisert 6-minutt gangtest med O₂ metning. Hvis isolert fall i DLCO, uten sikker progresjon av lungeforandringer bør utredning i retning av SAPH vurderes med ekkokardiografi, måling av NT-proBNP, som er et peptid som produseres i hjertemuskelen og er et stabilt forstadium til det aktive peptidet BNP («brain natriuretic peptide») og utskilles ved påvirkning av hjertet ved mekanisk strekk som hjertesvikt. Og eventuelt høyre hjertekateterisering for direkte evaluering av hemodynamikken. Viktig også å utelukke [lungeembolisering](#), som er betydelig økt ved sarkoidose, med pulmonal angiografi (CTA) og eventuelt ventilasjons/perfusjons (V/Q) scintigrafi.

Grundig underliggende kartlegging i hvert enkelt tilfelle er viktig for å kunne skreddersy og individualisere behandlingen.

Ekstrapulmonal sarkoidose

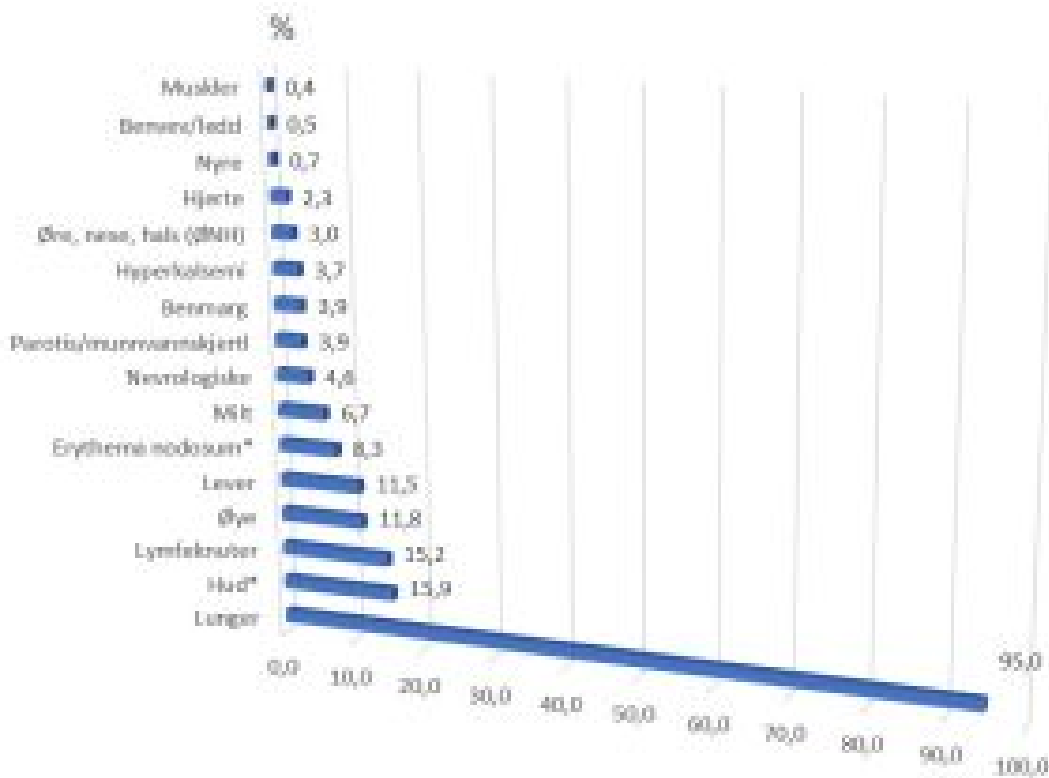
Det er vanskelig å angi prevalens på organaffeksjon. Her er det flere variabler, der publiserte kohorter har variasjon av geografi, rase, om dette er sykehuskohort fra et lokal sykehus eller tertiær medisinsk senter. Også om inngangspunktet er lungeavdelinger eller andre medisinske avdelinger. I tillegg et like viktig hvor intensivt de aktuelle pasientene er undersøkte, med PET undersøkelser evt. eller obduksjon.

En nylig publisert multisenter europeisk studie (n= 2163) viste at lungeaffeksjon (n = 1664 (92,6%)) vanligste typen organaffeksjon, etterfulgt av mediastinal og / eller hilar [lymphadenopati](#) (n = 1355 (77,0%)). Hud affeksjon var den hyppigste ekstrapulmonal affeksjonen (n = 342 (16,1%)) etterfulgt av [øyeaffeksjon](#) (n = 163 (7,8%)). 15,1% (n=327) hadde i en eller flere ekstrapulmonal organaffeksjon uten lunge og/eller hilar- eller mediastinal lymfadenpati (14).

De vanligste presentasjonssymptomene var [tretthet](#) (n = 1112 (61,8%)), [hoste](#) (n = 873 (47,9%)) og [dyspné](#) (n = 818 (44,4%)) (14).

Figur 3.

Organ affeksjon hos 736 pasienter fra studie fra 10 sentra fra Amerikas forente stater som deltok i «A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis» ACCESS studie som ble publisert for 20 år tilbake (24).



Sarkoidose syndromer

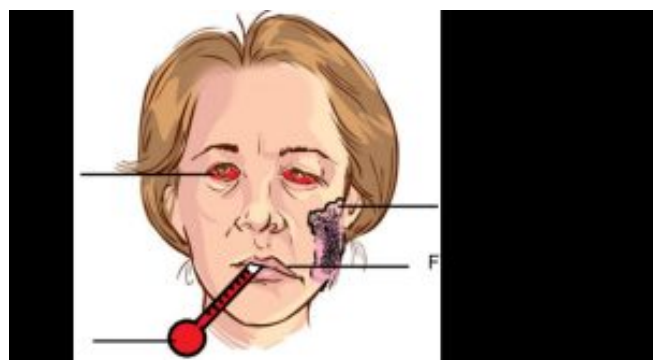
Löfgrens syndrom (LS) karakteriseres av triade av [knuterosen \(erythema nodosum\)](#), symmetriske [forstørrede lymfeknuter](#) i lungehilus (hilar lymfadenopati) og leddhevelse. Leddhevelsen er periartritt som oftest er symmetrisk og rammer som regel ankler, men kan også ramme andre ledd som kne og albuer. Tilstanden gir sjelden annen ekstrapulmonal affeksjon og prognosen er god uten behandling med spontan remisjon i opp mot 80% tilfelle. Hvis det er indikasjon for behandling, er det symptomatisk [NSAID](#) behandling. Opp mot en tredjedel av de som får sarkoidose i Sverige får LS og det er sterkt assosiert til vevstype HLA DRB1*03 (HLA DR3) som indikerer en god prognose (7).

Heerfordt-(Waldenström) syndrom går også under navnet *uveoparotis feber* (Figur 4). Det er en sjelden manifestasjon av sarkoidose. Presenterer triade av symptomer i form av uveitt, med parotissevelse, feber, og i noen tilfeller Facial (VII) nerve parese.

Hud-sarkoidose

Sarkoidose hudmanifestasjon kan være spesifikke eller uspesifikke. Det er rapportert at opp to 30% kan få hudaffeksjon av sykdommen.

[Knuterosen \(erythema nodosum\)](#) er hyppigst av de



Figur 4. Heerfordt-(Waldenström) syndrom

uspesifikke hudmanifestasjonene og kommer i opp mot 10% av pasientene. Histologiske undersøkelser av knuterosen påviser ikke sarkoidose forandringer.

Spesifikke sarkoidose hudforandringer ligger vel til rette for biopsi og histologi viser granulomer. Hud-sarkoidose utgjør ikke fare og behandlingen er i hovedsakelig kosmetisk. Vanligst er dette hyperpigmenterte makulopapulære hudlesjoner (rødbrune, gulbrune) forandringer som oftest 2-5 mm store. De forekommer ofte; i ansikt, hals og øvre rygg. Forekomsten er hyppigere der hud er utsatt for skade, f.eks. i gamle og nye arr, i tattoo og i områder rundt piercing. Sarkoidose forandringer kan være svært varierte de kan gi ulcerasjoner og ligne på [psoriasis](#).

Lupus pernio er en spesifikk og karakteristisk hudmanifestasjon og gir rød-blå, fiolette hudforandringer i ansikt, nese, kinn, ører, varer og fingre.

Darrier-Roussy sarkoidose tallrike oftest mellom 0,3-0,5 cm store noduli i dermis og subcutis på trunkus og ekstremiteter.

Vennligst les mer om [hudsymptomer ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Øye-sarkoidose

Sarkoidose kan affisere orbita, fremre og bakre segmenter av [øyet](#), konjunktiva, tårekjertler og ekstraokulære muskler. I flere undersøkelser er det ca. 5% får øyeaffeksjon i startfasen av sykdommen. I løpet av sykdommen kan til sammen opp til 30-60% ha affeksjon i og rundt øyet. Sarkoidose er en av hovedårsakene til betennelsessykdom i øynene og diagnosen er utfordrende når sarkoidose opptrer isolert som øyeaffeksjon (25, 26).

Øyeaffeksjon kan være asymptomatisk i startfasen hos opp til en tredjedel og viktig at alle pasienter med diagnostisert sarkoidose skal til regelmessige øyeundersøkelse for å forhindre irreversibel skade på synet. Vennligst les mer om [øyet og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Ledd-sarkoidose

[Artralgi \(leddsmerter\)](#) symptomer ser ut til å være hyppige ved sarkoidose.

I den amerikanske ACCESS studien hadde kun 0,5% (n=736) ledd eller skjelett manifestasjonen. Dette var betydelig hyppigere i den europeiske multisenterstudie. Der var rapporter totalt 9,6 % (n=2163) med artritt. I den europeiske studien var pasientene delt etter om det var (a) akutt oppstart av sarkoidose som innebærer Löfgrens syndrom (LS) (n=829) der hadde 15,5% artritt og sammenlignet med de som hadde (b) subakutt oppstart av sarkoidose (n=1286) der hyppigheten var 5,6% hadde artritt (14, 24). Man kan spekulere i årsaken til denne store forskjellen mellom disse to studiene. Mye kan sikkert forklares med at den europeiske studien ble publisert nesten 20 år senere og pasientene sannsynlig vært mer omfattende utredet med bl.a. MRI, ultralyd og [PET-skanning](#) i tillegg til dette er utført i to populasjoner.

Flere studier fra Nord-Amerika har vist pasienter av afrikansk herkomst er betydelig mer utsatt for å

utvikle kronisk sarkoidose artritt som er generelt svært sjelden tilstand (<5%). Dette er som oftest nondestruktiv [oligoartritt](#) der skuldre, håndledd, kne, ankler og småledd i hender og føtter er oftest affiserte.

Löfgrens syndrom med hilær adenopati og erythema nodosum, følger ofte periarteritt med symmetrisk affeksjon av ankler, men sjeldnere kne. Ofte er dette ledsaget med [feber](#). LS ser ut til å forekomme svært sjelden hos pasienter av afrikansk opprinnelse, men er relativ vanlig hos av de med europeisk og særlig nordisk opprinnelse. LS har god prognose og forsvinner etter uker – måneder (gjennomsnittlig etter ca. 12 uker) og behandles som oftest kun symptomatisk med evt. [NSAID](#). Lavdose per oral [Prednisiolon](#) behandling kan vurderes hos pasienter med uttalte symptomer. Klinisk erfaring viser også en viss effekt av po. kolkisin hos del av pasientene, men man har ingen randomisert studie som støtter dette.

Muskelaaffeksjon av sarkoidose

I den amerikanske ACCESS studien hadde kun 0,4% (n=736) muskulær affeksjon, men var 7,5% av den europeiske multisenterstudien (n=2163), og var nesten dobbelt så hyppig hos de som hadde akutt oppstart (10,6%) sammenlignet med de som hadde subakutt oppstart av sykdommen(14, 24).

Muskulær affeksjon kan inntreffe i form av; akutt, nodulær og kronisk myopati.

Mye forklares mest sannsynlig med at den europeiske studien ble publisert nesten 20 år senere og pasientene sannsynlig vært mer omfattende utredet med bl.a. MRI, ultralyd og PET-skanning i tillegg til dette er utført i to populasjoner

Osteo-sarkoidose

Osteosarkose er asymptomatisk hos omtrent halvdel. Mellom 3-13% av pasienter utvikler sarkoidose og der er tilstanden betydelig hyppigere hos pasienter av afrikansk herkomst og dobbelt hyppigere hos kvinner. Osteosarkoidose affiserer falangene som oftest da både i hender og føtter. Neseben og calcaneus er også ofte rammet. I tillegg til kranium, maxilla og axial skjelettet med vertebra, pelvis, costae, sternum i tillegg til distale deler av langben dvs. humerus og femur.

Osteosarkoidose responderer som oftest dårlig på behandling. Steroid behandling reduserer betennelse. Det foreligger ingen randomiserte studier på behandling av osteosarkoidose, men kasuistiske meddelelser har vist effekt av MTX, anti-TNF behandling og også av HCQ behandling.

Hjerte-sarkoidose

Det er ofte oppgitt at rundt 5% får klinisk hjerte-sarkoidose, men sarkoide granulomer finnes fire til fem ganger hyppigere, i opp mot 25% av pasienter med sarkoidose ved obduksjon. Det er også forskjell om det foreligger «klinisk hjerteaffeksjon» eller om det avdekkes ved avansert utredning som ved ¹⁸F-FDG PET skann og MRI eller eventuelt ved obduksjon. Hjerte-sarkoidose er angitt relativt hyppigere i Japan sammenlignet med andre områder (27). Hjerteaffeksjon er assosiert til tumor necrosis factor alpha 2 (TNFA2) og HLA-DQB1*0601 alleler.

Hjerte-sarkoidose er en betydelig diagnostisk utfordring når hjerteaffeksjon er første og noen ganger eneste tegn på sarkoidose. Hjerte-sarkoidose bør overveies særlig hos unge pasienter med ventrikkeltakykardi eller total AV-blokk uten åpenbar annen årsak der dette kan være debuterende symptomer. Sarkoidose affeksjon i hjerte er ofte helt uten symptomer. Hyppigste symptomene er arytmi som oftest totalt atrioventrikulært (AV) blokk og/eller ventrikkeltachykardi. Hjertesvikt som kan opptre primært pga. svekkelse pga. granulom-utvikling i hjertemuskulatur og/eller klaffepatologi. I visse tilfeller kan myokardsirkulasjonen bli rammet. Det er betydelig økt fare for utvikling av pulmonal hypertensjon ved sarkoidose og det er kan være flere og sammensatte årsaker til det.

Det er rapportert at hjerte-sarkoidose er ofte assosiert til affeksjon sentralnervesystemet, øye og hudaffeksjon. Dette er nylig bekreftet i tidligere angitt europeisk multisenter studie (n=2163) som systematisk analyserte sarkoidose i fem separate kliniske fenotyper der hjerte- og sentralnervøs affeksjon er også assosiert til sarkoidose affeksjon av hud og øyner (14).

Omtrent halvdel av dødsfall ved sarkoidose tilskrives hjerteaffeksjon og av disse er $\frac{3}{4}$ forårsaket av hjertesvikt og plutselig død pga. med affeksjon av hjertemuskulatur, klaffapparatet og/eller ledningsapparatet med påfølgende ledningsforstyrrelse og/eller ventrikulær arytmi.

Det foreligger per dags dato ingen internasjonale retningslinjer om hvor grundig pasienter med sarkoidose bør utredes for å utelukke affeksjon av hjerte.

Det anbefales i fleste tilfeller å utføre [EKG](#), 24 timer-EKG registrering, ekkokardiografi og serum troponin, BNP eller proBNP måling hos alle pasienter med sarkoidose innledningsvis. Det er vert å ha det for seg at både sensitivitet og spesifisitet av en enkel EKG registrering er lav med antatt sensitivitet ned mot 3% ved påvist hjerte-sarkoidose.

I tilfelle konkret mistanke om myokard sarkoidose, bør man utføre mer avansert undersøkelser med hjertespesifikk MRI (CMR) med gadolinium kontrast der sen kontrastutvasking («late gadolinium enhancement» LGE) kan tyde på sarkoidose affeksjon i myokard. Til tross CMR påviser omfanget av hjerteaffeksjon bra, ser det ut til å skille dårligere mellom inaktiv og aktiv betennelse ved sarkoidose enn myokard rettet 18F-FDG PET skanning (28). Ved primær diagnostikk er CMR å foretrekke foran 18F-FDG PET, der negativ CMR har høyere negative prediktive verdi en negativ 18F-PET skann. Myokard 18F-FDG PET skanning er derimot å foretrekke ovenfor CMR ved oppfølging av aktiv terapi for hjerte sarkoidose (27). I tillegg vil fremmedelementer som pacemakerledninger ha stor innvirkning på CMR, men i betydelig mindre grad på 18F-FDG PET. I enkelte tilfeller der diagnosen er usikker er endomyokardial biopsi indisert. Ved hjerte-sarkoidose er granulomatøse forandringene flekkvise og sensitivitet av endomyokardial biopsi er dessverre være lav og en negativ biopsi utelukker ikke hjerte-sarkoidose.

Pasienter med sarkoidose med normalt EKG-funn og ingen symptomer fra hjerte bør screenes med EKG-undersøkelse og anamnese årlig (29).

Prognose pasienter med kardial sarkoidose avhenger i hovedsak av venstre ventrikkelfunksjonen. De som

har normal ejeksjonsfraksjon har nærmest normal overlevelse etter 10 år, mens pasienter med uttalt redusert ejeksjonsfraksjon (<30%) hadde 1 års, 5 års og 10 års overlevelse på hhv. 91%, 57% og 19%, (27, 30)

Det foreligger relativt lite data på behandling og oppfølging av manifest hjerte-sarkoidose. En nylig systematisk oversikt og metaanalyse publisert i *Journal of the American Heart Association* på behandling av hjerte-sarkoidose viser at det foreligger ingen randomiserte studier på behandling og av de kun 34 studiene som var inkluderte var det kun 2 (6%) studier som ble evaluert av god kvalitet (31).

Behandlingen er immunsuppressjon da høydose steroid behandling som oftest 40 mg/d Prednisolon med noe lavere dosering når det er kombinert med sykdomsmodifiserende behandling som oftest metotreksat, alternativt; azathioprin, mykofenolat eller leflunomid. Tertiær behandling med ant-TNF behandling (infliksimab og adalimumab) er ikke særlig dokumentert og per dags dato foreligger ingen randomiserte behandlingsstudier på hjerte-sarkoidose.

Det er foreslått retningslinjer om behandling og oppfølging fra 2014 utarbeidet av flere foreninger av *Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)*; *American College of Cardiology (ACC)*; *American College of Chest Physicians (ACCP)*; *American Heart Association (AHA)*; *Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)*; og av *European Heart Rhythm Association (EHRA)* (se Figur 5) (32).

Det foreligger to absolutte indikasjoner for implantert kardioverter-defibrillator (ICD). (A) De som har tidligere hatt spontan oppstart ventrikulære arytmier og/eller hjertestopp eller (B) de som har sterkt redusert venstre ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$. Det er relativ indikasjon for de som har synkoper/nærsynkoper og de som har redusert ejeksjonsfraksjon på 36-45%.

Figur 5. Foreslått behandlings algoritme ved manifest hjerte-sarkoidose. (Birnie D.H. et. Al. JACC 2016)(9)

ECG = Elektrokardiogram; echo = ekkokardiografi; LVEF = venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon
PET = positron emisjonstomografi; FDG = 18-fluorodeoxyglukose

- Vennligst les mer om [hjertet og revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Nevrosarkoidose

Nevrologiske manifestasjoner kan være både sentral og perifert. Manifestasjoner av nevrosarkoidose forekommer i ca. 5-10% tilfelle og kommer ofte tidlig i sykdomsprosessen, mens perifer nerve-afekson som; mononeuropati, mononeuritt multiplex forekommer relativt sent i sykdomsprosessen. Som anført her tidligere kommer dette relativt ofte med samtidig med øye og sentralnerve manifestasjon og hjerte-manifestasjon i en av de fem sarkoidose fenotypene, *okulær-hjerte-hud-sentralnervesystem fenotypen* (14). Nevrologiske manifestasjoner forårsakes granulomatøs inflammasjon i sentral eller perifer nervesystemet. Symptomer fra nevrosarkoidose kan være svært varierte og sammensatte avhengig av lokalisasjon, utbre-

delse og progresjon. Symptomer kan variere mellom fokal eller generalisert epilepsi, encefalopati, kognitive, nevropsykiatriske og/eller nevrologiske utfall. I tilfelle affeksjon av hjernebinner kan pasienten presentere med symptomer i form av aseptisk meningitt eller mer kroniske meningitt forandringer. I tillegg kan det utvikles hydrocephalus. Kranial nevropati er det mest vanlige og opp mot 25-50% utvikler perifer Facial (VII) nerve parese, men andre kraniale nevropatier kan forekomme inkl. synsnerve (II) affeksjon. Diagnose kan være utfordrende særlig når nevrologiske manifestasjoner er første manifestasjon for sarkoidose. Spinalvæske undersøkelse kan vise lymfocytose og økt proteininnhold. Det er rapportert økt ACE i spinalvæske, men sensitivitet er anført under 50%. Vennligst les mer om [nervesystemet ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Annen organmanifestasjon

Sarkoidose kan involvere flere organer inklusivt [nasal og paranasale sinuser](#), [munnavann](#) og [parotis](#) kjertler, [lever](#), [perifer lymfeknuter](#), [benmarg](#) og [milt](#), der man ser opp mot 40% affeksjon av sarkoidose.

Hyperkalsemi / hyperkalsuri

Hyperkalsemi/hyperkalsuri er relativ vanlig ved sarkoidose og andre granulomatøse sykdommer. Grunnen er at aktiverte makrofager i granulomen kan produsere kalsitriol fra kalsidiol uavhengig av pasientens egen parathyroid hormon (PTH) produksjon. Det er økt CYP27B aktivitet primært i makrofager i granulomer (33). Mellom 30-50% av pasienter med sarkoidose utvikler hyperkalsuri, ca. 1/3 del (10-20%) utvikler manifest hyperkalsemi.

Viktig er primært å forebygge hyperkalsemi med å unngå økt kalsium inntak og D-vitamin og kalsium substitusjon. Økt soling kan også øke D-vitaminnivå.

Behandlingen er å øke væske inntak og behandle underliggende sarkoidose med f.eks. økt steroid behandling. I tilfelle manglende effekt kan man anvende bisfosfonat behandling.

Parasarkoidose syndrom

Ikke granulomatøs parasarkoidose syndrom er samlebegrep for en rekke relativ vanlige symptomer relatert til sarkoidose uten at patogenesen er vel kartlagt. Dette er varierte generelle symptomer som; [utmattelse](#), [søvn-](#) og [kognitive forstyrrelser](#), samt og [nevropatiske smerter](#). De symptomene responderer vanligvis dessverre oftest dårlig på granulom-rettet sarkoidose behandling og kan ha en kronisk utvikling (7).

Behandling

Fleste pasienter trenger ingen behandling og tilstanden kan ha mild affeksjon. Før oppstart av behandling bør man ha klart for seg hva er det konkrete behandlingsmålet. Det er bivirkninger til all behandling og det er ingen behandling som er helbredene. Affeksjon av lunger, hjerte og av sentralnervesystem er de mest farlige organmanifestasjonene i tillegg til øyemanifestasjon som ubehandlet kan lede til synstap og blindhet.

Hud, og ledd affeksjon, og symptomer som utmattelse og leddsmerter har stor effekt på livskvalitet, men er i grunn ikke livsfarlige.

Første linje behandling

Steroid behandling med initialt med [Prednisolon](#) 15-40 mg/d er oftest brukt men det er ingen enighet om dosering og behandlingens lengde. Dette er åpenbart individualisert, med henhold til respons/bivirkninger. Behandlingslengde er mellom 3-18 måneder og en snart 15 år gammel Cochrane analyse har ikke vist særlig effekt over 2 års steroid behandling på lungemanifestasjoner (34).

Nærmest all behandling ved sarkoidose er på toppen av steroid behandling og det foreligger ikke god dokumentasjon av monoterapi av sykdomsmodifiserende behandling som også kalles her *steroid sparende behandling*.

Andre linje steroid sparende behandling

- [Methotreksat \(MTX\)](#) er det best dokumenterte sykdomsmodifiserende behandlingen på sarkoidose særlig på vedvarende og remitterende sykdom. Vanlig dosering er fra 10-20 mg/uke fleste studier på lungesarkoidose har vært brukt relativt lave doseringer 5-15 mg/uken.
- [Azathioprin/Imurel® \(AZA\)](#) er alternativ det har ikke kontraindisert under svangerskap som MTX. Vanlig dosering er 2,0-2,5 mg/kg. Testing av TPMT genotypen i forkanten og videre kan man underveis i behandling estimere effekt med blodprøve for 6TGN som også gir indikasjon for pasientens compliance i tillegg om behandlingen ligger i, under eller over terapeutisk nivå.
- [Leflunomid/Arava®](#) 10-20mg/d. Det er flere kasuistiske meddelelser en retrospektiv på 76 pasienter med både pulmonal og ekstrapulmonal og 33 pasienter som etter gjennomsnittlig 16 måneders behandling hadde bedring av FVC og estimert steroidsparende effekt (35-37).
- [Mykofenolat mofetil/CellCept® \(MMF\)](#) 1.000-3.000 mg/d fordelt på 2 doseringer. Kan brukes ved intoleranse mot andre angivelig mer effektive medikamenter som; MTX, AZA og Leflunomid men MMF er vanligvis ikke effektiv hvis disse har feilet.
- [Hydroksyklorokin \(HCQ\) Plaquenil®](#) har demonstrert effekt ved hudaffeksjon og sarkoidose affeksjon på nasalsinuser. Antimalaria behandling er godt dokumentert ved systemiske bindevevssykdommer og på revmatoid artritt. Man anbefaler ikke mer en 5 mg/kg per døgn.

Tredje linje behandling

Tumor nekrosefaktor alfa (TNF- α) inhibitor behandling (TNFi).

TNF- α har en sentral rolle i vedlikehold av granulomer ved sarkoidose. Ved kliniske undersøkelser på sarkoidose er det vist stor forskjell mellom forskjellige TNF- α hemmende medikamenter. TNF- α inhibitorer er ikke registrerte for bruk på sarkoidose, men er i utstrakt «off-label» bruk basert på randomiserte studier.

- Best dokumentert er [infliximab](#) som anføres intravenøs 3-5 mg/kg initialt gitt uke 0, 2 og 6 og deretter vedlikehold hver 4-8 uke. Fleste som behandler sarkoidose velger 4-6 ukers intervall i vedlike-

holdsbehandlingen (38).

- *Adalimumab* er dokumentert og det er stor variasjon i hvordan dette brukes og generelt brukes subkutant 40 mg i uken ved alvorlig sarkoidose, men doseringen er 40 mg annen hver uke ved revmatoid artritt (38).
- Humanisert anti-TNF- α antistoffet *golimumab* har ikke vist forskjell fra placebo i en nylig publisert studie (39).
- *Etanercept* er human tumornekrosefaktorreseptor p75 Fc fusjonsprotein som gir kompetitiv (TNF)-binding. *Entanercept* virker dessverre ikke eller lite på sarkoidose og bør ikke brukes (38).
- Det foreligger per dags dato ingen studier eller kasuistikker på bruk av *certolizumab/Cimzia*® som er et Fab'-fragment av rekombinant, humanisert antistoff mot TNF- α konjugert til polyetylen glykol (PEG).

Som anført tidligere er alle TNFi assosiert til DISR («Drug-induced sarcoidose-like reactions»), men sterkest er dette assosiert til etanercept. Liknende har man sett ved andre tilstander som psoriasis. Der på den ene siden brukes TNFi som behandling og på andre side kan TNFi i enkelttilfeller indusere økt aktivitet i grunnsykdommen.

Andre legemidler dvs. fjerde linje behandling

Subcutan repository corticotropin injeksjon (RCI)/H.P. Acthar® Gel har er adrenocorticotropic hormon (ACTH) analog har vist steroidsparende effekt ved både sarkoidose og revmatoid artritt (40, 41). Medikamentet er ikke registrert i Norge [<https://www.acthar.com/healthcare-professional>].

Pentoksyfyllin/Trental® er et medikament som brukes som blodfortynnende og har *claudicatio intermitent* som indikasjon. Det har en effekt på phosphodiesterase-4 (PDE-4) med bl.a. hemmende effekt på TNF. Pentoksyfyllin det er vist effekt i dosering 1200-2000 mg/dag (42).

Interleukin-1 hemming: Det pågår fase II studie med planlagt 28 pasienter ved bruk av *anakinra* ved hjerte-sarkoidose. *Anakinra* en rekombinert human IL-1 reseptor agoniste som nøytraliserer biologisk aktivitet av interleukin-1 α (IL-1 α) og interleukin-1 β (IL-1 β) ved kompetitiv hemming av binding til interleukin-1 type I-reseptor (IL-1RI). I tillegg foregår en fase II studie på *canakinumab* ved lungesarkoidose som inkluderer 40 pasienter. *Canakinumab* er et humant monoklonalt IgG1 antistoff mot human interleukin-1 beta (IL-1b), som binder spesifikt IL-1b og nøytraliserer biologisk aktivitet av IL-1b ved å blokkere binding til IL-1-reseptorer.

Janus kinase (JAK) hemmere. Undersøkelser på patogenese sarkoidose samt andre granulomatøs sykdommer har påvist økt aktivitet i *Janus kinase* (JAK) – *signal transducer and activator of transcription* (STAT) banene. Innvirkning på JAK-STAT banen er mulig via behandling med JAK inhibitorer med bl.a. hemming av makrofagens og T-lymfocyttenes produksjon av rekke cytokiner inkludert; Interferon- γ (IFN- γ) og Interleukin-6. Det foreligger en rekke kasuistikker på tilsynelatende effekt på enkelte JAK hemmere der tofacitinib er foreløpig best dokumentert både på hudsarkoidose og multiorgan sarkoidose (43-46). Det foregår en små fase I «open-label» studie med planlagte 15 pasienter på tofacitinib og sarkoidose.

Interleukin-6 hemming: Det foregår fase II studie med 15 pasienter på IL-6 hemming på *sarilumab* basert på begrenset erfaring på 4 pasienter som hadde steroidsparende effekt av *tocilizumab*.

Effekten av *rituksimab* (RTX) på sarkoidose er uavklart. RTX som er et monoklonalt antistoff som består av et glykosylert immunglobulin med human IgG1 konstant region og murine variable regioner. Det bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein, som er lokalisert på pre-B- og modne B-lymfocytter. En liten observasjonsstudie på 10 pasienter med refraktær lunge-sarkoidose viste at halvparten (5/10) hadde effekt på litt innen ½ år mens kun to pasienter hadde vedvarende effekt etter 1 år (2/10) (47). Foreløpig konklusjon er at RTX kan vurderes i refraktære tilfeller, men foreløpig er det begrenset informasjon og ifølge databasen *ClinicalTrials.gov* databasen er det ingen pågående eller planlagte undersøkelser på B-cellerettet behandling på sarkoidose.

Abatacept er et fusjonsprotein bestående av det ekstracellulære domenet til humant cytotoxisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4 (CTLA-4) bundet til humant immunglobulin G1. Abatacept modulerer selektivt et kostimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter som uttrykker CD28. Det er foreløpig svært lite publisert om effekt av abatacept ved sarkoidose. Det foregår en fase II studie med 30 pasienter med behandlingsrefraktær sarkoidose «ABAtcept in patients with treatment-resistant SARCoidosis» ABASARC (48).

Kalsineurin hemmere: Behandling med ciclosporin og takrolimus har ikke vist seg å være særlig effektiv på sarkoidose og bivirkninger av behandlingen overskygger den muligvis begrensede effekten.

Ustekinumab anti-IL-12/23 feilet i en randomiserte studie på sarkoidose (39).

Det foregår randomisert placebokontrollert fase II studie (*ClinicalTrials.gov* NCT04064242) som med planlagt inklusjon av 66 pasienter på medikamentet *CMK389* i regi av legemiddelselskapet Novartis der resultater forventes medio 2023. *CMK389* er et anti-Interleukin 18 antistoff.

Antifibrotisk behandling med nintedanib eller pirfenidone:

Signifikant lungefibrose utvikles hos omtrent 1/5 del av pasienter med sarkoidose og kan utvikles til slutfase lungesykdom med bl.a. økt risiko for infeksjoner og utvikling av pulmonal hypertensjon. Antifibrotisk behandling har påvist effekt ved lungefibrose og fibrotiske lungesykdommer assosiert til systemiske bindevevssykdommer der dokumentasjonen er best ved systemisk sklerose. Per dags dato foreligger ingen randomiserte studier på effekt av antibiotisk behandling med *nintedanib* eller *pirfenidone* hos pasienter med sarkoidose og lungefibrose. Det foreligger en godt dokumentert kasuistikk på pasient som fikk sarkoid lungeaffeksjon kort tid etter oppstart av behandling hos pasient med idiopatisk lungefibrose på *pirfenidone* (49). Dette er ikke anført som vanlig bivirkning på medikamentet.

Det foregår randomisert studie på *pirfenidone* og sarkoidose med lungefibrose. Per dags dato er ikke antifibrotisk behandling anbefalt som konvensjonell behandling hos pasienter med sarkoidose med signifikant lungefibrose, men dette kan evt. vurderes på individuell basis som «off-label» behandling hvis rask utvikling av fibrose og manglende effekt av annen behandling.

Behandling av parasarkoidose symptomer, der utmattelse, trøtthet og/eller smerter med småfibernevropati dominerer er utfordrende. Det finnes ingen randomiserte studier og erfaringen er dessverre at anti-granulom-behandling virker dårlig. Fleste velger å forsøke tidsbegrenset behandling med immun-suppresjons behandling og evt. tidsbegrenset behandling TNFi behandling. Andre ikke medikamentelle behandlingsformer som trening, pustøvelser og mestringskurs i tillegg til andre behandlingsformer som retter seg mot smerter og dårlig søvnkvalitet.

Figure 6 En generell tilnærming til terapi for sarkoidose fra James WE og Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(7):677-87.

Prognose

De aller fleste pasienter med sarkoidose har god prognose og blir bra av seg selv. Omtrent halvdel til en tredjedel har vedvarende sykdom som krever behandling. Det er økt dødelighet hos pasienter med sarkoidose relatert til generell befolkning og 5 års overlevelse er estimert til å ligge mellom 93-95% i forskjellige undersøkelser. Sammenlignet med generell befolkning er dødeligheten økt mellom 1,6 – 2,4 ganger gjennomsnittsbefolkning og er sterkt assosiert til sykdommens alvorlighetsgrad og skyldes som oftest hjerte-, lunge- eller nevrologiske manifestasjoner samt og infeksjoner (7).

Mindre enn 5% dør av Sarkoidose. Dødsårsaker er lungesvikt, hjertesykdom eller at nervesystemet er angrepet ([Lannuzzi MC, 2007](#))

Litteratur

[Drent M, Crouser ED & Grunewald J NEJM 2021 “Challenges of Sarcoidosis and Its Management”](#)

[Vikse J, 2018 \(hjerne-sarkoidose\)](#)

Referanser

1. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. The European respiratory journal. 2016 Dec;48(6):1690-9. PubMed PMID: 27471207.
2. Haraldsdottir SO, Jorundsdottir KB, Yngvason F, Bjornsson J, Gislason T. [Sarcoidosis in Iceland 1981-2003]. Laeknabladid. 2007 Feb;93(2):105-9. PubMed PMID: 17277405.
3. Judson MA, Morgenthau AS, Baughman RP. 66 – Sarcoidosis. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al., editors. Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 1188-206.

4. Bechman K, Galloway J, Pouchot J. Sarcoidosis. In: Bijlsma JW, Hachulla E, editors. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 3 ed. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2018. p. 522-39.
5. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*. 2008 Oct;63(10):894-6. PubMed PMID: 18535119.
6. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *The New England journal of medicine*. 2021 Sep 9;385(11):1018-32. PubMed PMID: 34496176.
7. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nature reviews Disease primers*. 2019 Jul 4;5(1):45. PubMed PMID: 31273209.
8. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 1;181(11):1217-22. PubMed PMID: 20203245.
9. Cozier YC, Govender P, Berman JS. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Sep;24(5):487-94. PubMed PMID: 29979212.
10. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Sep 1;27(5):439-47. PubMed PMID: 34183524.
11. Chanson N, Ramos-Casals M, Pundole X, Suijkerbuik K, José de Barros ESM, Lidar M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer*. 2021 Aug 25. PubMed PMID: 34452793.
12. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. PubMed PMID: 32293205. PMCID: PMC7159433.
13. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021 Jan;76(1):4-20. PubMed PMID: 33268456.
14. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailovic-Vucinic V, Rottoli P, Grubanovic A, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2018 Jan;51(1). PubMed PMID: 29371378.
15. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm V, van Daele PLA, van Hagen PM, van Laar JAM, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. *PloS one*. 2019;14(10):e0223897. PubMed PMID: 31622413. PMCID: PMC6797090.
16. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020;11:1443. PubMed PMID: 32760396. PMCID: PMC7372102.
17. Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, Grutters JC. Chapter 19 – Biomarkers in Sarcoidosis. In: Baughman RP, Valeyre D, editors. *Sarcoidosis*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 219-38.
18. Bergantini L, Bianchi F, Cameli P, Mazzei MA, Fui A, Sestini P, et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. *Dis Markers*. 2019;2019:8565423. PubMed PMID: 30944672. PMCID: PMC6421736.
19. Yu C. Chapter 10 – Lysosomal storage disorders: Sphingolipidoses. In: Garg U, Smith LD, editors.

- Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism. San Diego: Elsevier; 2017. p. 211-33.
20. Judson MA. Granulomatous Sarcoidosis Mimics. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680989. PubMed PMID: 34307411. PMCID: PMC8295651.
 21. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 1961 Nov 4;2(5261):1165-72. PubMed PMID: 14497750. PMCID: PMC1970202.
 22. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545968. PMCID: PMC6351336
 23. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Jul 27. PubMed PMID: 32740377.
 24. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-9. PubMed PMID: 11734441.
 25. Sève P, Jamilloux Y, Tilikete C, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, El Jammal T. Ocular Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Oct;41(5):673-88. PubMed PMID: 32777852.
 26. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *The British journal of ophthalmology*. 2019 Oct;103(10):1418-22. PubMed PMID: 30798264.
 27. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):411-21. PubMed PMID: 27443438.
 28. Elwazir MY, Bird JG, AbouEzzeddine OF, Chareonthaitawee P, Blauwet LA, Collins JD, et al. Performance of cardiac PET/CT with and without phase analysis for detection of scar in cardiac sarcoidosis: Comparison to cardiac magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol*. 2021 Jan 20. PubMed PMID: 33474694.
 29. Vikse J, Orn S, Jeroen de Romijn B, Greve OJ, Norheim KB. Kardial sarkoidose. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018 Feb 20;138(4). PubMed PMID: 29460602.
 30. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *The American journal of cardiology*. 2005 Jan 1;95(1):143-6. PubMed PMID: 15619415.
 31. Fazelpour S, Sadek MM, Nery PB, Beanlands RS, Tzemos N, Toma M, et al. Corticosteroid and Immunosuppressant Therapy for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 7;10(17):e021183. PubMed PMID: 34472360.
 32. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014 7//;11(7):1304-23.
 33. Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018 Oct;32(5):621-38. PubMed PMID: 30449545.
 34. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2005 Apr 18(2):Cd001114. PubMed PMID: 15846612.
35. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2011 Nov;38(5):1145-50. PubMed PMID: 21565914.
 36. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):700-2. PubMed PMID: 12709556.
 37. Bohelay G, Bouaziz JD, Nunes H, Rybojad M, Bagot M, Petit A, et al. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):e111-3. PubMed PMID: 24742855.
 38. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jul;11(7):677-87. PubMed PMID: 29883224.
 39. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2014 Nov;44(5):1296-307. PubMed PMID: 25034562.
 40. Gillis T, Crane M, Hinkle C, Wei N. Repository corticotropin injection as adjunctive therapy in patients with rheumatoid arthritis who have failed previous therapies with at least three different modes of action. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2017;9:131-8. PubMed PMID: 28790870.
 41. Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, Birring SS, Shipley R, Saketkoo LA, et al. Repository corticotropin for Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Lung*. 2017 Jun;195(3):313-22. PubMed PMID: 28353116. PMCID: PMC5437201.
 42. Park MK, Fontana, Jr., Babaali H, Gilbert-McClain LI, Stylianou M, Joo J, et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2009 Jul;26(2):121-31. PubMed PMID: 20560292. PMCID: PMC2946799.
 43. Talty R, Damsky W, King B. Treatment of cutaneous sarcoidosis with tofacitinib: A case report and review of evidence for Janus kinase inhibition in sarcoidosis. *JAAD Case Rep*. 2021 Oct;16:62-4. PubMed PMID: 34522749. PMCID: PMC8427262.
 44. Damsky W, Young BD, Sloan B, Miller EJ, Obando JA, King B. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Feb;2(2):106-9. PubMed PMID: 31916703. PMCID: PMC7011417.
 45. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib Treatment and Molecular Analysis of Cutaneous Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2540-6. PubMed PMID: 30586518.
 46. Friedman MA, Le B, Stevens J, Desmarais J, Seifer D, Ogle K, et al. Tofacitinib as a Steroid-Sparing Therapy in Pulmonary Sarcoidosis, an Open-Label Prospective Proof-of-Concept Study. *Lung*. 2021 Apr;199(2):147-53. PubMed PMID: 33825964. PMCID: PMC8092019.
 47. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2014 May;43(5):1525-8. PubMed PMID: 24488568. PMCID: PMC4167390.

48. Frye BC, Rump IC, Uhlmann A, Schubach F, Ihorst G, Grimbacher B, et al. Safety and efficacy of abatacept in patients with treatment-resistant SARCoidosis (ABASARC) – protocol for a multi-center, single-arm phase IIa trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020 Sep;19:100575. PubMed PMID: 32551397. PMCID: PMC7292904.
49. Kolaitis NA, Kukreja J, Jones KD, Hays SR, Leard LE. Pirfenidone-Induced Sarcoid-Like Reaction: A Novel Complication. *Chest.* 2018 Oct;154(4):e89-e92. PubMed PMID: 30290953.

213.

SCHNITZLERS SYNDROM (REV 076, REV 080, REV 189)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på Schnitzlers syndrom

Sjelden autoinflammatorisk sykdom med kronisk kløende eksem, skjelettsmerter og residiverende feber med intermitterende topper på over 40 °C hos 90 %.

Monoklonal M-komponent i serum-elektroforese.

[Læringsmål REV 076](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om autoinflammatoriske sykdommer som kronisk residiverende multifokal aseptisk osteomyelitt, familiær middelhavsfeber og andre autoinflammatoriske febersykdommer.

[Læringsmål REV 080](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erytema nodosum.

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfomer, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose.

- [Autoinflammatoriske sykdommer](#), [hudmanifestasjoner](#) og [blodsykdommer](#) er også beskrevet i egne kapitler.

ICD-10: [L50.8](#)

Definisjon

Schnitzlers syndrom er en sjelden, ervervet [autoinflammatorisk sykdom](#) karakterisert ved et urtikarielt, ikke-kløende utslett og tilstedeværelse av en M-komponent (monoklonalt protein i form av IgM- κ , sjelden IgG) paraprotein i serum-elektroforese). Sykdommen debuterer nesten alltid etter 40-årsalderen ([Simon A, 2013](#)).

Historie

Sykdommen ble først beskrevet av den franske hudlegen Liliane Schnitzler i 1972 (L. Schnitzler, Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétaloïde?) Cas cliniques No 46 B, J Dermatol Angers, 1972).

Forekomst

Schnitzlers syndrom oppstår nesten alltid etter 40 års alder, med en gjennomsnittlig debutalder rundt 50 år. Det er en liten overvekt av menn som rammes ([Simon A, 2013](#)).

Patogenese

Årsaken (etiologien) til Schnitzlers syndrom er ukjent, og det er ikke påvist bakenforliggende gen-mutasjon. I sykdomsforløpet sees økt sekresjon av [interleukin-1 \$\beta\$ \(IL-1 \$\beta\$ \)](#) og [IL-6](#), noe som er typisk for [autoinflammatoriske sykdommer](#) ([Braud A, 2024](#)). En mulig patogenetisk sammenheng med Waldenström makroglobulinemi er også foreslått.

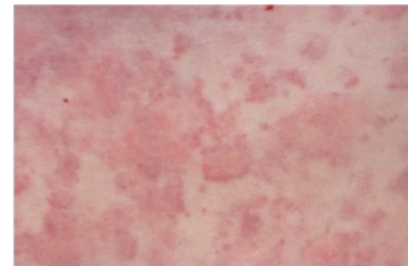
Symptomer

- [Allmenntilstanden](#) er ofte redusert i form av utmattelse, vekttap og myalgi ([Braud A, 2024](#)).



Schnitzler syndrom. Urtikarielt, ikke-kløende eksem og M-komponent i serum-elektroforese, oftest debut etter 40-årene. Illustrasjon: [Moreira A, 2017. CC BY-NC 4.0](#)

- **Kronisk urticaria:** Utslettet består av svakt røde papler (små, solide knuter) på 0,5-3 cm i størrelse, som varer i 12-24 timer. Nye lesjoner utvikles daglig og kan gi kløe sent i sykdomsforløpet. Utslettet er vanligvis lokalisert til overkroppen og ekstremitetene, og kan utløses av alkohol.
- **Feber.** Tilbakevendende, periodisk feber med intermitterende topper på over 40 °C forekommer hos 90 % av pasientene. Frysninger er sjeldne, og det er ingen sammenheng mellom feber og utslett.
- **Skjelett-smerte** forekommer hos 59 %, oftest i bekken og tibia. Dersom distale femur er affisert, kan kneet påvirkes, "hot knee"
- **Lymfadenopati** sees hos ca. 50% av tilfellene.
- **Polynevropati** (sjelden) kan være sensorisk og symmetrisk ([Braud A, 2024](#)).



Tidligere frisk 43 år gammel mann. IgM -kappa som paraprotein i elektroforese. Hud med urticaria. Etter 6 måneder tilkom feber, utmattelse, leddsmerter og hovne lymfeknuter. Diagnostisert Schnitzler syndrom. God behandlingseffekt av anakinra. Illustrasjon: [Devlin LA, Wright G, Edgar JD – Cases journal \(2008\). CC BY 2.0](#)

Symptomer og undersøkelsesfunn ved Schnitzlers syndrom ([Simon A, 2013](#))

Urtikarielt eksantem	100%
Forhøyet SR (≥ 30)	95%
Feber	93%
Monoclonal IgM gammopati	89%
Kappa lette kjeder	89%
Artralgi/artritt	77%
Leukocytose ($\geq 10\ 000$)	76%
Skjelettsmerte	68%
Abnormale Skjelettforandringer (radiologisk)	62%
Palpable forstørrede lymfeknuter (lymfadenopati)	47%
Pruritus	45%
Lever- og/eller milt forstørrelse	34%

Undersøkelser

Diagnosen av Schnitzlers syndrom kan være vanskelig, da symptomene kan ligne på symptomer på andre tilstander ([Puxkandi V, 2023](#)).

Anamnesen kartlegger aktuelle symptomer (se ovenfor), særlig hos middelaldrende personer med uttalt urticaria og økt IgM i serum.

Klinisk er [artritt og artralgi](#) hyppig og urtikaria er obligatorisk. [Feberepisoder](#), ledd- og [skjelettsmerter](#),

utmattelse, vekttap er vanlig ([Gusdorf L, 2017](#)). Hepatosplenomegali ses hos ca en av tre, [lymfadenopati](#) hos ca. 50 %. [Polyneuropati](#) kan også forekomme.

Laboratorieprøver. Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, celletellinger, elektrolytter, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, CK, serumelektroforese og kvantitering av IgG, IgM og IgA. Urin stiks. Ved proteinuri kan også urin-elektroforese vurderes.

- Senkningsreaksjon (SR) er ofte forhøyet.
- [Leukocytose](#) hos 90 %.
- Serumelektroforese kan vise [monoklonalt](#) IgM, hvorav 89 % er assosiert med kappa-lette kjeder.
- Schnitzlers syndrom er en kronisk tilstand som kan utvikle seg til [lymfoproliferativ lidelse](#) (10 års risiko 15 %), oftest Waldenström makroglobulinemi, men dette kan to opp til 20 år. AA [amyloidose](#) rapportert.

Bilediagnostikk. [Osteosklerotiske](#) forandringer, ofte ved knær og i bekkenet hos ca. 40%. Røntgen- CT- eller MR. [PET/CT](#)-undersøkelser er mest sensitiv ([Niederhauser BD, 2014](#)).

Biopsi. Histologisk sees neutrofil urticaria uten tegn til vaskulitt. I lymfeknuter kan reaktiv lymfadenitt sees.

Diagnose

Diagnosen kan bygge på Strasbourg diagnostiske kriterier:

Absolutte krav (major kriterier)

- Kronisk urticaria
- Monoklonal IgM eller IgG

Minor kriterier

- Residiverende feber (>38 grader, uten annen grunn)
- Objektive funn med skjelett-remodulering (ved PET, skjelettscintigrafi, MR eller ben-spesifikk alkalisk fosfatase) med eller uten skjelettsmerter
- Neutrofil infiltrasjon i huden ved biopsi (fravær av fibrinoid nekrose og vesentlig dermalt ødem)
- Leukocytose (neutrofile $>10.000/\text{mm}^3$) og/eller økt CRP >30 mg/L

Sikker diagnose: Alle absolutte krav/major + IgM og totalt to minor kriterier, eller IgG para-protein og totalt tre minor kriterier er oppfylt.

Sannsynlig diagnose: Absolutte krav + IgM inkludert ett minor kriterium, eller IgG inkludert to minor kriterier.

[Simon A, 2013](#)

Differensialdiagnoser

- [Juvenil artritt \(systemisk type\)](#)
- [Stills sykdom i voksen alder adult Stills\)](#)
- [Autoinflammatoriske sykdommer inklusiv Muckle Wells syndrom](#)
- [Lymfom](#)
- Annen [malignitet](#)
- [Waldenstrøms sykdom](#)

Behandling

Biologisk behandling i form av IL-1 hemmer (anakinra, ev. canakinumab) er førstevalget basert på flere studier og rapporter ([Néel A, 2014](#) ; [Kuemmerle-Deschner JB, 2016](#) ; [Krause K, 2017](#)). Tocilizumab (RoActemra) har vist effekt hos pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på IL-hemmere ([Krause K, 2012](#)). Ved manglende behandlingseffekt bør diagnosen revurderes.

Prognose

Sykdomsaktiviteten kan følges med serum IgM og IgG. Omtrent 15-20% vil utvikle en lymfoproliferativ sykdom, oftest Waldenstrøms makroglobulinemi ([Simon A, 2013](#)). AA amyloidose er også sett i forløpet ([Gusdorf L, 2007](#)). Livslengden er vanligvis likevel ikke vesentlig forkortet ([de Koning HD, 2007](#)).

Litteratur

[Braud A, 2024](#)

[Puxkandi V, 2023](#)

[Simonsen HE, 2022](#) (case)

[Betrain A, 2020](#) (canakinumab)

[Kacar M, 2019](#) (relasjon til autoinflammatorisk sykdom)

[Gran JT, Midtvedt Ø, 2011](#) (case)

[Gran JT, Midtvedt Ø, 2011](#) (behandling med anakinra)

214.

SKLERØDEM, SKLERØDEM BUSCHKE, SCLEREDEMA ADULTORUM OF BUSCHKE (REV 022)

Øyvind Palm

[REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

- [Differensialdiagnoser ved systemisk bindevevssykdommer](#) er også omtalt i et eget kapittel.

Diagnosekoder ICD-10: [M34.9](#) (uspesifisert systemisk sklerose)

Definisjon

Sklerødem er en sjelden tilstand som påvirker huden.

Tre typer sklerødem kan skilles i henhold til assosiasjon med underliggende sykdommer: Type 1 (vanligst) ses sekundært til en febril infeksjon og rammer hovedsakelig barn. Type 2 er vanligvis assosiert med paraproteinemi og type 3 som også kalles scleredema diabetorum eller scleredema adultorum of Buschke, er relatert til Diabetes mellitus ([Pereira M, 2022](#)).

Årsaken er ukjent, men den er ofte assosiert med underliggende sykdommer som streptokokkinfeksjon (i halsen), monoklonal gammopati og [diabetes mellitus](#). Huden blir hard og stram, hovedsakelig på overkroppen og nakken ([Namas R, 2016](#)). Sykdomsmekanismene er ikke godt klarlagt, men sklerødem klassifiseres som en [sklerodermi](#)-lignende sykdom. Den regnes imidlertid ikke som en av de [autoimmune systemiske bindevevssykdommene](#). På grunn av symptomene bør revmatologer være kjent med tilstanden og dens differensialdiagnoser.

Historie

Sykdommen ble først beskrevet av Curizo in 1752 og nærmere definert av [Abraham Buschke](#) i 1902 (Buschke A, 1902, Über Sklerödem. Berl Klin Wochenschr 39:955–957).

Forekomst

Sklerødem er en sjelden sykdom, men nærmere forekomst er ukjent. Middelaldrende, overvektige personer med diabetes er spesielt disponerte for type 3.

Symptomer

Gradvis blir huden og underhuden hard, særlig over skuldre nakke og rygg. Også brystkassens fremside kan angripes, men vanligvis ikke armer og ben.



Sklerødem Buschke assosiert med diabetes hos en 53 år gammel mann. Han hadde hatt diabetes 2 i 20 år. Fortykket og erythematøs hud på øvre del av ryggen. [Martín C, Requena L, Manrique K, Manzarbeitia FD, Rovira A – Case reports in endocrinology \(2011\). CC BY-3.0 DEED.](#)

Basert på inndeling etter Graff i 1968 kan sklerødem deles inn i tre grupper

- **Type 1** er den største gruppen (55%). Barn og unge voksne rammes vanligst. Sykdomsdebut er relativt raskt, 2-3 uker etter streptokokk halsinfeksjon, sjeldnere etter andre bakterielle eller virale infeksjoner ([Shrestha B, 2014](#)).
- **Type 2** (25%) har gradvis og langsom debut og progresjon og korrelerer med hematologisk patologi som debuterer i forløpet. Hematologisk sykdom omfatter “monoklonal gammopati av usikker signifikans” ([MUGS](#)) med høye IgG- eller IgA-nivåer, [myelomatose](#) eller [amyloidose](#) ([Rongioletti F, 2015](#)).
- **Type 3** kalles også diabetisk sklerødem og scleredema adultorum of Buschke, siden det er pasienter med [diabetes mellitus](#) som angripes. Type 3 utgjør 20% av sklerødem-tilfellene. Langvarig, dårlig regulert diabetes og diabetesvaskulopati er disponerende faktorer. En mulig patogenetisk forklaring er at høye glukosenivåer induserer non-enzymatisk glykolisering av kollagen i dermis (det midterste laget av huden) ([Murphy-Chutorian B, 2013](#)).

Diagnosen

Diagnosen bygger på det kliniske sykdomsbildet med hard hud, sykehistorie med typisk sykdomsdisposisjon (infeksjon, monoklonal gammopati eller diabetes) og utelukkelse av lignende sykdommer:

- Fravær av forandringer på armer og ben skiller sklerødem fra [systemisk sklerose](#).
- Ikke [Raynauds fenomen](#) eller sklerodaktyli: Ytterligere tegn som skiller det fra systemisk sklerose.
- Ikke [eosinofili](#): Skiller det fra [eosinofil fasciitt](#)
- Ikke [nyresvikt](#) og MR-kontrastmiddel: Skiller det fra nefrogen sklerose (etter MR-kontrastmiddel)

ved nyresvikt).

Blodprøver. Ingen spesielle utslag forventes. Fastende blodsukker, HbA1c, anti-streptolysin (AST) og elektroforese i blod og urin for å påvise eventuelle assosierte sykdommer. [Anti-nukleære antistoff \(ANA\)](#) og leukocytter med differensial-telling ([eosinofile](#)) undersøkes for å vurdere differensialdiagnoser ([systemisk sklerose](#), [eosinofil fasciitt](#)).

Biopsi er ikke nødvendig for å bekrefte diagnosen, men kan utelukke andre sklerodermi-lignende tilstander. Typiske funn er markert fortykkelse av kollagenbunter som er separert av prominente klare, mucinfylte rom. Subkutan fett viser invasjon av fortykkede kollagenfibre. Ingen patologi i epidermis, svette- eller talgkjertler forventes. Mucinavleiringer, som kan farges med Alcian blå eller toluidin, er ofte til stede ([Nashel j, 2012](#)).

Differensialdiagnoser

- [Systemisk sklerose](#)
 - [Raynauds fenomen](#)
 - Harde fingre
 - [ANA med subgrupper \(CENP, Scl-70\)](#)
- [Eosinofil fasciitt](#)
 - Armer og ben angripes
 - Angrepet hud ofte varm og rødlig (i aktiv fase)
 - Høye [eosinofile](#) hvite blodlegemer (i blodprøve og i vevsprøve)
- [Generalisert morfea](#)
 - Som morfea med plakk, men spredt (generalisert) over ulike hudområder.
- [Skleromyksødem](#) (papulær mucinose)
 - 2-4mm store papler, til dels med flat overflate. Inneholder mucin, ikke puss. Grupper og lineær utbredelse over dorsalside av hender, ansikt, albuer og ekstensor-sider er typisk. Utbredelse over større deler av kroppen kan gi et systemisk sklerose/sklerodermi-lignende bilde med reduserte bevegelsesutslag. ([Hummers LK 2014](#)). Vevsprøve viser fibroblast proliferasjon i huden.
- [Nefrogen systemisk fibrose](#)
 - Etter MR-undersøkelse med-kontrastmiddel når nyresvikt foreligger.

Behandling

Hvis disponerende sykdommer foreligger, skal disse behandles optimalt. Dersom betydelig stivhet, kan [fysioterapi](#) være nyttig for å motvirke ytterligere stivhet ([Mickel M, 2017](#)). Lysterapi med UVA1 ([Knobler R, 2017](#)), metotreksat eller [immunglobuliner \(IVIG\)](#) utprøves hos enkelte pasienter ([Eastham AB, 2014](#); [Miguel D, 2018](#)).

Medisinsk Prognose

Spontan bedring er vanlig, men tilstanden varer ofte i flere år. Infeksjonsrelatert type 1 har best prognose ([Kreuter A, 2018](#)). Det er uvanlig at indre organer påvirkes.

Litteratur

- [Raboudi A, 2023](#)
- [Pereira M, 2022](#)
- [Miguel D, 2018](#)
- [Knobler R, 2017](#)
- [Naman R, 2016](#)
- [Lemes LR, 2016](#)

215.

SMERTETILSTANDER, NON-INFLAMMATORISK REVMATISK SMERTE (REV 070)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Non-inflammatoriske smerter

Non-inflammatoriske, revmatiske smerter skilles fra de inflammatoriske sykdommene.

De har ulike årsaker som ofte ikke er helt klarlagt.

Degenerative sykdommer i ledd ([artrose](#)) og [rygg \(spondylose\)](#), [fibromyalgi](#), uspesifikke nakke-, bekken og rygglidelser utgjør de vanligste gruppene.

[Læringsmål REV 070](#). Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

ICD-10: [79.6](#) (smerte i ekstremitet); [R52.9](#) (uspesifisert smerte). [M79.0](#) (Fibromylagi)

Definisjon

Kroniske non-inflammatoriske, revmatiske smerter skiller seg fra inflammatoriske sykdommer. De har ulike årsaker som ofte ikke er helt klarlagt. Vanlige tilstander inkluderer degenerative sykdommer i ledd ([artrose](#)) og [rygg \(spondylose\)](#), [myalgi](#), [fibromyalgi](#), [tendinitt](#), uspesifikke [nakke-, bekken og ryggglidelser](#), samt [artralgi](#).

Smerte kan deles inn i tre hovedtyper: nociseptiv, nevropatisk og nociplastisk ([Anastasiou C, 2022](#)):

Definisjon og klassifisering av smerte

Smerte er en kompleks og subjektiv opplevelse som kan være akutt eller kronisk. Den internasjonale foreningen for smertestudier (IASP) definerer smerte som en “ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med, eller beskrevet i termer av, faktisk eller potensiell vevsskade” ([Pain Suppl, 1986](#)). Selv om denne definisjonen er mye brukt, er den ikke perfekt, og det har vært argumentert for en revisjon ([Aydede M, 2019](#)).



Kroniske smerter i knær er vanlig blant eldre. Røntgenbildet viser artrose. PxHere, CCO

Typer av smerte

Nociseptiv smerte

Nociseptiv smerte oppstår når nociceptorer, spesialiserte nervefibre som reagerer på skadelige stimuli, aktiveres. Denne typen smerte er vanligvis skarp, lokalisert og forverres ved bevegelse eller trykk. Eksempler på nociseptiv smerte inkluderer:

- [Inflammatorisk smerte](#): Oppstår på grunn av betennelse i vev, som ved [revmatoid artritt](#) eller [psoriasisartritt](#).
- [Mekanisk smerte](#): Skyldes skade på vev, for eksempel ved brudd eller forstuing.

Behandling av nociseptiv smerte inkluderer ofte ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler ([NSAIDs](#)), [paracetamol](#) og [opioider](#). Fysioterapi og andre ikke-medikamentelle tiltak kan også være nyttige.

Nevropatisk smerte

Nevropatisk smerte skyldes skade eller dysfunksjon i nervesystemet. Denne typen smerte kan være brennende, stikkende, elektrisk eller prikkende, og kan være ledsaget av nummenhet eller overfølsomhet. Eksempler på nevropatisk smerte inkluderer:

- **Diabetisk nevropati:** Nerveskade forårsaket av [diabetes](#).
- **Postherpetisk nevrergi:** Smerte som vedvarer etter et [herpes zoster](#)-utbrudd.
- [Polynevropati](#)

Behandling av nevropatisk smerte kan være utfordrende, og krever ofte en kombinasjon av ulike medikamenter, som antidepressiva, antiepileptika og opioider.

Nociplastisk smerte

Nociplastisk smerte er en nyere kategori av smerte som ikke skyldes direkte skade eller sykdom i vev eller nervesystem. Denne typen smerte antas å skyldes endringer i måten nervesystemet behandler smertesignaler på, og kan være generalisert, vedvarende og vanskelig å behandle. Eksempler på nociplastisk smerte inkluderer:

- [Fibromyalgi](#): En kronisk smertetilstand med ukjent årsak.
- [Irritabel tarmsyndrom \(IBS\)](#): En funksjonell [mage-tarmlidelse](#) med kroniske magesmerter.

Behandling av nociplastisk smerte er ofte kompleks og krever en tverrfaglig tilnærming, inkludert medikamentell behandling, fysioterapi, kognitiv atferdsterapi og andre ikke-medikamentelle tiltak.

Kombinert eller overlappende smerte

Det er ikke uvanlig at pasienter opplever en kombinasjon av ulike smertetyper, eller at smertemekanismene overlapper. For eksempel er fibromyalgi, en form for nociplastisk smerte, vanligere hos pasienter med revmatoid artritt enn i befolkningen ellers. Dette kan skyldes at langvarig smerte ved kronisk revmatisk sykdom kan føre til økt sensitivitet i sentralnervesystemet, noe som bidrar til utvikling av nociplastisk smerte ([Ranzolin A 2009](#); [Wolfe F, 2011](#); [Lee YC, 2011](#); [Arendt-Nielsen L, 2010](#)).

Årsaker til smerte ved revmatiske sykdommer.

Alle [autoimmune revmatiske sykdommer](#) kan forårsake akutt og kronisk smerte. Årsaker til smerte ved revmatiske sykdommer kan være ([Anastasiou C, 2022](#)):

- Aktiv [inflammasjon](#)/sykdomsaktivitet
- Akkumulert skade fra sykdom eller behandling
- Traumer
- Nevrologiske komplikasjoner
- [Nevropatiske smerter](#)
- Sentrale smertetilstander

Undersøkelser.

En grundig smertevurdering er viktig for å kunne tilby optimal behandling ([Helsedirektoratet](#)). Dette inkluderer:

Anamnese. Kartlegging av smertevarighet, intensitet, mønster, lokalisasjon, ledsagende symptomer, søvn, komorbiditet, psykososiale forhold og bruk av medikamenter og rusmidler.

Klinisk undersøkelse: Inkludert en orienterende nevrologisk vurdering.

Standardiserte kartleggingsverktøy: Kan brukes for å vurdere smerteintensitet og påvirkning på funksjon og livskvalitet.

Laboratorieprøver For å vurdere infeksjonsstatus, kalsiumnivå og alkalisk fosfatase (ALP).

Bildedagnostikk: Røntgen, CT, MR og ultralyd kan være nyttig for å avdekke strukturelle årsaker til smerte ([Helsedirektoratet](#)).

Forekomst

Muskel- og skjelettsymptomer er såpass vanlig at 75 – 80 % opplever i løpet av en måned smerter eller plager fra muskel- og skjelettsystemet ([Ihlebaek C, 2007](#)). De fleste er selvbegrensende og kortvarige. Likevel fant Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) en insidens for muskel- og skjelettplager med varighet over to uker siste måned på 7,9 % ([Hagen K, 2006](#)), og 51 % av befolkningen rapporterte muskel- og skjelettsymptomer med varighet i tre måneder eller mer siste år ([Holth HS, 2008](#)). Flere kvinner enn menn rapporterer muskel- og skjelettsmerter og man ser generelt en økning i forekomsten med økende alder. Forekomsten av denne typen lidelser holder seg stabil i befolkningen over tid ([Statistisk sentralbyrå](#)).

Diagnostikk

Utbredelsen av kronisk revmatisk smerte kan være generalisert eller lokalisert/regional. I klinisk praksis møter revmatologen mange andre smertetilstander som kan forveksles med revmatisk sykdom. En vanlig måte å kvantifisere smerte på er å la pasienten markere smerteintensiteten på en skala fra 0-10. Imidlertid kan målingene medføre for mye fokus på medikamenteffekt og overforbruk av opioide [analgetika](#) ([Ballantyne JC, 2015](#)). I tillegg vil målinger av smerteintensitet ikke gjenspeile hele aspektet av smerteopplevelse. En ikke måler lidelsen som smerte medfører ([Edwards RR, 2017](#)).

For å kunne diagnostisere og behandle pasienter med kroniske smertetilstander er det nødvendig å identifisere bakenforliggende årsak eller kunne sikre at slik tilstand ikke foreligger. Undersøkellesmetoden (se ovenfor) krever initialt en nøyaktig anamnese og generell klinisk undersøkelse. Supplerende blod- og urinprøver kan vise tegn til om tegn til systemisk inflammasjon eller organ-manifestasjoner foreligger. Om nødvendig suppleres med bildediagnostikk og spesialundersøkelser.

Nedenfor er en liste, delvis med lenker til aktuelle sykdommer og supplerende informasjon:

Generalisert non-inflammatorisk smerte

- [Artralgi](#)
- [Fibromyalgi](#)
- [Nevropati](#) (polynevropati)
- [Skjelettsmerter](#)

Lokalisert non-inflammatorisk smerte

- [Abdominale smerter](#) ([Irritabel tarm syndrom, IBS](#))
- [Adhesiv kapsulitt](#) ([Frozen shoulder](#))
- [Algodystrofi](#) ([refleksdystrofi](#))
- [Artralgi](#)
- [Brystsmerter](#) ([perikarditt](#), [pleuritt](#), [vaskulitt](#), [aneurismer](#))
- [Isjas](#)
- [Karpal tunnel syndrom](#) ([Canalsi Carpi](#))
- [Lumbago](#)
- [Lyske og lår-smerter](#)
- [Mononevritt](#)
- [Øye-smerter](#)

Behandling

Behandlingen består av tiltak som ofte kombineres: [smertestillende legemidler](#), [kirurgiske teknikker](#), [stimuleringsteknikker](#), [fysioterapi](#), og [psykologiske tilnærminger og mestringstrening](#).

Fysisk aktivitet kan forebygge kronifisering og konsekvenser av muskel- og skjelettsmerter ([Holth HS, 2008](#)).

Ikke-medikamentell behandling

Revmatologer bør alltid vurdere om pasienten kan ha nytte av ikke-medikamentell behandling, enten som et alternativ til eller i kombinasjon med medikamenter. Sentral sensitivisering, en økt følsomhet for smerte i sentralnervesystemet, kan forverre og kronifisere smerte. Ikke-medikamentelle tiltak som kognitiv atferdsterapi, mestringkurs og tilpasset fysisk aktivitet kan bidra til å redusere sentral sensitivisering og dermed smerte. En [tværfaglig tilnærming](#) med fysioterapeuter, ergoterapeuter og sykepleiere kan være nyttig for å optimalisere behandlingen ([Knittle K, 2010](#)).

Medikamentell behandling

- [Medikamenter mot smerter er beskrevet i et eget kapittel](#)

Retningslinjer

[EULAR: Geenen R, 2017](#) (management)

[ACR: Task force 2010](#) (management)

Litteratur

[Silva C, 2022](#)

[Hawker GJ, 2017](#)

[Crofford LJ, 2015](#)

[Fayaz A, 2015](#) (forekomst i Storbritannia)

[Ihlebak C, 2010](#)

216.

SNEDDON SYNDROM (REV 038, REV 103)

Øyvind Palm

Kjennetegn på Sneddons syndrom

Cerebral iskemi og slag eller retinal arterieokklusjon hos kvinner i 20-40-årene.

Livedo racemosa (marmorert hud med obstruksjon av kar) med typiske histologiske forandringer.

Antifosfolipid syndrom relaterte tilfeller eller familiære tilfeller med genmutasjoner.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 103](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om de tre hovedformer for hjerneslag – kardiale, småkarsykdom og storkarsykdom. Selvstendig beherske diagnostikk, og under supervisjon kunne iverksette trombolysebehandling av hjerneslag og TIA. Selvstendig kunne henvise videre til nevreradiologisk intervensjon når indisert.

- [Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#), [kutan vaskulitt](#), [hjerneslag](#) og [tromboembolier](#) er beskrevet i et egne kapitler.

ICD-10: [M30.8](#)

Definisjon

Sneddons syndrom er en non-inflammatorisk trombotisk vaskulopati som påvirker små- og mellom-store arterier. Sykdommen fører til kroniske hudmanifestasjoner og risiko for multiple [hjerneslag](#) i ung alder ([Wu S, 2014](#)). Den rammer oftest voksne kvinner i alderen 20-40 år. Ulike sykdomsårsaker har vært foreslått uten at en klar konsensus er oppnådd ([Starmann NLP, 2021](#)).

Tilstanden er ikke en [autoimmun revmatisk vaskulitt](#). Syndromet er tidligere inndelt i ulike former:

1. Assosiert med [antifosfolipidantistoff](#) eller [systemisk lupus \(SLE\)](#).
2. [Trombotisk](#) form ([Schellong SM, 1997](#)).
3. En idiopatisk generalisert type (ukjent årsak).

Blant disse dekkes type 1 av [antifosfolipidantistoff syndromet](#) (primært eller sekundært). Den generaliserte, idiopatiske typen er mer særegen, og det er påvist genetiske assosiasjoner ([Greisenegger AK, 2021](#)). Revmatologens oppgave ved Sneddons syndrom er å skille tilstanden fra inflammatorisk revmatisk sykdom og bidra til diagnostisering.

Historie

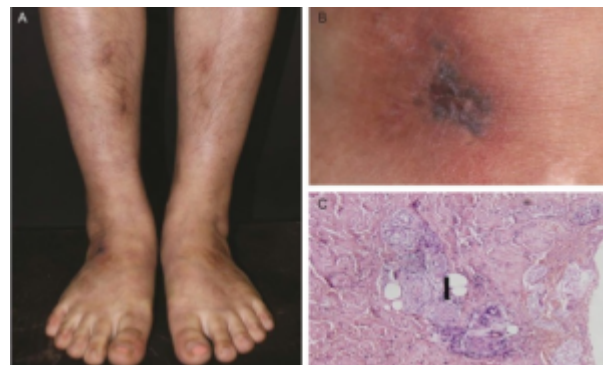
Sammenhengen mellom hudsymptomene [livedo racemosa](#) og de [cerebrovaskulære manifestasjonene](#) ble først beskrevet av Kimming in 1959 (Kimming J: Arteriopathie: livedo rasemosa. Dermatol Wochenschr. 1959, 139: 211). Sneddon rapporterte seks tilfeller i 1965 ([Sneddon IB, 1965](#)).

Forekomst

Den estimerte insidensen av Sneddon syndrom er fire per million årlig. Sykdommen er hyppigst hos kvinner i alderen 20-40 år. Blant hospitaliserte pasienter med hjerneslag er forekomsten beregnet til 0,25-0,50 % ([Wu S, 2014](#)).

Sykdomsårsak

Det finnes flere undergrupper av Sneddons syndrom som trolig har ulik patogenese. Genmutasjoner er påvist i noen familiære tilfeller. Disse mutasjonene kan forårsake et lignende sykdomsbilde (med slag og hudforandringer) som [DADA2](#), [juvenil PAN](#) blant barn, eller [CADASIL](#) (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) hos middelaldrende.



Sneddons syndrom hos en 32 år gammel kvinne med akutt synstap på høyre øye på grunn av sentral retinal tromboemboli. Samtidig påvist kroniske, delvis ulcererende vaskulopati i huden. Ingen antifosfolipid antistoff. [Song HB, Woo SJ, Jung CK, Lee YJ, Ahn J, Park KH, Kwon OK – Korean journal of ophthalmology : KJO \(2013\). CC BY-NC DEED.](#)

- Genmutasjon i adenosin deaminase 2 (*ADA2*) genet/cat eye syndrome chromosome region- candidate-1-genet (*CECR1*) ble påvist i en angrepet portugisisk familie i 2014. Deres symptomer var slag i tidlig voksen alder, ulcerasjoner på underekstremiteter og intermitterende [feber](#). Denne formen er senere påvist i flere familier og overlapper da med “[DADA2/juvenil PAN](#)”.
- Homozygot *NOTCH3*-mutasjon: Mutasjoner i *NOTCH3* er årsaken til [CADASIL](#) som er en cerebral småkarsykdom med progressive iskemiske manifestasjoner fra 40-50 års alderen ([Greisenegger AK, 2021](#)).
- [Antifosfolipid-antistoff](#) som medfører økt [tromboemboli](#)-risiko og til dels er relatert til [systemisk lupus \(SLE\)](#) forekommer hos 30-40%.
- Idiopatiske (uforklarte) former er blitt sjeldnere etter at genanalyser ble tilgjengelige.

Symptomer

- [Hudforandringer](#) (livedo retikularis/racemosa, ulcerasjoner) kan forutgå de nevrologiske symptomene med 10 år. De begynner ofte på armer og ben og forverres i kulde.
- [Nevrologiske manifestasjoner](#) omfatter hodepine (det vanligste symptomet allerede fra barne- og ungdomsalderen), migrene, hukommelses-svikt (amnesi) og andre kognitive besvær, talevansker (afasi), [TIA](#) og [hjerneslag](#).
- [Organskader](#) på grunn av iskemi kan pasientene også utvikle skader i [hjerte](#), nyrer og øyne.
 - Andre nevrologiske symptomer kan inkludere transient amnesi, afasi, pareser og migrene/hodepine, [TIA](#) og [hjerneslag](#). Hypertensjon kan debutere hos barn, men oftere i alderen 20-40 år, og rammer oftest kvinner.
 - Utbredt [livedo racemosa](#) er ofte første symptom allerede i barne-ungdomsalderen. Ikke all litteratur skiller mellom livedo retikularis og racemosa. Til forskjell fra livedo reticularis (reversible kar-spasme) er livedo racemosa forårsaket av okklusjoner i små og mellomstore kar.

Undersøkelserfunn

[Anamnese](#) omfatter spørsmål om familietilfeller med tidlig slag og hudforandringer, samt symptomer på assosiert [systemisk lupus \(SLE\)](#).

[Klinisk undersøkelse](#): Dokumenterer hudsymptomene. Uttalt livedo med ulcerasjoner kan forekomme, særlig på underekstremitetene. Det er også økt forekomst av hypertensjon og patologiske hjerteklaffer. Undersøkelsen bør inkludere vurdering av tegn på [tromboembolier](#) i aktuelle organer og tegn på [systemisk lupus](#).

[Hudbiopsi](#): På grensen mellom dermis og subcutis kan man påvise tegn til [inflammasjon](#) i endotel, subendotelial celleproliferasjon og fibrose i okkluderte arterier.

[Blodprøver](#) omfatter [antifosfolipid antistoff](#) (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin, anti-beta-2GP) som

påvises hos ca. 50 % av pasientene. Suppler med [ANA](#) og [ANCA](#) (differensialdiagnostisk [vaskulitt i små- og mellomstore kar](#)).

Bildedagnostikk utføres med MR-undersøkelse av hjernen ved tegn til cerebrale manifestasjoner som leukoencefalopati, infarkter og aneurismer. Tegn til dyp venetrombose kan vurderes med ultralyd. Ekkokardiografi kan påvise patologiske hjerteklaffer.

Gentest for [mutasjon](#) av adenosin deaminase 2 (ADA2)/CECR1 og NOTCH3 er aktuelt ([Genetikportal.no](#)). Klinisk genetisk oppfølging er nødvendig hvis det gjøres funn.

Nevrolog bør konsulteres for kartlegging av eventuelle [nevrogene symptomer og utfall](#)

Øyelege bør konsulteres ved [synsforstyrrelser](#) (sentral retinal arterie- eller vene okklusjon, retinal neovaskularisering, homonymt synsfeltutfall og internukleær oftalmoplegi).

Differensialdiagnoser

- [Antifosfolipid syndrom \(APLS\)](#)
- [Cerebral iskemi](#) av andre årsaker
- [CNS-vaskulitt \(PACNS\)](#)
- Cutis marmorata: Normal respons på kulde
- [Kryoglobulinemi](#)
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)

Behandling

[Antikoagulasjon](#) anbefales som initial behandling og forebyggende mot tromboembolier. I tilfeller med antifosfolipidantistoffer har direktevirkende antikoagulantia (DOAK) usikker effekt, slik at warfarin (Marevan) er mest aktuelt. Doseringen bør være relativt høy, slik at INR er >3. Effekten er da bedre enn acetylsalisylsyre (ASA) eller lavere dosert Marevan ([Francès C, 1999](#)). Nifedipin (kalsiumantagonist) kan ha effekt på hudmanifestasjoner, men forebygger ikke cerebrale manifestasjoner. Immunsuppressive legemidler som [kortikosteroider](#) og [DMARDs](#) brukes vanligvis ikke ([Akbal A, 2010](#)).

Prognose

Kronisk [cerebral iskemi](#) og sekvele etter tromboembolier kan bidra til tidlig demens. En mortalitet på 9,5% er rapportert etter 6,2 års observasjon i eldre studie ([Zelger B, 1993](#)).

Litteratur

- [Starmann NLP, 2021](#)
- [Wu S, 2014](#)
- [Cavestro 2009](#)

217.

STIFF PERSON SYNDROM, STIFF MAN SYNDROM, ANTI-GAD SYNDROM (REV 197)

Øyvind Palm

Kjennetegn på Stiff person syndrom

Økende stivhet og kramper særlig i ryggmuskler.

Bisarr gange.

Antistoff mot GAD65.

[Læringsmål REV 197](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

- [Hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multipel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess og svimmelhet](#) er omtalt i kapitlet om nevrologiske manifestasjoner.

ICD-10; G25.8

Definisjon

Stiff person syndrom, også kalt Stiff man syndrome eller Moersch-Woltman Syndrom, er en alvorlig, sjelden, neurologisk [autoimmun encefalitt](#). Den kjennetegnes ved progredierende stivhet og kramper, særlig i ryggmuskulaturen ([Newsome SD, 2022](#)). Noen av symptomene kan til å begynne med minne om revmatisk sykdom. Revmatologen bør derfor kjenne til tilstanden som ellers håndteres av nevrolog.

Historie

Stiff person syndrom ble beskrevet første gang i 1956 av Frederick Moersch og Henry Woltman basert på 13 tilfeller med progressiv varierende muskelspenninger i rygg, abdomen og lårmuskler ([Moersch FP, 1956](#)). I 1988 identifiserte Solimena antistoff mot [glutamat-dekarboksylase \(GAD\)](#) som er en sentralt faktor i patogenesen ([Solimna M, 1988](#)).

Forekomst

Stiff person syndrom er en sjelden sykdom med en prevalens på 1-2 per million innbyggere i Storbritannia ([Hadawi S, 2011](#)), tilsvarende 5-10 tilfeller i Norge. Kvinner angripes dobbelt så ofte som menn, og de fleste tilfeller forekommer hos personer mellom 29 og 59 (med en median alder på 42 år).

Patogenese

De fleste tilfellene av stiff person syndrom er autoimmunt betinget, der immunsystemet feilaktig angriper GAD, og fører til et tap av GABA-produserende nevrone. Dette resulterer i en ubalanse mellom hemmende og eksiterende signaler i hjernen og ryggmargen, som igjen fører til stivhet, kramper og andre symptomer. I sjeldne tilfeller kan SPS være paraneoplastisk, assosiert med underliggende kreft. En patogenetisk sammenheng med [diabetes I](#) er også vist ([Dakakas MC, 2009](#)).

Symptomer

Sykdommen utvikler seg gradvis, og symptomene varierer fra person til person ([Newsome SD, 2022](#)). Vanlige symptomer inkluderer:

- **Intermitterende smerte og spenninger** i nakke, paraspinalt og i abdominale muskler er typiske debut-symptomer. Redusert evne til å strekke fingrene kan være et tidlig symptom. Muskelrigiditet sprer seg etter hvert i proksimale muskelgrupper, ofte asymmetrisk. Smerter blir ofte kroniske og økende over tid.



Stiff person syndrom. 27 år gammel kvinne som i to måneder hadde kjent stivhet i begge armer, ubehag i brystet og talevansker. Siste døgnet har hatt pustevansker og problemer med å bevege høyre arm. Knyttet hånd uten mulighet for å strekke den ut. anti-GAD antistoff var sky-høyt med 3145 nmol/L (normalt ≤ 0.02 nmol/L). Hun ble klart bedre under behandling med baclofen 10 mg tabletter x 3 mot spastisitet, intravenøs immunglobulin (IVIg) over fem dager for å bedre immunrespons, clonazepam for angst anxiety and 5/325 og Oxycodone/acetaminophen mot smerter. Illustrasjon: [Goodson B, Martin K, Hunt T – Journal of medical case reports \(2010\)](#). CC BY 2.0

- **Kramper** utløses når en utsettes for uventet fysisk aktivitet og for høye lyder. Ryggmuskler spenner seg, er stive og har episoder med sterke kramper.
- **Muskelstivhet** medfører at kroppen blir stiv, først periodevis over dager-uker, senere mer vedvarende. Spissfot-stilling. Magemuskler blir også stramme.
- **Ataksi**. Gangproblemer med ”bisarr gange” og økende feilstilling i columna med hyperekstensjon.
- En variant av sykdommen angriper hovedsakelig bena ([Hadawi S, 2011](#)).
- **Diabetes type I**. Ca. 25% av pasientene har også diabetes type I.

Sykdomsårsaker

Autoimmun type: Ofte assosiert med en annen [autoimmun sykdom](#). [Antistoff mot GAD65](#) (glutamatdekarboksylase 65kD-isotype) er tilstede. Utgjør ca. 60% av tilfellene. GAD65 antistoff kan også påvises ved [autoimmun epilepsi](#), inklusiv [limbisk encefalitt](#) (som kan være relatert til kreft/paraneoplastisk, vennligst se nedenfor).

Para-neoplastisk type: Assosiert med ulike [kreftsykdommer](#) (neoplasmer). Forskjellige, uspesifikke antistoff er tilstede.

Idiopatisk type: Ukjent sykdomsårsak. Ingen typiske antistoff eller kreft er tilstede. Utgjør ca. 35% av tilfellene.

Medisinske Undersøkelser

Anamnesen kartlegger aktuell sykdomsutvikling og symptomer (se ovenfor).

Klinisk påvises hard og stram muskulatur, synlige simultane kontraksjoner av agonistisk og antagonistisk muskulatur, strekk i rygg og nakke (hyperlordose), ekstremitetene blir stive i strukket stilling (spissfot) og bevegelser er stive “som hos en tinnsoldat”.

Blodprøver. Rutinemessig kan en undersøke CRP, SR, hgb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever,- nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, elektrolytter, kreatin kinase (CK), blodsukker, [ANA](#), anti-GAD65, andre [autoimmun encefalitt-relaterte antistoff](#) og urin stiks. Blodsenkningsreaksjon (SR), CRP, Kreatin kinase (CK), ANA, ANCA er normale. GAD65 antistoff: Materiale: serum Volum: 0,5 ml. I Norge gjøres analyser (serum og spinalvæske) på Oslo Universitetssykehus, Seksjon for medisinsk immunologi, Ullevål sykehus og Haukeland Sykehus.

Elektromyografi (EMG). Simultan agonist + antagonist aktivering som responderer på diazepam, ellers normalt resultat.

Bildedagnostikk. MR-undersøkelse av cerebrum og rygg: Ingen spesielle funn.

Spinalvæske. Antistoff mot GAD65 kan påvises, ellers normal.

Diagnose

Åpenbar stivhet og rigiditet i rygg, nakke og magemuskler. Langsom progresjon over tid medfører permanent redusert bevegelse. Påfallende kroppsholdning med strekk i ryggen (hyperlordose). Kramper utløses av uventet bevegelse, kontakt, lyd eller emosjonell ubalanse. Normal sensibilitet. EMG med aktivert muskelaktivitet og respons på diazepam. Normalt intellekt. Antistoff mot GAD65 (glutamatdekarboksylase 65kD-isotype) hos 60%.

Differensialdiagnoser

- [Autoimmun encefalitt](#) (andre typer)
- [Dystrofia myotonica](#)
- [Fibromyalgi](#)
 - Kroniske, mer generaliserte smerter i muskler og ledd
 - Vanligst blant kvinner
 - Ingen åpenbare kramper eller feilstillinger
- Forgiftning med stryknin (gift som tidligere ble brukt mot rovdyr)
- [Konversjons nevrose](#)
- Medikamentbivirkning (nevroleptika) med dystoni
- Nevro-myotoni (Isaacs syndrom)
- [Parkinsons sykdom](#)
- [Polymyalgia revmatika](#)
 - Forårsaker ikke kramper eller stram muskulatur
 - Ikke særlig smerter ved trykk mot muskler
 - Høy blodsenkingsreaksjon (SR) og CRP
- Psykosomatisk (funksjonelt)
- Segawa syndrom (Dopamin responsiv dystoni)
- Tetanus infeksjon (Stivkrampe)
 - Muskel-kramper
 - Kjeve-sperre
- Torbergsens syndrom (Rippling muscle disease)

Behandling

Behandlingen av SPS fokuserer på å dempe immunsystemets angrep på GAD og lindre symptomene. Behandlingsalternativene inkluderer:

- Mot spasmer benyttes baclofen, tizanidin, benzodiazepiner (diazepam) og gabapentin.
- Immundempende medikamenter: En vurderer å supplere med immunmodulerende medikasjon, men med varierende forventet effekt : [IVIG \(immunglobulin\)](#), [prednisolon](#), [SoluMedrol](#) eller rituksimab ([Muranova A, 2021](#)). I noen tilfeller benyttes plasmaferese ([Dalakas MC, 2023](#)).
- Fysioterapi: For å forbedre bevegelighet og styrke.

Prognose

Prognosen for stiff person syndrom varierer avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad, behandlingsrespons og tilstedeværelse av underliggende kreft. Tidlig diagnose og behandling kan forbedre prognosen, mens cerebellær ataksi og høye titre av anti-GAD er generelt assosiert med alvorlig forløp ([Buddhram H, 2021](#)).

Litteratur

- [Muranova A, 2023](#)
- [Dalakas MC, 2023 \(behandling\)](#)
- [Newsome SD, 2022](#)
- [Hadawi S, 2011](#)
- [Prud'Homme GJ, 2015](#)
- [Goodson B, 2010](#)
- [Holmøy /, 2007 \(Tidsskr Nor Legefor\)](#)

218.

SWEETS SYNDROM, AKUTT FEBRIL NEUTROFIL DERMATOSE (REV 038, REV 080, REV 201)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på Sweets syndrom

Ømme fiolette papler, plakk eller pustler på hender, armer, ansikt og/eller nakke.

Feber, øye-manifestasjoner, munnsår, ledd- og muskelsmerter.

Debut etter øvre luftveisinfeksjon.

Kan være assosiert til malignitet.

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 080](#), Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av hudmanifestasjoner ved revmatiske sykdommer, herunder legemiddelreaksjoner, maligne sykdommer, psoriasis og erytema nodosum.

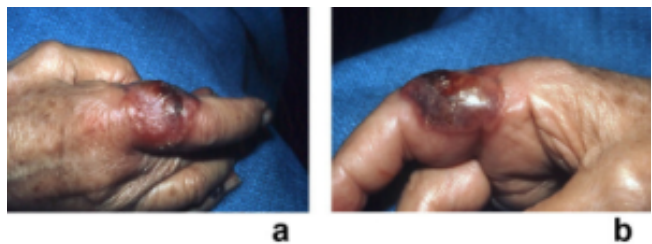
[Læringsmål REV 201](#). Ha kunnskap om revmatiske symptomer ved maligne sykdommer.

- Differensialdiagnoser ved [vaskulitt](#), [vaskulitt i hud](#), [hudmanifestasjoner](#) og revmatiske manifestasjoner ved [maligne sykdommer](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: L98.2

Definisjon

Sweets syndrom er en non-vaskulittisk neutrofil dermatose som kjennetegnes av plutselig [feber](#) og inflammasjon i [hud](#) (epidermis, dermis eller hypodermis), [øyne](#), [muskler](#), [ledd](#) og indre organer. Tilstanden er beslektet med andre neutrofile dermatoser som [pyoderma gangrenosum](#), neutrofil hidradenitt, og [Behçets sykdom](#). Sweets syndrom utløses av [malignitet](#) og medikamenter, men idiopatiske tilfeller (uten kjent årsak) er også vanlige ([GIL-Lianes J, 2023](#); [Vashisht P, 2022](#)).



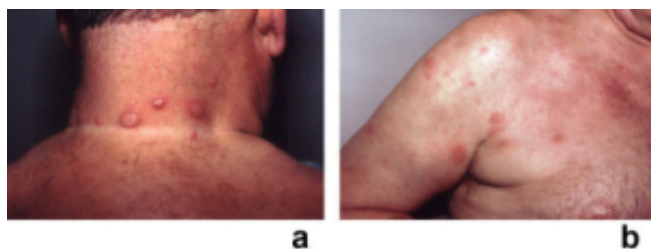
Sweet syndrom med typisk lokalisasjon på dorsalsiden av fingre hos en kvinne med kronisk lymfatisk leukemi og non-melanom hudkreft i form av CSSC (cutaneous squamous cell carcinom). Illustrasjon: [Cohen PR – Orphanet journal of rare diseases \(2007\)](#). CC BY 2.0

Historie

Sweets syndrom ble først beskrevet som akutt febril neutrofil dermatose i 1964 av Robert Douglas Sweet ([Sweet RD, 1964](#)).

Forekomst

Sweets syndrom er en sjelden tilstand, men vanligst blant middelaldrende kvinner. Det er også beskrevet hos menn og barn i alle aldre, men oppstår oftest i aldersgruppen 30-60 år. Forholdet mellom kvinner og menn er omtrent 4:1 ([Vashisht P, 2022](#)).



Sweet syndrom over 7 år hos en 65 år gammel mann med samtidig [antifosfolipid syndrom](#). Illustrasjon: [Cohen PR – Orphanet journal of rare diseases \(2007\)](#). CC BY 2.0

Sykdomsårsak

De eksakte sykdomsårsakene og mekanismene er ikke fullstendig klarlagt, men studier tyder på en sammenheng med ([GIL-Lianes J, 2023](#)):

- Bakenforliggende eller utløsende [kreftsykdom](#) (34 %)

- Reaksjon på infeksjon eller medikamenter/toksiner (29 %)
- [Autoimmune sykdommer](#) (6 %)
- Idiopatisk (uten kjent årsak) (30 %)

Disponerende faktorer omfatter: [infeksjon](#) i luftveier, [vaksinasjon](#), [IBD \(ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom\)](#), [revmatoid artritt](#), [blodsykdommer](#), inklusiv [leukemi](#) og da særlig akutt myelogen leukemi, [kreftsykdom](#) oftest i tarm, urogenitaltrakt (urinveier) eller bryst/mamma. Kan også være relatert til [svangerskap](#).

Symptomer

- Brå debut med [feber](#).
- En eller flere erythematøse og ømme plakk eller [noduli](#) intradermalt eller subkutant med asymmetrisk utbredelse.
- Symptomer på [uveitt](#), [stomatitt](#), artritt, men oftest [artralgi](#).

Undersøkelser

[Sykehistorien](#) kartlegger disponerende tilstander og aktuelle symptomer (se ovenfor). [Vekttap](#) og allmennsymptomer etterspørres.

Klinisk

-[Hud-manifestasjonene](#) bestå av blemmer (pustler, Bulla), ulcerasjoner og kan avbleke i senter. Kan iblant ligne [pyoderma gangrenosum](#). Lokalisasjonen er oftest på dorsal-siden av hender, men ansikt, hals, bryst, rygg og underekstremiteter kan også angripes. Symptomene kan øke i størrelse og varer i flere uker. [Orale](#) eller genitale bulløse lesjoner ses ofte ved malign [blodsykdom](#). Subkutane manifestasjoner kan medføre noduli som ved [erythema nodosum](#). I likhet med [Behcets syndrom](#) kan patergi test være positiv.



Sweets syndrom hos en 50 år gammel kvinne. Histologi med neutrofile infiltrater og ødem i dermis. Sykdommen ble utløst av Trimetoprim-Sulfa/Bactrim og hud-lesjonene er på sol/lys-eksponerte områder. Illustrasjon: [Cohen PR – Orphanet journal of rare diseases \(2007\). CC BY 2.0](#)

-[Feber](#) til stede hos 80-90%, særlig der medikamenter er utløsende.

-[Revmatisk](#). [Artralgi eller artritt](#) (20-60%) [myalgi](#),

-[Øye](#). Okulær inflammasjon, oftest konjunktivitt er vanlig, sjeldnere episkleritt, skleritt, keratitt og uveitt ([Gottlieb CC, 2008](#)).

-[Andre](#). [Utmattelse](#) og [hodepine](#) er andre allmennsymptomer.

[Laboratorieprøver](#). Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombo-

cytter, elektrolytter, lever-, nyre-, og thyroidea-funksjonsprøver, CK, proteinelektroforese og urin-stiks. Blodsenkingsreaksjon (SR) og CRP er forhøyet (systemisk inflammasjon). Økt antall hvite blodlegemer (neutrofil leukocytose). Svangerskapstest ved mulig [graviditet](#).

Immunologiske prøver. Inge spesielle tester forventes å slå ut. [Anti-CCP](#), [ANCA](#), ANA, anti-DNA og [antifosfolipid antistoff](#) kan tas av differensialdiagnostiske grunner.

Bilediagnostikk. Med tanke på bakenforliggende [malignitet](#) vurderes indikasjon for CT thoraks, abdomen og bekken og mammografi, ev. [PET/CT](#).

Koloskopi ved behov for å utelukke koloncancer.

Biopsi. Hudbiopsi: viser i dybden mange neutrofile granulocytter (neutrofil dermatose) og destruerte celler ([leukocytoklastisk](#)), samt ødematøse endotel celler i blodårevegger (vaskulitt).

Diagnostiske kriterier

Diagnostiske kriterier for klassisk Sweets syndrom ([von den Driesch P J Am Acad Dermatol. 1994](#))

Major kriterier

1. Brå start med smertefulle erythematøse plakk eller noduli
2. Histopatologisk holdepunkter for tette neutrofile infiltrater uten bevis for leukocytoklastisk vaskulitt

Minor kriterier

1. Feber >38°C
2. Assosiasjon med inflammatorisk sykdom eller svangerskap eller forutgående øvre luftveisinfeksjon, gastrointestinal infeksjon eller vaksinasjon
3. Utmerket respons på behandling med systemiske glukokortikoider eller kaliumjodid
4. Unormale laboratorieprøver ved debut med tre av følgende fire:
 1. SR >20mm/t
 2. Positiv CRP
 3. >8,000 leukocytter per mikroliter
 4. >70% neutrofile

Differensialdiagnoser

- Allergisk kontaktdermatitt

- [Behcets sykdom](#)
- Cellulitt
- [Dermatomyositt](#)
- [DRESS syndrom](#) og andre hudreaksjoner på medikamenter
- [Infeksjon](#) / sepsis / erysipelas
- [Endokarditt](#) (infeksjon)
- Erythema multiforme
- [Erythema nodosum](#)
- [Herpes simpleks](#)
- [Herpes zoster](#)
- [Leukocytoklastisk vaskulitt](#)
- [Leukemia](#) cutis
- [Lymfom](#)
- Mycobacterium marinum (akvarium, fiskeoppdrett) (eksem, artritt, feber)
- [PAN \(Polyarteritis nodosum\)](#)
- [Pannikulitt](#)
- [Pyoderma gangrenosum](#)
- Roseacea
- [Serumsyke/hypersensitivitetssyndrom](#)
- [Soppinfeksjon, Systemisk mykose](#)
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [Tuberkulose \(Tbc\)](#)
- [VEXAS syndrom](#)

Behandling

[Steroider](#) (prednisolon) er ofte førstevalget, med behandling over 2-4 uker og en initial dosse på 40-60 mg hos voksne. Lokale kortikosteroidinjeksjoner kan også vurderes. Hvis ikke tilstrekkelig effekt og residiverende lesjoner, kan kaliumjodid eller kolkisin bukes. Andre alternativer inkluderer ciclosporin, metotrekstat, IVIG, rituksimab, eller vedolizumab (Entyvio) ([Vashisht P, 2021](#)). [NSAIDs](#) kan lindre symptomer.

Sykdomsforløp

Hudmanifestasjonene går spontant tilbake etter 4-8 uker, men kan residivere. Selvbegrensende asymmetrisk artritt forekommer hos 25%, ofte sammen med hudsymptomer. 15-34% utvikler malign sykdom.

Litteratur

[GIL-Lianes J, 2023](#)

[Vashisht P, 2022](#)

[Trypilka S, 2021](#)

[Heath MS, 2019](#)

[Li B, 2015](#)

219.

TENDINOPATI, TENDINITT, TENDINOSE, SENEKETENNELSE (REV 063)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopati, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjias](#) [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10:

[M65.9](#) Uspesifisert synovitt og tenosynovitt, [M75.1](#) Rotator cuff syndrom, [M75.2](#) Bicepsse tendinopati, [M75.3](#) Skuldertendinose med kalknedslag, [M75.4](#) "Impingement syndrom" (supraspinatus), [M65.4](#) DeQuervain tendinopati, [M65.3](#) Triggerfinger, [M76.0](#) Gluteal tendiopati, [M76.5](#) Patellar tendinopati, [M76.6](#) Akillestendinitt.

Definisjon

Tendinopati omfatter en rekke tilstander relatert til sener, men uklar patogenese gjør at begrepene ikke alltid skilles klart fra hverandre.

Entesitt(entesopati): Inflammasjon i senefeste, ofte forbundet med [spondyloartritt](#).

Kalk-tendinitt: Tendinopati (se nedenfor) med utfelling av kalsium (kalk) som kan ses på røntgen. Forekommer oftest i skulderen.

Periostitt (benhinnebetennelse): Inflammasjon i muskel- og senefester, oftest langs tibia på forsiden av leggen. Vanligst i nedre to tredjedeler av leggen og blant løpere.

Peritendinitt: Identisk med tendinopati (se nedenfor).

Tendinitt: Sykdom på senen, slik at tegn til inflammasjon og [inflammatoriske celler](#) kan påvises ved histologisk undersøkelse.

Tendinopati: Et overordnet begrep for sykdom i sener, inkludert degenerasjon, manglende tilheling og uklare sykdomsårsaker. Kliniske symptomer omfatter lokalisert smerte og fortykket sene. Diagnosen baseres vanligvis på sykehistorie og kliniske funn.

Tendinose: Histopatologisk begrep som beskriver fravær eller minimal forekomst av inflammatoriske celler og er synonymt med angiofibroblastisk dysplasi. Ofte foreligger degenerativ sykdom.

Tendovaginitt (seneskjedefbetennelse): Inflammasjon i seneskjeder. Tendovaginitt kan oppstå i nesten alle seneskjeder i kroppen, men er mest vanlig i håndledd, fingre, albuer, ankler og føtter.

Tenosynovitt: Inflammasjon i seneskjeden. Sees ofte i fingres fleksorsener og ekstensorer over håndledd ved [revmatoid artritt](#) og [juvenil artritt](#).

Stenoserende tenosynovitt: Fortykkelse i senen eller innsnevring i seneskjeden som medfører redusert bevegelighet for senen og «[trigger finger](#)».

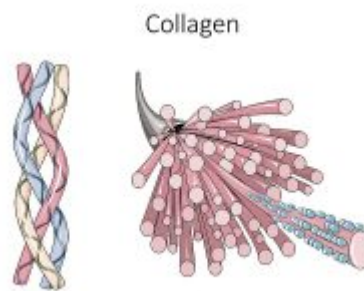
Forekomst

Skader på sener og seneskjeder har blitt en vanligere problemstilling i befolkningen de siste 20 årene. Årsakene har også endret seg. Mens tendinopati tidligere var mest knyttet til fysisk tungt arbeid, enten i yrke eller hjemme, ser vi nå at tilstanden oftere rammer personer som driver med sport og trening, eller som utfører ensidig arbeid ved datamaskinen ([Hopkins C, 2016](#)). I tillegg er tendinopati en vanlig komplikasjon ved mange revmatiske sykdommer. For eksempel sees tendovaginitt ofte ved [revmatoid artritt](#) og ved [psoriasis-artritt](#).

Blant de mest utsatte områdene for tendinopati er skulderen, med en prevalens på 10%. Deretter følger medial og lateral epikondylitt i albuen, samt tendinopati i patellar-, gluteal- og akillessenene.

Anatomi

Biologiske tauverk. Senene kan beskrives som “biologisk tauverk” mellom muskler og skjelettet. Dette gjør det mulig å bevege for eksempel fingre og tær ved hjelp av muskler i henholdsvis underarmer og legger. De lengste senene i kroppen er hamstringssenene (40-50 cm lange) som forbinder biceps femoris, semitendinosus og semimembranosus bak lårene med fester mellom tibia og bekkenskjelettet. Hamstringssener er viktige for ekstensjon i hofter og fleksjon i knær.



Kollagen. [Wikimedia commons.. CC BY-SA 3.0](#)

Senene må tåle store belastninger og er derfor oppbygd av flere tettpakket lag med [kollagenfibre](#) (kollagen type 1) som må tåle stor påkjenning. Disse fibrene produseres av spesielle celler i form av tenocytter og tenoblaster.

Seneskjedene er et hylster av bindevev som omgir senene. De beskytter dermed mot friksjon.

Patogenese: Komplekse årsaker

Den nøyaktige årsaken til tendinopati er ikke fullt ut forstått. Man antar at små skader i senene kan starte en lokal [inflammatorisk prosess](#) hos personer med en viss disposisjon. [Cytokinproduksjon](#), neovaskularisering og neoinnervasjon er alle faktorer som bidrar til denne prosessen ([Riley G, 2008](#)). Ved kalk-tendinit i skulderens rotator-cuff kan depoter av apatitt-krystaller påvises. Likevel er den bakenforliggende årsaken også til skulder-tendinit ofte ukjent ([Darrieutort-Laffite C, 2017](#)).

Risikofaktorer for seneskader og senebetennelse

Flere faktorer kan øke risikoen for å utvikle seneskader og senebetennelse, også kjent som tendinopati. De viktigste risikofaktorene inkluderer:

Demografiske faktorer:

- **Alder:** Risikoen for seneskader øker med alderen, da senene gradvis mister sin styrke og elastisitet.
- **Genetikk:** Visse genetiske predisposisjoner kan gjøre deg mer mottakelig for senebetennelse.
- **Kjønn:** Menn rammes oftere av tendinopati enn kvinner, men årsaken til dette er ukjent.
- **Kroppbygning:** Høye personer, og personer med høy vrist eller fotbue, kan ha en økt risiko for seneskader i visse områder.

Livsstilsfaktorer:

- **Fysisk aktivitet:** Overbelastning eller repeterende ensformige bevegelser under trening eller arbeid kan føre til mikroskopiske skader i senene, som over tid kan utvikle seg til tendinopati.

- [Metabolske sykdommer](#): Sykdommer som diabetes, hyperkolesterolemi og hypertyreose kan forstyrre stoffskiftet i senene og gjøre dem mer mottakelige for skader.
- [Medikamenter](#): Langvarig bruk av visse typer antibiotika (fluoroquinoloner/ciprofloxacín) og kortikosteroider har blitt assosiert med en økt risiko for seneskader.
- [Skotøy](#): Dårlig tilpassede sko eller sko med høye hæler kan legge unødvendig belastning på senene i foten og anklene.
- [Treningsteknikker og underlag](#): Feil treningsteknikker eller trening på harde underlag kan øke risikoen for overbelastningsskader i senene.

Sykdommer:

- [Systemisk sklerose](#): Denne autoimmune sykdommen kan forårsake betennelse og stivhet i senene, noe som kan føre til tendinopati med krepitasjoner (“tendon friction rub” / gnisselyd).
- [Revmatoid artritt](#): Seneskjedefbetennelser med synovitt er vanlig ved aktiv sykdom.
- [Spondyloartritter](#) kan medføre entesitt som er inflammasjon der sener fester seg i skjelettet, for eksempel plantart og over hælbenet.

Det er viktig å merke seg at flere av disse risikofaktorene kan samvirke for å øke risikoen for seneskader. For eksempel kan en person med genetisk predisposisjon for tendinopati og som driver med en sport som krever repeterende bevegelser, ha en betydelig økt risiko for å utvikle senebetennelse.

Symptomer

Symptomene på tendinitt, tendinose eller annen senskade kan variere mye fra person til person, avhengig av alvorlighetsgraden av betennelsen, årsaken til betennelsen, den generelle helsen og aktivitetsnivået.

- Smerte over sener og seneskjeder som øker tydelig ved bevegelse eller trykk/palpasjon.
- Rødhet og økt varme kan forekomme
- Ved seneruptur kan en iblant merke en fordypning der senen er røket (for eksempel over akillesenen) og muskelen ovenfor er kontrahert (for eksempel biceps).
- Krepitasjon («kram snø») kan kjennes noen ganger.
- Ved [infeksjon](#) i senen (sjelden), som er en sjelden komplikasjon, kan man også ha andre symptomer på infeksjon, som [feber](#), nattesvette, og generell [slapphet](#).

Undersøkelser

[Anamnese og klinisk undersøkelse](#). Diagnosen stilles vanligvis på bakgrunn av anamnese og enkel klinisk undersøkelse. Typisk sykehistorie omfatter mulige nye arbeidsrutiner, treningsøkter, skader, medikamenter inklusiv antibiotika og hvorledes symptomene påvirker den daglige aktiviteten.

[Klinisk](#) gjøres en revmatologisk vurdering av ledd, muskler og rygg med tanke på bevegelighet, styrke og sykdomstegn spesielt [spondyloartritt](#) og [artritt](#)-sykdommer. Palpatorisk ømhet. Rødhet og økt varme over

senen observeres ved spesielt aktiv inflammasjon eller (svært sjelden) ved [infeksjon](#). Krepitasjon (kram snø) kan iblant kjennes. I noen tilfeller er kliniske tester som kan provosere frem smerte og bildediagnostikk nyttig.

[Laboratorieprøver](#) kan vise inflammasjonstegn ved [entesitt](#) eller tendinitt relatert til inflammatorisk revmatisk sykdom. Ved andre former for tendinopati forventes normale blodprøver. Utredningsprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, glukose, CK, anti-CCP og [HLA-B27](#).

Bilediagnostikk

-[Konvensjonell røntgen](#) kan vise nedslag av [kalk](#) ved kronisk tendinopati. Røntgen er ellers bare nyttig for å utelukke fraktur ved skade eller stressfraktur/mikrofraktur, særlig blant maraton-løpere, eller leddskade ved kronisk [artritt](#) eller [artrose](#).

-[Ultral lyd- og MR-undersøkelser](#) ved tendinopati har en [spesifisitet](#) som varierer mellom 60% til vel 80%, hvorav treffsikkerheten ved ultralyd er avhengig av undersøkerens erfaring. Ved ultralyd ses hypoeckogenitet og tegn til økt vaskularisering ved Doppler-teknikk. Begge metodene kan vise fortykkede sener og skadetegn på senefibere. Imidlertid er forandringene ikke helt spesifikke og kan iblant ses hos asymptotiske ([Docking SI, 2015](#)).

Differensialdiagnoser

Compartment syndrom, [bursitt](#), [karpal tunnel syndrom](#), traume, [urinsyregikt](#) eller [kondrokalsinose](#), håndinfeksjon, [reaktiv artritt](#), rotator-cuff skade,

Behandling

[Forebygging](#) av tendinopati innebærer å unngå overbelastning, bruke riktig teknikk under trening og aktivitet og ta hensyn til risikofaktorer. Dette kan gjøres i form av variert arbeid og regelmessig trening for oppbygging av muskulatur for styrke og stabilisering er viktig.

[Behandling](#). Ved symptomer unngås alle aktiviteter som utløser smerte. Behandling avhenger av alvorlighetsgraden av tilstanden og kan inkludere:

- [Tilpassede tøyninger](#) (eksentrisk trening) kombinert med forsiktig opptrening er aktuelt.
- [Forsiktig opptrening](#). [Fysioterapeuter](#) kan veilede deg i gradvis og tilpasset opptrening av de berørte musklene og senene.
- [Ortoser](#). I tillegg kan støtteskinner være nyttige i deler av forløpet. Disse tilpasses ofte av [ergoterapeuter](#).
- [Medikamenter](#) som [NSAIDs](#) og [kortikosteroid-injeksjoner](#) kan gi lindring, men også risiko for bivirkninger ([Coombes BK, 2010](#)).
- [Andre behandlingsformer](#). Effektiviteten av lokal påføring av [NSAIDs](#) eller nitroglyserinkrem, ultralydbehandling og injeksjon av trombocyttrikt plasma (PRT) er usikker og krever mer forskning ([De](#)

[Michelis Mendonça L, 2020](#)) ([Moraes VY, 2014](#)).

Prognose

Reparasjon av senevev tar tid, da det har et lavt oksygenforbruk. De fleste tendinopatier går over i løpet av 3-6 måneder, men i noen tilfeller kan det ta lengre tid. Det er viktig å følge opp behandlingsforslag og fysioterapeutens veiledning for å sikre optimal helbredelse og forebygge tilbakefall.

Tendinopati i overekstremiteter

Tendinopati i overekstremiteter utgjør to av tre tilfeller og er således vanligere enn i underekstremiteter.

Skulder

Rotator cuff tendinopati

Rotator cuff tendinopati er en av de vanligste årsakene til muskel-skjelett smerter. Rotator cuffen/skulderkapselen stabiliserer humerus-hodet i skulderleddet og består av fire muskler: supraspinatus, infraspinatus, teres minor og subscapularis. Årsaker til skade på rotator cuffen er ikke godt forstått, men kan være kronisk degenerasjon kombinert med overbelastning.

Swimmers shoulder skyldes tendinose i supraspinatus og/eller bicepssener på grunn av overtrening ved svømming.

Adhesiv kapsulitt (frozen shoulder) er beskrevet i eget kapittel.

Symptomer på rotator cuff tendinopati omfatter konstant smerte som forverres ved enkelte bevegelser. Smerte på den berørte siden kan forstyrre søvn. Redusert funksjon i armen med svakhet og stivhet. Supraspinatur-tendinopati er vanligst, mens infraspinatus, subscapularis og bicepssener angripes sjeldnere.

Kliniske tester er dessverre ikke spesifikke (f.eks. palpasjon, Empty can test, Hawkins test, Jobe test).([Lewis, J., 2015](#)).

Behandlingen består i øvelser for å redusere subacromial impingement/innklemming og stabilisere skulderen. Tøyningsøvelser, gjerne hjemme-basert ([Littlewood C, 2015](#)). Øvelsene kan instrueres av [fysioterapeut](#). Subakromiale [kortikosteroid-injeksjoner](#) kan gi lindring initialt ([Cook T, 2018](#)).

Biceps tendinopati.

Smerter lokalisert frontalt i skulderen skyldes oftest tendinopati i det lange hodet fra bicepsmuskelen. Ofte

er rotator cuffen involvert (se ovenfor). Kronisk biceps tendinopati utgjør ca. 5% av skuldersmertene ([Wilk KE, 2016](#)). Utløsende årsaker er ofte strekk og friksjon ved gjentatt glenohumoral rotasjon.

Symptomer er progredierende smerte når en løfter armen over horisontalt nivå.

Undersøkelse. Direkte palpasjon mot senens forløp utløser smerte. En bør palpere tilsvarende på ikke-affisert side for å utelukke en [generalisert smertetilstand](#) som [fibromyalgi](#). Ulike kliniske tester har ikke vist seg å være særlig spesifikke ([Nho SJ, 2010](#)).

Behandlingen av kronisk biceps-tendinopati er som ved relatert rotator cuff tendinopati (se ovenfor). Der som en velger [kortikosteroid injeksjon](#) subakromialt, og denne ikke har tilstrekkelig effekt, kan injeksjon direkte mot sulcus for bicepsenen være nyttig og samtidig bekrefte diagnosen. Diagnostisk injeksjon av lokalanestetikum kan også vurderes.

Albue

Epikondylitt. Det dreier seg om tendinopati i underarmens ekstensorer og fleksorer (ikke inflammasjon i selve epikondylene, slik navnet kunne tyde på). Diagnosen stilles vanligvis ved anamnese og klinisk undersøkelse.

Kliniske tester: Palpasjon, håndledd- og finger ekstensjon og fleksjon mot motstand, håndgrep ([Taylor SA, 2012](#)).

-**Lateral epikondylitt (tennisalbue)** er vanligst og affiserer extensor carpi radialis brevis. Årsakene er oftere yrkesrelatert overbelastning enn tennis og annen trening.

Symptomer på lateral epikondylitt er smerte ved ekstensjon i håndledd og redusert grepsstyrke i hånden. Ved undersøkelse foreligger palpatorisk smerte ca. 1 cm distalt for den laterale humerus-epikondylen ved albuen.

-**Medial epikondylitt (golfalbue)** skyldes oftest overbelastning ved håndverk (hobbysnekker) eller sport (golf, baseball og annen kasting) og medfører smerter medialt i albuen svarende til festet for musculus flexor carpi radialis. Ofte er også musculus pronator teres involvert. Årsakene er som for lateral epikondylitt (se ovenfor). Klinisk kan en registrere økt smerte ved fleksjon i håndleddet. Enkelte opplever også nummenhet i affisert hånd ved samtidig nervekompresjon.

Behandling av epikondylitt omfatter å unngå aktiviteter som utløser smerte. [Fysioterapeut](#) kan gi veiledning i øvelser for tilpasset tøyning og styrke-øvelser. Systemisk behandling med [NSAIDs](#) og [kortikosteroider](#) er sjelden nyttig. Lokalinjeksjoner med [kortikosteroid](#) kan ha effekt på kort sikt, mens øvelser er best på sikt ([Barr S, 2009](#)).

Hånd

- [-De Quervain tendinopati](#) er en tendovaginitt som medfører smerter radially og proksimalt for håndledet. [De Quervains tendinopati er beskrevet i eget kapittel.](#)
- -Fortykkelser i håndflaten kan skyldes:
 - [-Dupuytrens kontraktur](#)
 - [-Diabetisk hånd](#)
 - [-Fibroblastisk revmatisme](#) (sjelden).
- [-Tendovaginitt](#). Ved aktiv inflammatorisk sykdom, særlig [revmatoid artritt](#) ses væske i fleksor-seskjeder.
- [-Trigger finger \(stenoserende tendovaginitt\)](#) kan ha flere årsaker.
- [-Ekstensor-tendinopati](#): Smerter over strekke-siden av fingre og hånd, til dels opp i underarm. Vanlig årsak er overbelastning ved ensidig arbeid.

Tendinopati i underekstremiteter

Trochanter-tendinopati. Dette er et smertesyndrom som rammer området over trochanter major. Smerten kan skyldes [bursitt](#) rundet trochanter major ([Reid D. 2016](#)), degenerative forandringer i senene til gluteus medius eller gluteus minimus musklene, eller en kombinasjon av begge.

Tilstanden er vanlig og angriper kvinner oftere enn menn (4 ganger hyppigere) ([Barratt PA, 2017](#)). De fleste som rammes er mellom 40 og 60 år gamle. Risikofaktorer inkluderer overvekt, rygg smerter og artrose i knær eller hofter ([Grimaldi A, 2015](#)).

Symptomer på trochanter-tendinopati er gradvis økende eller intermitterende smerter lateralt for hoften. Smerten forverres ved aktivitet, når en legger bena i kors eller ligger på berørte siden. Ved klinisk undersøkelse øker smerten ved aktiv fleksjon, og ved abduksjon og ekstern rotasjon mot motstand (FABER test / Patricks test). Typisk er også distinkt smerte ved palpasjon ([Mulligan EP, 2015](#)).

Behandlingen av trochanter-tendinopati er omdiskutert, og det mangler et velfungerende og effektivt opp-treningsprogram. Likevel kan en kombinasjon av tøyninger være nyttig for piriformis og iliotibiale strukturer, øvelser for styrke kroppsnær (core) muskulatur og relativ hvile.

Kortikosteroid-injeksjoner har ofte skuffende resultater ([Brennan KL, 2017](#)). Tilstanden går ofte over av seg selv, men residiverer hyppig.

Patellar tendinopati. Tilstanden kalles også “[jumpers knee](#)”. Årsaken er en inflammasjon i patellarsenen, senen som festes til patella (kneskålen). Ofte skyldes det intenst ballspill som basketball, volleyball og fotball. Risikofaktorer inkluderer overvekt, pes cavus (høy fotbue) og benlengdeforskjell ([Schwartz A, 2015](#)).

Symptomer på patellar tendinopati er gradvis økende frontale knesmerter som forverres ved fleksjon og

langvarig aktivitet. Klinisk undersøkelse kan avdekke lokalisert smerte medialt for patella. Smerte kan utløses når en reiser seg fra huk, spesielt i en nedoverbakke (decline squat test).

Behandlingen består av relativ avlastning, men også tøyninger ([Malliaras P, 2013](#)). Omtrent halvparten av pasientene har tilstrekkelig effekt av dette. Mot smerte er [NSAIDs](#) aktuelt. Noen har nytte av en ortose ([ergoterapeut](#)) ([Sprouse RA, 2018](#)). I behandlingsresistente tilfeller er operasjon er mulighet ([Schwartz A, 2015](#)).

Akilles tendinopati. Dette er en vanlig tilstand, særlig blant idrettsutøvere (over 50% av løpere har opplevd den ([Scott A, 2011](#))). Tilstanden skiller seg fra [entesitt](#) ved [spondyloartritt](#), men kan også ha multifaktorielle årsaker eller være ukjent (idiopatisk).

Symptomene er smerte, hevelse og redusert bevegelse i hæl og ankel. Ved trening merkes smerte tidlig og sent i treningsøkten. Senere er de mer konstante. Ved klinisk undersøkelse har de fleste lokaliserte symptomer 2-6 cm proksimalt for senens hæl-feste og 20-25% ved senefestet ([Childress MA, 2013](#)). Ved behov kan en supplere undersøkelsen med bildediagnostikk i form av ultralyd- eller MR.

Behandlingen består av å redusere utløsende årsak og omfatter relativ hvile. Tøyninger og treningsprogram er også anbefalt ([Maffulli N, 2008](#)).

Andre tendinopatier i foten og ankelen:

Fleksus halusis longus tendinopati medfører smerter under stortå, fotsålen og bak ankelen. Utløsende årsak er ofte sport i form av løping, hopping og tå-gange (ballett, dansere). Klinisk kan en se hevelse og palper smerte langs senens forløp på medialsiden av ankelen. Smerter ved bevegelse av stortå.

Ekstensor-tendinopati i føtter. Årsaken er ofte gange med for små sko. Smerter ved palpasjon og trykk over fotryggen, samt ved ekstensjon av tær.

Tibialis posterior tendinitt/ syndrom er vanlig ved plattfot, smerte medialt i foten ([Kohls-Gatzoulis J, 2004](#)).

Differensialdiagnoser

- [Artralgi](#)
- [Artritt](#)
- [Artrose](#) (eldre personer eller etter tidligere skader)
- [Bursitt](#)
- Chondromalacia patella (kroniske smerter og bruskskade under patella)
- [Entesitt](#)
- [Fibromyalgi](#) (generaliserte, kroniske smerter, normale blodprøver, oftest blant kvinner)
- [Haglunds hæl](#) / Haglunds syndrom

- Hælsore
- [Infeksjon](#) ([septisk artritt](#), infeksøs tendinitt, [osteomyelitt](#))
- [Isjas](#) (smerteutstråling i ben, parestesier)
- [Kreft](#) i skjelett og bløtdeler
- [Meralgia parestetica](#) (smerter og parestesier lateralt langs låret)
- [Nervekompresjoner](#), inklusiv [karpal tunnel syndrom](#) og tarsal tunnel syndrom og nevrinomer
 - Parestesier, utstrålende smerte ved palpasjon
- [Osteokondritt](#) (løst benlegeme, særlig i knær blant ungdom) ([Accabled F, 2016](#))
- [Osteomyelitt](#) (infeksjons-tegn)
- [Osteonekroser](#) (barn og ungdom, høye doser [kortikosteroider](#), [SLE](#))
- [Pancoast tumor](#) (kreft i lungetopp med nervekompresjon og utstrålende skuldersmerter, Horner syndrom)
- [Patellofemoral smerte](#) (ofte ukjent årsak og sykdomsmekanisme, kan omfatte “Runner’s knee” og “plica syndrom”)
- [Plantar fasciitt](#) (smerter under hæl og fotsåle)
- [Plexus brachialis nevritt](#) (akutte smerter i nakke, skulder og arm, nevrologiske symptomer)
- [Sakroiliitt](#) (bakkensmerter ved [spondyloartritt](#))
- [Schlatters](#) (tibia tuberkel apofysitt. Ungdom med smerter under kneet, særlig etter belastning)
- [Seneruptur](#) (risikofaktorer er høydose kortikosteroider, antibiotika i form av Quinoloner (ciprofloksasin) og anabole steroider ([Fok JS, 2013](#)))
- [Skjelettsmerter: leukemi og andre blodsykdommer](#)
- [Smertesyndrom](#)
- [Stressfrakturer / mikrofrakturer](#) (særlig føtter hos løpere)

Litteratur

[Charnoff J, 2022](#)

[Millar NL, 2021](#)

[Kane SF, 2019](#)

[Dean BJJ, 2017](#)

220.

THYREOIDEA SYKDOMMER, TYREOIDITT, SKJODBRUSKKJERTEL BETENNELSE, HYPOTHYREOSE, HASHIMOTOS, HYPERTHYREOSE, GRAVES (REV 073)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 073](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuell behandling av metabolske tilstander assosiert med revmatisk sykdom, herunder hemokromatose og andre beinsykdommer.

- [Metabolske sykdommer, hemokromatose og skjelettsykdommer](#) er også beskrevet i egne kapitler

ICD-10: [E06.3](#) autoimmun thyreoiditt (Hashimotos sykdom), [E05.0](#) Graves, thyreotoksikose. [E06.5](#) (Riedels struma: IgG4 relatert)

Revmatologer bør ha god kunnskap om thyreoideasykdommer av flere grunner:

Autoimmunitet. Både thyreoideasykdommer og revmatiske sykdommer er ofte [autoimmune tilstander](#), noe som betyr at kroppens [immunsystem](#) angriper egne celler og vev. Det kan være en felles genetisk disposisjon for autoimmune sykdommer, og pasienter med én autoimmun sykdom har økt risiko for å utvikle andre. Revmatologer bør derfor være oppmerksomme på denne sammenhengen og vurdere muligheten for thyreoideasykdom hos pasienter med revmatisk sykdom, og omvendt.

Overlappende symptomer. Mange symptomer på thyreoideasykdommer, som tretthet, muskelsmerter, leddsmerter og hevelse, kan overlappe med symptomer på revmatiske sykdommer. Også utslag i [biomarkører for revmatisk sykdom](#) som forhøyet [ANA-test](#) og revmafaktorer (RF) uten at [systemisk bindevevssykdom](#) eller [revmatoid artritt](#) foreligger ("falsk positive utslag"). Dette kan gjøre det utfordrende å skille mellom de to tilstandene og krever at revmatologer er kjent med symptomene på thyreoideasykdommer for å kunne henvise pasienter til riktig spesialist ved behov.

Komorbiditet: Thyreoideasykdommer og revmatiske sykdommer kan opptre samtidig hos samme pasient

(komorbiditet). Dette kan påvirke sykdomsforløpet og behandlingsresponsen ved begge tilstander. Revmatologer bør derfor være oppmerksomme på denne sammenhengen og vurdere tyreoidestatus hos pasienter med revmatisk sykdom.

Tyreoidakjertelen (tyreoida, skjoldbruskkjertelen) utskiller hormonene tyroksin (T₄) og trijodtyronin (T₃). T₃ og T₄ som regulerer stoffskiftet. Kjertelfunksjonen er også viktig for vekst og utvikling. I tillegg produseres kalsitonin som er viktig for regulering av kalsium. Sekresjon av T₄ og T₃ fra tyreoida styres av tyreoida-stimulerende hormon (TSH) via TSH-reseptor. TSH utskilles fra hypofysen. TSH reguleres av thyrotropin releasing hormon (TRH) som produseres i hypotalamus.

Hypothyreose

Definisjon. Hypothyreose, eller lavt stoffskifte, er en tilstand karakterisert ved for lave nivåer av tyreoidehormoner i kroppen.

Årsaker. Den vanligste årsaken til hypothyreose er autoimmun skade på skjoldbruskkjertelen (tyreoida), som ved Hashimotos sykdom (også kalt kronisk lymfocytær tyreoiditt). Sjeldne årsaker inkluderer jodmangel, operasjoner, strålebehandling og visse medikamenter som amiodarone, thalidomid, orale tyrosin kinasehemmere (suntinib, imatinib), [sjekkpunkttemmere](#), interferon og litium ([Taylor PN, 2018](#)).

Sentral hypothyreose, der skade, sitter i hypofysen eller hypothalamus, kan skyldes svulster, infiltrative sykdommer, inflammasjon, genetiske eller iatrogene tilstander ([Garber JR, 2012](#)). Postpartum tyreoiditt kan ramme opp til 10% av alle kvinner 8-20 uker etter fødsel, men tyreoida-funksjonen normaliseres vanligvis spontant ([Patil N, 2024](#)).

Symptomer og kliniske funn

Hypothyreose kan gi et bredt spekter av symptomer og kliniske funn, inkludert:

- **Generelle symptomer:** [Utmattelse/fatigue](#), vektøkning, kuldefølelse, tørr hud, hårtap, redusert svetting. Kulde-følelse
- **Muskel- og skjelettrelaterte symptomer:**
 - Muskelsmerter ([myalgi](#)), muskelstivhet, muskeltremor, pseudomyotoni (forsinket avspenning)



Pretibial myxødem hos en 45 år gammel kvinne med hypothyreose. [Puri N – Indian journal of dermatology \(2012\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

av muskler)

- [Myopati](#) med betydelig økning av CK er ikke sjelden. EMG er normalt.
- Synovial fortykkelse (antydnet) og effusjon i fingerledd kan sees.
- Hoffmans syndrom: Hypertrofi av muskulatur, svakhet, evt. proksimal muskelsmerte
- [Avaskulær nekrose](#) av hofter beskrevet
- [Karpal tunnel syndrom](#) hos 7%,
- [Myksødemkoma](#) med endret mental status, hypotermi, hypoglykemi og hyponatriemi ([Mydske S, 2022](#))

Undersøkelser

-[Anamnesen](#) kan være upåfallende eller avdekke symptomer (se ovenfor) som ny kuldeintoleranse, hevelser, tørrere hud, hårtap, redusert svetting, utmattelse eller uforklart vektøkning. Etterspør ubehag på halsen, ev nylig svangerskap og fødsel, kirurgi, medikasjon og familiedisposisjon.

-[Klinisk undersøkelse](#) kan avdekke depresjon og andre nye psykiske forandringer, vektøkning og i noen tilfeller myksødem, forstørret thyreoidea/struma, makroglossi, bradykardi, ascites eller perikardvæske.

-[Laboratorieprøver](#): Rutineprøver kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, urinsyre og urin stiks.

[Anti-TPO](#) indikerer autoimmun tyreoiditt (Hashimoto). Lavt T4, lav T3 (ikke rutine-test) og høy TSH indikerer primær hypothyreose. Lave T4, T3 og TSH tyder på sentral hypothyreose med patologi i hypofyse eller hypothalamus. Ved autoimmun genese (se nedenfor) er ofte [ANA](#) og i noen tilfeller SSA (i lave titere) uspesifikt forhøyet. Anti-TRAS tyder på Graves sykdom (med [hypertyreose](#)).

-[Bilddiagnostikk](#). Ultralyd av skjoldbruskkjertelen ved mistanke om patologiske forandringer. MR av hodet ved mistanke om sentral hypothyreose.

[Behandling](#). Hypothyreose behandles med substitusjon av thyreoideahormon i form av levotyrosin (Levothyroxin). For optimal absorpsjon bør levothyroxin tas minst 30 minutter før frokost eller minst tre timer etter et måltid. Samtidig inntak av kalsium, magnesium og protonpumpehemmere kan redusere opptaket av levothyroxin. Oppfølging med måling av TSH og eventuelt fritt T4 er viktig for å sikre riktig dosering.

Litteratur: [Patil N, 2024](#)

Hypertyreose

Hypertyreose defineres ved for høy produksjon av thyreoideahormoner. Tilstanden kan medføre thyreotoksikose, en tilstand der vevene utsettes for høye nivåer av thyreoideahormoner. Ved ny hypertyreose er det aktuelt å samarbeide med endokrinolog.

Årsaker. Den vanligste årsaken til hypertyreose hos yngre og middelaldrende er Graves' sykdom, en autoimmun tilstand der skjoldbruskkjertelen overstimuleres på grunn av høye nivåer av TRAS-antistoff (tyreoidea-reseptorantistoff). Hos eldre er toksisk multinodulær struma den dominerende årsaken. Toksisk adenom (knutestruma) kan også forårsake hypertyreose, men vanligvis medfører dette kun en lettgradig økning i stoffskiftet over tid.

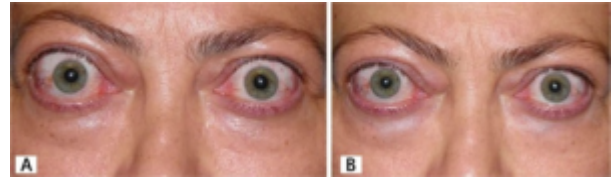
Sjeldnere årsaker til hypertyreose inkluderer jodindusert hypertyreose (Jod-Basedow-fenomen), tyreoiditt (betennelse i skjoldbruskkjertelen) som de Quervain tyreoiditt og postpartum tyreoiditt, samt tyreotoksikose factitia, som skyldes overdrevent inntak av thyreoideahormoner.

Symptomer og kliniske funn ved hypertyreose

Subklinisk hypertyreose, hvor pasienten har forhøyede hormonnivåer uten symptomer, er vanligere hos eldre enn hos yngre. Typiske symptomer på hypertyreose inkluderer økt appetitt, hjertebank (palpitasjoner), nervøsitet og rastløshet, tremor (skjelvinger), diaré og muskelsvakhet.

Andre symptomer og kliniske funn kan være:

- Akropati: Bløtdelshevelse i hender og føtter med clubbing og periostitt
- [Atrieflimmer](#)
- [Myopati](#) hos 70 % (ofte normal CK)
- [Osteoporose](#)
- Periartritt: Betennelse i vevet rundt ledd, spesielt skulderledd (hos 7 %)
- Pretibialt ødem: Hevelse på forsiden av leggen med fortykket hud og væskeansamling som ikke gir etter for trykk (non-pitting ødem), peau d'orange.
- Søvnvansker
- Hypertensjon
- [Tachykardi](#)
- Uro, irritabilitet
- [Vekttap](#)
- [Øye-smertes](#) (press bak øyne, dobbeltsyn, tåreflom, eksoftalmus)



Graves eksoftalmus ved hyperthyreose. Dette tilfellet ble behandlet med rituksimab. [Simsec T, 2017. Turkish Journal of Ophthalmology. CC BY. 2.05](#)

Anamnesen kartlegger typiske symptomer (se ovenfor)

Klinisk kan undersøkelsen avdekke struma med- eller uten knuter. Tyreoidakjertelen kan være indolent eller svært palpasjonsømt. Andre kliniske funn kan inkludere tremor, uro, takykardi, redusert muskelstyrke og utstående øyne (eksoftalmus) ved Graves' sykdom.

Laboratorieprøver: Rutineprøver kan som ved hypothyreose omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoida-funksjonsprøver, urinsyre og urin stiks, men også TRAS-antistoff. Økt T3 + Økt T4 + Lav TSH er typisk for primær hypertyreose. Høyt anti-TRAS indikerer Graves sykdom.

Bilediagnostikk. Ultralyd av skjoldbruskkjertelen kan være aktuelt ved knuter for å utelukke kreft. CT thorax kan også vurderes.

Scintigrafi med radioaktivt jod brukes for å skille Graves' sykdom fra andre typer hypertyreose. Et homogent opptak av jod i kjertelen er typisk for Graves' sykdom. Ved påvist forhøyet TRAS er scintigrafi vanligvis ikke nødvendig.

Behandling kan være medikamentell, med radio-jod eller kirurgisk. For nærmere informasjon vises til [Nasjonal Veileder i Endokrinologi \(pdf\)](#) og [De Leo S, 2016](#).

Tyreoiditt

Definisjon: Tyreoiditt er inflammasjon i thyreoidakjertelen som kan ha ulike årsaker.

Årsaker:

Den vanligste årsaken til tyreoiditt er [autoimmun sykdom](#), som for eksempel Hashimotos tyreoiditt. Andre årsaker inkluderer Graves' sykdom, postpartum tyreoiditt, medikamentutløst tyreoiditt (forårsaket av blant annet amiodaron, litium, interferon, interleukin-2 og sjekkpunkthemmere) og stråleindusert tyreoiditt etter kreftbehandling. Infeksiøs tyreoiditt, som oftest skyldes grampositive bakterier som *Staphylococcus* eller *Streptococcus*, skiller seg ut ved å forårsake betydelige smerter. Riedel tyreoiditt er en sjelden form for tyreoiditt karakterisert ved gradvis økende fibrøst vev i kjertelen, med ukjent årsak. Pasienter med autoimmun tyreoiditt har økt risiko for andre autoimmune sykdommer, inkludert primært [Sjøgrens syndrom](#).

Symptomer. Generelt er ledd- og muskelsmerter (artralgi og myalgier) vanlige symptomer ved tyreoiditt. Tyreoiditt kan ha et akutt, subakutt eller kronisk forløp.

- **Akutt tyreoiditt:** Skyldes ofte infeksjon og kjennetegnes av smerter og infeksjonstegn.
- **Subakutt tyreoiditt:** Også kjent som granulomatøs tyreoiditt, forårsakes vanligvis av virus.
- **Kronisk tyreoiditt:** Ses ved autoimmune årsaker, men kan også oppstå etter fødsel (postpartum) eller være medikamentutløst.

Klinisk. Ved klinisk undersøkelse vurderes pasientens generelle tilstand, inkludert puls og blodtrykk. Ledd og muskler undersøkes, og skjoldbruskkjertelen (tyreoidia) og lokale lymfeknuter palperes (undersøkes ved berøring). Asymmetrisk, diffus hevelse rundt leddene (periartikulær hevelse) i hender, eventuelt knær, og [Bakercyste](#) kan også forekomme.

Laboratorieprøver: Blodprøver som kan være relevante ved utredning av tyreoiditt inkluderer:

CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre-, og tyreoidia-funksjonssprøver, CK, urinsyre og urin stiks.

Anti-TPO (antistoffer mot tyreoidiaeperoxidase) indikerer autoimmun tyreoiditt (Hashimoto), mens høye nivåer av anti-TSHR (antistoffer mot TSH-reseptoren) indikerer Graves' sykdom. Ved autoimmun tyreoiditt kan man også finne utslag i [ANA](#) hos 17,5%, antistoff mot SSA 2,5%, RNP 2,5%, SSB-1,9% og RF 7,7% ([Nisihara R, 2018](#)). Også økt CK ses, blabt annet ved behandling med karbimazol (et legemiddel mot hypertyreose).

Andre typer tyreoiditt:

- **Bakteriell tyreoiditt:** Forårsaket av bakterier, ofte med akutt forløp og sterke smerter.
- **Subakutt tyreoiditt (de Quervain):** Forårsaket av virus, vanligvis med subakutt forløp.
- **Riedel tyreoiditt:** En sjelden form med fibrose (arrvevsdannelse) i skjoldbruskkjertelen, muligens relatert til [IgG4 relatert sykdom](#).
- **Hashimotos tyreoiditt:** Den vanligste formen, forårsaket av autoimmunitet.
- **Andre årsaker:** [Sarkoidose](#), [amyloidose](#).

Differensialdiagnoser:

Tyreoidia-cyster med akutt blødning, tyreoidianoduli, tyreoidiacancer, tonsillitt, akutt faryngitt ([Fariduddin MM, 2023](#)).

Litteratur

[Fariduddin MM, 2023](#) (thyreoiditt)

[Nisihara R, 2018](#) (autoimmun tyreoiditt)

[Tagoe CE, 2012](#) (revmatiske manifestasjoner ved tyreoiditt)

221.

TINU, TUBULO-INTERSTITIELL NEFRITT OG UVEITT SYNDROM (REV 023, REV 081, REV 135)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 023](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere kliniske revmatologiske problemstillinger og formulere tentativ diagnose og differensialdiagnoser ved inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 081](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av øyemanifestasjoner ved revmatiske sykdommer og ved bruk av antirevmatiske legemidler.

[Læringsmål REV 135](#). Revmatologen skal kjenne prinsippene for hvordan begrense videre progresjon av kronisk nyresykdom. Ha kunnskap om komplikasjoner av kronisk nyresykdom, herunder kardiovaskulær sykkelighet.

ICD-10. [N11.8](#) (tubulointerstitiell nefritt, kronisk, andre). [H20.0](#) (uveitt)

Definisjon

Tubulo-interstitiell nefritt og uveitt syndrom (TINU syndrom) er en [autoimmun sykdom](#) som angriper [øyne \(uveitt\)](#) og [nyrer](#) (tubulo-interstitiell nefritt, TIN) ([Sanches-Quiro S, 2023](#)). Revmatologens oppgave er å gjenkjenne tilstanden og skille den fra [systemisk bindevevssykdom](#), [vaskulitt](#) og [sarkoidose](#). Behandling og oppfølging gjøres vanligvis av øyelege og nefrolog.

Historie

Tilstanden ble først beskrevet 1975 og er sjelden ([Dobrin RS, 1975](#)).

Forekomst

TINU er en sjelden sykdom som oftest rammer ungdom/tenåringer, men debut i voksen alder er også beskrevet. Kvinner rammes tre ganger oftere enn menn. TINU utgjør ca. 5 % av tilfellene med akutt interstitiell nefritt og 0.1-2% av uveitter ([Lopez BO, 2021](#)).

Patogenese

Man antar at [kryssreaktive autoantigener](#) (modified C-reactive protein (mCRP)) utløser inflammatoriske manifestasjoner i både øyene og nyrene ([Tan Y, 2011](#)).

Symptomer

- **Allmenntilstand.** [Feber](#), [utmattelse](#) og vekttap.
- Smerte i abdomen/flanken er vanlig.
- **Revmatiske symptomer:** I et materiale hadde 17% [artralgi](#) og [myalgi](#) ([Mandeville JTH, 2001](#)).
- **Øyne:** Smerter, rødhet, nedsatt syn lysskyhet er tegn på fremre [uveitt](#) eller panuveitt, ofte i begge øyne.
- **Nyrer:** Ofte asymptomatiske manifestasjoner, men nyremanifestasjonen (TIN) kan være assosiert med [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) i opp til 23% av tilfellene ([Oikonomou K, 2011](#)).

Undersøkelserfunn

Blodprøver kan vise [anemi](#), [eosinofili](#), forhøyet CRP og blodsenkning (SR). Økt kreatinin og nedsatt GFR ved nyremanifestasjon. Immunglobuliner med [IgG4 subklasse](#).

Urin: Protein- og erytrocytter i urinen er vanlig

Avføringsprøve (kalprotektin) ved intestinale symptomer.

Øyne: Anterior uveitt eller panuveitt, 80 % bilateralt

Nyrebiopsi. Akutt tubulointerstitiell nefritt og tubulære lesjoner med eller uten [eosinofile](#) leukocytter. Det vanligste er en overvekt av mononukleære celler, hovedsakelig CD4-positive T-lymfocytter. Ikke-nekrotiserende granulomer kan også sees ([Mandeville JTH, 2001](#)). Biopsi kan i noen tilfeller indikere at [IgG4 relatert sykdom](#) foreligger.

Differensialdiagnoser

- [Systemisk lupus \(SLE\)](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- [Behçets sykdom](#)

- [ANCA-assosierte vaskulitter](#)
- [Sarkoidose](#)

Behandling

[Kortison](#), systemisk behandling med for eksempel prednisolon, initialt 40mg/dag ([Habib GS, 2003](#)) og lokalbehandling med kortisonholdige øyedråper.

Immundempende tilleggsbehandling med [DMARDs](#) som mykofenolat mot nyremanifestasjoner brukes ved behov. Mot øyemanifestasjoner er systemisk behandling med metotreksat, ciclosporin A, azathioprin benyttet ([Joyce E, 2017](#)).

Prognose

[Nyresvikten](#) går helt tilbake hos 64%, mens nyretransplantasjon er nødvendig hos 13% på sikt. [Øye-manifestasjonene](#) residiverer hos 40%. Prognosen er avhengig av tidlig diagnose og den individuelle responsen på behandlingen ([Baker RS, 2004](#)).

Litteratur

- [Sanches-Quiro S, 2023](#)
- [Vikse J 2019](#)
- [Joyce E, 2017](#)
- [Mandeville JTH, 2001](#)

222.

TOLOSA-HUNT SYNDROM, SMERTEFULL OFTALMOPLEGI (REV 081)

Øyvind Palm

Kjennetegn på Tolosa-Hunt syndrom

Øye-smerter på ett øye og dobbeltsyn (parese i øyemuskel)

Kan debutere hos pasienter med systemisk lupus (SLE), sarkoidose eller granulomatose med polyangiitt

God effekt av kortikosteroider

[Læringsmål REV 081](#). revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av øyemanifestasjoner ved revmatiske sykdommer og ved bruk av antirevmatiske legemidler.

ICD-10: [G44.8](#) (Spesifikke hodepine syndromer, andre)

Definisjon

Tolosa-Hunt syndrom betegnes også som residiverende oftalmoplegi og er en sjelden sykdom karakterisert ved plutselig, kraftig smerte i ett øye, ofte ledsaget med problemer med å bevege øyet. Sykdommen klassifiseres som en smertefull kranial nevropati av International Headache Society. I noen tilfeller kan Tolosa-Hunt syndrom opptre sammen med revmatiske sykdommer, spesielt [systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Dutta P, 2021](#)).



Tolosa Hunt syndrom med oftalmoplegi i venstre øye. Klar bedring tilkom etter behandling med kortikosteroider. Illustrasjon: [Mendez JA, Arias CR, Sanchez D, Pesci LM, Lopez BS, Lopez R, Castro E – Cases journal \(2009\). CC BY-3.0 DEED](#)

Historie

Tilstanden ble først beskrevet i 1954 av den spanske nevrokirurgen Eduardo Tolosa ([Tolosa E, 1954](#)). Lignende tilfeller ble rapportert av Hunt i 1961 ([Hunt WE, 1961](#)), i 1966 fikk tilstanden navnet Tolosa Hunt-Syndrom av Smith og Taxdal ([Smith JL, 1966](#)).

Patogenese

Sykdommens etiologi er ukjent, men i patogenesen observeres uspesifikk [inflammasjon](#) i området rundt sinus cavernosus regionen og/eller ved superior orbital fissur. Det inflammerte vevet består av ulike celler, inkludert lymfocytter, plasmaceller, fibroblaster og samt granulomer. Denne inflammasjonen fører til økt trykk i området, slik at hjernenervene påvirkes. I noen tilfeller kan tidligere traumer, tumorer eller [aneurismer](#) være mulige triggere ([Amrutkar C, 2023](#)). Histologisk undersøkelse kan avdekke granulomatøst materiale, epiteloide celler/[kjempeceller](#) og fortykket dura mater ved sinus cavernosus ([Laconetta G, 2005](#)). Systemisk [inflammasjon](#) er vanligvis fraværende, men kan forekomme ved samtidig annen sykdom.

Epidemiologi

Sykdommen er sjelden. Man antar at ett nytt tilfelle per million innbyggere oppstår årlig (insidens). Det tilsvarer 5-6 nye tilfeller i Norge årlig. Den angriper menn og kvinner like ofte etter 20 års alder. Gjennomsnittsalder er ved debut 41 år ([Laconetta G, 2005](#)). Tolosa Hunt syndrom kan forekomme sammen med [systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Calistri V, 2001](#)), [sarkoidose](#) eller [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) ([Amrutkar C, 2023](#)).

Symptomer

Tolosa Hunt syndrom debuterer plutselig med intens, unilateral [hodepine](#) med smerte retro- eller periorbitalt (bilateral hodepine forekommer i kun 4-5 % av tilfellene). Etter dager eller uker utvikler pasientene problemer med å bevege [øyne](#), diplopi, ptose, parestesier periorbitalt, fotofobi og/eller tåkesyn. Smertene beskrives som skarpe, skytende, stikkende, borende, alvorlige og intense, og kan forutgå oftalmoplegi med opptil 30 dager.

Undersøkelser

Anamnesen omfatter typiske symptomer (se ovenfor). En bør vurdere om tegn til [SLE](#) eller annen assosiert sykdom også foreligger.

Klinisk undersøkelse. Øyne og øyemotorikk vurderes. Nervus oculomotorius (80%) og nervus abducens (70%) affiseres oftest, trochlearis og/eller trigeminus (oftalmicus-grenen) påvirkes sjeldnere (30%). Noen får også Horner syndrom og redusert syn ([Laconetta G, 2005](#)).

Blodprøver. Det finnes ingen spesifikk blodprøve for å diagnostisere Tolosa-Hunt syndrom. Blodsenkning (SR) og CRP er vanligvis normale. Av differensialdiagnostiske årsaker kan følgende tester være aktuelle: Celletelling, SR, CRP, metabolsk screening, HbA1C (diabetes), Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (sarkoidose), [Anti-nukleære antistoff \(ANA\)](#) med ENA og anti-dsDNA antistoff (bindevevssykdommer), [ANCA](#) (vaskulitt), borrelia-antistoff, serum protein elektroforese, fluorescens treponema-antistofftest (nevrosyfilis).

Cerebrospinalvæske: Normalt funn forventes, men undersøkelsen er nyttig for å utelukke andre tilstander (se differensialdiagnoser nedenfor). Glukose, protein, celletall og differensial-telling, cytologi, dyrkninger og gramfarging, ev PCR, ACE, syfilis og borrelia-serologi.

Bildedagnostikk. MR- eller CT-angiografi av cerebrum anbefales både for diagnose og for å utelukke andre årsaker (differensialdiagnoser nedenfor).

Diagnose

Diagnostiske kriterier fra [International Headache Society](#) har høy sensitivitet (95-100%), men lav spesifisitet (ca. 50%) ([Headache Classification Committee of the International Headache Society \(IHS\), 2013](#)).

En oppsummering av kriteriene er listet nedenfor ([Amrutkar C, 2023](#)):

- Unilateral [hodepine](#)
- Granulomatøs inflammasjon i sinus cavernosus, superior orbital fissur eller orbita på MR eller biopsi.
- Parese i en eller flere av oculomotorius nervene (hjernenerver III, IV, og/eller VI) på samme side.
- Parese i en eller flere av disse hjernenervene som har oppstått innen to uker etter hodepinen.
- Lokalisering av hodepinen er periorbitalt på en side
- Hodepinen skal ikke kunne forklares bedre ut i fra annen etiologi

Differensialdiagnoser

Til tross for karakteristiske symptomer er Tolosa-Hunt syndrom en eksklusjonsdiagnose. Noen av differensialdiagnosene inkluderer:

- [Aneurismer](#)
- [Borrelia-infeksjon](#) (nevroboreliose)

- Carotis-cavernosus fistel
- [Cerebral vaskulitt \(PACNS med differensial-diagnoser\)](#)
- [Diabetisk](#) hjernenerve-parese
- [Disseksjon](#) i arteria carotis
- [GPA /Wegeners granulomatose](#)
- [Hjerneslag](#)
- [Infeksjoner](#) (herpes simpleks. andre opportunistiske infeksjoner)
- [IgG4 relatert sykdom](#)
- [Kreft](#) (hjernetumor, [lymfom](#), metastaser)
- [Migrene](#)
- Oftalmoplegi av andre årsaker
- [Sarkoidose](#)
- [Sinusvene-trombose](#)
- [Systemisk lupus](#) (CNS-lupus)
- [Temporalis arteritt](#)

Behandling

Behandlingen består vanligvis av høye doser [prednisolon](#) (80-100 mg/d) i tre dager, etterfulgt av gradvis reduksjon av dosen. Man forventer effekt innen 24-48 timer. Synsforstyrrelser og nervesymptomer kan imidlertid vedvare i flere uker etter behandlingsstart. I sjeldne tilfeller kan det være behov for steroidsparende [DMARDs](#)-behandling med ciclosporin A (Sandimmun), metotreksat, azathioprin (Imurel), mykofenolat (CellCept) eller [biologisk](#) i form av infliksimab ([Amrutkar C, 2023](#)).

Sykdomsforløp

Uten behandling kan hver sykdomsepisode vare opptil 8 uker. Sykdommen har et tilbakevendende forløp hos 30-40% av pasientene, med måneder eller år mellom hvert anfall. Oftest angripes samme side hver gang.

Litteratur

- [Amrutkar C, 2023](#).
- [Dutta P, 2021](#)
- [Mendez JA, 2009](#)
- [Kline L, 2001](#)

223.

TRIGGERFINGER, STENOSERENDE TENOSYNOVITT, DIGITUS SALTANS. (REV 063)

Øyvind Palm

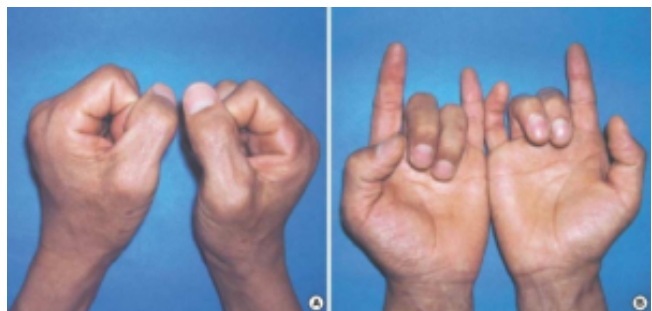
Læringsmål: REV 063. Revmatologen skal beherske diagnostisering av ikke-inflammatoriske ledd-, muskel- og skjelettsymptomer, og selvstendig kunne gi innledende behandling, herunder: lumbago, isjias, karpaltunnelsyndrom, Bakers cyste, entesopatier, peritendinitt, kapsulitt i skulder.

- [Karpaltunnelsyndrom](#), [Bakers cyste](#), [entesopati](#), [lumbago](#), [isjas](#), [peritendinitt](#) og [kapsulitt i skulder](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10 M65.3

Definisjon

Triggerfinger, eller tendovaginit i fleksor-seskjeder, oppstår ofte etter ensidig belastning. Betennelsen fører til hevelse og fortykkelse av senen, noe som gjør at fingeren kan henge seg opp i bøyd stilling. I noen tilfeller kan senen bli knutete og gli dårlig gjennom seneskjeden. Ringfinger (finger 4) og tommel rammes oftest.



Triggerfinger (finger 3+4 bilateralt). Illustrasjon: [Lee YK, Kam BS, Lee KW, Kim WJ, Choy WS – Journal of Korean medical science \(2007\). CC B-NC 3.0.](#)

Sykdomsårsak

Triggerfinger skyldes ofte overbelastning eller degenerative forandringer, men kan også oppstå ved synovitt og revmatiske sykdommer som [revmatoid artritt](#) og [urinsyregikt](#). Andre assosierte tilstander er [diabetes](#), [amyloidose](#), [karpal tunnels syndrom](#) og [hypothyreose](#). I mange tilfeller, spesielt hos barn, er årsaken ukjent (idiopatisk).

Forekomst

Hos barn ses triggerfinger oftest før 8 års alder. Blant voksne er aldergruppen 40-50 år mest utsatt, og kvinner rammes noe hyppigere enn menn ([Jeanmonod R, 2024](#)).

Symptomer

Pasienten kan in initialt merke ømhet i håndflaten ved bevegelse av den aktuelle fingeren. Etter hvert kan det oppstå en kneppelyd og smerter når fingeren ekstenderes. I senere stadier kan ekstensjon hindres helt (låsning). Oftest angripes finger 4 og tommelen på den dominante hånden.

Undersøkelser

Anamnesen kan omfatte forutgående overbelastning og typiske symptomer (se ovenfor).

Ved klinisk undersøkelse kan seneskjeden i håndflaten være fortykket og en kan palpere knute på senen. Fingeren kan være flektert ved låsning. Forsøk på ekstensjon kan være smertefullt .

Laboratorieprøver kan være aktuelle hvis underliggende sykdom (se ovenfor) mistenkes. I så fall er CRP, SR, hemoglobin, leukocytter, trombocytter, lever-, nyre-, og thyreoidea-funksjonsprøver, urinsyre, glukose, anti-CCP og urin-stiks aktuelle.

Bildedagnostikk. Ultralyd kan vise fortykket, inflammet seneskjede og ujevnheter i senene. Ved bevegelse kan også stenosering påvises. Røntgenbilder kan utelukke skjelettskade som for eksempel usurerende sykdom eller fraktur. CT eller MR er sjelden nødvendig.

Differensialdiagnoser

Andre tilstander som kan ligne på triggerfinger inkluderer [akromegali](#), [hypothyreose](#), ganglion cyste, [infeksjon](#) i seneskjeden, sublaksasjon av ekstensor digitorum longus-senen.

Behandling

- **Injeksjon.** [Injeksjon med kortikosteroid](#) og lokalanestetika i den proksimale delen av seneskjeden kan ha meget god effekt når det foreligger inflammasjon ([Merry SP, 2020](#)). Innstikket gjøres vanligvis i midtlinjen av strålen, litt distalt for grunnleddets bøyefure. Kanylen føres inn i små etapper mens pasienten ble bedt om å flektere og ekstenere aktivt i fingeren. Riktig plassering i seneskjeden ble bekreftet ved en skrapende følelse mellom kanylespissen og senen. Noen ganger brukes [ultralyd](#) for å lokalisere riktig posisjon. Injeksjonen skal være uten motstand og uten smerte.
- **Immobilisering.** I noen tilfeller kan fingeren immobiliseres i noen uker for å la inflammasjonen avta.
- **Operasjon** kan være aktuelt dersom andre tiltak ikke lykkes eller fingeren er vedvarende låst. Kirurgi innebærer en viss risiko for nerveskade og infeksjon.

Prognose

Behandling med injeksjon er vellykket i over halvparten av tilfellene, men fullstendig bedring kan ta noen måneder. Infeksjon er en sjelden, men alvorlig bivirkning, og forekommer hos omtrent en av 800 pasienter.

Referanser

[Jeanmonod R, 2024](#)

[Merry SP, 2020](#)

[Finsen V, Tidsskr Nor Lægefor, 2001](#)

224.

TROMBOCYTOPENI OG TROMBOCYTOSE (REV 18g)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 189](#). Revmatologen skal ha kunnskap om symptomer og utredning av akutte og kroniske leukemier, MGUS, myelomatose, lymfom, myelofibrose, polycytemia vera og essensiell trombocytose.

- [Blodsykdommer er også beskrevet i et eget kapittel](#)

Trombocytopeni

ICD-10: [D69.6](#)

Definisjon.

Trombocytopeni er en tilstand hvor antallet trombocytter (blodplater) i blodet er for lavt. Normalt ligger trombocyt-tallet mellom 150 000 og 450 000 x 10⁹/L.

Trombocytter er viktige for blodets evne til å koagulere (størkne), og et lavt antall kan øke risikoen for blødninger. Trombocytopeni kan oppstå ved en rekke tilstander, inkludert [autoimmune revmatiske bindevevssykdommer](#). Årsakene kan deles inn i to hovedkategorier: redusert produksjon av trombocytter i beinmargen eller økt nedbrytning av blodplater. I tillegg kan årsakene være enten medfødte/genetiske eller ervervede.

Trombocytopeni defineres ved blodplatetall under 100.000 x 10⁹/L

- Alvorlig trombocytopeni: 1-20.000 x 10⁹/L

- Moderat: $10 - 30.000 \times 10^9/L$
- Mild: $30 - 50.000 \times 10^9/L$

Årsaker til trombocytopeni

Det er mange ulike tilstander som kan føre til trombocytopeni. Noen av de vanligste årsakene er:

Redusert produksjon av trombocytter i benmargen:

- Alkoholkonsum (høyt)
- Aplastisk [anemi](#) (også andre cellerrekker angripes)
- Cytostatika og andre medikamenter (f. eks. heparin, sulfapreparater, epilepsi-medikamenter, [hydroksyklorokin /Plaque-nil](#) (sjelden))
- [Genetiske](#)/arvelige syndromer (oftest manifestasjoner i barnealder)
- [Hypotyreose](#)
- [Infeksjoner](#) (sepsis, virusinfeksjoner, inkludert hepatitt C og [HIV](#)), leptospirose.
- [Leukemi og andre sykdommer i benmargen](#) (ofte alle cellerrekker) –[anemi](#) og [leukocytose eller leukopeni](#) foreligger ofte samtidig
- [Myelodysplastisk syndrom](#) ([anemi](#), [neutropeni](#), hepatosplenomegali)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)
- Vitamin B12 og folsyremangel



Trombocytopeni med petekkier på leggene. Dette tilfellet var forårsaket av legemiddelreaksjon på tuberkulostatika. [Bansal R, Sharma PK, Sharma A – Indian journal of pharmacology \(2013 Jul-Aug\). CC BY-NC-SA 3.0.](#)

Økt nedbryting av blodplater:

- [Autoimmune sykdommer](#) ([Systemisk lupus \(SLE\)](#), [antifosfolipid syndrom](#), [revmatoid artritt](#) / [Feltys syndrom](#), [Sjøgrens syndrom](#), [Stills sykdom i voksen alder](#))
- [Disseminert intravasal koagulasjon \(DIC\)](#)
- [Feltys syndrom](#)
- Immunologisk trombocytopeni (ITP)
- [Gauchers sykdom](#) (hereditær metabolsk)
- [Infeksjon](#) (sepsis, denguefeber)
- [Blodtransfusjon](#) (posttransfusjon purpura)
- [Kasabach-Merritts syndrom](#) (Kombinasjon av kjempe- hemangiomer, trombocytopeni) og forbrukskoagulopati. Synlige store og/eller flere små hemangiomer (armer, ben) eller i lever. Kan gi magesmerter, blødninger og anemi. Uforklarlig lavt antall blodplater, ultralyd med Doppler, CT og/eller

MR. Kirurgisk fjerning av hemangiom dersom det er mulig. Radiologisk intervensjonsprosedyre for å redusere hemangiomstørrelsen. Blant medikamenter er kortikosteroider vanligst brukt.

Betablokker hos noen. Litteratur: [Oak CY, 2016](#))

- [Svangerskap](#)
- [Trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\) / Hemolytisk uremisk syndrom \(HUS\)](#)

Annet: Feil måling på grunn av aggregater av trombocytter. Ny måling i citratblod kan være nødvendig.

Forekomst av trombocytopeni ved ulike revmatiske sykdommer og primær immunologisk trombocytopeni i et sykehusmateriale ([Liu Y, 2016](#))

Diagnose	Antall	Andel
Systemisk lupus (SLE)	33	38,82%
Sjøgrens syndrom (primært)	16	18,82%
Antifosfolipid syndrom	2	2,35%
Dermatomyositt	2	2,35%
UCTD (udifferensiert syst. bindevevssykdom)	4	4,71%
Revmatoid artritt	3	3,53%
Primær immun trombocytopeni	24	28,24%

Symptomer

Trombocytopeni kan føre til [blødningstendens](#) når antallet trombocytter er lavere enn $50.000 \times 10^9/L$.

Typiske symptomer inkluderer

- Overfladiske [peteknier](#) (små røde blødninger, oftest på leggene).
- Blødning fra slimhinner og tannkjøtt,
- Ekkymoser (overfladiske, større blødninger)
- Uvanlig sterke menstruasjonsblødninger
- Fforlenget blødning etter små-skader.



Slimhinneblødninger ved trombocytopeni. [Bansal R, Sharma PK, Sharma A – Indian journal of pharmacology \(2013 Jul-Aug\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Risiko for livstruende blødninger øker dersom antallet trombocytter er under $10.000 \times 10^9/L$.

Undersøkelser

Anamnese. Familieanamnese ([genetisk](#)), andre utløsende årsaker (se ovenfor). Andre mulige utløsende årsaker og aktuelle symptomer.

Klinisk undersøkelse. Se etter blødninger som petekkier og ekkymoser under huden, i slimhinner og ledd. Vurder lever- og miltstørrelse og undersøk [lymfeknuter](#). [Generell revmatologisk undersøkelse](#).

Blodprøver. Blodprøver vil vanligvis inkludere en komplett celletelling med røde og hvite blodlegemer med differensieltellinger og trombocytter i citratblod (for å hindre aggregater og feil måling). Blodutstryk kan undersøkes for å se ette schistocytter, abnorme trombocytter. [ANA](#) (for å undersøke for [autoimmun sykdom](#)). Haptoglobin ([hemolyse](#)). TSH ([hypotyreose](#)). [HIV](#), hepatitt C, [antifosfolipidantistoff](#).

Benmargsbiopsi. Kan være aktuelt ved uklare eller progredierende tilfeller for å undersøke produksjonen av blodplater i benmargen.

Behandling

Behandling av trombocytopeni avhenger av den underliggende årsaken og må vurderes individuelt for hver pasient. Ved autoimmun patogenese, hvor [autoantistoff](#), komplement og T-celler er involvert, kan behandling med [kortikosteroider](#) og supplerende immunsuppresjon med [DMARDs](#) som azathioprin (Imurel) eller [biologiske legemidler](#) som rituksimab være aktuelle.

Trombocytopeni i svangerskap

Trombocytopeni i svangerskapet krever tett oppfølging. Generelt aksepteres trombocyttdverdier ned mot $50\,000 \times 10^9/L$ uten spesielle tiltak (vennligst les [mer om trombocytopeni under svangerskap i kapittelet om systemisk lupus \(SLE\)](#))

Litteratur

- [Jinna S, 2023](#)
- [Liu Y, 2016](#)
- [Rondina MT, 1995 \(Fokus på Heparin-indusert\)](#)

Trombocytose

ICD-10: [D47.3](#)

Definisjon. Trombocytose eller trombocytemi defineres ved et trombocyttdall (antall blodplater) over $450\,000/\mu l$ ($10^9/L$). Tilstanden deles i to hovedgrupper: primær (essensiell) og sekundær (reaktiv) trombocytose. Revmatologen møter oftest på sekundær trombocytose i sin praksis.

Primær (essensiell) trombocytose. Den primære formen for trombocytose skyldes unormal produksjon av trombocytter i benmargen. Den er ofte assosiert med myeloproliferative sykdommer, som essensiell trombocytemi og polycytemia vera. Disse tilstandene har en høyere risiko for [tromboser og blødninger](#)

sammenlignet med *sekundær* trombocytose. Hos barn kan [mutasjoner](#) i gener relatert til hematopoesen påvises i noen tilfeller ([Teofili L, 2011](#); [Ashorobi D, 2023](#)).

Sekundær trombocytose er den vanligste formen for trombocytose, og utgjør 80-90% av tilfellene. Den kalles også reaktiv trombocytose fordi den oppstår som reaksjon på en underliggende tilstand ([Rockam VR, 2023](#)). Årsaker til sekundær trombocytose inkluderer:

- Kronisk [inflammatorisk sykdom](#) ([revmatoid](#)- og annen [artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#), [vaskulitt](#))
- [Sarkoidose](#)
- [Infeksjoner](#)
- [Malignitet](#)
- Blodtap
- Jernmangel
- Splenektomi

Proessen bak sekundær trombocytose drives av overproduksjon av trombopoietin, [interleukin-6](#), [andre cytokiner](#) eller katekolaminer ([Rockam VR, 2024](#)).

Symptomer

Symptomer ved trombocytose skyldes vanligvis den bakenforliggende tilstanden og ikke selve trombocytosen. I ekstreme tilfeller kan trombose oppstå i form av [akutt myokardinfarkt](#), [mesenterialvenetrombose](#) og [lungeemboli](#). Underliggende tilstander som [antifosfolipidsyndrom](#) og [malignitet](#) kan også bidra til [tromboemboliske hendelser](#).

Diagnostisering av årsaker til trombocytose omfatter [revmatologisk og indremedisinsk anamnese](#), [orienterende klinisk undersøkelse](#) og blodprøver.

Undersøkelser

Blodprøver omfatter: celledtelling med [differensialtelling av leukocytter](#), blodutstryk, CRP og senkningsreaksjon (SR), ferritin eller transferrin-reseptor, jern, [ANA](#) og [CCP-antistoff](#).

Annen utredning: Ved mistanke om [inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#) kan avføringsprøver (kalprotektin) og endoskopi med biopsier være aktuelt. Dersom det er uklart om det foreligger primær trombocytose, kan supplerende undersøkelser som gentesting og benmargsbiopsi være nødvendig ([Rockam VR, 2024](#)).

Differensialdiagnoser inkluderer familiær essensiell trombocytose, [myelodysplastisk syndrom](#), polycytæmia vera, kronisk myeloid [leukemi](#) og [myelofibrose](#).

Behandlingen

Behandlingen rettes mot den bakenforliggende sykdommen. Ved vellykket behandling forventes normalisering av trombocytter.

Prognosen er avhengig av den bakenforliggende sykdommen. I tillegg er det en noe økt risiko (men lavere enn ved primær trombocytose) for arterielle og venøse [tromboser](#), blødninger og transformasjon til akutt myeloid [leukemi](#) (AML) og primær myelofibrose. I [svangerskap](#) kan trombocytose medføre økt risiko for spontanaborter og vekstretardasjon hos fosteret.

Litteratur:

[Rockam VR, 2024](#)

[Stockklausner C, 2021](#) (barn og ungdom)

225.

TROMBOTISK TROMBOCYTOPEN PURPURA (TTP), MOSCHCOWICTZ SYNDROM. VAKSINEUTLØST IMMUNOLOGISK TTP; VITT (REV 188)

Øyvind Palm

Kjennetegn på TTP

- Hodepine, feber, abdominale smerter, mental påvirkning
- Blødninger og tromboembolier/mikrotromber
- Hemolyse og trombocytopeni
- Antistoff mot ADAMTS-13 og lavt ADAMTS-13 i blodet

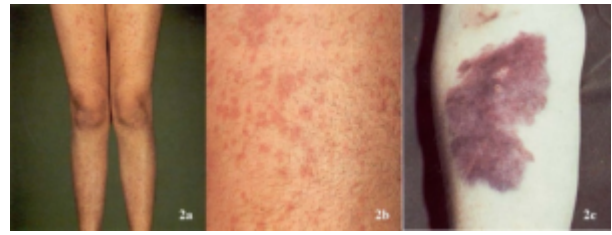
[Læringsmål REV 188](#). Revmatologen skal ha kjennskap til hvordan man behandler blødningskomplikasjoner, inkludert bruk av motmidler (antidot).

- [Blodsykdommer og blødninger er også beskrevet i eget kapittel.](#)

ICD-10: [M31.1 Trombotisk trombocytopen purpura](#)

Definisjon

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er sjelden, men alvorlig sykdom som påvirker blodets koagulasjonssystem. Den karakteriseres av dannelse av mikrotromber i små blodkar, [trombocytopeni](#) og hemolytisk [anemi](#). Symptomene og funnene ved undersøkelse kan minne om enkelte revmatiske sykdommer, og TTP kan også oppstå som en komplikasjon til [systemisk lupus](#) eller [antifosfolipid syndrom](#).



Petekkier og Purpura (2a og 2b). Store ekkymoser / hematom (2c). Illustrasjon: [Bashawri LA, Ahmed MA – Journal of family & community medicine \(2007\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

[Tromboembolier](#) kan vandre til ulike organer som nyrer, hud, hjertet og hjerne og forårsake skade (trombotisk mikroangiopati). I tillegg skades trombocytene (trombocytopeni), noe som fører til små punktformede blødninger i huden ([purpura](#)). Erytrocytter kan også bli skades (hemolyse/hemolytisk [anemi](#)) ([Bhandari S, 2019](#)). Ved mistanke om TTP bør en hematolog kontaktes umiddelbart, og overflytting til intensivavdeling vurderes.

Historie

Det første tilfellet av TTP ble beskrevet i 1924 av [Eli Moschcowitz](#). Det var et fatalt sykdomstilfelle hos en 16 år gammel jente med feber, utmattelse, varierende nevrologiske symptomer, alvorlig trombocytopeni og hemolytisk anemi.

Sykdomsårsaker

- [Autoimmun](#). Hos voksne er årsaken vanligvis er en [autoimmun prosess](#) (sekundær TTP), der det dannes [antistoffer](#) mot enzymet [ADAMTS-13](#) (autoimmun TTP). ADAMTS-13 er viktig for å regulere koagulasjonen ved å spalte von Willebrand-faktor (vWF). I begge former for TTP oppstår det skade også i små blodårens endotel. Dette fører til fibrinnett og trombocyttaggregasjon, som igjen skader passerende erytrocytter. Disse røde blodlegemene fragmenterer (schistocytter) og ødelegges (hemolytisk [anemi](#)). Utløsende sykdomsårsaker til TTP påvises hos omtrent 50% av tilfellene. Disponerende faktorer inkluderer [kreft-sykdommer](#), [benmargs-transplantasjon](#), [svangerskap](#), medikamenter (Acyklovir mot virussykdom, Quinine (mot malaria), platehemmer (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel), Immundempende (ciclosporin, takrolimus, interferon-alfa), [HIV infeksjon](#), [systemisk lupus](#) eller [antifosfolipid syndrom](#), [Stills sykdom hos voksne \(Adult Stills\)](#).
- [Genetisk TTP](#). Hos barn forekommer en genetisk/arvelig form (kongenital trombotisk trombocytopenisk purpura) med lav [ADAMTS-13](#)-aktivitet, men uten antistoffer ([Upshaw-Schulman syndrom//Furlan-Tsai](#)) ([von Krogh AS, 2016](#)).
- [Vaksinerelatert TTP](#). den tidligere brukte AstraZeneca-vaksinen mot covid-19/koronavirus (Vaxzeria) har blitt satt i sammenheng med enkelte tilfeller av TTP (vaksineutløst immunologisk TTP; VITT). I disse tilfellene er det påfallende høye nivåer av antistoffer mot trombocyt faktor 4-polyanionkompleks (PF4/CXCL4). Disse antistoffene er ellers kjent for å indusere tromboser ved heparin-

behandling (heparinindusert trombocytopeni, HIT). Heparin var imidlertid ikke årsaken i disse tilfellene. ADAMTS-13-aktiviteten ble analysert i ett av tilfellene og var normal, noe som bidrar til at denne formen for TTP er spesiell ([Schultz NH, 2021](#)). Mer [om vaksiner i eget kapittel](#).

Symptomer

Symptomene på TTP kan variere, men inkluderer ofte:

- [Hodepine](#) (kan skyldes intracerebral venøs trombose, [sinusvenetrombose](#))
- [Utmattelse](#)
- Blødninger under huden ([purpura, ekkymoser](#)) og fra nese og tannkjøtt (trombocytopeni)
- [Abdominale smerter](#), oppkast, diare
- [Nyresvikt](#) (tromboser)
- [Neurologiske](#) symptomer som kan variere over tid ([hodepine, hallusinasjoner, TIA, slag](#)),
- [Feber](#) (sjelden)

Omtrent 50% av pasientene har en annen bakenforliggende sykdom som [HIV](#), bakteriell [infeksjon](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [antifosfolipid syndrom](#), [adult Stills](#), organtransplantasjoner eller [svangerskap](#). De øvrige er idiopatiske (uten kjent årsak).

Undersøkelser

[Anamnese](#) omfatter de aktuelle symptomer (se ovenfor) og eventuell disposisjon. vil pasientene også rapportere om symptomer på infeksjon dager eller uker før de aktuelle symptomene oppstod.

[Klinisk](#) kan det foreligge abdominale smerter, oppkast, diare ([iskemi i a. mesenterica](#) hos 25%), påvirket [mental status](#), [kramper, koma, nevrogene utfall](#) (hjerne-afleksjon hos 60%), [arytmi, hjertesvikt](#), dyspne, frostrier og feber ([hemolyse](#)), blødninger i hud og slimhinner med [purpura, ekkymoser](#).

[Laboratorieprøver](#) kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, retikulyocytter, blodutstryk: fragmenterte erytrocytter ([schistocytter](#)), lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, LD, haptoglobin, glukose, urin stiks. [ADAMTS-13-protein](#) (<10% ved genetisk form) og ADAMTS-13-antistoff (Sendeprobe til [Medisinsk biokjemi og immunologi, St Olavs Hospital, Trondheim](#)). ANA, anti-DNA, lupus antikoagulant, anti-kardiolipin og anti beta-2-glykoprotein ved henholdsvis [SLE](#) og [antifosfolipid syndrom](#). Også [HIV](#)- og svangerskapstest vurderes etter behov. Typiske funn ved TTP inkluderer fallende antall trombocytopeni <30 000 x 10⁹/l, anemi, lav haptoglobin. Schistocytter >1% i utstryk. Schistocytter forekommer også ved andre tilstander og blant friske, men i lavt antall; <1% av erytrocyttene, mot gjennomsnittlig 8% ved TTP. Nyresvikt med økende kreatinin/fallende eGFR er sjeldnere, og i slike tilfeller må man også vurdere om det foreligger hemolytisk uremisk syndrom (HUS). Direkte Coombs test og blødningstid forventes å være normale.

Diagnostiske kriterier for TTP

Diagnosen TTP stilles basert på:

- Kliniske funn (symptomer og funn relatert til tromboser og blødninger) +
- Trombocytopeni +
- Mikroangiopatisk hemolytisk anemi uten annen åpenbar årsak.

I praksis sikres diagnosen ved påvisning av et lavt ADAMTS-13 nivå eller høye antistoff ([Scully M, 2017](#)).

Differensialdiagnoser

- [Antifosfolipidsyndrom/ CAPS](#)
- [Autoimmun trombocytopeni](#)
- [Disseminert intravaskulær koagulasjon \(DIC\)](#)
- Eklampsi ([svangerskap](#))
- Evans syndrom
- HELLP syndrom i [svangerskap](#) (hemolyse, leverenzym-stigning, lave plater/trombocytter)
- Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) og atypisk HUS (Dersom [nyresvikt](#) er dominerende, brukes gjerne HUS -diagnosen (særlig blant barn med utløsende, blodig gastroenteritt (E. coli O157:H7). Klinisk overlapp mellom tilstandene: TTP-HUS).
- [Kreft-sykdom](#) (Paramalignt fenomen)
- [Malign hypertensjon](#)
- [Nyresvikt](#), akutt post partum (svangerskap)
- [PRES](#) (lignende cerebrale MR-funn)
- Renal krise ved [systemisk sklerose](#)
- Shigella-[infeksjon](#) blant barn med blodig diaré
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#) (Schistocytter (hemolyse) ved immunkompleks-nedslag og vaskulitt)
- [Vaskulitt](#)

Behandling

Intensivbehandling. Ved påvist TTP blir pasientene vanligvis innlagt på en intensivavdeling. Selv om det er viktig for en sikker diagnose å utføre ADAMTS-13-testing (for eksempel måling av ADAMTS-13-aktivitet og inhibitorer eller anti-ADAMTS-13 IgG) før behandlingen starter, venter man ikke på testresultatene før man iverksetter behandling.

Kortikosteroider og plasmaferese. Førstelinjebehandling ved autoimmun TTP består ofte av daglig [plas-](#)

[maferese](#) (plasmautskiftning), hvor pasientens plasma erstattes med plasma fra en frisk donor, kombinert med høye doser [kortikosteroider](#) (SoluMedrol/Prednisolon).

[Caplacizumab \(Cablivi\) og rituksimab](#). Tidlig tilførsel av caplacizumab (Cablivi), enten som infusjon eller injeksjon, kan vurderes selv om resultatene fra ADAMTS-13-testen ikke er klare. Hvis ADAMTS-13-aktiviteten viser seg å være mindre enn 10 IU/dL (eller <10% av normal), bekreftes diagnosen, og behandlingen med caplacizumab kan fortsette. I tillegg kan det være aktuelt å legge til rituksimab. Dersom behandlingen fører til at ADAMTS-13-aktiviteten øker til mellom 10 og 20 IU/dL (eller 10-20% av normal), kan man vurdere å avslutte behandlingen med kortikosteroider, caplacizumab og rituximab ([Zheng XL, 2020](#)).

[Unngå blodtransfusjon](#). Blodtransfusjon bør unngås, da det kan forverre tilstanden. Ved kongenital TTP (medfødt mangel på ADAMTS-13) er regelmessige plasmainfusjoner med ADAMTS-13 aktuelt.

Prognose

TTP er en alvorlig tilstand med en dødelighet på 10-20%. Risikoen for residiv, ofte etter 1-2 år, er også en utfordring.

Litteratur

- [Zuno JAN, 2023](#)
- [Zheng XL, 2020](#) (behandling)
- [Bhandari S, 2019](#)
- [Dane K, 2018](#)
- [Kremer Hovinga JA, 2017](#)
- [Ben-Amor A, 2015](#)
- [von Krogh AS, Tidsskr nor legefor, 2016](#) (Kongenital trombotisk trombocytopenisk purpura)

226.

UTMATTELSESSYNDROM. KRONISK TRETTHETSSYNDROM, CHRONIC FATIGUE SYNDROM CFS / ME (REV 022)

Øyvind Palm

Kjennetegn på kronisk utmattelsessyndrom

Invalidiserende utmattelse kombinert med andre symptomer.

Varighet i minst 4-6 måneder.

Annen forklarende sykdom skal være ekskludert.

[Læringsmål REV 022](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om kliniske bilder, herunder atypiske kliniske bilder, samt differensialdiagnostikk/diagnoser ved mistenkt systemisk bindevevssykdom.

- [Diagnostikk og differensialdiagnostikk ved systemiske bindevevssykdommer](#) er også beskrevet i et eget kapittel.

ICD-10 G93.9 (Uspesifisert hjernelidelse)

Definisjon

Kronisk tretthets syndrom (CFS) også kjent som myalgisk encefalomyelitt (ME), karakteriseres av invalidiserende [utmattelse](#) kombinert med en rekke andre symptomer som vedvarer i minst 4-6 måneder, etter at andre mulige sykdommer er utelukket. Tilstanden oppfattes som en kronisk neurologisk sykdom ([Grach SL, 2023](#)).

Kjennetegn og terminologi

Foruten uttalt utmattelse eller fatigue, kjennetegnes CFS/ME av:

- Kognitiv dysfunksjon (problemer med hukommelse, konsentrasjon, etc.)
- Unormal søvn
- Autonom dysfunksjon (problemer med regulering av kroppsfunksjoner som hjerterytme, blodtrykk, og fordøyelse)
- Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse (PEM), hvor selv vanlig fysisk aktivitet fører til forverring av symptomene og lang restitusjonstid

Det er viktig å merke seg at det er en pågående debatt om hvorvidt CFS og ME er separate tilstander eller ulike manifestasjoner av samme sykdom ([Egeland T, 2015](#); [Wyller VB, Folkehelseinstituttet, 2006 / 2014](#)).

Tilstanden klassifiseres ofte som en medisinsk uforklart fysisk sykdom ([MUPS](#)) og ikke blant de revmatiske sykdommene. Overordnet utredning gjøres vanligvis av allmennpraktiserende lege som henviser til relevant spesialist, avhengig av hvilke symptomer som eventuell trenger nærmere utredning. Revmatologens oppgave er å identifisere symptomer på kronisk tretthetssyndrom og skille tilstanden fra revmatiske sykdommer.

Sykdomsårsak

Årsaken til CFS/ME er fortsatt ukjent, men tilstanden anses ikke som [autoimmun](#). Forskere tror at flere faktorer spiller en rolle, inkludert:

- Sårbarhet: Både [genetiske](#) og miljømessige faktorer kan gjøre noen individer mer utsatt for å utvikle CFS/ME. ([genetisk](#), miljø).
- Utløsende faktorer omfatter [infeksjoner](#), skader og psykiske belastninger.

Forskning har antydnet en mulig sammenheng mellom immunsystemet og CFS/ME, men den nøyaktige mekanismen er fortsatt uklar ([Bårdsen K, 2019](#)).

Forekomst

Prevalens: CFS/ME rammer anslagsvis 0,2-0,4% av den voksne befolkningen, noe som tilsvarer 10-20 000 personer i Norge. Tilstanden er mer vanlig hos kvinner enn hos menn, og sjeldnere hos barn. [Insidens](#) (nye tilfeller årlig pr 100.000 innbyggere) i Norge er anslått til 39,4 per 100 000 blant kvinner og 12,9 per 100 000 blant menn ([Det norske Folkehelseinstituttet](#)). Sykdommen er vanligst i aldergruppene 10-19 år og 30-39 år ([Bakken IJ, 2014](#)).

Symptomer

CFS/ME kan ofte ha en brå debut, noen ganger etter en infeksjon i øvre luftveier. Typiske symptomer inkluderer:

- **Invalidiserende tretthet (fatigue):** Dette er hovedsymptomet og har vart i minst 4-6 måneder, med intense plager minst halve tiden.
- **Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse (PEM):** Fysisk eller mental anstrengelse fører til en uforholdsmessig sterk utmattelse, som kan vare i dager eller uker.
- **Søvnproblemer:** Selv med tilstrekkelig søvn føler pasientene seg ikke uthvilte.
- **Feberfølelse:** Mange opplever en følelse av feber, men uten det kan måles forhøyet kroppstemperatur eller påvises andre tegn på betennelse.
- **Kognitive problemer:** Svekket hukommelse og konsentrasjon er vanlig.
- **Andre symptomer:** Sår hals og ømme, men ikke **hovne lymfeknuter**, **muskel**- og **leddsmerter**, økt sensitivitet for lys, lukt og lyd, samt nummenhet (uten at **polynevropati** eller annen nevrologisk sykdom påvises) kan også forekomme.

Undersøkelser

Diagnosen CFS/ME stilles basert på pasientens symptomer og sykehistorie, etter at andre mulige årsaker til utmattelsen er utelukket. Det er viktig å gjennomføre en grundig utredning for å utelukke andre medisinske tilstander som kan gi lignende symptomer.

Anamnese som omfatter aktuelle symptomer (se ovenfor). Ved spørsmål om bakenforliggende spesifikk revmatisk sykdom som **Sjøgrens syndrom** eller **systemisk lupus (SLE)** rettes anamnesen for typiske trekk ved disse diagnosene.

Klinisk undersøkelse rettes spesielt mot symptomer og eventuell mistenkt revmatisk sykdom. Revmatologisk undersøkelse kan omfatte vurdering av smerter ved bevegelse og palpasjon, redusert fysisk funksjon i **ledd**, **rygg** og **muskler**. Auskultasjon av hjerte, lunger, hals og abdomen, måling av blodtrykk og perifer puls i alle fire ekstremiteter, samt palpasjon av abdomen og perifere **lymfeknuter** kan også være aktuelt. Orienterende nevrologisk undersøkelse gjøres ved mistanke om differensialdiagnostiske **nevrogene manifestasjoner**. Dersom en observerer tegn på andre sykdommer som demens eller annen svikt i kognitive funksjoner, kan allmennlege vurdere nærmere ved å bruke MMS (Mini Mental Status) eller henvise til nevropsykologisk undersøkelse.

Laboratorieprøver som kan vurderes omfatter CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, lever-, nyre- og thyroidea-funksjonsprøver, glukose, kolesterol (total, LDL, HDL), elektrolytter, parathormon (PTH), kreatin kinase (CK), IgG, IgM, IgA. **Antistoff:** CCP/ACPA, ANA med subgrupper og og DNA, **borrelia**, acetylkolinreseptorantistoff (AChR), **hepatitt B og C**. IGRA-test. Vurder om også plasmakortisol (morgen-verdi) og bør måles. Urin stiks.

Bilediagnostikk. MR av cerebrum, medulla og/eller columna er aktuelt i enkelte tilfeller for å utelukke assosiert **nevrologisk sykdom**.

- [Vennligst se også eget kapittel om revmatologisk utredning](#)

Diagnosen

Forløpet kan forverres ved sen diagnostikk eller feil behandling ([Sapra A, 2023](#)). Diagnosen stilles på bakgrunn av symptomer og ved utelukkelse av annen sykdom. I sykehistorien vektlegges den karakteristiske beskrivelsen av nyoppstått, ekstrem utmattelse av minst 6 måneders varighet som utløses av uforholdsmessige små belastninger, er uforutsigbare, bedres ikke av hvile og forverres av fysisk eller mental anstrengelse. Tilleggsymptomer som nedsatt hukommelse/konsentrasjon, overfølsomhet for sanseintrykk, sår hals, hovne lymfeknuter, muskel- og leddmerter, hodepine, søvnvansker og fordøyelsesplager kan opptre. Noen pasienter har også symptomer på [fibromyalgi](#) og irritable tarm syndrom (IBS). Symptombelastningen viser et klart skille i forhold til tidligere helse og funksjonsnivå, og forløpet kan være vekslende ([Wyller VB, Folkehelseinstituttet, 2006 / 2014](#)). I forskning blir klassifikasjonskriterier brukt. Disse kan fungere som retningsgivende i også for diagnostisering i klinisk praksis. Det finnes flere utgaver ([Brurberg KD, 2014](#)). For ME brukes ofte kriteriene fra 2011 ([Carruthers BM, 2011](#)). For kronisk tretthets syndrom er disse mye brukt: Centre for Disease Control (CDC) kriterier ved [Fukuda K, 1994](#):

(CDC) kriterier (1994)

Hovedkriterier – alle skal være oppfylt:

- Medisinsk uforklarlig utmattelse
- Minst seks måneders varighet
- Nyoppstått
- Ikke relatert til pågående belastning
- Ikke bedring av hvile
- Uttalt funksjonstap

Tilleggsriterier (må ha tilkommet samtidig med utmattelsesfølelsen) – minst fire skal være oppfylt:

- Sviktende hukommelse og/eller konsentrasjonsevne
- Sår hals
- Ømme lymfeknuter
- Muskelsmerter
- Smerter i flere ledd
- Nyoppstått hodepine
- Manglende følelse av å være uthvilt etter søvn
- Forverret sykdomsfølelse i minst 24 timer etter anstrengelser

[Fukuda K, 1994](#)

Differensialdiagnoser

En rekke tilstander kan gi [utmattelse/fatigue](#) og symptomer som ligner på CFS/ME. Noen av de vanligste differensialdiagnosene inkluderer:

- [Addisons sykdom](#)
- [Anemi](#)
- [Bindevevssykdommer, systemiske](#)
- [Borreliose/Borrelia-infeksjon](#)
- Demens
- [Depresjon](#)
- [Diabetes mellitus](#)
- [Elektrolytt-forstyrrelser](#)
- [Fibromyalgi](#)
- [Glomerulonefritt](#)
- [Hepatitt B eller C](#)
- [HIV](#)
- Hyperkolesterolemi ([Lipider](#))
- [Hypothyreose](#)
- [Inflammatorisk tarmsykdom \(IBD\)](#)
- Insulin-like growth factor-relatert sykdom
- [Kreft](#)
- Medikamentbivirkninger
- Mononukleose (og andre virus; se nedenfor)
- [Multiple sklerose](#)
- [Myastenia gravis](#)
- [Myelom](#)
- Narkolepsi
- Overvekt (betydelig)
- [Revmatoid artritt](#)
- [Schizofreni](#)
- [Sjøgrens syndrom](#)
- Spiseforstyrrelser
- [Stoffskifte for lavt \(hypothyreose\)](#)
- [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#)

- [Søvnapné](#)
- [Vaskulitt-sykdommer](#)
- [Virusinfeksjoner](#) (Borna disease virus, Coxackie B virus, Cytomegali virus (CMV), Ebstein Barr (EBV), Entero-virus, Hepatitt (alle typer), Human herpes-virus type 6 (HHV-6), Retrovirus, Ross river virus (ikke i Norge).
- [Waldenstöms makroglöbulinemi](#)

Behandling

Det finnes ingen kur for CFS/ME, men behandlingen fokuserer på å lindre symptomene og forbedre pasientens livskvalitet. Anbefalte tiltak inkluderer:

- [Tilpasset aktivitetsbehandling/gradert treningsterapi](#): Gradvis økning av fysisk aktivitet, tilpasset pasientens individuelle toleransenivå, kan bidra til å redusere utmattelse og forbedre funksjonsevnen.
- [Kognitiv adferdsterapi \(CBT\)](#): CBT kan hjelpe pasienter med å håndtere symptomene, endre negative tankemønstre og utvikle mestringsstrategier.
- [Behandling av ledsagende tilstander](#): Dersom pasienten har andre tilstander som depresjon eller søvnproblemer, bør disse behandles spesifikt.

[Folkehelseinstituttets litteratur-gjennomgang i 2006 og 2014 \(Wyller VB, 2006\)](#) oppsummerte følgende behandlingsformer: Kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi, legemiddelbehandling, immunmodulerende behandling, kosttilskudd og alternativ behandling. For de fleste utfallene er dokumentasjonsstyrken lav eller veldig lav. De viktigste funnene er:

- Kognitiv atferdsterapi syntes å gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet, men det er usikkert om behandlingen påvirker mental helse.
- Gradert treningsterapi syntes å redusere utmattelse, men hadde ingen dokumentert effekt på depresjon eller livskvalitet. Frafallet var stort, spesielt for trening med høy intensitet.
- Det er hittil ingen sikre holdepunkter for å anbefale medikamentell behandling der hvor det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter. Effekten av immunmodulerende behandling er usikker. Behandlingen kan gi alvorlige bivirkninger.
- Effekten av kosttilskudd og alternativ behandling er usikker.
- Svært få studier har undersøkt effekt av behandling hos barn og ungdom med CFS/ME. Det er rimelig å anta at kunnskap om voksne pasienter kan overføres til barn og ungdom.
- Ingen studier har undersøkt effekt av behandling hos de aller sykeste (pasienter som ikke kan komme seg til behandling).

Prognose

Prognosen for CFS/ME varierer, og noen pasienter opplever betydelig bedring over tid, mens andre fortsetter å ha vedvarende symptomer. Tidlig diagnose og behandling kan forbedre prognosen.

Data fra gode studier av uselekterte pasienter mangler. Blant voksne angis at 20 – 50% blir bedre i løpet av 1-3 år. Blant barn ses klar bedring hos 54 – 94% i løpet av 6 år ([Joyce J, 1997](#)). På lang sikt kan ca. 50% gjenoppta inntektsgivende arbeid på full- eller deltid. Dårligst prognose foreligger ved lang sykehistorie, uttalt [utmattelse](#), komorbid [depresjon og angst](#). Det er ikke funnet økt dødelighet ([Cleare AJ, 2015](#)).

Svangerskap

Forløpet av [svangerskap](#) hos kvinner med kronisk tretthetssyndrom er ikke godt dokumentert. En studie antyder at forverring, uendret tilstand eller forbedring av symptomene er omtrent like vanlig i løpet av et svangerskap. Det ser ikke ut til å være en økt forekomst av andre svangerskapsrelaterte komplikasjoner sammenlignet med den generelle befolkningen ([Schacterle RS, 2004](#)).

Spesialkompetanse i Helse Sør-Øst

[Oslo Universitetssykehus ved ME/CFS-senteret](#) tilbyr et tredjelinje tverrfaglig tilbud til voksne (over 18 år) med Myalgisk Encefalopati (ME)/kronisk utmattelsessyndrom (CFS). Den polikliniske tjenesten dekker helseregion Sør-Øst. Tilbudet om innleggelse på sengepost er landsdekkende.

Litteratur

- [Grach SL, 2023](#)
- [Sapra A, 2023](#)
- [Bakken IJ, 2014](#)
- [Helsedirektoratets nasjonale veileder \(2014\)](#)

227.

VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROM (REV 038, REV 197)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Kjennetegn på Vogt-Koyanagi-Harada syndrom

Oftest asiatiske kvinner i 20-30 årene.

Uveitt, hudmanifestasjoner (flekke vitiligo, poliosis /flekker av hvitt hår og alopeci og nevrologiske manifestasjoner

[Læringsmål REV 038.](#) Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/ diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 197.](#) Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og initial behandling av andre nevrologiske tilstander, herunder: hodepinesyndromer, inkludert sinusvenetrombose, akutt polyradikulitt, presentasjon og komplikasjoner av multippel sklerose, Mb Parkinson, myastenia gravis og hjerneabscess, svimmelhet

- [Differensialdiagnoser til vaskulitt](#) og [nevrologiske manifestasjoner](#) er omtalt i egne kapitler.

ICD-10: [H20.0](#) (iridocyklitt)

Definisjon

Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (VKH) er en autoimmun sykdom som primært rammer sentralnervesystemet (CNS), men som også kan påvirke syn og hørsel ([Stern EM, 2023](#)). Sykdommen kjennetegnes av [uveitt](#), depigmentering og nevrologiske symptomer.

Vogt-Koyanagi-Harada syndrom håndteres vanligvis av nevrologer, øyeleger og øre-nese hals leger. Revmatologens oppgave er å avgrense tilstanden mot vaskulitter og andre revmatiske sykdommer.

Historie

Selv om beskrivelser av tilstanden kan spores tilbake til det 12. århundre, var det først på 1900-tallet at sykdommen ble grundigere beskrevet. [Alfred Vogt](#) beskrev bilateral [iridocyklitt](#) og depigmentering av øyebryn i 1906. [Yoshizo Koyanagi](#) påviste alvorlige [nevrologiske manifestasjoner](#) assosiert med pleiocytose (økt celletall) i cerebrospinalvæsken i 1926, mens [Einosuke Harada](#) senere beskrev [hud-manifesterasjoner](#) ([Herport CP, 2007](#)).

Epidemiologi

VKH rammer oftest kvinner i 20-30-årene, hovedsakelig av asiatisk opprinnelse. Enkelte tilfeller forekommer også i barnealder ([El-Asrar AMA, 2008](#)). Forekomsten varierer geografisk. I India er VKH den vanligste årsaken til uveitt, den nest vanligste årsaken i Thailand, mens den er sjelden i Norge ([Stern EM, 2023](#)). Blant uveitter utgjør Vogt-Koyanagi-Harada syndrom 3-4% av alle henviste uveitter til større sykehus i USA ([Ohguro N, 2012](#)).

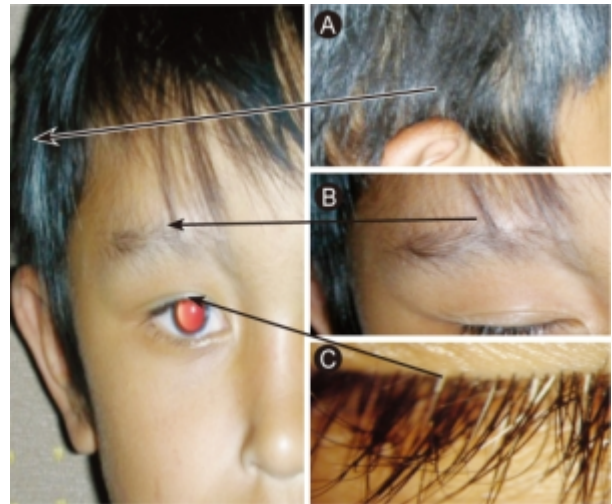
Patogenese

Det antas at VKH skyldes en autoimmun prosess rettet mot pigmentceller (melanocytter), muligens utløst av en virusinfeksjon ([Prigrano F, 2008](#)). Th17-celler spiller trolig en sentral rolle i patogenesen ([Vega-Tapia F, 2021](#)). Enkelte genvarianter (HLA-DRB4 og HLA-DRB1) kan øke risikoen for å utvikle VKH ([Albalawi AM, 2020](#)).

Symptomer

VKH kan gi en rekke symptomer, inkludert:

- [Uveitt](#),
- [Hudmanifestasjoner](#) (flekke vitiligo, poliosis: flekker av hvitt hår og alopeci)



En 8 år gammel gutt med Vogt-Koyanagi-Harada sykdom. Pigment / melanin-tap: poliosis (A), (B) og (C). Det forelå også panuveitt og redusert syn på høyre øye. Illustrasjon: [Setiabudiawan B, Karfiati F, Ghrahani R, Sapartini G, Sahril I – Asia Pacific allergy \(2011\). CC BY-NC 3.0](#)

- [Neurologiske sykdomstegn](#) ([tinnitus](#), [dysacusis](#), [vertigo](#), [hodepine](#) og meningisme).

Sykdomsforløpet deles vanligvis inn i fire stadier:

1. **Prodromal fase:** Ofte selvbegrensende med milde symptomer som svimmelhet, øyesmerter, lysskyhet, [hodepine](#) og [feber](#). Symptomene kan lett oppfattes som uspesifikke dersom ICG-angiografi (se nedenfor) og spinalvæskeundersøkelser ikke utføres ([Herbert JR CP, 2022](#)).
2. **Akutt fase:** Preges av hodepine, feber, uklart syn og lysskyhet på grunn av chorioretinal inflammasjon. [Inflammatorisk](#) ødem kan medføre akutt trangvinkelglaukom.
3. **Kronisk fase:** Utvikling av symptomer utenfor øyet, som [hørselstap](#), tinnitus og depigmentering i huden ved øyebryn, øyelokk og hodebunn.
4. **Kronisk residiverende stadium** preges av tilbakevendende panuveitt og inflammasjon i store deler av øye med risiko for synstap.

Undersøkelser

[Anamnesen](#) bør kartlegge tidligere aktuelle sykdomstegn, meningeale symptomer, gjennomgått øye eller orbitale smerter og påvirket hørsel, samt øvrige symptomer (se ovenfor).

[Klinisk undersøkelse](#) bør omfatte vurdering av hudforandringer som depigmentering eller vitiligo, øyelegeundersøkelser og neurologisk vurdering med spinalvæskeundersøkelser.

[Laboratorieprøver](#) kan vise økt CRP og SR som tegn på inflammasjon. IgE i serum ses også i noen tilfeller. Spesifikke tester finnes ikke.

[Spaltlampe-undersøkelse](#) hos øyelege kan vise tegn til kronisk uveitt.

[Indocyanin grønn angiografi \(ICGA\)](#) og [fluorescein angiografi \(FA\)](#) er aktuelle med en diagnostisk sensitivitet på 90-100% ([Balci O, 2018](#)). ICGA egner seg også for oppfølging under behandling ([Herbert Jr CP, 2022](#)).

[Spinalvæsken](#) kan vise pleiocytose som kan vedvare i uker etter at øvrige symptomer er gått tilbake ([Yang P, 2018](#)).

Differensialdiagnoser

[Alport syndrom](#) (barn, genetisk defekt i kollagen IV, synstap og hørselstap, nyremanifestasjon)

[Choroidalt melanom](#)

[Cogans syndrom](#) (uveitt og hørselstap, vaskulitt i store kar)

[Infeksiøs bakre uveitt](#) typisk forårsaket av [tuberkulose](#) eller syfilis

[Sarkoidose](#) med bakre uveitt, periflebitt og stearinvoks-drypp

[Sjekkpunkthemmere](#) (kreftbehandling) kan medføre Vogt-Koyanagi-Harada syndrom-lignende toksisitet

[Sympatikus øye-manifestasjon](#) (Horners syndrom, bilateral non-nekrotiserende granulomatøs uveitt) etter traume eller kirurgi

[Systemisk lupus erythematosus \(SLE\) relatert choroidopati](#) som er en sjelden, men alvorlig retinal komplikasjon

Behandling

Behandles med [glukokortikoider](#), ciclosporin, metotreksat, takrolimus, [TNF-hemmere](#) og andre immun-suppressiva. Ved øyemanifestasjoner har lokalinjeksjoner med kortikosteroider vist seg effektivt hos 78% av tilfellene ([Hosoda Y, 2015](#); [Stern EM, 2023](#)).

Litteratur

[Stern EM, 2023](#)

[Lavezzo MM; 2016](#)

[Baltmr A, 2016](#)

228.

WHIPPLES SYKDOM (REV 008, REV155)

Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Kjennetegn på Whipples sykdom

Det kreves betydelig diagnostisk oppmerksomhet

De fleste er menn med anamnestisk seronegativ polyartritt og vedvarende intestinal sykdom.

Tynntarmbiopsi og PCR test for bakterien *Tropheryma whippeli*.

[Læringsmål REV 008](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk og differensialdiagnoser ved artrittsykdommene, herunder: de inflammatoriske revmatiske artrittsykdommene, infeksjøs artritt, krystallartritt, paramalign artritt, artritt sekundært til infeksjon, artritt ved systemiske bindevevssykdom mv. Ha god kunnskap om typisk klinisk bilde for de enkelte sykdommene og gjeldende klassifisering.

[Læringsmål REV 155](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostikk og behandling av sykdommer i ventrikkel og duodenum, herunder ulcus, gastritt, helicobacter-infeksjon og funksjonelle lidelser i øvre gastrointestinaltraktus.

- [Gastroenterologiske manifestasjoner, infeksjøs artritt og infeksjoner](#) er også omtalt i egne kapitler.

ICD-10: [K90.8](#)

Definisjon

Whipples sykdom er en sjelden, men potensielt alvorlig systemisk infeksjon forårsaket av bakterien *Tropheryma whippelii*. Selv om sykdommen primært rammer mage-tarmkanalen og fører til malabsorpsjon, kan den også påvirke ledd, sentralnervesystemet og hjerte- og karsystemet ([Antunes C, 2023](#); [Vikse J, 2017](#)).

Historie

Sykdommen ble først beskrevet i 1907 av den senere nobelprisvinneren [George Hoyt Whipple](#). Han rapporterte om en 36 år gammel mann med malabsorpsjon, forstørrede mesenteriale lymfeknuter, artralgi og pigmenterte hudforandringer ("Intestinal Lipodystrophy"). Whipple mistenkte at en infeksjon var årsaken, men det var først i 1992 at bakterien ble identifisert, og i 2001 fikk den navnet *Tropheryma whippelii* (Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18:382–393).

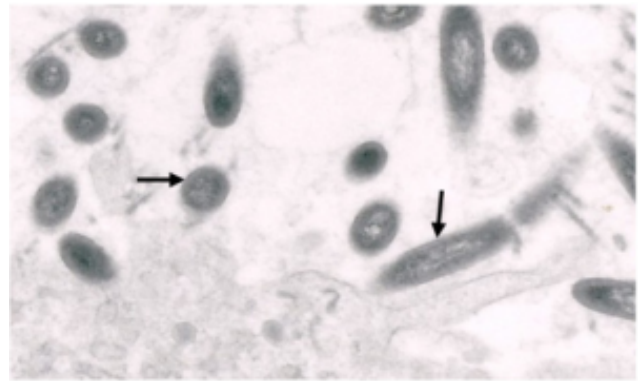
Epidemiologi

Whipples sykdom er en sjelden tilstand med en insidens på 0,5-1 tilfelle per million innbyggere i året. Dette tilsvarer 3-6 nye tilfeller i Norge årlig. Interessant nok er friske bærere av bakterien svært vanlige, og den er påvist hos omtrent en av tre personer. Sykdommen rammer menn fire ganger oftere enn kvinner, og 97% av tilfellene forekommer hos personer med kaukasisk opprinnelse. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 55 år, og sykdommen er svært sjelden før 30 års alder ([Dolmans RAV, 2017](#); [Eriksen R, 2008](#)).

Etiologi og patogenese

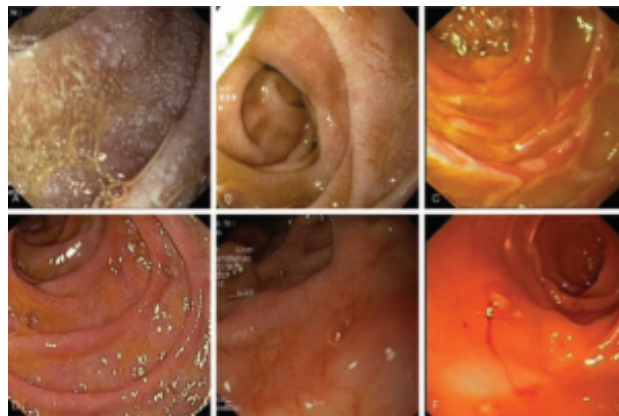
Whipples sykdom skyldes infeksjon med bakterien *Tropheryma whippelii*. Det er imidlertid ikke godt klarlagt hvorfor infeksjonen forblir asymptomatisk hos de fleste, mens noen utvikler alvorlig sykdom. Det antas at svekkelser i immunforsvaret spiller en rolle, og genetisk disposisjon i form av [HLA-B27](#) ser ut til å øke risikoen for å utvikle Whipples sykdom, men en assosiasjon med [spondyloartropati](#) er usikker ([Hujoel IA, 2019](#); [Oliveri I, 2001](#)). Bakterien blir invasiv når det cellulære [immunforsvaret](#) er svekket, spesielt makrofagfunksjonen. Immunsuppresjon med [glukokortikoider](#) eller [TNF- \$\alpha\$ -hemmere](#) kan forverre sykdommen.

Sykdomsmanifestasjoner/Kliniske uttrykksformer



Tropheryma whippelii (piler) ved elektronmikroskopi. En 48 år gammel kvinne med 8 kg vekttnapp og utmattelse de siste 6 måneder. Biopsi viste Periodic acid-Schiff (PAS)-positive skum-makrofager. PCR-undersøkelse bekreftet diagnosen i duodenum og i leukocytter i blodbanen. Illustrasjon: [Tran HA, BMC endocrine disorders, 2006. CC BY 2.0](#)

- **Artritt (seronegativ) eller artralgi** oppstår ofte 6-7 år før gastrointestinale symptomer begynner. Artritten har typisk et episodisk, nærmest palindromisk, migrerende preg. Knær, anklær og håndledd angripes vanligst ([Durand DV, 1997](#)). Sakroiliitt er beskrevet, men **Bekhterevs/ankyloserende spondylitt** er likevel uvanlig ([Oliveri I, 2001](#); [Antunes C, 2023](#)).
- **Gastrointestinalt.** I det etablerte sykdomsstadiet er kronisk diaré, magesmerter og betydelig vekttap (malabsorption) de klassiske symptomene. Lavt albuminnivå i blodet kan føre til ødemer. Blod i avføringen, ofte mikroskopisk, er vanlig, og **forstørrede lymfeknuder** i abdomen er også ofte til stede.
- **Andre organer** som kan påvirkes er lunger (med **pleuravæske**) og hjertet (med ofte asymptomatisk **endokarditt** eller **perikarditt**) ([Ioannou P, 2023](#)). Symptomer fra sentralnervesystemet (CNS) kan inkludere kognitiv svikt, **psykiske** symptomer, ataksi og hjernenerveutfall ([Bally JF, 2018](#)). Post-mortem undersøkelser har vist CNS-manifestasjoner hos 90% av pasientene. I øyne kan fremre og bakre **uveitt** forekomme. Huden kan være hyperpigmentert, spesielt rundt øynene og på kinnene, og andre hudforandringer som hyperkeratose, **purpura** og slimhinnesymptomer kan også ses ([Antunes C, 2023](#)).



Gastroskopi med typiske funn ved Whipples sykdom. Her fra en studie av 191 pasienter. Illustrasjon: [Günther U, Medicine 2015. CC BY-NC-ND 4.0](#)

Tabell: Kliniske symptomer og funn ved Whipples sykdom ([Eriksen R, 2008](#)):

Hovedsymptomer	Forekomst
Vekttap	90%
Artralgi	85%
Diare	75%
Magesmerter	60%
Andre symptomer og funn	
Anemi	75-90%
Artritt	70-90%
Feber og nattesvette	45%
Lymfadenopati	40-50%
Hyperpigmentering	40-60%
Kardiale manifestasjoner	35-65%
Lungeaffeksjoner	35-60%
Affeksjon av sentralnervesystemet	20-30%
Øyeffeksjoner	5-15%
Splenomegali	5-10%

Undersøkelser

Anamnesen bør kartlegge forutgående artralgi og artritt flere år tilbake i tid og klassiske symptomer (se ovenfor), samt familieanamnese for HLA-B27-relatert spondyloartritt.

Klinisk er en grundig undersøkelse nødvendig fordi mange organsystemer kan være involvert. Undersøkelse av abdomen, hjerte, lunger, ledd, rygg, hud, slimhinner, nervesystem og øyne kan være aktuelt.

Laboratorieprøver: Blodprøver kan vise forhøyede inflammasjonsmarkører (senkningsreaksjon og CRP) og økt antall eosinofile granulocytter. Serologiske tester er ikke spesifikke for Whipples sykdom. PCR-undersøkelser fra tynntarmen (påvisning av *T. whipplei* DNA), sentralnervesystemet, leddvæske og pleuravæske kan bekrefte diagnosen. ([Lehmann P, 2017](#)).

Biopsier fra duodenum/tynntarmen er ofte nødvendige, og flere prøver kan være nødvendig for å påvise de karakteristiske forandringene. Mikroskopisk undersøkelse kan vise ansamlinger av makrofager og granulomer med kjempeceller. Elektronmikroskopi og PCR-diagnostikk kan også brukes for å identifisere bakterien.

Differensialdiagnoser

Flere andre tilstander kan gi lignende symptomer som Whipples sykdom, og det er viktig å utelukke disse. Noen av de viktigste differensialdiagnosene inkluderer:

- [Abdominal angina](#)
- [Cøliaki](#)
- [Endokarditt](#) av annen årsak
- [HIV infeksjon](#) med AIDS (med enteropati)
- [Makroglobulinemi](#) (Waldenström)
- Malabsorpsjon av andre årsaker
- *Mycobacterium avium* complex (MAC) i tynntarmen (spesielt hos personer med AIDS). Mykobakterier kan forårsake positiv PAS farging i duodenalbiopsier. Immunhistologisk analyse med spesifikke antistoffer visualiserer bakteriene og er mer spesifikke enn PAS farging.
- [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#)
- Tropisk Sprue
- [VEXAS](#) syndrom

Behandling

Sykdommen kan kureres med antibiotikabehandling. Det finnes flere alternative behandlingsregimer, og det er viktig å velge medikamenter som også kan nå sentralnervesystemet. Vanligvis anbefales ceftriaxon eller penicillin G (med meropenem som alternativ ved penicillinallergi) i to uker, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med trimetoprim-sulfamethoxazol i ett år ([Antunes C, 2023](#)).

Prognose

Med riktig antibiotikabehandling er prognosen for Whipples sykdom god. Tidlig diagnose og behandling er avgjørende for å forhindre alvorlige komplikasjoner og sikre fullstendig tilfriskning.

Litteratur

[Antunes C, 2023](#)

[Vikse J, 2017 \(Tidsskrift nor legefor\)](#)

[Alozie A, 2015](#)

[Günther U, 2015](#)

[Desnues B, 2010](#)

[Durand DV, 1997](#)

229.

ØRE-, NESE- OG HALS MANIFESTASJONER VED REVMATISK SYKDOM, HØRSEL, SINUSITT, VERTIGO, FREMMELEGEME I LUFTVEIENE, SØVNAPNE (REV 038, REV 129)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 038](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om differensialdiagnostikk/diagnoser ved samtidige symptomer fra multiple organer/vev ved systemiske vaskulittsykdommer.

- [Differensialdiagnoser ved vaskulitt](#) er også beskrevet i eget kapittel.

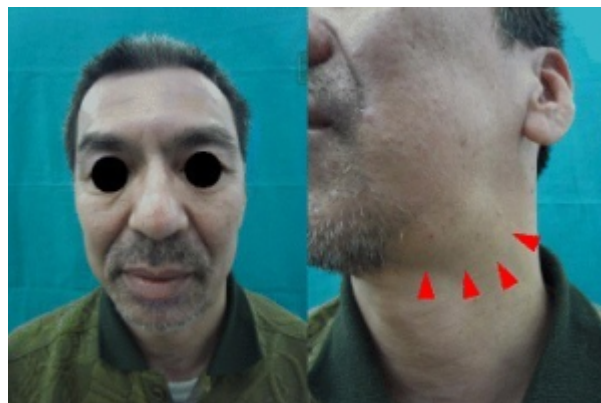
Definisjon

Øre-nese-hals (ØNH)-manifestasjoner ved revmatisk sykdom kan omfatte symptomer fra indre og ytre øret, balanseorganet, nese, bihuler, munn og svelg. Pasienter forbinder sjelden disse symptomene med revmatologi, og de kan lett overses hvis ikke legen spesifikt spør etter dem i sykehistorien. Hørselstap kan være konduktivt (lydledningsproblemer), sensorisk (problemer i det indre øret eller hørselsnerven), eller en kombinasjon av begge.

Undersøkelser

Anamnesen hos voksne med hørselstap og/eller svimmelhet:

- Når startet symptomene, og var det noen åpenbar utløsende årsak?



[IgG 4 relatert sykdom](#) med hevelse i venstre submandibularis glandel. Illustrasjon: [Nakamura M, Iwamoto O, Chino T, Todoroki K, Kusukawa J – Diagnostic pathology \(2016\). CC BY. 4.0.](#)

- Har pasienten opplevd svimmelhet, neurologiske symptomer eller infeksjoner?
- Er det andre relevante sykdommer eller tilstander?
- Hvilke medisiner bruker pasienten?
- Er det noen familiehistorie med hørselsproblemer eller revmatisk sykdom?
- Har pasienten vært utsatt for mye støy?

Klinisk undersøkelse:

- **Otoskopi:** Undersøkelse av begge ørene med et otoskop for å utelukke åpenbare årsaker til konduktivt hørselstap, som f.eks. ørevoks eller væske i mellomøret.
- **Videre utredning:** Ofte i samarbeid med en ØNH-spesialist, avhengig av funn og symptomer..

Laboratorieprøver

- Inflammasjonsmarkører: CRP og senkning (SR)
- Blodstatus: Hemoglobin (Hb), hvite blodlegemer med differensialtelling, og blodplater
- Organfunksjon: Lever-, nyre- og thyroideaprøver
- Elektrolytter
- Autoantistoffer: [ANA](#) og [ANCA](#)
- ACE: Kan være forhøyet ved [sarkoidose](#)
- Urin stiks: For å utelukke infeksjon eller nyrepåvirkning

Bildedagnostikk: CT eller MR: Kan brukes til å undersøke øvre luftveier, inkludert hørselsorganene og bihulene, for å se etter strukturelle forandringer eller inflammasjon.

Revmatologiske sykdommer med ØNH-manifestasjoner

Forekomst

En studie fra en stor ØNH-avdeling i München ([Knopf A, 2011](#)) evaluerte 40 000 pasienter mellom 2004 og 2010. Av disse ble 90 tilfeller identifisert med revmatisk sykdom. De vanligste diagnosene var:

- [Sjøgrens syndrom](#): 47%
- [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#): 14%
- [Sarkoidose](#): 20%

De vanligste ØNH-manifestasjonene var:

- Forstørrede spyttkjertler (parotis, submandibularis): 52%

- Tørre øyne og munn (sicca-symptomer): 46%
- [Hovne lymfeknuter](#) på halsen: 28%

Revmatologiske sykdommer med ØNH-manifestasjoner:

- [Amyloidose](#) (makroglossi)
- [Behcets \(Stomatitt\)](#)
- [Bekhterevs/ Ankyloserende spondylitt](#) (cricoarytenoid ledd)
- [Cogans syndrom](#) (hørsel, vertigo)
- [\(Dermato-\)myositt](#) (øsofagusdysmotilitet)
- [EGPA/Churg Strauss](#) (bihuler, nese, hørsel, facialis-parese)
- [Fabrys sykdom](#)
- [GPA/Wegener](#) (bihuler, nese, hørsel, facialis-parese)
- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) som bivirkning (sjelden)
- Hypokomplement vaskulitt (serøs otitt)
- [IgG4 relatert sykdom](#)
- [MCTD](#) (øsofagusdysmotilitet)
- [Mukopolysakkaridose](#)
- [Relapsing polychondritt](#) (trachea, bronkier)
- [Reiter / ReA](#)
- [Revmatoid artritt](#) (cricoarytenoid ledd)
- [Sarkoidose](#) (munnsår, bihuler, facialis-parese, vertigo)
- [Sjögrens](#) (xerostomi, øsofagus-dysmotilitet)
- [SLE \(stomatitt\)](#)
- [Systemisk sklerose](#) (øsofagusdysmotilitet)
- [Takayasu arteritt \(karotidyni\)](#)
- [Temporalis arteritt \(hørsel, svelg\)](#)
- [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#) (uveitt, depigmentert hud)

ØNH- tilstander:

Dysfagi

ICD 10: [R13](#)

Svelgevansker er omtalt i avsnittet om øsofagus i [kapitlet om gastrointestinale manifestasjoner](#).

Fremmedlegemer i luftveiene

[Læringsmål REV 129](#). Revmatologen skal ha kunnskap om lungetuberkulose, pleuraeffusjoner, obstruktivt søvnapnesyndrom, lungeinfeksjoner hos immunosupprimerte og fremmedlegeme i luftveier.

Inhalering av et fremmedlegeme, som mat, en leke eller en liten gjenstand, kan blokkere luftveiene og raskt bli en livstruende tilstand. Personer med svelgevansker, for eksempel på grunn av [myositt](#) eller annen [myopati](#) har økt risiko for dette.

Symptomer

Symptomene på et fremmedlegeme i luftveiene kan variere avhengig av hvor objektet sitter og graden av blokkering. Vanlige tegn inkluderer:

- **Hoste:** Ofte kraftig og vedvarende
- **Dyspné:** Tungpustethet eller pustevansker
- **Stridor:** En høyfrekvent pipelyd ved innånding, som indikerer delvis blokkering av de øvre luftveiene
- **Brystsmerter**
- **Cyanose:** Blålig misfarging av hud og slimhinner på grunn av oksygenmangel
- **Kvelning:** I alvorlige tilfeller kan personen miste bevisstheten og slutte å puste

Undersøkelser

- **Anamnese:** Kartlegge hendelsesforløpet og eventuelle risikofaktorer, som svelgeproblemer.
- **Klinisk vurdering:** Vurdere alvorlighetsgraden av symptomene, inkludert bevissthetsnivå og respirasjonsstatus.
- **Inspeksjon:** Undersøke munn og svelg for å se om fremmedlegemet er synlig og kan fjernes enkelt.
- **Røntgen thoraks:** Kan hjelpe med å lokalisere fremmedlegemet hvis det ikke er synlig ved inspeksjon.
- **ØNH-vurdering:** Kan være nødvendig for å fjerne fremmedlegemet hvis det sitter fast i de øvre luftveiene.
- **Bronkokoskopi** (lungelege) ned i luftveiene for å lokalisere og fjerne fremmedlegemet.

Behandling

- **Førstehjelp:**
 - Voksne og barn over 1 år: Oppmuntre til kraftig hosting. Hvis hosten er ineffektiv, gi fem

kraftige slag mellom skulderbladene, etterfulgt av [Heimlich-manøveren](#) (fem raske, innoverrettede støt mot øvre del av magen).

- **Spedbarn:** Følg egne retningslinjer for førstehjelp ved fremmedlegemer i luftveiene hos spedbarn.
 - **Ring 113:** Umiddelbart hvis personen har [dyspne](#), mister bevisstheten eller hvis fremmedlegemet ikke kan fjernes ved førstehjelp.
 - **Videre behandling:** Avhenger av fremmedlegemets lokalisasjon og eventuelle komplikasjoner. Kan inkludere fjerning ved hjelp av ØNH-spesialist eller bronkoskopi, samt behandling av eventuelle skader eller infeksjoner.
-

Hørselstap

ICD 10: [H90.5](#)

Konduktivt hørselstap oppstår når overføring av lyd til cocha i det indre øret er hindret. Vanligste årsak inkluderer

- Cerumen eller andre fremmedlegemer i øregangen
- Ekstern otitt
- Dysfunksjon i øreknokler
- Væske i mellomøret
- Kolestatom (en benign lokalt destruerende tumor). Disse årsakene kan påvises ved otoskopi. En stemmegaffelprøve kan ofte også være nyttig for å skille mellom konduktivt og sensorisk hørselstap. Ved konduktivt hørselstap høres lyden best på den syke siden, mens ved sensorisk hørselstap er lyden redusert og forvrengt.

Sensorisk/sensorinevral hørselstap oppstår når det er problemer med overføringen eller behandlingen av lydsignaler i det indre øret (cochlea) eller hørselsnerven. Årsakene kan være:

- Hos barn:
 - Genetiske faktorer
 - Virus- eller bakterieinfeksjoner
 - Komplikasjoner etter for tidlig fødsel
- Aldersrelatert:
 - Degenerasjon av cochlea, inkludert hårcellene
- Andre årsaker:
 - I noen tilfeller kan årsaken ikke identifiseres, selv etter grundig utredning (idiopatisk).

Plutselig sensorisk (akutt sensonevrinalt) ensidig hørselstap er en relativt sjelden tilstand som rammer omtrent 1000-1500 personer årlig i Norge. Mange opplever samtidig tinnitus (øresus), svimmelhet og balanseproblemer ([Hess-Erga J, 2024](#)). Tilstanden kan være utløst av en virusinfeksjon, men ofte finnes ingen åpenbar årsak ([Anastasiadou S, 2023](#)).

Noen revmatiske sykdommer, som **granulomatose med polyangiitt (GPA)**, kan også forårsake sensorisk hørselstap (se også listen nedenfor i dette kapitlet).

Behandlingen av idiopatisk, plutselig sensorisk hørselstap er ikke godt dokumentert, men i alvorlige tilfeller kan hyperbar oksygenbehandling (behandling med høyt oksygentrykk) forsøkes, for eksempel med oksygentilskudd over 90 minutter i 10- 20 dager ([Hess-Erga J, 2024](#)).

Lymfeknutesvulst.

Vennligst se eget [kapittel om hovne lymfeknuter](#).

Orale manifestasjoner

Orale manifestasjoner er omtalt i kapitlet om [gastrointestinal sykdom](#) og under [munnsår](#).

Sinusitt

ICD 10: [J34.2 \(pansinusitt\)](#)

Akutt sinusitt er vanligvis forårsaket av virus og går ofte over av seg selv. De fleste forkjølelser involverer også bihulene i en viss grad. Hos personer med allergier kan sinusitt ofte utløses av allergener som fra kjæledyr eller støv.

Kronisk sinusitt Kronisk sinusitt defineres som bihulebetennelse som varer i 12 uker eller lenger. Flere faktorer kan øke risikoen for å utvikle kronisk sinusitt:

- Supprimert immunsystem ved [immunsvekkelse](#), medikamentbruk, [diabetes](#) eller [HIV](#)-infeksjon
- Mekaniske forhold: Cystisk fibrose eller ciliatedyskinesi.

Pasienter med [granulomatose med polyangitt \(GPA\)](#) eller [eosinofil granulomatose med polyangitt \(EGPA\)](#) kan oppleve progredierende symptomer og endringer på bildediagnostikk som ikke responderer på konvensjonell sinusittbehandling. Vennligst se også “hodepine” i [kapitlet om nevrologiske manifestasjoner](#).

Søvnapné syndrom

[Læringsmål REV 129](#). Revmatologen skal ha kunnskap om lungetuberkulose, pleuraeffusjoner, obstruktivt søvnapnesyndrom, lungeinfeksjoner hos immunosupprimerte og fremmedlegeme i luftveier.

Søvnapné syndrom er en søvnforstyrrelse karakterisert ved gjentatte pustestopp og -start under søvn. Dette kan føre til en rekke helseproblemer, inkludert:

- [Utmattelse og tretthet](#) på dagtid: På grunn av den avbrutte søvnen.
- Redusert konsentrasjon og hukommelse: Søvnmangel påvirker kognitive funksjoner.
- Økt risiko for [hjerter- og karsykdommer](#): Søvnapné kan øke blodtrykket og belaste hjertet.

Symptomer

- [Høylytt snorking](#): Et vanlig tegn, men ikke alle som snorker har søvnapné.
- Gjentatte pustepauser under søvn: Kan observeres av en partner eller registreres under en søvnstudie.
- [Søvnighet på dagtid](#): Til tross for tilsynelatende nok søvn.
- [Morgenhodepine](#): Kan være et resultat av oksygenmangel under søvn.
- [Humørsvingninger og konsentrasjonsvansker](#): På grunn av dårlig søvnkvalitet.

Undersøkelser.

- [Polysomnografi \(PSG\)](#): En omfattende søvnstudie som registrerer hjerneaktivitet, øyebevegelser, muskelaktivitet, pusting og hjertefrekvens under søvn. Dette er gullstandarden for å diagnostisere søvnapné.
- [Hjemmesøvnapnétest \(HSAT\)](#): En enklere test som kan brukes til å diagnostisere søvnapné hos personer med høy risiko.

Behandling av søvnapné syndrom avhenger av alvorlighetsgraden av tilstanden. Behandlingsalternativene kan inkludere:

- **CPAP (kontinuerlig positivt luftveistrykk):** Den mest effektive behandlingen for de fleste. En maske over nese og/eller munn blåser luft inn i luftveiene under søvn for å holde dem åpne.
 - **Kirurgi:** Kan være aktuelt for noen pasienter, spesielt hvis de ikke tolererer CPAP eller har en anatomisk årsak til søvnapné.
 - **Livsstilsendringer:** Vekttap, røykeslutt og regelmessig fysisk aktivitet kan bidra til å redusere symptomene, spesielt ved mild søvnapné ([javaheri S, 2017](#)).
-

Vertigo

ICD-10: [H81.9 \(uspes\)](#)

Svimmelhet kan ha mange årsaker, og revmatisk sykdom er sjelden en direkte årsak. For en mer omfattende oversikt, se kapitlet om [nevrologiske manifestasjoner](#).

Mulige årsaker til svimmelhet:

- **Akustikusnevrinom/vestibulær schwannom:** En svulst på hørsels- og balansenerven. Utreddes med MR.
 - **Benign paroksysmal posisjonsvertigovertigo (BPPV):** Gir svimmelhet, men ikke hørselstap. Diagnostiseres med Dix-Hallpike-testen, der pasientens hode roteres og vippes raskt bakover for å utløse svimmelhetsanfall ([Gopen F, 2002](#)).
 - **Blødning i indre øret:** Påvises ved MR.
 - **Kardiovaskulær sykdom (hjerneslag, disseksjon, blødning):** Nye nevrologiske symptomer som ataksi, heshet, talevansker eller [svelgevansker](#) bør utredes med CT og MR. Vennlig se også [kapitlet om CNS iskemi](#).
 - **Kreft i tinningbenet:** Kan påvirke hjernenerver og gi symptomer som ansiktslammelse (facialisparese). Utreddes med CT eller MR.
 - **Labyrinthitt** er en inflammasjon i den membranøse labyrinten i det indre øret. Årsaken kan være virus, bakterier eller systemisk sykdom. Forskjellen til vestibulær nevritt er at labyrinten er angrepet, noe som medfører hørselstap. [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) eller [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) er sjeldne, men mulige årsaker til labyrinthitt.
 - **Menieres sykdom:** Kjennetegnes av episodisk hørselstap og svimmelhet.
 - **Multiple sklerose (MS)** kan gi svimmelhet i tillegg til andre nevrologiske utfall som spastisitet eller opticus nevritt.
 - **Vestibulær nevritt** kan ligne labyrinthitt (se ovenfor), men uten hørselstap.
-

•

Litteratur

[Anastasiadou S, 2023](#) (hørselstap)

[Barkwill D, 2023](#) (labyrintitt)

[Battesti AS, 2023](#) (sinusitt)

[Papadimitraki ED, 2004](#)

[Knopf A, 2011](#)

230.

ØYET, ØYNE OG REVMATISK SYKDOM. UVEITT, EPISKLERITT, SKLERITT, SYNSTAP (REV 081)

Øye-manifestasjoner ved Revmatiske sykdommer

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 081](#). Revmatologen skal ha kunnskap om diagnostikk og behandling av øyemanifestasjoner ved revmatiske sykdommer og ved bruk av antirevmatiske legemidler.

Definisjon

Revmatiske sykdommer som [spondyloartritt](#), [revmatoid artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#) kan føre til oftalmologiske manifestasjoner. Disse øyesykdommene kan variere i alvorlighetsgrad og kan forårsake synsproblemer hvis de ikke blir behandlet. Riktig diagnose bygger på anamnese og klinisk undersøkelse. Ved tegn på alvorlig manifestasjon skal øyelege konsulteres. Blant de viktigste øye-lesjoner er:

- Arteritt/trombose
- Episkleritt og skleritt
- Retinal vaskulitt
- Medikamentbivirkning av [hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#)
- Nevro-opftalmiske lesjoner
- Orbitale og retro-orbitale sykdommer
- Keratitt
- Retinal vaskulitt
- Sicca-fenomener
- Uveitt

Nedenfor er øyesykdommer som kan relateres til revmatisk sykdom beskrevet:

Arteritt/trombose med synsforstyrrelse

Arteritt og trombose i øyet er alvorlige tilstander som kan føre til synsforstyrrelse. Tilstandene kan blokkere blodtilførselen til øyet og forårsake synsforstyrrelse. Symptomer kan inkludere tåkesyn, synsforstyrrelse i synsfeltet, plutselig synstap og smerte i øyet.

Revmatiske årsaker kan omfatte:

- [Antifosfolipid syndrom](#)
- [Behcets syndrom](#)
- [SLE](#) (oftest med sekundært [antifosfolipid syndrom](#))
- [Sneddons syndrom](#)
- [Temporalis arteritt](#)

Undersøkelser kan inkludere øyelegevurdering, blodprøver og bildediagnostikk med CT, MR og fluoresceinangiografi.

Behandling av artritt eller trombose i øyet avhenger av den spesifikke tilstanden og kan inkludere [kortikosteroider](#) og annen immunsuppresjon og [antikoagulantia](#).

Episkleritt og Skleritt

Sklera er den tynne hinnen som dekker “det hvite i øyet” og øyets senehinne. Episkleritt er overfladisk og mindre alvorlig enn skleritt som kan medføre stor skade og blindhet. Begge tilstander assosieres med ulike revmatiske sykdommer:

- [Behcets](#) ([Lai C, 2015](#))
- [Cogans](#)
- [GPA/Wegeners](#) ([Purvin V, 2009](#))
- Inflammatorisk tarmsykdom ([Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom](#))
- Nervus opticus sykdom
- [Relapsing polychondritt](#)
- [Revmatoid artritt \(RA\)](#)
- [SLE](#)



Episkleritt hos ung pasient med Behcets sykdom. Illustrasjon: [Parentin E, Lepore L, Rabach I, Pensiero S – Journal of medical case reports \(2011\). CC BY 2.0](#)

Forskjell mellom episkleritt og skleritt

Episkleritt kan være nodulær eller bare ha glatt, lett elevvert overflate. Øyet kan være kraftig rødt og rennende. Vanligvis er episkleritt ikke smertefull, påvirker ikke synet, selvbegrensende og tilheler uten spesiell behandling. Sykdomsårsaker, utenom autoimmune sykdommer, er virus, allergi, tørrhet og traumer.

Skleritt kan deles inn i diffus-, nodulær-, anterior-, posterior- og nekrotiserende former. Scleromalacia peforans er en destruktiv type som er assosiert med langvarig, aktiv [RA](#). Skleritt vurderes og behandles av øyelege. Omtrent en av tre vil ha behov for systemisk immunsuppressiv behandling.

Symptomer på skleritt er smerter i øyet og litt rødhet i øyet. Lysskyhet og nedsatt syn forekommer. ved undersøkelse påvises dyp inflammasjon. Skleritt kan perforere, scleromalacia peforans, noe som truer synet.

Omtrent 40% av pasienter med skleritt har en bakenforliggende revmatisk sykdom, hvorav [revmatoid artritt \(RA\)](#) er vanligst. Nest vanligst er [ANCA-vaskulitt](#). Ca. 7% har infeksjon (herpes zoster vanligst) ([Apek EK, 2004](#)).

Behandling av skleritt tar sikte på å begrense sykdomsårsaken, kontrollere øye-inflammasjonen, smerten og hindre skader og residiv. Anterior non-infeksiøs skleritt behandles med kortikosteroid-holdige øyedråper, ev supplert med orale NSAIDs. I noen tilfeller brukes orale kortikosteroider og andre immunsuppressiva. Posterior skleritt behandles som anterior skleritt, men uten øyedråper.

Litteratur: [Lagina A, 2023](#) (skleritt). [Schonberg A, 2023](#) (episkleritt)



Nekrotiserende skleritt (ved [Vogt-Koyanagi-Harada sykdom](#)).
Illustrasjon: [Sambhav K, Majumder PD, Biswas J – Oman journal of ophthalmology \(2015 Sep-Dec\). CC BY-NC-SA 3.0](#)

Hovne øyelokk og eksem ved øyne

Hovne øyelokk og eksem ved øyne er vanlige plager som kan ha en rekke ulike årsaker. De kan være ubehagelige og kløende, og i noen tilfeller kan de føre til synsproblemer. Vanlige årsaker er allergier mot pollen, støvmidd, dyr, medikamenter og andre agens, atopisk eksem, seboreisk eksem (øyelokk), infeksjoner og traumer. Revmatiske sykdommer er sjeldnere, men symptomene fra øyelokk og periokulært kan være karakteristiske:

- Diskoid hudforandring ved [lupus \(SLE\)](#)
- Heliotropt eksem ved [dermatomyositt](#)
- Høvent øvre øyelokk ved dacryoadenitt
- [IgG4-relatert sykdom](#)

- Konjunktivale granulomer ved [sarkoidose](#)

[Behandlingen](#) er helt avhengig av årsaken og alvorlighetsgraden. Kald kompress, øyedråper, kremer og salver og systemisk medikasjon med allergimedikamenter, immunsuppressiva eller antibiotika kan være aktuelt.

Keratitt

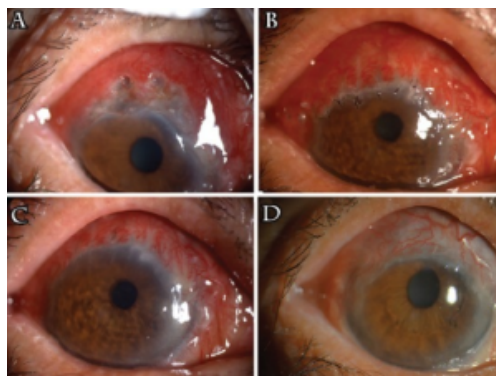
Keratitter en betennelse i øyets hornhinne (cornea). Keratitt kan forårsake smerte, rødhet, tåkesyn og lysskyhet. Det finnes flere former; [Keratokonjunktivitis sicca](#) medfører kronisk tørre øye. Tørrhet på hornhinne og hinnene på fremre del av øyet på grunn av nedsatt tåreproduksjon og/eller dårlig tåre kvalitet. Symptomer kan være sand-følelse, kløe, sårhet, røde øyne, ubehag ved bruk av data-skjerm og kontaktlinser. Utenom noen medikamenter kan flere tilstander forårsake tørre øyne:

- Alders-betinget degenerasjon av tåre-kjertler
- Antikolinerge medikamenter (mot Mb Parkinson), anti-histaminer, betablokkere og antidepressiva, men tørrhet i munnen er mest fremtredende.
- [Graft-versus-host disease \(GVH\)](#)
- [Hepatitt C](#)
- [IgG4-relatert sykdom](#) (dacryo-adenitt)
- [Sarkoidose](#)
- [Sjögrens syndrom](#) (primær eller sekundær)
- [SLE](#)
- Stråle-skade
- [Systemisk sklerose](#) (sklerodermi)

Interstitiell keratitt og ulcerøs keratitt medfører smerte, tåreflom, lysskyhet og konjunktival rødhet. Interstitiell keratitt er en typisk komplikasjon ved [Cogans syndrom](#) (ev også skleritt / sklero-keratitt), mens ulcerøs keratitt ses ved [RA](#), ANCA-vaskulitt, relapsing polykondritt, [SLE](#) og [systemisk sklerose](#).

Behandlingen av keratitt er helt avhengig av bakenforliggende sykdomsårsak.

Litteratur: [Singh P, 2023](#)



Perifer ulcerøs keratitt og nekrotiserende skleritt ved [Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#). Illustrasjon: Lu CW, Zhou DD, Wang J, Hao JL – Saudi medical journal (2016). CC BY NC-SA 3.0

Konjunktivitt

Konjunktivitt kalles også øyekatarr og er en betennelse (inflammasjon eller infeksjon) i konjunktiva, som dekker innsiden av øyelokkene og sklera. Symptomer kan være fraværende eller i form av følelse av rusk på øyet, tåreflom og kløe. Rødt øye og noe hovne slimhinner ses ved undersøkelse. Hvis betennelsen skyldes en bakterie er øyet ofte gjenklistret av puss om morgenen.



Allergisk konjunktivitt (høyre) og normalt øye (venstre). Illustrasjon: [Wernes C, 2016](#). CC BY-NC-ND 3.0

- Allergi (pollen, medikamenter, annet)
- [Cogans syndrom](#)
- [GPA/Wegener](#)
- [Infeksjon](#) (virus, bakterier)
- Irritanter som støv, røyk, klor og klorvann (svømmebasseng)
- [Kawasakis sykdom](#) (barn)
- [Reaktiv artritt](#)

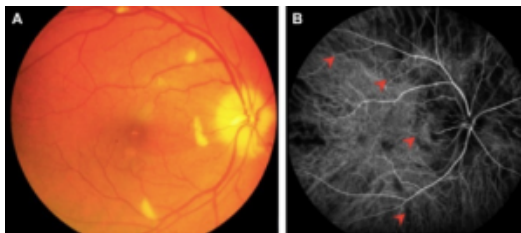
Behandling av konjunktivitt avhenger av årsaken. Viral øyekatarr går vanligvis over av seg selv i løpet av en uke eller to. Bakteriell øyekatarr behandles med antibiotika i øyedråper. Allergisk øyekatarr behandles med antihistaminer eller steroider i øyedråper. Irritativ øyekatarr behandles ved å unngå irritanter og bruke kunstige tårer. Effektiv behandling av bakenforliggende revmatisk sykdom vil bedre tilstanden.

Nervus opticus sykdom

Synsnerven kan affiseres ved flere revmatiske sykdommer og en skiller [iskemisk optikusnevropati fra opticusnevritt \(Devics sykdom\)](#). Begge tilstander medfører ofte redusert fargesyn og synsfelt, med blindhet i noen tilfeller.

Dårligst prognose har iskemisk optikusnevropati som er en typisk okulær komplikasjon ved [temporalis arteritt](#) og begynner brått. Øyelegen beskriver ødematøs eller normal opticus-nerve. En forøker å redde synet ved raskt å gi høye doser kortikosteroider.

Opticusnevritt kjennetegnes også med redusert syn, ofte litt mer subakutt en iskemisk sykdom og prognosen er



Anterior iskemisk optikus nevritt ved [temporalis arteritt](#). Illustrasjon: [Gala F – The Indian journal of radiology & imaging \(2015 Oct-Dec\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

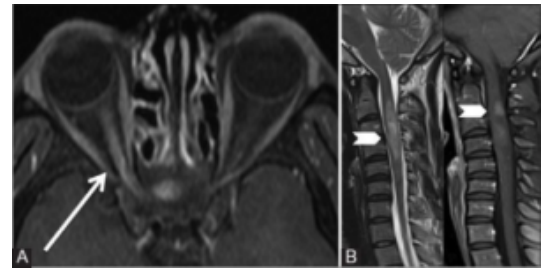
bedre. Øyelegen finner ofte normalt funn initialt. Opticusnevritt ses oftest blant pasienter med multiple sklerose (MS), men også ved [SLE](#), [Sjøgrens](#) og [Behcets sykdom](#). [Kortikosteroider](#) kan ha behandlingseffekt.

[Nevromyelitis optica \(Devics sykdom\)](#) er en kombinasjon av opticusnevritt og transvers myelitt.

Sykdommer assosiert med optikusnevritt ([Phil-Jensen G, 2021](#))

- Akutt disseminert encefalomyelitt
- Anti-myelinoligodendrocytt-glykoprotein (MOG) -relatert optikusnevritt
- [Behcets syndrom](#)
- Infeksjoner
- Kronisk residiverende inflammatorisk optikusnevropati (CRION)
- [Nevromyelitis optica](#) (myelitt + opticusnevritt)
- Parainfeksiøs optikusnevritt
- [Systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Zahid S, 2019](#))
- [Sjøgrens syndrom](#) ([Sun J-Y, 2016](#))

Differensialdiagnoser ved opticus nevritt



Nevromyelitis optica med opticusnevritt (A) og transvers myelitt (B) på MR-undersøkelse. Illustrasjon: [Attaseth T, Vanikieti K, Poonyathalang A, Preechawat P, Jindahra P, Wattanatranoon D – Clinical ophthalmology \(Auckland, N.Z.\) \(2015\)](#). CC BY-NC 3.0

- [Cerebro-vaskulær sykdom](#)
- [CNS-vaskulitt, PACNS](#)
- [Encefalopati, autoimmun](#)
- [Guillain-Barre syndrom](#)
- [Lupus \(SLE\)](#) med myelitt
- [Malignitet](#), infeksjoner i CNS
- [Metabolske forstyrrelser](#)
- [Multiple sklerose \(MS\)](#)
- Optikus-nevropatier, arvelige
- Orbital apex syndrom (synstap og MR-funn, ses ved autoimmune sykdommer, infeksjon og malignitet) ([Tsuzuki S, 2022](#))
- [PRES \(posteriort reversibelt encefalopati syndrom\)](#)
- [Sarkoidose](#) med opticus-nevritt og CNS-manifestasjon



Nodulær skleritt ved Behcets sykdom. Saatci AO. Illustrasjon: [Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology](#). 2016, [CC BY 3.0](#)

Litteratur: [Guier CP, 2021](#)

Medikamenter og Øyesymptomer

En rekke medikamenter kan forårsake symptomer eller bivirkninger fra øyne. I revmatologi er en spesielt oppmerksomme på:

- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) som brukes over lang tid av svært mange med systemisk lupus erythematosus (SLE). Øye-bivirkningsrisiko er mest avhengig av dose og antall år behandlingen har vart. Ved dose under 5mg/kg/dag er risiko for øye-bivirkninger under 1% etter 5 år, men stiger til 2% etter 10 år og hele 20% etter 20 års medikamentbruk (Referanser: [Marmor MF, 2015](#), [Marmor MF, 2016](#), [Norsk Oftalmologisk Forening](#))

Også andre medikamenter kan medføre symptomer fra øyne og syn som mulig bivirkning. Disse kan variere i alvorlighetsgrad og type, og kan inkludere:

Tørrhet i øynene: Antidepressiva, antihistaminer, betablokkere, diuretika, anticholinergika (Parkinson-midler)

Rødhet i øynene: Antibiotika, blodtrykksmedisiner, øyedråper med konserveringsmidler. Også kontaktlinser og røking kan være årsaker.

Kløe i øynene: Allergi medisiner, øyedråper med konserveringsmidler, men også kontaktlinser.

Orbital sykdom

Orbita, eller øyehulen, huser øyet, muskler, nerver, blodårer og fettvev. Øyesykdommer i orbita kan påvirke disse strukturene og forårsake en rekke symptomer.

[Myositt/dermatomyositt](#). [Periorbitalt ødem](#) kan ses ved debut av myositt/dermatomyositt som også kan affisere øyemuskler. Ved lokalisert myositt begrenset til øyemuskler kan pasienten plages med varierende grad av [dobbeltsyn \(diplopi\)](#).

[IgG4 relatert sykdom](#). Gradvis [hevelse i tårekjertler](#) kan være del av IgG4 relatert sykdom. Sykdommen kan også forårsake eksoftalmus.

[Granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#). Orbital pseudotumor med proptose, ofte smerter og diplopi er vanligste øye-manifestasjon ved granulomatose med polyangiitt (GPA). Årsaken kan være ekstensjon fra bihule-manifestasjoner.

[Graves sykdom](#) kan medføre bilateral thyroïd oftalmopati som er en klassisk årsak til eksoftalmus, ofte også med hevelser i øyelokkene.

[Kreftsvulster](#), inklusiv lymfom kan starte i lymfeknuter i orbita.

[Undersøkelser](#) omfatter vurdering av øyemotilitet, intraokulært trykk og nærmere øyelegevurdering. Ved bildediagnostikk med CT-scan eller MR-scan får man et bedre bilde av orbita og dens innhold.

[Behandling](#) av øyesykdommer i orbita avhenger av den spesifikke sykdommen. Behandlingsalternativene kan inkludere medikamenter (inklusiv kortikosteroider), kirurgi eller strålebehandling.



Pseudotumor orbita med "frosset øye". IgG4 relatert sykdom. Illustrasjon: [Lokdarshi G, Pushker N, Bajaj MS – Middle East African journal of ophthalmology \(2015 Oct-Dec\)](#). CC BY-NC-SA 3.0

Rennende øyne

Tåreflod, eller rennende øyne, er et vanlig symptom som kan ha en rekke ulike årsaker. Det kan være et ubehagelig problem som kan forstyrre daglige aktiviteter og påvirke synet.

- Overdreven tåreproduksjon oppstår ved irritasjon:
 - Allergi, ofte ledsaget av kløende øyne.
 - Keratitt (se ovenfor)
 - Konjunktivitt (se ovenfor)

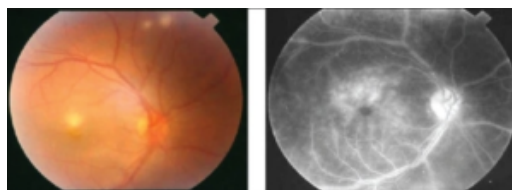
- Uveitt (se ovenfor)
- Fremmedlegeme
- Irritanter: Vind, støv, røyk og andre irritanter
- Tette tårekanaler (og nese/bihuleplager) ved [GPA/Wegeners granulomatose](#)
- Generell smerte ved fibromyalgi (ingen andre spesielle funn ved undersøkelser)
- [Sjøgrens sykdom](#), tidlig fase. Tåreflod kan virke motstridende, men tørrhet i øynene kan føre til at øynene produserer mer tårer for å kompensere.

Behandling av tåreflod avhenger av den underliggende årsaken. I noen tilfeller kan det være tilstrekkelig å unngå irritanter og bruke kunstige tårer. I andre tilfeller kan det være nødvendig med mer potent behandling, som antibiotika, steroider eller kirurgi.

Retinal vaskulitt

Vaskulitt i retina kan defineres som inflammasjon i retinale blodårer, karokklusjoner og delvis med intra-okulær inflammasjon. Vaskulitt skiller fra ren kar-okklusjon for eksempel ved [antifosfolipid syndrom](#). Infeksiøse årsaker forekommer også ([Gupta N, 2021](#)).

Symptomer er synstap og ev tegn på bakenforliggende systemisk sykdom. Hyppigst er retinal vaskulitt blant pasienter med [Behçets sykdom](#), sjeldnere ved annen systemisk vaskulitt. Ved [temporalis arteritt](#) kan sentral arterie-okklusjon ses, men iskemisk optikusnevropati er vanligere (vennligst se neste avsnitt). Ved [SLE](#) forekommer mikrovaskulær okklusiv sykdom med cotton-wool flekker og mikroinfarkter. Største forandringer ses i kombinasjon med sekundært antifosfolipid syndrom.



Renale infiltrater (a) og fluorescein angiogram (b) forenelig med retinal vaskulitt hos en 23 år gammel mann med [Behçets sykdom](#). Illustrasjon: [Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF – Middle East African journal of ophthalmology \(2009\). CC BY 2.0](#)

Sicca-fenomener

Sicca-fenomener skyldes unormal tørrhet i øyne og munn, ofte på grunn av nedsatt produksjon av tårer og spytt. Dette kan føre til ubehag, irritasjon, og i alvorlige tilfeller, problemer med syn og spising.

Sicca-fenomener kan ha ulike årsaker, inkludert:

- **Aldring:** Spytt- og tåreproduksjonen reduseres naturlig med alderen.

- **Medikamenter** som antihistaminer, antidepressiva og blodtrykksmedisiner.
- **Sykdommer:** Flere sykdommer kan forårsake sicca-fenomener, særlig [Sjøgrens syndrom](#). Andre revmatiske sykdommer som kan være assosiert (sekundært Sjøgrens syndrom) inkluderer [revmatoid artritt](#), [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#) og [systemisk sklerose/sklerodermi](#).

Symptomer: Tørre øyne: Svie, kløe, rødhet, følelse av sand i øynene, tåkesyn. Tørr munn: Tørste, vanskeligheter med å svelge og snakke, endret smakssans, økt risiko for tannråte og soppinfeksjoner i munnen.

Behandlingen av sicca-fenomener avhenger av årsaken og alvorlighetsgraden.

- Symptomlindring: Kunstige tårer og spytt, øyesalver, fuktighetsgivende munnspray og pastiller kan lindre symptomene.
- Behandling av underliggende sykdom: Ved revmatiske sykdommer vil behandling av den underliggende tilstanden ofte bidra til å forbedre sicca-fenomenene.
- Medisinjustering: I noen tilfeller kan det være mulig å bytte til medisiner som ikke forårsaker sicca-fenomener.

Smerte i øyet

Smerter i øyet kan være et symptom på en rekke ulike tilstander, og kan variere i intensitet og lokalisering. Noen ganger kan smerten være ledsaget av andre symptomer, som rødhet, hevelse, tåkesyn eller lysskyhet.

- Keratitt (hornhinnebetennelse, se ovenfor)
- Skleritt (se ovenfor)
- [Tolosa-Hunt syndrom](#)
 - Ett øye
 - Akutt smerte
 - Sinus cavernosus -inflammasjon
- Uveitt (se ovenfor)
 - Forekommer ved en rekke inflammatoriske revmatiske sykdommer oftest som *anterior uveitt* eller *iridocyklitt*:
 - Anterior uveitt = Inflammasjon på fremre del av uvea
 - Iridocyklitt = fremre (anterior) uveitt når det tilgrensende ciliær legemet også er affisert
 - Smerter, særlig når en ser mot lyset
- Annen årsak til øyesmerte:
 - Trang-vinkel glaukom. Økt trykk i øyet kan føre til smerte, synsproblemer og i verste fall blindhet
 - Infeksjoner

- Traumer: Skader på øyet forårsaket av slag, støv, fremmedlegemer eller riper
- Hodepine og migrene: Smerter i hodet kan stråle ut til øynene.

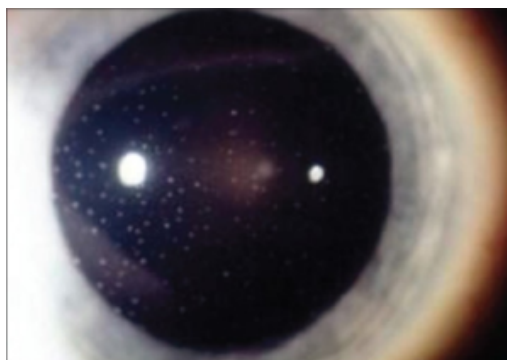
Tørre øyne (sicca-fenomener)

- Vennligst se Keratokonjunktivitis sicca ovenfor
-

Uveitt

Uvea består av iris (regnbuehinnen), corpus ciliare (strålelegemet) og koroidea (årehinnen). Uveitt er inflammasjon i selve øyet. Den kan være akutt eller kronisk og kan ramme ett eller begge øyne.

Årsakene er mange. Idiopatisk hos 56%, sekundært til annen sykdom hos 44 %. Ved fremre uveitt (anterior uveitis) rammer inflammasjonen iris og ciliærlaget (iridocyklitt).



Uveitt med anteriore presipitater som ses ved spaltlampe-undersøkelse. Illustrasjon: [Herbert CP – Middle East African journal of ophthalmology \(2009\)](#). CC BY 2.0

Anterior uveitt: Anterior uveitt er vanligst ved revmatisk sykdom, selv om posterior- og pan-uveitt også ses (ofte ved [Behçets sykdom](#)). Rødt og smertefullt øye. Lysskyhet. Øyelege finner ved spaltlampe-undersøkelse inflammatoriske celler (presipitater) i anteriore kammer (se foto ovenfor). Kronisk uveitt kan medføre synekier som hindrer drenering, øker det intraokulære trykket (glaukom).

Akutt anterior uveitt (iritt, iridocyklitt): Seronegative spondyloartropatier ([Bekhterevs](#), [psoriasisartritt](#), [reaktiv artritt](#), [IBD-relatert artritt](#))

Kronisk anterior uveitt: Juvenil idiopatisk artritt (oftest pauciartikulær type).

Ved intermediær uveitt affiseres området like bak ciliær-legemet (pars plana) og mest fremre kant av retina.

Posterior uveitt (choroiditt, chorioretinit). Ved posterior uveitt er koroidea angrepet: [Sarkoidose](#), [Behçets sykdom](#), MS, [SLE](#)

Panuveitt med akutt tubulointerstitiell nefritt (TINU syndrom): Ungdom og voksne med feber, vekttap. Trethet, sykdomsfølelse, anoreksi og abdominale smerter. 17 % har artralgi og myalgi.

Endoftalmitt betegner bakteriell diffus uveitt.

Årsaker til uveitt:

- [Infeksjon](#) (virale, cytomegalo, pneumocystis, sopp, spiroketer, toksoplasmose)
- [Spondyloartropati \(Bekhterevs / Ankyloserende spondylitt, Inflammatorisk tarmsykdom, Reaktiv artritt\)](#)
- [Behcets sykdom](#)
- [Juvenil artritt](#)
- [Cogans syndrom](#)
- [Crohns sykdom](#) (inflammatorisk tarmsykdom)
- [Relapsing polychondritt](#)
- [Revmatisk feber](#)
- [Sarkoidose](#)
- [TINU syndrom \(TubuloInterstitial Nephritis and Uveitis\)](#),
- [Ulcerøs kolitt](#) (inflammatorisk tarmsykdom)
- [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#)
- Medikamenter bl.a. sulfonamider
- Idiopatisk (uten kjent årsak)

Behandling. Målet er å fjerne inflammasjon og smerte. Generelt brukes kortikosteroider og øyedråper som utvider pupillen (cykloplegi). Supplerende medikasjon er avhengig av bakenforliggende sykdomsårsak. Behandlingen gjøres i regi av øyelege.

Litteratur: [Ghadiri N, 2023](#); [Duplechain A, 2023](#)

Litteratur

- [Kemeny-Beke A, 2019](#)

PART VII

BEHANDLING (REV 015, REV 033, REV 050, REV 055, REV 078, REV 079)

Før behandlingen begynner skal pasienten være informert om hensikten, behandlingsmålet (“Treat to target”) og risiko for de vanligste behandlings-komplikasjonene. [Skriftlig pasientinformasjon finnes på sidene til Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen.](#)

Det er viktig å ta individuelle hensyn. Vennligst se [tilpasset legemiddelbehandling i eget kapittel.](#)

[Behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) krever ekstra oppmerksomhet, informasjon og oppfølging

[Retningslinjer for behandling](#) er listet opp i eget kapittel.

[Læringsmål: REV 015, REV 033, REV 050, REV 055, REV 078, REV 079](#)

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

[181. Analgetika \(REV 015, REV 033\)](#)

[182. Behandlingssvikt, non-respondere \(REV 015, REV 033, REV 084\)](#)

[183. Biologiske legemidler \(bDMARDs\) \(REV 015, REV 033\)](#)

[184. DMARDs \(Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs\) \(REV 015, REV 033\)](#)

[185. Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte \(HMAS\) for diffus systemisk sklerose i Norge.](#)

[186. JAK-hemmere \(REV 015\)](#)

[187. Kortikosteroider systemisk og leddinjeksjoner. Glukokortikosteroider \(REV 015, REV 033\)](#)

[188. Kosthold/ Ernæring \(REV 085\)](#)

[189. Medikament-induserte Bindevevssykdommer \(REV 015, REV 033\)](#)

[190. NSAIDs \(REV 015, REV 033\)](#)

[191. Nyresykdom og Legemiddelbehandling \(REV 015, REV 082, REV 149\)](#)

[192. Oppfølging under behandling \(REV 015, REV 033\)](#)

[193. Plasmaferese / plasmautskiftning \(REV 141, REV148\)](#)

[194. Rehabilitering \(REV 085, REV 087, REV 088, REV 089\)](#)

[195. Revmakirurgi \(REV 085, REV 086\)](#)

[196. Tilpasset legemiddelbehandling \(REV 015, REV 033, REV 078, REV 079, REV 082\)](#)

[197. Tverrfaglig behandling \(REV 088, REV 089\)](#)

[198. Utprøvende behandling / Behandling med legemidler utenfor godkjent indikasjon \(REV 015, REV 018, REV 033\)](#)

231.

ANALGETIKA, SMERTESTILLENDE LEGEMIDLER (REV 015, REV 082)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 015. Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

Læringsmål REV 082. Revmatologen skal beherske individuelt tilpasset legemiddelbehandling med hensyn til alder, kjønn, organfunksjon og komorbiditet og ha god kunnskap om legemiddelrelaterte problemer. Ha god kunnskap om virkningsmekanismer, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner, monitorering og legemiddelsikkerhet/bivirkninger av legemidler brukt i behandling av revmatiske sykdommer.

Læringsmål REV 070. Revmatologen skal beherske diagnostikk og behandling av kroniske ikke-inflammatoriske smertetilstander.

Smerte er et sentralt element i revmatologisk praksis, da det er hovedårsaken til at pasienter oppsøker revmatologisk hjelp. Studier viser at 68-90% av pasienter med [revmatoid artritt](#) angir smerte som en av sine tre største helseplager. En grundig forståelse av smertemekanismene er derfor essensielt for å kunne tilby optimal behandling og omsorg. ([Heiberg T, 2005](#); [ten Klooster PM, 2007](#)).

Smerte kan deles inn i tre hovedtyper: nociseptiv, nevropatisk og nociplastisk ([Anastasiou C, 2022](#)):

- Vennligst se kapitlet om [Smertetilstander og non-inflammatorisk revmatisk smerte](#).
-

Smertestillende medikamenter

Smertestillende medikamenter er viktige verktøy for å lindre smerte og forbedre livskvaliteten for pasienter med revmatiske sykdommer. Det finnes ingen universell løsning, og valg av medikament må individualiseres basert på smertetype, intensitet og pasientens behov. [Helsedirektoratet](#) har utarbeidet retningslinjer for bruk av vanedannende legemidler, og nyttig pasientinformasjon om mange smertestillende medikamenter finnes på [Legeforeningen](#) nettsider.

Ved langvarig behandling av [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#) og [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#) spiller analgetika en mindre rolle, mens de kan være viktige ved akutte anfall av urinsyregikt eller reaktiv artritt ([Milani DAQ, 2023](#)).

Smertestillende medikamenter kan deles inn i to hovedgrupper:

- **Ikke-opioide analgetika:** Paracetamol, NSAIDs, antidepressiva, antiepileptika og lokalanestetika.
- **Opioide analgetika:** Morfin, oksykodon, fentanyl og tramadol.

Non-opioide analgetika

Paracetamol-preparater (for eksempel Pinex, Pamol, Panodil) er ikke-vanedannende som vanligvis tolereres godt. De er effektive mot lette til moderate smerter forårsaket av revmatisk betennelse, men har begrenset effekt på kroniske smertesyndromer som fibromyalgi. Paracetamol kan kombineres med opioider ved sterke smerter, men har ikke dokumentert effekt på nevropatisk smerte.

Kontraindikasjoner inkluderer overfølsomhet og alvorlig leversykdom. Paracetamol kan brukes under graviditet og amming ([Milani DAQ, 2023](#)). Det er reseptfritt i små pakninger, men kan forskrives på blå resept ved kronisk revmatisk sykdom. Ved kronisk revmatisk sykdom kan en få ”blå resept” (§2, refusjonspunkt -71 eller på spesifikke diagnoser).

NSAIDs (Non-Steroid Anti-rheumatic Drugs, ikke-steroid antirevmatiske medikamenter) (for eksempel Ibux, Naproxen, Voltaren) er ikke-vanedannende og mye brukt mot smerter ved inflammasjon. De kan være noe mer effektive enn paracetamol, men har generelt høyere risiko for bivirkninger, spesielt hos eldre.

Bivirkninger kan inkludere kardiovaskulære komplikasjoner, [gastrointestinale](#) blødninger, lever- og nyreskade. NSAIDs er kontraindisert ved overfølsomhet og i siste trimester av [svangerskapet](#). Forsiktighet bør utvises ved blant annet økt [blødningsrisiko](#), [astma](#), allergi, [hjerte-](#) og [karsykdommer](#) og [lever-](#) og [nyresvikt](#) ([Bindu S, 2020](#)). Vennligst les om [NSAIDs også i eget kapittel](#).

Sykdomsmodifiserende medikamenter (DMARDs) mot inflammasjon inkluderer:

- [csDMARDs](#)

- [JAK-hemmere \(tsDMARDS\)](#)
- [biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#)

Medikamentene skal redusere smerte ved å dempe sykdomsaktiviteten. Studier har vist at DMARDs kan gi betydelig smertelindring og bedre livskvalitet hos pasienter med [revmatoid artritt](#) ([Strand V, 2012](#)).

Antidepressiva har vist effekt ved ulike nevropatiske smertetilstander, spesielt amitripylin (Sarotex). De kan også brukes ved [fibromyalgi](#) og andre [kroniske muskel-skjelettsmerter](#), [tensjonshodepine](#) og [migrene](#). Ved samtidig [depresjon eller angst](#) kan antidepressiva ha en dobbelt effekt ([Milani DAQ, 2023](#)). De bør imidlertid ikke brukes ved nylig [hjerterinfarkt](#), [arytmier](#), [akutt hjertesvikt](#) eller alvorlig leversykdom.

Antiepileptika reduserer smerte ved å hemme frigjøring av neurotransmittere. Gabapentin (Neurontin) brukes mot nevropatisk smerte, inkludert postherpetisk nevralki, [diabetisk](#) nevropati og spinal smerte. Hypersensitivitet kan være en kontraindikasjon, og dosereduksjon kan være nødvendig ved nedsatt [nyrefunksjon](#) ([Milani DAQ, 2023](#)).

Lokalanestetika som lidokain (Xylocain) brukes mot nevropatisk smerte, for eksempel postherpetisk nevralki. Lidokain skal ikke brukes i åpne sår eller ved hypersensitivitet ([Milani DAQ, 2023](#)).

Opioide analgetika

Opioider er de mest potente analgetika vi har og brukes mye ved sterke smerter. Imidlertid er de også blant de mest kontroversielle på grunn av risiko for avhengighet, toleranseutvikling og bivirkninger ([Smith HS, 2012](#)).

Medikamentene omfatter Pinex Forte, Paralgin Forte, Nobligan, oksykodon (OxyContin OxyNorm), Tramadol, Durogesic plaster, Norspan plaster og Dolcontin.

Opioider brukes vanligvis ikke over lengre tid ved kroniske revmatiske sykdommer ([Helsedirektoratet](#)), da de ikke påvirker sykdomsaktiviteten og har en rekke potensielle bivirkninger ([Whittle SL, 2011](#)). Likevel øker langtidsforbruk av opioider i Norge. Statistikken viser at i 2019 bruke 60.000 personer opioider over lang tid, noe som var 10.000 flere enn i 2011. I tillegg øker forbruket av sterke opioider, særlig oksykodon ([Odsbu I, 2022](#)). Oksykodon er knyttet til høy forekomst av opioid-overdoser og i alt 470.000 dødsfall i USA. Denne "opioid-krisen" utløste søksmål og forlik på 73 milliarder kroner mot produsenten Purdue Pharma som nå er konkurs ([Hjellen B, nrk.no, 2020](#)).

Korttidsbruk av opioider kan være aktuelt ved spesielle indikasjoner, men bør gjøres med forsiktighet og i henhold til [Helsedirektoratets](#) anbefalinger. Fastlegen bør involveres, og bruk utover 2-4 uker frarådes.

Forsiktighetsregler:

- Opioider bør ikke kombineres med benzodiazepiner eller z-hypnotika (sovemedisiner), da dette øker

risikoen for avhengighet og andre bivirkninger. Vennligst les mer her: ([Nasjonalt Kompetansesenter for søvnvansker](#)).

- Eldre bør få lavere doser og medikamenter med kort virketid.
- Det er vanligvis ikke tillatt å kjøre bil etter inntak av opioider ([Det norske Legemiddelverket](#)).
- Opioider skal ikke brukes ved alvorlig respirasjonsbesvær, forlenget QT-intervall på EKG (> 500 ms), nyre- eller leversvikt, akutt mental ustabilitet, høy [selvmordsrisiko](#), misbruksproblematikk eller tidligere intoleranse eller manglende effekt ([Cohen B, 2023](#)).

Retningslinjer

[EULAR; Fibromyalgi \(management\) \(Macfarlane GJ, 2017\)](#)

[EULAR; Ikke-medikamentell smertebehandling \(Geenen R, 2018\)](#)

[EULAR; Behandlingsresistent RA \(Nagy G, 2022\)](#)

[ACR: Ryggsmerter \(Singh S, 2021\)](#)

[Nasjonale prosedyrer \(Norsk revmatologisk Forening, Legeforeningen\)](#)

Litteratur

[Milani DAQ, 2023](#)

[Kvien TK, 2003](#)

232.

BEHANDLINGSSVIKT, ETTERLEVELSE, COMPLIANCE, NON-RESPONDERE, BEHANDLINGSMÅL (REV 033)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

[Evidens-baserte og erfaringsbaserte behandlinger: Vennligst se eget kapittel](#)

[Behandlingsretningslinjer er omtalt i flere kapitler:](#)

- [Artritt](#)
- [Systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Oversiktskapittel](#)

[Behandling utenfor godkjent indikasjon/utprøvende behandling](#) er omtalt i et eget kapittel.

Etterlevelse er avgjørende for å oppnå gode behandlingsresultater ved revmatisk sykdom. Helsepersonell bør sørge for at pasienter får tilstrekkelig informasjon om behandlingen og diskutere eventuelle problemer med etterlevelse. Ved mistanke om manglende effekt bør man vurdere ulike årsaker, inkludert manglende etterlevelse, genetiske faktorer og sykdommer som påvirker legemiddelopptaket.

Behandlingsmål. Når systemisk inflammatorisk revmatisk sykdom er nydiagnostisert, er det viktig å sette klare behandlingsmål (“treat to target”). Disse målene kan inkludere:

- Å reversere eller stanse progredierende artritt og organ-skade
- Å redusere systemisk inflammasjon
- Å bedre spesifikke symptomer
- Å redusere eller avslutte behovet for [kortikosteroider](#)

Behandlingsmålene og faglige anbefalinger bør alltid diskuteres grundig med pasienten, og skriftlig informasjon kan være nyttig. Skriftlig [medikament-informasjon for eksempel fra Norsk Revmatologisk Forening](#) kan være en del av dette. Behandlingen planlegges deretter, basert på generelle retningslinjer og [individuell tilpasning](#). Faktorer som pasientens [alder](#), vekt, andre sykdommer, medisinbruk og ønsker, inkludert mulig [svangerskap](#), må tas i betraktning.

Non-respondere. Det er flere grunner til at en behandling ikke gir forventet effekt. Medikamentet gjennomgår en kompleks prosess i kroppen, og hvert trinn kan påvirkes av individuelle faktorer:

- Absorpsjon fra mage-tarmkanalen
- Opptak i blodet
- Distribusjon i kroppen
- Fordeling til vevet
- Metabolisme (nedbrytning av legemidlet)
- Ekskresjon (utskillelse) gjennom nyrer og galle

En av de vanligste årsakene til manglende effekt er imidlertid *manglende etterlevelse* fra pasientens side.

Etterlevelse (adherence/compliance). Etterlevelse beskriver i hvilken grad pasienten tar medisinene sine som foreskrevet eller avtalt. Dette inkluderer å ta medisinen til riktig tidspunkt, i riktig dose og så lenge som planlagt. Begrepet “adherence” foretrekkes ofte, da det innebærer at pasienten er involvert i beslutningsprosessen. Manglende etterlevelse kan ha alvorlige konsekvenser og forverre prognosen ved revmatisk sykdom. (Drugs don’t work in patients who don’t take them”; Studier viser at opptil 50% av pasientene ikke tar medisinene sine som foreskrevet etter seks måneder ([Sacket DLHR Compliance 1976](#)). Det er derfor viktig at helsepersonell gir grundig informasjon om behandlingen og diskuterer eventuelle problemer med etterlevelse ([Osterberg L, Blaschke T, 2005](#)).

Også for [revmatoid artritt](#) tyder data på at 20%–50% ikke bruker forskrevne medikamenter etter hensikten, og at det medfører dårligere prognose ([Lavielle M, 2018](#); [Harrold LR, Andrade SE, 2009](#)).

Faktorer som påvirker etterlevelse

- **Pasientens forståelse av behandlingen:** Det er viktig at pasienten forstår hensikten med behandlingen, hvordan medisinene skal tas, og mulige bivirkninger. Skriftlig informasjon for eks. fra [Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#), kan være nyttig.
- **Komplekse behandlingsregimer:** Medikamenter som skal tas flere ganger daglig eller har kompliserte doseringsinstruksjoner kan være vanskeligere å følge.
- **Bivirkninger:** Ubehagelige bivirkninger kan føre til at pasienter slutter å ta medisinene sine.
- **Kostnader:** Høye medisinkostnader kan være en barriere for etterlevelse.
- **Psykologiske faktorer:** [Angst, depresjon](#) og manglende motivasjon kan påvirke etterlevelsen.

Eksempler på manglende etterlevelse

- **Plaquenil (hydroksyklorokin).** I en fransk studie av 203 pasienter med [SLE](#) og behandling med [hydroksyklorokin \(HCQ, Plaquenil\)](#) viste målinger av serumkonsentrasjon at 14 (7%) ikke brukte medikamentet ([Costedoat-Chalumea N, 2007](#)). Fra Sør-Korea viser data at hele 115 av 235 (49%) sluttet med HCQ i løpet av en studieperiode mellom 2002 og 2016. Hovedårsaken var forglemmelse eller likegyldighet (73%), mens 10% hadde hatt bivirkninger ([Lee S-G, 2017](#)).
- **Biologiske legemidler og DMARDs.** Pasienter kan utvikle antistoffer mot biologiske legemidler, noe som reduserer nivået i serum og effekten. Lavt legemiddelnivå i serum og påvisning av antistoffer kan indikere manglende etterlevelse eller behov for å bytte medisin ([Jamnitski A, 2011](#)). Vurdering av etterlevelse kan også gjøres ved måling av legemidlets nivå i serum for [takrolimus](#), [ciclosporin](#), [mykofenolat](#), og nivå av [6-TGN](#) og [meMP](#) for azathioprin. Supplerende informasjon om legemiddelnivå og antistoff finnes på [anx.no](#). Biologiske legemidler der serum-nivå og antistoff kan testes (OUS, Radiumhospitalet) er blant andre [infliksimab](#), [adalimumab](#), [golimumab](#), [certolizumab pegol](#), [etanercept](#), [vedolizumab](#), [sekukinumab](#) og [tocilizumab](#).
- **Gastrointestinalt opptak.** Manglende behandlingsrespons kan skyldes unormalt lavt opptak fra mage-tarmtractus. Årsaken til redusert biotilgjengelighet kan være primær gastrointestinal sykdom eller mage-tarm-komplikasjon til andre tilstander, for eksempel [systemisk sklerose](#) med [tarmaffeksjon](#). Også alder, kjønn, etnisitet, genetiske faktorer og annen behandling påvirker medikamenters biotilgjengelighet og farmakokinetikk ([Stillhart C, 2020](#)).
- **Genetiske faktorer:** Det har fra 1980-tallet vært kjent at mutasjoner i CYP-genet kan medføre enten økt eller nedsatt metabolisme for en rekke medikamenter. Nedsatt aktivitet av CYP2D6-enzymet reduserer omdannelsen av kodein til morfin. Dermed får pasienten redusert analgetisk effekt. I en kaukasisk befolkning vil ca. 10 % av pasientene som får forskrevet kodein (som en bestanddel i Paragin forte og Pinex forte) ha samme smertelindrende effekt av kodein som av placebo ([Krews KR, 2014](#)). Et annet eksempel er redusert virkning av klopidogrel (Plavix), der studier har vist at stent-behandlede pasienter med [akutt koronarsyndrom](#) og redusert funksjon av [CYP2C19](#)-genet har høyere risiko for ny kardiovaskulær hendelse ved behandling med klopidogrel enn pasienter med normal funksjon av [CYP2C19](#) ([Mega JL, 2010](#)). Påvirket CYP-enzym-funksjon rammer spesielt medikamenter som må omdannes til virksomme substanser (prodrugs). Både kodein og klopidogrel er prodrugs.
- **TPMT genotype:** Intoleranse og overdosering kan også skyldes genetiske forhold. I revmatologi er spesielt TPMT genotype av betydning. Denne genvarianten påvirker metabolismen av azathioprin (Imurel) og kan føre til overdosering og bivirkninger hvis dosen ikke justeres. Personer med enzymdefekt vil kunne få flere ganger høyere medikamentnivå i serum enn normalt og tåler således bare mye lavere doser. TPMT genotype kan måles i blodprøve og kan med fordel inngå som standard test før en avgjør oppstart av azathioprin-behandling ([Casajus A, 2022](#)).

Litteratur

[Stillhart C, 2020](#)

[Tuv SS, 2019](#)

[Lavielle M, 2018](#)

[Wijbrandts CA, 2017](#)

[Costedoat-Chalumea N, 2013 \(SLE\)](#)

233.

BIOLOGISKE LEGEMIDLER (BDMARDS) (REV 016, REV 033)

Øyvind Palm

Læringsmål: REV 015, Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

Læringsmål REV 033, Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

ATC koder (for legemiddelstatistikk): L04A A **Immunsuppressive legemidler**: etanercept: L04AB01, adalimumab: L04AB04, H02AB04, rituksimab: L01XC02, abatacept: L04AA24, tocilizumab: L04AC07, infliksimab: L04AB02.

Dette kapitlet fokuserer på biologiske legemidler.

Andre kapitler omhandler [smertebehandling](#), [NSAIDs](#), [csDMARDS](#), [Jak-hemmere \(tsDMARDS\)](#), [kortikosteroider](#), [revmakirurgi](#) og [tverrfaglig behandling](#). Også informasjon om [behandlingsanbefalinger](#), [legemiddeltiltak](#) og [målstyrt behandling](#) er omtalt i egne kapitler.

Definisjon. Biologiske legemidler (bDMARDS) og biotilsvarende legemidler (biosimilars) skiller seg fra tradisjonelle kjemiske legemidler ved at de er framstilt av levende celler eller syntetiske versjoner av disse.

Dette kan være mikroorganismer (bakterier, virus eller sopp), organer eller vev fra planter eller dyr. Måten de produseres på er dermed forskjellig fra et tradisjonelle kjemiske legemidler. Siden produksjonen skjer i levende organismer/bakteriestammer og molekylene er komplekse og store, kan små variasjoner i oppbyggingen av hvert enkelt legemiddel forekomme. En bred definisjon av biologiske legemidler inkluderer [vaksiner](#), botulinum toksin type A (Botox), antiserum (motgifter), interferon og monoklonale antistoffer ([Statens Legemiddelverk, 2023](#)). Innen revmatologi er bDMARDs legemidler med selektive immunmodulerende og sykdomsmodifiserende egenskaper, som påvirker selve sykdomsprosessen ved revmatiske sykdommer.

Historie. Innføringen av biologiske legemidler i form av monoklonale antistoffer på slutten av 1990-tallet revolusjonerte behandlingen av inflammatoriske sykdommer. Disse medikamentene kunne utvikles målrettet basert på nye patogenetiske oppdagelser i immunsystemets sykdomsmekanismer. Tumornekrosefaktor-alfa-hemmere (TNF-hemmere) var de første biologiske legemidlene som ble godkjent for behandling av [revmatoid artritt](#) ([Maini R, 1999](#)), og senere er indikasjonene utvidet til å omfatte mange andre systemiske revmatiske sykdommer. I dag finnes det også biologiske legemidler med andre virkningsmekanismer, som retter seg mot [interleukin-1](#), IL-6, IL-17, B-celler eller kostimulerende intracellulære molekyler ([Burmeister GR, 2017](#)).

Nomenklatur. Biologiske legemidler kalles også biologiske sykdomsmodifiserende medikamenter (bDMARDs), til forskjell fra de klassiske “kjemiske” [DMARDs](#) (cDMARDs). Navnene på biologiske legemidler gir ofte informasjon om deres egenskaper:

- “-mab”: Monoklonalt antistoff
- “-cept”: Retter seg mot en reseptor
- “-kin”: Retter seg mot cytokiner
- “-ximab”: Kimerisk antistoff, delvis fra dyr og delvis fra menneske
- “-zumab”: Humanisert antistoff, 95% humant
- “-mumab”: Fullstendig humant antistoff

Den midtre delen av navnet kan også indikere hvilken sykdomsgruppe legemidlet opprinnelig ble utviklet for:

- “-lim-“: Inflammatorisk sykdom
- “-cir-“: Kardiovaskulær sykdom
- “-tu-“: Tumorer

Virkning. Biologiske legemidler er utviklet for å hemme spesifikke deler av det overaktive [immunsytemet](#), slik at sykdommene blir mindre aktive og skadelige. De må injiseres eller gis som infusjon, da de ville blitt brutt ned i mage-tarmkanalen. Ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) har biologiske legemidler vist seg å være effektive hos omtrent 94% av pasientene ([Kearsley-Fleet L, 2018](#)).

Flere [autoimmune sykdommene](#) har overlappende immunologiske mekanismer, og derfor kan samme biologiske medikament virke på ulike sykdommer. Detaljert kunnskap om patogenesen til hver enkelt sykdom er imidlertid viktig når man vurderer hensikten og indikasjonen for et spesifikt legemiddel.

Ved [revmatoid artritt \(RA\)](#), [spondyloartritt](#) og [IBD](#) er Th17-cytokiner, TNF- α og JAK-STAT (se [JAK-hemmere](#)) av betydning. Noen behandlinger som TNF-hemmere, IL-17 hemmere, (IL)-12/23 hemmere og B- og T-celle-hemmere har på grunn av overlappende patogenese effekt på flere autoimmune sykdommer. Ved [SLE](#) er B-celler sentrale. Begge de biologiske legemidlene rituksimab og belimumab som hemmer B-celler er grundig vurdert, men effekten er ikke like god som for TNF-hemmere ved revmatoid artritt. Rituksimab har i enkelte grundige studier ikke vist effekt på SLE og på belimumab vil ca. 40% være non-responder. Likevel er medikamentene nyttige for subgrupper av SLE-pasienter ([Wise LM, 2020](#)). Uansett, moderne behandling er i større grad rettes mot sykdommens patogenese enn de enkelte diagnosene og mange av de biologiske medikamentene har utmerket effekt på riktig indikasjon ([Petitdemange A, 2020](#)).

Indikasjoner. Biologiske legemidler kan brukes til å behandle en rekke autoimmune sykdommer og inflammatoriske tilstander der et overaktivt immunsystem spiller en sentral rolle. Innen revmatologi inkluderer dette [revmatoid artritt](#), [spondyloartropatier](#), [juvenil artritt \(JIA\)](#), [autoinflammatoriske sykdommer](#), [vaskulitt-sykdommer](#), [systemiske bindevevssykdommer](#), noen andre relaterte [autoimmune sykdommer](#), [urinsyre gikt](#) og [osteoporose](#). Biologiske legemidler er imidlertid sjelden førstevalg, og [csDMARDs](#) være tilstrekkelig hos mange. men med biologiske legemidler som neste steg. Ofte kombineres [csDMARDs](#) med biologiske legemidler, eventuelt også med [prednisolon](#) hvis sykdomsaktiviteten vedvarer.

Eksempler på biologiske legemidler

[TNF-alfa hemmere](#) som adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab eller certolizumab pegol (Cimzia) er førstevalg, og en kombinerer vanligvis med metotreksat for bedre effekt og for å redusere anti-stoff-dannelse mot medikamentet ([Wysocki T, 2022](#)). Virkning på sykdomsaktivitet forventes i løpet av få uker. Blant bivirkninger er økt infeksjonsrisiko, blant annet oppbluss av latent tuberkulose ([Zhang Z, 2017; van Loo G, 2023](#)).

[Andre bDMARDs](#) er abatacept (Orencia), tocilizumab (RoActemra) og rituksimab (MabThera). Anakinra (Kineret) er en IL-1 hemmer som har RA som indikasjon. Sammenlignet med andre bDMARDs er effekten imidlertid dårligere ([Nikfar S, 2018](#)), slik at den i praksis er lite brukt mot RA. Derimot er det god virkning ved systemisk JIA, adult Stills sykdom og andre [autoinflammatoriske tilstander](#).

I behandlingen av autoimmune revmatiske sykdommer kan biologiske legemidler forsterke eller erstatte konvensjonelle DMARDs (csDMARDs), enten som mono-terapi eller i kombinasjon med csDMARDs.

Biologiske legemidler som brukes ved revmatiske sykdommer hos barn. Doseringen er avhengig av barnets vekt og diagnose. Tabellen er modifisert etter [Jessica L. Jacobson, PharmD, www.jpeds.org](https://www.jpeds.org) September/October 2018.

Biologisk medikament	Virkningsmekanisme	Vanlige bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
Etanercept	TNF-hemmer. Løselig dimerisk fusjonsprotein som hindrer at TNF binder til cellenes overflatereseptorer	Reaksjon på injeksjonsstedet, luftveisinfeksjoner, urticaria	Infeksjon, anafylaksi, autoantistoff, malignitet, tbc reaktivering.
Adalimumab	Humant rekombinant IgG monoklonalt antistoff som binder til TNF-alfa	Reaksjon på injeksjonsstedet, luftveisinfeksjoner, urticaria	Infeksjon, anafylaksi, autoantistoff, malignitet, tbc reaktivering.
Infliximab	Monoklonalt antistoff som binder til både løselig og membranbundet TNF-alfa	Infusjonsreaksjon, myalgi, luftveisinfeksjoner, urticaria	Infeksjon, anafylaksi, autoantistoff, Pneumoni, malignitet, Tbc-reaktivering
Abatacept	T-celle kostimulator som hemmer binding til CD80/CD86	Hodepine, Kvalme, Luftveisinfeksjon	Vannkopper, anafylaksi, Tbc reaktivering, Ovarialcyster, Akutt lymfatisk leukemi.
Anakinra	Human IL-1 reseptor antagonist	Reaksjon på injeksjonsstedet, luftveisinfeksjon, hodepine, kvalme, diare, neutropeni, artralgi	Hepatitt, infeksjoner, sekundær malignitet. Interstitiell lungesykdom
Canakinumab	Humant monoklonalt antistoff som blokkerer IL-1 beta	Luftveisinfeksjon, abdominal smerte, smerte på injeksjonsstedet.	Alvorlige infeksjoner
Tocilizumab	Anti-IL-6 reseptor monoklonalt antistoff	Luftveisinfeksjoner, hodepine, hypertensjon, økte leverenzymmer og lipider	
Rituximab	Anti CD20 B-celle hemmende monoklonalt antistoff	Infusjons-reaksjoner, hypertensjon, Økte leverenzymmer	Nevropati, Steven-Johnson syndrom

Noen flere biologiske legemidler (handelsnavn) som brukes mot revmatiske sykdommer: Benepali (etanercept) (TNF-hemmer), Benlysta (belimumab) (BAFF hemmer), Bimzelx (bimekizumab) (IL 17A, 17F og 17 AF hemmer), (Cimzia (certolizumab) (TNF-hemmer), Cosentyx (secukinumab) (IL 17A hemmere), Enbrel (etanercept) (TNF-hemmer), Flixabi (infliximab) (TNF-hemmer), Humira (adalimumab) (TNF-

hemmer), Hyrimoz (adalimumab) (TNF-hemmer), Inflectra (infliksimab) (TNF-hemmer), Kिरeret (anakinra) (IL-1 hemmer), MabThera (rituksimab) (B-celle hemmer), Orencia (abatacept) (T-celle / CTLA-4 hemmer), Remicade (infliksimab) (TNF-hemmer), Remsima (infliksimab) (TNF-hemmer), RoActemra (tocilizumab) (IL-6 hemmer), Simponi (golimumab) (TNF-hemmer), Stellara (ustekinumab) (IL 12 og IL23 hemmer), Zessly (infliksimab) (TNF-hemmer).

Biologiske legemidler kan inndeles etter hvilken del av immunsystemet de virker på:

- TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab)
- B-celle hemmere er rituksimab (MabThera, Riathon) og belimumab (Benlysta)
- Interleukin (IL)-hemmere
 - IL-1 anakinra (Kिरeret) og canakinumab (Ilaris) mot Systemisk barneleddgikt, adult Stills syndrom, febersyndromer, revmatoid artritt
 - IL-4 reseptor og IL-13 hemmer, dupilumab (Dupixent) mot astma og alvorlige nesepolypper/bihulebetennelser
 - IL-5 reseptor antistoff benralizumab (Fasenra) mot eosinofil astma
 - IL-5 reslizumab (Cinqair) mot astma
 - IL-5 relizumab (Cinqair) mot eosinofil astma
 - IL-5 mepolizumab (Nucala) mot EGPA (Churg-Strauss vaskulitt)
 - IL-6 tocilizumab (RoActemra) mot Revmatoid artritt, kjempecellearteritt, systemisk barnbeleddgikt
 - IL-6 sarilumab (Kevzara) mot revmatoid artritt
 - IL-12/23 hemmer er ustekinumab (Stellara) mot psoriasis, psoriasis-artritt, Crohns og ulcerøs kolitt
 - IL-17 secukinumab (Cosentyx) mot psoriasis-artritt og Bekhterevs/ankyloserende spondylitt
 - IL-17 brodaluzumab reseptorantagonist hemmer også IL-25. Mot psoriasis
 - IL-17 ixekizumab (Taltz) mot psoriasis, psoriasis-artritt og Bekhterevs/Ankyloserende spondylitt
 - IL-17 bimekizumab (Bimzelx) mot psoriasis, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt
 - IL-23 risankizumab (Skyrizi) mot psoriasis
 - IL-23 guselkumab (Tremtua) mot psoriasis
 - IL-23 tiltrakizumab (Ilumya) mot psoriasis
- T-celle hemmer abatacept (Orencia)

Før behandlingsstart

Før oppstart av behandling med biologiske legemidler er det viktig med grundig informasjon til pasienten om hensikten med behandlingen og hvordan legemidlene virker. Behandlingsretningslinjer og individuell tilpasning er viktig for valg av medikament. Undersøkelser for infeksjoner, blodprøver og vaksinasjoner bør gjennomføres før oppstart. Pasienter bør også informeres om økt risiko for hudkreft ved bruk av TNF-hemmere og risiko for tarmperforasjon ved bruk av tocilizumab.

- Blodprøver omfatter ofte IGRA-test, screening for [hepatitt B og C](#), HIV.
- [Vaksiner](#) vurderes mot influensa og pneumokokker, samt hepatitt B vaksine for utsatte personer.
- [Tuberkulose](#)-screening: Urin, IGRA-test, røntgen- eller CT av lunger.
- Rituksimab kan redusere immunglobulin G (IgG) ([immunsvikt](#)) og dermed øke risikoen for infeksjoner. IgG bør dermed planlegges tatt i et kontroll-opplegg.

Start- og stopp-kriterier

Før behandlingsstart er det viktig å definere klare [behandlingsmål](#) (“[treat to target](#)”). Hvis målene ikke nås innen en viss tid, for eksempel 3-6 måneder, kan det være aktuelt å avslutte behandlingen. Det er også viktig å evaluere behovet for fortsatt behandling over tid og vurdere stoppkriterier.

Bivirkninger

Biologiske legemidler har generelt færre bivirkninger enn tradisjonelle DMARDs, men alvorlige infeksjoner kan forekomme lettere. Allergiske reaksjoner, smerter på injeksjonsstedet, fall i antall blodlegemer og forverring av hjertesvikt er andre mulige bivirkninger. Risikoen for bivirkninger må vurderes nøye hos eldre, pasienter med tidligere alvorlige infeksjoner, alvorlig komorbiditet og risikoatferd.

Det viktig å være klar over at alvorlige [infeksjoner](#) oppstår lettere. Dette gjelder både ny-ervert infeksjon som lungebetennelser med pneumocystis (PCP), tuberkulose) og soppinfeksjoner eller sykdom av latent infeksjon (for eksempel herpes zoster/helvetesild, hepatitt B / gulsott og [tuberkulose](#). PML forårsaket av JC-virus er svært sjelden ([Zhang Z, 2017](#)). Allergiske utslag kan forekomme (kløe, rødhet, hevelser, feber). Andre er smerte og rødhet på innstikksstedet, fall i antall blodlegemer ([anemi](#), [leukopeni](#), [trombocytopeni](#)) og forverring av [hjertesvikt](#). Ved IL-6 hemmeren tocilizumab er det sett økt risiko for divertikulitt med perforasjonsrisiko ([Gout T, 2011](#)). Bivirknings-risiko tilsier at en må overveie indikasjonen nøye blant utsatte grupper som [eldre personer](#), tidligere alvorlige infeksjoner, alvorlig komorbiditet og risikoatferd.

[Forsiktighetsregler](#) omfatter infeksjonstendens/[svakket immunsystem](#) ([Singh JA, 2015](#)) bruk i høy alder, hjertesvikt og svangerskap.

[Interaksjoner](#). Ved multifarmasi bør en utelukke interaksjon av betydning mellom legemidlene. Et nyttig verktøy er [Interaksjoner.no](#).

[Antistoff mot medikamentet](#). Inicialt var biologiske legemidler utviklet fra monoklonale antistoff fra dyr. De hadde en relativ kort halveringstid på grunn av svak binding til Fc-reseptor og ikke minst redusert virkning på grunn av utvikling av anti-murine antistoff. De nyere generasjoner biologiske legemidler er delvis eller helt humanisert. Antistoffdannelse er dermed redusert, men molekylene er likevel fremmede og kroppens utvikling av antistoff mot dem er ikke helt eliminert. Ved påvist antistoffdannelse er det aktuelt å bytte medikament ([Jamnitski A, 2011](#)). For å forebygge/reducere antistoffdannelse er det vanlig å kombinere anti-TNF-behandling med metotreksat.

Behandling av barn. [Vennligst se eget kapittel](#)

Svangerskap. Mange av de biologiske legemidlene kan om nødvendig brukes frem til svangerskap og i noen tilfeller også under svangerskap. Det krever imidlertid grundig evaluering av risiko opp mot nødvendighet, og i noen tilfeller er skifte av biologisk medikament viktig. Ofte har behandlingen da også konsekvenser for oppfølging av barna som kan være immunsupprimerte de første måneder etter fødsel. Biologiske legemidler går over i morsmelk, men tas nesten ikke opp fra barnets gastrointestinaltakt. Vennligst se mer spesifikk info fra [NKSR](#).

Oppfølging under behandling

Ved manglende behandlingseffekt bør serumkonsentrasjonen av legemidlet måles. Ved lave verdier til tross for adekvat dosering, bør antistoffmåling vurderes i henhold til [anx.no](#).

Planlagte operasjoner, tanntrekking, implantater og rotfyllinger: Om mulig, anbefales å stanse behandlingen med biologisk legemiddel noen uker før inngrepet. Medikamentene har forskjellige virkningstider. Det er derfor anbefalt å stanse TNF-hemmere avhengig halveringstiden (stanse 4-5 ganger halveringstiden) for det enkelte medikament.

Før operasjon/inngrep ([Radfar L, 2017](#)). Etanercept (Enbrel, Benepali) stanse behandlingen 2 uker før inngrep. Adalimumab (Humira) stanses 6-8 uker før inngrep. Infliksimab (Remicade, Rixaton) stanses 4-6 uker før inngrep.

Etter en operasjon. Behandlingen begynnes når infeksjonsfaren er over, ofte etter 2-3 uker. Ved akutte situasjoner eller stor sykdomsaktivitet må individuelle tilpasninger gjøres.

Retningslinjer

[EULAR: Smolen JS, 2020](#)

[Norsk Revmatologisk Forening](#)

Litteratur

- [van Loo G, 2023](#)
- [Wise LM, 2020](#)
- [Kearsley-Fleet L, 2018](#)
- [Radfar L, 2017](#)
- [Singh JA, 2015](#) (infeksjonsrisiko)
- [Boyman O, 2014](#)

234.

CAR-T CELLEBEHANDLING, KIMERISK ANTIGENRESEPTOR-T-CELLETERAPI. BITES «BISPECIFIC T-CELL ENGAGERS». EKSPERIMENTAL IMMUNOSUPPRESSIV BEHANDLING

Øyvind Palm and Ragnar Gunnarsson

Eksperimental immunosuppressiv behandling

1. CAR-T cellebehandling

Oversikt

Kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi (CAR-T-cellebehandling) er en ny og svært effektiv behandlingsmetode som er under utprøving innen revmatologi. Per dags dato (juni 2024) er ikke den ikke en etablert behandling for revmatiske sykdommer, men under [utprøving](#) for enkelte av de mest alvorlige tilfellene. CAR-T-terapi er til nå hovedsakelig utviklet og brukt for behandling av visse typer kreft, spesielt blodkreft ([June CH, 2018](#)).

Noen av de potensielle fordelene med CAR-T-terapi for revmatiske sykdommer inkluderer:

- **Målrettet behandling:** CAR-T-celler kan programmeres til å angripe spesifikke celler som er involvert i sykdomsprosessen, noe som kan føre til mer presis og effektiv behandling med færre bivirkninger sammenlignet med tradisjonelle medisiner.
- **Potensielt langvarig effekt:** CAR-T-celleterapi har potensial til å gi langvarig sykdomsbekjempelse, da de modifiserte cellene kan forbli i kroppen og fortsette å bekjempe sykdommen over tid.
- **Persontilpasset behandling:** CAR-T-celleterapi kan potensielt skreddersys for hver enkelt pasient, basert på deres spesifikke sykdom og immunrespons.

Utfordringer: Det er fortsatt mange utfordringer som må overvinnes før CAR-T-terapi kan bli en realitet for revmatiske sykdommer. Noen av disse utfordringene inkluderer:

- **Identifisering av riktige mål:** Det er viktig å identifisere de spesifikke cellene og molekylene som er ansvarlige for sykdomsprosessen ved hver revmatisk sykdom for å kunne utvikle effektive CAR-T-celler.
- **Sikkerhet:** CAR-T-celleterapi kan forårsake alvorlige bivirkninger, som cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og nevrotoksisitet. Det er viktig å utvikle strategier for å minimere disse risikoene.
- **Kostnad:** CAR-T-celleterapi er en svært kostbar behandling, og det er viktig å finne måter å gjøre den mer tilgjengelig for pasienter.

Definisjon

Kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi (CAR-T cellebehandling) benytter genteknologi til å modifisere pasientens egne T-celler, slik at de gjenkjenner og angriper spesifikke antigener på overflaten av B-celler. CAR-T cellebehandling ble opprinnelig utviklet for kreftbehandling, spesielt mot B-celle leukemi og lymfom ([Schuster SJ, 2017](#)).

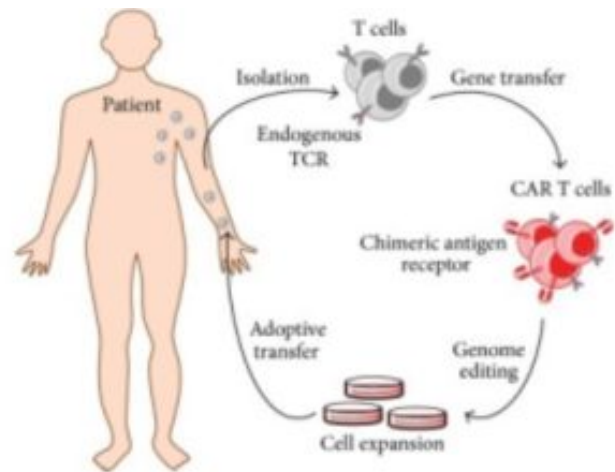
Effekt ved systemisk lupus (SLE): Rettet mot CD-19 celler (anti-CD-19 CAR-T) har CAR-T-behandling av alvorlig SLE vist lovende resultater. Kliniske effekter inkluderer remisjon av sykdomsaktivitet målt ved SLEDAI, DORIS og LLDAS kriterier i løpet av 3-6 måneder, normalisering av anti-DNA- [antistoffer](#) i blodet (serokonversjon) og komplement-C3-nivåer, samt betydelig reduksjon av proteinutskillelse i urinen ved lupusnefritt. Fordi CAR-T cellene kan passere blod-hjerne barrieren, forventes effekt også på CNS-lupus.

Fordeler sammenlignet med rituksimab: Sammenlignet med rituksimab, et [biologisk legemiddel](#) som også senker nivået av CD-19 B-celler, antas CAR-T-behandling å ha bedre vevspermetabilitet, det vil si evnen til å nå frem til B-celler i lymfeknuter og benmarg. Dette kan forklare den bedre effekten som er observert ved CAR-T-behandling av SLE ([Kamburova EG, 2013](#)).

Langtidseffekt. Det er fortsatt usikkert om den positive effekten av CAR-T-behandling vedvarer over tid. Foreløpige observasjoner etter minst to år (per 2024) tyder imidlertid på at det ikke er tegn til tilbakefall av sykdommen eller behov for ytterligere SLE-medikasjon.

CAR-T-behandlingen i praksis

Behandlingen starter med at T-celler hentes ut fra pasientens blod. Disse cellene blir deretter modifisert i et laboratorium ved hjelp av virus-transfeksjon, en teknikk som gjør det mulig å introdusere nye gener i cellene. De modifiserte T-cellene, nå kalt CAR-T-celler, blir deretter dyrket opp til et tilstrekkelig antall (1 million celler per kg kroppsvekt) over en periode på 12 dager.



Før CAR-T-cellene gis tilbake til pasienten, får pasienten en mild form for cellegift. Dette for å redusere antallet eksisterende immunceller og gi plass til de nye CAR-T-cellene. Etter infusjonen av CAR-T-cellene får pasienten ytterligere immun-suppresjon for å unngå autoimmune reaksjoner, som cytokinstorm ([MAS/HLH](#)) eller immuneffektor-assosiert nevrotoksisk syndrom (ICANS).

CAR-T celleterapi i praksis. Her modifisert illustrasjon fra en artikkel om behandling av hematologisk malignitet, men prinsippet er likt ved revmatologiske indikasjoner. [Baixin Ye, J Immunol Res, 2017, CC BY-4.0 DEED](#)

Pasienten følges nøye opp de første 10 dagene etter behandlingen, med regelmessig kontroll av kroppstemperatur, blodtrykk og CRP. Mild feber etter infusjonen er vanlig og antas å være en immunologisk reaksjon på behandlingen. Noen pasienter kan oppleve infeksjoner som urinveisinfeksjon, luftveisinfeksjon eller herpes zoster (Taubmann J, DGRh 2023).

B-cellene som påvirkes

T-CAR cellene angriper en rekke ulike B-celler, inkludert pro-B-celler, pre-B-celler, umodne B-celler, modne B-celler, aktiverte B-celler, hukommelses-B-celler, plasmablaste og plasmaceller. Dette fører til en kraftig reduksjon av B-celler i blodet i løpet av få dager. Langlevende plasmaceller (som er CD19-negative), som produserer antistoffer, blir imidlertid ikke påvirket av behandlingen.

Nivået av CAR-T-celler i blodet avtar også gradvis, og i løpet av 50-150 dager etter behandlingen vil de naturlige B-cellene vanligvis komme tilbake.

Vaksiner

Observasjoner viser at [vaksine](#)-titere som beskytter mot meslinger, rubella, kuma, zoster og tetanus påvirkes lite av CAR-T behandlingen. Dette kan skyldes at de langlevende CD19-negative plasmacellene som produserer antistoffer ikke blir undertrykt i samme grad som andre B-celler (Taubmann J, DGRh 2023).

Utprøvede behandling

CAR-T cellebehandling er fortsatt i under [utprøving](#) innen revmatologi, og er en svært kostbar behandling. Imidlertid har den potensial til å oppnå langvarig sykdomsfrihet (remisjon) uten behov for medisiner, samt normalisering av antistoffnivåer over tid.

I tillegg til SLE, blir CAR-T celle behandling undersøkt for bruk mot andre revmatiske sykdommer som [myositt](#), [antisyntetase syndromet](#), [systemisk sklerose](#) ([Bergmann C, 2023](#)) og [ANCA vaskulitt](#) ([Jin X, 2021](#); [Mitra A, 2023](#)). Det er også potensial for CAR-T-behandling av andre autoimmune sykdommer, fibrose-sykdommer og infeksjoner, i tillegg til kreft ([Baker DJ, 2023](#)).

Litteratur

- [Appalanami R, 2024](#)
- [Baker DJ, 2023](#)
- [Jin X, 2021](#)
- [Mitra A, 2023](#)
- [Schuster SJ, 2017](#)

2. BiTEs «Bispecific T-cell Engagers» immunoterapi.

Definisjon. BiTEs «*Bispecific T-cell Engagers*» er immunoterapi. Er molekylær eller immunoglobulin bru som binder seg til både T-lymfocytter, vanligvis via anti-CD3 samt og ved behandling av autoimmune sykdommer til spesifikke målproteiner på overflaten av B-lymfocytter enten anti-CD19 eller anti-CD20 og målrettet destruerer disse. Dette resulterer mer målrettet og komplett B-cellehemming, en mann får til med antistoffbehandling med anti-CD20 antistoffer som; rituksimab, okrelizumab eller obinutuzumab.

BiTEs behandlingen gir en langvarig B-cellehemming med immunosuppressiv effekt. BiTEs behandling er under utvikling for autoimmune sykdommer, har pilot studier vist lovende resultater på enkeltpasienter med bl.a. reumatoid artritt (RA), med reduksjon av sykdomsaktivitet og forbedret livskvalitet, samt og enkeltpasient ved systemisk sklerose (SSc) (1, 2). Teoretisk kan dette ha effekt på systemisk lupus erythematosus (SLE) og foregår en studie på dette på mosunetuzumab (ClinicalTrials.gov ID [NCT05155345](#)) i tillegg på multiple sklerosis (MS) samt ANCA assosierte vaskulitter og muligvis systemisk sklerose.

T-cell engagers (TCE)

- CD19 TCE: blinatumomab/Blincyto®
- CD20 TCE: glofitamab/ Columvi®, mosunetuzumab og epcoritamab.

Per dags dato (juni 2024) er to typer av BiTEs immunoterapi mot CD19 og CD20 registrerte i Norge:

Blinatumomab/Blincyto® er registrert som monoterapi til behandling av voksne med *CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)*.

Glofitamab/ Columvi® er sammen med en enkeltdose på 1000 mg obinutuzumab (anti-CD20 antistoff) på syklus 1 dag 1 er registrert i Norge som monoterapi for behandling av voksne med residiverende eller *refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)*, etter ≥ 2 linjer med systemisk terapi.

Når man sammenligner BiTEs behandling med «*chimeric antigen receptor T-cell therapy*» CAR-T-celleterapi og autolog stamcelletransplantasjon ved alvorlige autoimmune sykdommer kan man konkludere følgende (3).

BiTEs:

- **Måltrettet presisjon:** BiTEs kan designes for å måltrettet nå immunceller eller molekyler som driver den autoimmune sykdommen, noe som potensielt reduserer bivirkninger sammenlignet med annen behandling, som regel gir bredere immunsuppressive effekt.
- **Enklere produksjon og administrasjon:** BiTEs er “off-the-shelf” behandling, noe som betyr at de ikke krever individuell tilpasning som CAR-T-celler. Dette gjør dem potensielt raskere tilgjengelige og billigere.
- **Potensielt mindre toksiske:** Mens CAR-T-celleterapi kan forårsake alvorlige bivirkninger som cytokinfrigjøringsyndrom (CRS – «*cytokine release syndrome*») og nevrotoksisitet (ICANS – «*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*»), har BiTEs generelt vist noe mildere bivirkningsprofil en CAR-T behandling.
- **Mindre invasiv behandling:** BiTEs administreres ved injeksjon, noe som er mindre invasiv enn høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) som krever celletekstraksjon, kjemoterapi med aplasi og reinfusjon av CD34+ stamceller og er dokumentert ved alvorlig diffus systemisk sklerose og multiple sklerose (MS).
- **Potensial for langvarig effekt:** Kasuistikker antyder at BiTEs kan indusere en langvarig immunrespons, noe som kan føre til vedvarende remisjon av den autoimmune sykdommen. Det foreligger foreløpig ingen randomiserte undersøkelser på autoimmune sykdommer eller vaskulittsykdommer.

Litteratur:

1. Bucci L, Hagen M, Rothe T, Raimondo MG, Fagni F, Tur C, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024;30(6):1593-601.
2. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, Bucklein V, Szelinski F, Arevalo HJR, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer.* 2024;204:114071.
3. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024;217(1):15-30.

235.

CSDMARDS (CONVENTIONAL SYNTETIC DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATIC DRUGS). AZATHIOPRIN (IMUREL), HYDROKSYKLOOROKIN (PLAQUENIL), METOTREKSAT, MYKOFENOLAT (REV 015, REV 031, REV 050, REV 055)

Øyvind Palm

[Læringsmål: REV 015](#), Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

[Læringsmål REV 031](#). Revmatologen skal selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

[Læringsmål REV 050](#). Revmatologen skal beherske planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandling ved vaskulittsykdommer.

[Læringsmål REV 055](#). Revmatologen skal ha kjennskap til de viktigste anti-revmatiske legemidlene hos barn og spesielle forhold ved legemiddelvalg og oppfølging av medisineringsen

hos barn.

[ATC koder](#) (for legemiddelstatistikk): L04A A [Immunsuppressive midler](#)

Definisjon

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) er en gruppe medikamenter som reduserer sykdomsaktivitet ved rekke [autoimmune inflammatoriske revmatiske sykdommer](#) som:

- [Artrittsykdommene: Revmatoid artritt \(RA\), psoriasisartritt \(PsA\) og Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt](#)
- [Systemiske bindevevssykdommer: Systemisk lupus \(SLE\), \(dermato-\)myositt, Sjøgrens syndrom, MCTD og systemisk sklerose](#)
- [Systemisk vaskulitt.](#)

DMARDs kan deles inn i tre hovedgrupper:

1. [Konvensjonelle syntetiske DMARDs \(csDMARDs\)](#)
2. [Biologiske legemidler \(bDMARDs\)](#) som er proteiner
3. [Målrettede \(targeted\) syntetiske molekyler \(tsDMARDs\)](#) som omfatter Januskinase hemmere ([JAK-hemmere](#)).

Konvensjonelle syntetiske, csDMARDs, kan settes inn i behandlingen så snart en sikker diagnose foreligger, ideelt sett innen 4-6 uker. Beslutningen om å starte med DMARDs er en spesialistoppgave.

Dette kapitlet fokuserer på konvensjonelle DMARDs (csDMARDs).

Andre kapitler omhandler [smertebehandling](#), [NSAIDs](#), [biologiske DMARDS \(bDMARDs\)](#), [Jak-hemmere \(tsDMARDS\)](#), [kortikosteroider](#), [revmakirurgi](#) og [tverrfaglig behandling](#). Også informasjon om [behandlingsanbefalinger](#), [legemiddeltiltak](#) og [målstyrt behandling](#) er omtalt i egne kapitler.

Virkning

Hver csDMARD har sin unike virkningsmekanisme som interfererer med den spesifikke delen av den inflammatoriske prosessen. Metotreksat, for eksempel, har en bredspektrert virkning og er ofte førstevalget

ved revmatoid artritt. Andre DMARDs hemmer vekst eller funksjon av lymfocytter. Hydroksyklorokin er et mildt immunsuppressivt medikament som hemmer en spesifikk intracellulær reseptor (TLR9). Azathioprin, ciklosporin og mykofenolat har mindre effekt på leddbetennelse og brukes primært ved sykdom utenfor leddene (ekstra-artikulære manifestasjoner). I noen tilfeller kan kombinasjonsbehandling med flere csDMARDs være et alternativ til [biologisk legemiddel](#).

Noen csDMARDs som brukes ved revmatiske sykdommer. Doseringen kan være avhengig av pasientens vekt og diagnose. Tabellen er modifisert etter [Jessica L. Jacobson, Pharm D, www.jpmedhc.org/September/October 2018](#).

Medikament	Virkningsmekanisme	Vanlige bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
Metotreksat	Hemmer dihydrofolat reduktase og interfererer med purinsyntesen og DNA replikasjonen	Kvalme, oppkast	Infeksjoner , levercirrhose, pneumonitt
Leflunomid (Arava)	Hemmer dihydrofolat reduktase, reversibel hemming av pyridin syntese	Kvalme, diaré, hodepine, utslett, alopeci ,	Levertoksisitet
Sulfasalazin (Salazopyrin)	Hemmer inflammasjon via cytokiner, leukotriener, prostaglandiner og sannsynlig Interferon-alfa.	Kvalme, oppkast, diaré, fall i antall blodceller	Hepatitt , hud-reaksjoner (Steven-Johnson syndrom, urticaria)
Thalidomid	Kan hemme bl.a. TNF-alfa og IL-6	Tretthet, neutropeni , myalgi	Teratogen, perifer nevropati
Cyclosporin (Sandimmun)	Hemmer produksjon og frigjøring av IL-2 og IL-2 indusert T-celle induksjon	Hypertensjon , hirsutisme, gingiva hyperplasi,	Renal fibrose, hepatotoksisk, infeksjoner
Hydroksyklorokin (Plaquenil)	Antiinflammatorisk muligens via hemmende effekt på migrasjon av neutrofile og eosinofile leukocytter, samt prostaglandin-hemming.	Agranulocytose, Leukopeni , trombocytopeni , aplastisk anemi	Øyet : synstap. Alopeci
Cyclofosfamid (Sendoxan)	Alkylerende cellegift som påvirker DNA	Anoreksi	Hemoragisk cystitt (oftest ved tabletter), infertilitet.
Azathioprin (Imurel)	Hemmer purin-metabolismen og syntese av DNA, RNA og proteiner	Kvalme, diaré. Leverenzym-stigning/ Hepatitt	Benmargssuppresjon, pancytopeni.

Det er viktig å informere pasienten grundig om hensikten med behandlingen og hvordan medisinene virker. [Pasientinformasjon fra legeföreningen/Norsk Revmatologisk Forening](#) kan gjerne brukes. [Retningslinjer for behandling av artritt](#) er et godt utgangspunkt for medikamentvalg, men individuell tilpasning er nødvendig ([persontilpasset legemiddelbehandling](#)). Faktorer som alder, vekt, [medikament-anamnese og komorbiditet](#), [vaksinasjoner](#) og [svangerskap eller svangerskapsønske](#) må tas i betraktning. Ved [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) må spesielle hensyn tas.

Behandlingsmål. Ved oppstart av DMARD-behandling bør det defineres et behandlingsmål (“trea to target”), for eksempel å oppnå remisjon, redusert sykdomsaktivitet eller mindre behov for [kortikosteroider](#).

Screening før behandlingsstart

Undersøkelser

-Anamnesen bør omfatte tidligere intoleranse/allergi for legemidler, alkoholisme, lunge-, lever- eller nyresykdommer, infeksjoner, malignitet, og fertilitet/svangerskapsønske.

-Klinisk undersøkelse: Man vurderer allmenntilstand, tegn til lunge- hjerte-, lever- eller nyresykdom, sykdomsaktivitet og fravær av infeksjonstegn

-Laboratorieprøver: CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, leverenzymmer, kreatinin, antistoff mot hepatitt -B og -C, samt IGRA-test for tuberkulose. Pasienter med kronisk [viral hepatitt](#) har overhyppighet av hepato-toksisitet. TPMT gentest dersom azathioprin (Imurel) er aktuelt. Urin stiks.

-Bildedagnostikk. Rtg thoraks tas for å ha et sammenligningsgrunnlag hvis det under behandling med metotreksat skulle oppstå pulmonale symptomer.

-Vaksinering: Vurder vaksinasjon mot influensa, pneumokokker, hepatitt og andre relevante sykdommer før behandlingsstart.

Behandlingseffekt

Det kan ta minst 6-8 uker før man ser effekt av DMARDs. Symptomene forventes å avta etter hvert som sykdomsaktiviteten reduseres. Hvis det er behov for raskere reduksjon av inflammatorisk aktivitet, kan prednisolon 5-15 mg/dag brukes i en kort periode (“bridging”), blant annet ved [revmatoid artritt \(RA\)](#).

Start- og stoppkriterier

Før behandlingsstart er det viktig å bli enige om [behandlingsmål \(“treat to target”\)](#). Disse kan for eksempel være redusert sykdomsaktivitet, mindre smerte og bedre fysisk funksjon. Dersom målene ikke oppnås

innen en bestemt tid, for eksempel 3-6 måneder, kan det være aktuelt å avslutte behandlingen. Det er også viktig å evaluere behovet for fortsatt behandling over tid og vurdere stoppkriterier.

Bivirkninger av csDMARDs

Bivirkninger forekommer, men er vanligvis ikke alvorlige. Regelmessig [oppfølging](#) er viktig for å overvåke og håndtere eventuelle bivirkninger. Bivirkningene kan være spesifikke for det enkelte medikamentet eller mer generelle for DMARD-gruppen. Bivirkninger er beskrevet under hvert medikament nedenfor i dette kapitlet. Her er en sammenfatning:

[-Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) som oftest brukes ved [systemisk lupus \(SLE\)](#) har best sikkerhetsprofil av alle DMARDs. Infeksjoner, lever- eller nyretoksisitet er svært uvanlig. Vanligste bivirkning er derimot utslett eller kvalme/diare. Sjeldnere er [anemi](#), [leukopeni](#), myopati, [kardiomyopati](#), [hodepine](#), søvnforstyrrelser eller aggresjon. Etter flere års bruk kan øynene angripes, relatert til kumulativ dose.

[-Metotreksat](#) (se også nedenfor), [leflunomid](#) (Arava) og [sulfasalazin](#) (Salazopyrin EN) har ganske like bivirkningsprofiler i form av [gastrointestinale symptomer](#) som kvalme, abdominal smerte, diare, hepatotoksisitet, men også [utslett](#), [benmargssuppresjon](#) og økt forekomst av alvorlige [infeksjoner](#). Kvalme og hepatotoksisitet er spesielt vanlig ved metotreksat. Veldig sjelden ses metotreksat- eller leflunomid- utløst pneumonitt (se også medikamentrelatert lungesykdom i kapitlet om [revmatoid artritt](#)). Både metotreksat og leflunomid kan medføre [alopeci](#), men forbigående og sjelden i stor grad. Leflunomid kan forårsake [hypertensjon](#), [perifer nevropati](#) og vekttap. Sulfasalazin utløser ofte gastrointestinale bivirkninger og en sjelden gang alvorlig hud-symptomer med utvikling av [DRESS syndrom](#) ([Benjamin O, 2021](#)).

Kombinasjonsbehandling

CsDMARDs, spesielt metotreksat, kombineres ofte med en [TNF hemmer](#) for å redusere risikoen for immunogenisitet (utvikling av antistoffer mot legemidlet) med svekket effekt. Kombinasjon av ulike csDMARDs øker risikoen for bivirkninger og anbefales vanligvis ikke ([Smolen JS, 2023](#); [Uhlig T, 2023](#)).

Azathioprin (Imurel)

Medikamentet virker immunsuppressivt og brukes ved en rekke autoimmune sykdommer, men effekten på artritt er usikker/beskjeden.

Virkning: Hemmer B-lymfocytter

Doseres vanligvis 2,0 -2,5mg/kg/dag, i en eller to doser. Terapeutisk område ved 6-TGN (Terapeutisk område 3,5-5,0) og meMP (<50 mikromol/l), [vennligst se anx.no \(6tgn\)](#). Høy verdi for 6-TGN og lav for 6-MMT (<5) kan tyde på genetisk TPMT genvariant. Vurder lavere dose eller annen behandling. TPMT genotype kan måles i blodprøve og kan med fordel inngå som standard test før en avgjør oppstart av azathioprin-behandling ([Casajus A, 2022](#)).

Forberedelse: På forhånd måling om genetisk disposisjon for intoleranse mot Imurel foreligger ([TPMT-måling](#))

Bivirkninger. Enkelte reagerer raskt på azathioprin med ”drug fever” eller DRESS, [leukopeni](#) eller leverenzymstigning og må avslutte behandlingen. Beskyttelse mot sterk sol anbefales fordi medikamentet kan bidra til økt risiko for hudkreft.

Interaksjoner. Allopurinol/Zyloric (mot urinsyregikt) *øker* Imurel effekten og bivirkningsrisiko. Se også [interaksjoner.no](#)

Svangerskap. Azathioprin kan brukes under svangerskap og amming. Doser som over stiger 100mg/dag bør unngås ved amming fordi medikamentet går over i morsmelk, selv om skader ikke er påvist.

Prosedyre fra [Norsk Revmatologisk Forening/legeforeningen](#) (dosering etc)

Pasientinformasjon; [Den norske Legeforeningen](#)

Hydroksyklorokin (Plaquenil)

Definisjon. Hydroksyklorokin (HCQ) er et medikament som har en spesiell plass i behandlingen av [systemisk lupus \(SLE\)](#). På noen indikasjoner brukes HCQ også ved [antifosfolipid syndrom](#), [MCTD](#), [Sjøgrens syndrom](#), [dermatomyositt](#) og enkelte andre tilstander. Medikamentet forskrives også ved [svangerskap](#) blant SSA positive kvinner der det kan redusere risiko for kongenitalt hjerteblokk. Medikamentet ble opprinnelig brukt mot malaria.

Historie. Hydroksyklorokin (HCQ) og klorokin er derivater av quinin som er et innholdsstoff i barken fra «mirakeltreet» (cinchona). Barken ble brukt mot malaria allerede i 1630 ([Wallace DJ, 1996](#)). Quinin ble ekstrahert og isolert 1820. Legemidlet viste seg effektiv mot kutan lupus, rapportert i 1894 ([Smith CD, 1988](#)). Klorokin (Resochin) ble syntetisert 1934, men lite brukt på grunn av risiko for toksisitet. HCQ som er mindre toksisk ble utviklet i 1946. Amerikanske legemiddelverket (FDA) godkjente HCQ for medisinsk bruk i 1955. På 1960 tallet oppdaget en at HCQ hadde en anti-tumor aktivitet og på 1970 tallet den anti-inflammatoriske virkningen. Fra år 2000 har en utviklet nye strategier for å redusere risiko for retinopati ved hydroksyklorokin. Siden 2011 arbeides det med nye derivater av anti-malaria medikamenter for bedre effekt og mindre bivirkningsrisiko.

Indikasjoner

Godkjente indikasjoner for hydroksyklorokin i Norge er [lupus erythematosus](#), [revmatoid artritt](#), [Sjøgrens syndrom](#) og lysdermatoser, utenom malariaproylaks (Felleskatalogen pr mars, 2022).

[Antifosfolipid syndrom](#). Ved antifosfolipid syndrom reduserer hydroksyklorokin risiko for komplikasjoner ved [svangerskap](#) og inngår i aktuelle retningslinjer. Effekten er delvis relatert til at hydroksyklorokin reduserer generell risiko for [tromboembolier](#) ved denne sykdommen ([Tektonidou MG, 2019](#)).

[Revmatoid artritt \(RA\)](#). Selv om hydroksyklorokin har RA som indikasjon, har den vist liten effekt sammenlignet med nyere medikamenter. Hydroksyklorokin inngår ikke lenger i de vanligste retningslinjene for behandling av RA ([Smolen JS, 2013](#)).

[Sjøgrens syndrom](#). HCQ har vært i bruk mot Sjøgrens syndrom mange år før resultater av studier forelå. En har antatt at virkningen er tilsvarende som ved SLE. Imidlertid har studier ikke vist signifikante effekter på viktige manifestasjoner som sicca-symptomer, [utmattelse](#) eller [lymfom](#)-utvikling. Det nærmeste en kommer dokumentert virkning er en ikke-signifikant «trend» mot mindre [artralgi](#). Hydroksyklorokin er likevel en del av etablerte retningslinjer for behandling av Sjøgrens syndrom ([Vivino FB, 2016](#)).

[Svangerskap](#) blant kvinner med SSA antistoff er vanlig ved Sjøgrens syndrom. Hydroksyklorokin har i den sammenheng vist lavere forekomst av kongenitalt hjerteblokk. Mange anbefaler derfor systematisk bruk på denne indikasjonen ([Do S, 2019](#)). Tydeligst er denne forebyggende virkningen vist blant SSA positive gravide som tidligere hadde hatt foster med hjerteblokk. Forekomsten ble der signifikant redusert fra 18% til 7,4% ([Izmirly P, 2020](#)). Vennligst les mer om [svangerskap i eget kapittel](#) og under omtalen av [Sjøgrens syndrom](#).

[Systemisk lupus \(SLE\)](#). Ved SLE har HCQ multiple effekter. Det er godt dokumentert at medikamentet reduserer mukokutane- og ledd-manifestasjoner, sykdomsresidiv, organskader og bidrar til bedre utfall ved [svangerskap](#) ([Akhavan PS, 2013](#)). Bedre overlevelse på sikt relateres til gunstig påvirkning av lipid- og [glukosemetabolisme](#) ([Cairolì E, 2012](#)).

[Andre revmatologiske indikasjoner](#). HCQ og klorokin er også brukt (med varierende effekt) også ved: [Palindrom revmatisme](#), [eosinofil fasciitt](#), [dermatomyositt](#), diskoid lupus, [Kikuchi-Fujimoto sykdom](#), [sarkoidose](#) ([Ben-Zvi I, 2012](#)). Bedre glukosetoleranse og en hypoglykemisk effekt ved [diabetes](#), lavere kolesterol, triglyserider og LDL og en antatt lavere [kardiovaskulær](#) risiko på grunn av bedret endotel funksjon, samt antatt antibakteriell og anti-viral effekt. HCQ kan beskytte mot [trombovaskulære hendelser](#) hos lupus (SLE)-pasienter via en antitrombotisk effekt. Muligens reduseres også forekomst av [lymfom](#) og noen [solide tumorer](#) ([Savarino A, 2003](#)).

[Covid-19](#). Den teoretiske antivirale effekten og initiale rapporter induserte bruk mot COVID-19 infeksjon. Studier viste at HCQ reduserte radiologisk lungeprogresjon, men hindret likevel ikke klinisk COVID-19 progresjon. Den reduserte ikke 5-dag-mortalitet eller virusmengden i blod. I tillegg ble det observert mange bivirkninger. HCQ er således ikke anbefalt mot COVID-19 ([Elsawah HKE, 2021](#)).

Dosering

HCQ mot revmatiske sykdommer doseres hos voksne med 200-400mg/dag. Initialt kan dobbelt dose brukes i noen uker. Dosen bør på sikt ikke overstige 5mg/kg kroppsvekt. HCQ kan tas som en enkelt doser eller delt og bør tas til måltid. Det anbefales ikke å dele tablettene på grunn av vond smak.

Virkningsmekanisme

Både HCQ og klorokin er svake baser som akkumulerer i sure inflammerte miljø, der de påvirker lysosom- og fagocytose-aktivitet. Antigen-presentasjon og produksjon av [pro-inflammatoriske cytokiner](#), særlig IL-1 og IL-6, reduseres også. Dermed synker den systemiske inflammasjonen ([Schrezemeien E, 2020](#)). Omtrent 70% av HCQ-tabletter tas opp fra tarmen og maksimal serumkonsentrasjon ses etter 3-12 timer. Nedbrytning skjer i lever via cytokrom P450 enzymer. Alvorlige [leversykdommer](#) som hepatitt, alkoholisme eller ved inntak av andre medikamenter som metaboliseres over samme [P450 isoenzymer](#) kan påvirke metabolismen. Halveringstiden er lang, hele 40 dager, og utskillelsen skjer via nyrer. Pasienter med nedsatt [nyrefunksjon](#) har forsinket utskillelse ([Porta AD, 2020](#)).

Interaksjoner og toksisitet

HCQ er generelt et sikkert medikament med lav risiko for komplikasjoner når anbefalte doser benyttes. Metabolismen via [p450 \(CYP\)](#) gen medfører mulige interaksjoner (toksisitet) av digitoksin, metoprolol, tamoxifen, ciclosporin. Bivirkninger kan også oppstå blant pasienter med (genetisk) glukose-6 fosfat mangel. Disse har økt risiko for [hemolyse](#) (men redusert mottakelighet for malaria) ([Mbanefo EC, 2017](#)). HCQ binder til melanin, særlig i vev med høy melanin-konsentrasjon, slik som hud (pigmentforandringer) og ciliær legemet i øyne. Vennligst se mer om bivirkninger og toksisitet nedenfor. Protonpumpehemmere reduserer resorpsjonen / medikamentopptaket av HCQ slik at effekten blir mindre enn forventet ([Namazi MR, 2009](#)). Akutt overdosering er sjelden, men ved feilmedisinering kan alvorlige komplikasjoner oppstå. Toksisitet av HCQ er rapportert ved plasma nivå mellom 2.05 og 18.16 µmol/L (640 µg til 6100 µg/L) og fatale tilfeller med post mortem blod-nivå på 142.89 µmol/L (48,000 µg/L) og 309.62 µmol/L (104,000 µg/L) ([Jordan P, 1999](#)). Behandling av toksisitet fokuserer på å fjerne medikamentet, stabilisere [kardiale rytmeforstyrrelser](#), gi hemodynamisk støtte og profylakse mot [kramper](#) ([Porta AD, 2020](#)).

Gastrointestinalt: Abdominale kramper, anoreksi, kvalme, oppkast, diare, leverenzymstigning er sjeldne og reversible bivirkninger. Ved preeksisternde leversykdom eller [porfyri](#) (cutana tarda) ses imidlertid leverenzymstigning hos opp til 50% ([Sunkara B, 2018](#)).

Hematologisk: Agranulocytose, aplastisk anemi, hemolyse (ved glukose-6 fosfat mangel), [leukopeni](#), [trombocytopeni](#) ([Sames E, 2016](#); [Ben-Zvi I, 2011](#)).

Hud: [Alopeci](#), [angioødem](#), pigmenttap i hår, pigmentforandring i hud og slimhinner (mørke, pigmenterte flekker), utslett, klør. Eksaserbasjon av [psoriasis](#). Hudreaksjonen kan også være del av et [DRESS syndrom](#) ([Bahloul E, 2017](#)).

Hørsel: Ototoksisitet med sensonevralt, bilateralt hørselstap, tinnitus, vertigo kan ses både ved behandlingsstart og senere i forløpet. Bivirkningene kan være reversible ([Seçkin U.2000](#)).

Kardiotoksisitet. Myokard kan angripes en sjelden gang etter langvarig eksponering med HCQ. Tilstanden kan betegnes som ervervet [lysosomal lagringssykdom](#) med myofibrillær skade, atrofi og fibrose ([Muthukrishnan P, 2011](#)). [Rytmeforstyrrelser](#) kan oppstå akutt, særlig ved høyere HCQ doser enn de vi bruker i revmatologi. Bivirkningen skyldes blokkade av kaliumkanaler, forlenget QT-tid (>500ms) og risiko for *torsade de pointes* som kan medføre ventrikkelflimmer. Økt risiko for rytmeforstyrrelser ses ved kjent hjertesykdom, [høy alder](#), kvinner og samtidig inntak av andre medikamenter som også påvirker QT-tiden, slik som antiarytmika og psykofarmaka ([Bathen J, 2000](#); [Bansal P, 2019](#)). Grenblokk kan utvikle seg til AV-blokk grad III. Symptomene forventes å gå tilbake etter seponering av HCQ. Eksponering i svangerskap kan medføre forlenget QT-tid hos fostre i enkelte tilfeller. Forekomsten er lav og bruk av HCQ i antirevmatiske doser regnes generelt for trygt i svangerskap ([Friedman DM, 2020](#)) (vennligst les mer om indikasjon i svangerskap nedenfor).

Lunger: Respiratorisk ses bronkospasme, respirasjonssvikt (myopati-relatert) ved toksisitet ([Porta AD, 2020](#)).

Myopati. Proksimal myopati ved ervervet [lysosomal lagringssykdom](#): Proksimal muskelsvakhet. Normal CK, men unormal EMG kan påvises. Muskelbiopsi med vakuoler (som ved [inklusionslegememyositt](#)) og krøllede legemer (curvilinear bodies) regnes for relativt spesifikke for denne tilstanden. HCQ-myopati er reversibel og symptomene går raskt tilbake etter HCQ seponering ([Casado E, 2006](#)).

Nevromuskulært. Pareser eller nevropati med progressiv svakhet og atrofi av proksimal muskelgrupper (kan assosieres med milde sensoriske forandringer, tap av dype senerefleksjoner og unormal nerveledningshastighet). Sentralnervesystemet, CNS: Ataksi, somnolens, emosjonelle forandringer, hodepine, irritabilitet, utmattelse, mareritt, [psykose](#), kramper (senker terskelen for kramper ved epilepsi), vertigo ([Phillips-Howard P.A, 1995](#)).

Øyne. Cornea-forandringer (vortex keratopathy, corneal verticillata) er en sjelden bivirkning når revmatologiske doser av HCQ benyttes. Ved HCQ 400mg/dag er prevalensen 0–5%. Symptomene kan inntreffe fra 2-3 uker etter behandlingsstart og medfører ubehag og redusert syn. Typisk er uklart syn i motlys og halo. Tilstanden er reversibel ([Savage DE, 2020](#)). Retinopati. De viktigste prediktorer for retinopati er høy HCQ dose (>5mg/kg) over lang tid (>5 år). Dette tilsvarer en kumulativ dose på >600-1000g. Økt risiko foreligger ved kronisk [nyresvikt](#) og ved tamoksifen (etter brystkreft-behandling). Tidlige retinopati-forandringer kan oppdages med moderne sensitive screening metoder. Initialt er forandringer reversible, men de kan også progrediere til tross for seponering. Forekomst av retinopati er ikke veldig godt kartlagt, men her er et estimat:

Risiko for retinopati ved 5mg/kg HCQ over tid (Jorge A, 2018)	
Opp til 5 års behandlingsvarighet:	<1%
Opp til 10 års	<2%
Etter 20 års behandlingsvarighet:	opp til 2%

[Svangerskap](#). HCQ er ikke påvist å skade foster. Ved SLE er HCQ standardbehandling i svangerskap. Seponering kan doble risikoen for sykdomsresidiv. I tillegg reduserer medikamentet risiko for vekstretardasjon og for tidlig fødsel. Også nivået av [antifosfolipid](#)- og [SSA/SSB antistoff](#) reduseres, noe som assosieres med færre [tromboembolier](#), spontanaborter og sjeldnere kongenital hjertebløkk/neonatal lupus ([Androli L, 2017](#)). Indikasjonene er nærmere beskrevet ovenfor.

[Prosedyre fra Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#) (dosering etc)

Pasientinformasjon: [Legeforeningen](#)

Litteratur: [Schrezenmeier E, 2020](#); [Stokkermans TJ, 2021](#) (Toksisitet); [Porta AD, 2020](#)

Metotreksat

Metotreksat er en særstilling blant DMARDs. Medikamentet er brukt mot [revmatoid artritt](#) siden 1962, i utbredt bruk fra 1980-tallet og er nå førstevalget blant sykdomsdempende medikamenter. Vanligvis begynnes med metotreksat som mono-terapi i doser opp til 25 mg/uke.

Effekt. Ca. 25-40% har god effekt av metotreksat alene og kombinert med prednisolon oppnår nesten 50% lav sykdomsaktivitet eller remisjon ved tidlig RA. Sammen med biologiske legemidler øker metotreksat behandlings-effekten. Metotreksat reduser utvikling av nøytraliserende antistoffer ved bruk av [biologiske legemidler](#).

Virkningsmekanisme: Metotreksat kan stimulere frisetting av adenosin fra fibroblaster, redusere neutrofil adhesjon, hemme leukotrien-B₄-syntese av neutrofile, hemme lokal IL-1-produksjon, redusere nivået av IL-6 og IL-8, supprimere celle-mediert immunitet og hemme synovial kollagenase genekspressjon.

Bivirkninger som kvalme, [hårtap](#), [stomatitt](#) og hepato-toksisitet kan forebygges med profylaktisk folsyre 1 mg/dag eller 10mg/uke. Omtrent 5% må likevel avslutte metotreksat på grunn av bivirkninger ([Alethaha D, Smolen JS, JAMA 2018](#)). Beskyttelse mot sterk sol anbefales fordi medikamentet kan bidra til økt risiko for hudkreft. Metotreksat osteopati er stressfraktur-lignende non-traumatiske skader, oftest i underekstremiteter. Tilstanden er svært sjelden, men gjenkjennes ved typiske MR-funn med båndformede defekter som ved vekstsoner-forandringer ([Ruffer N, 2022](#)).

Feildosering av metotreksat forekommer relativt ofte, spesielt hos eldre personer med kognitiv svikt, men kan også skje på helseinstitusjoner og sykehus ([Husby MW, 2024](#)). Den ukentlige doseringen kan forveksles med daglig dosering og dermed livsfarlig overdoser. Norsk helseinformatikk beskrev 20 slike dødsfall over en ti-års periode i 2015 ([Norsk helseinformatikk, 2015](#)).

Kontra-indikasjoner er blant andre leversykdom, alvorlig nyresvikt (eGFR <30) og [svangerskap eller planlagt svangerskap](#). Ved lavgradig [nyresvikt](#) (lett økt kreatinin eller litt lav eGRF) må en være klar over at metotreksat kan akkumuleres og medføre toksisitet. Tilsvarende ved bruk av trimetoprim, trimetoprim-sulfa / Bactrim (mot infeksjon).

[Prosedyre fra Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#) (dosering etc)

[Pasientinformasjon for Legeforeningen](#)

Mykofenolat (CellCept, Myfortic)

Indikasjonen er immunsuppresjon, særlig der [glomerulonefritt](#) eller inflammatoriske [lunge-manifestasjoner](#) er en del av sykdomsbildet.

Vanligste doser: 1000-1.500 mg morgen og kveld. Begynn med 500mg/d noen dager (mindre gastrointestinale plager) før rask doseøkning. Maksimal dose er ofte 3000mg/dag. Beregning av doseringen gjøres etter målinger i blodserum ([AUC=Areal under curve](#)).

Interaksjoner en bør være klar over er Aciclovir (Zovirax) øker mykofenolat (CellCept) nivået i blodet, protonpumpehemmere og diverse antibiotika reduserer virkningen. OBS! protonpumpehemmere nedsetter mykofenolat-nivået med 20-40% på grunn av redusert absorpsjon. Fare for mykofenolat overdosering dersom protonpumpe-hemmer-behandling avsluttes uten dosejustering av CellCept. Sjekk [interaksjoner.no](#).

Svangerskap. Behandlingen må avsluttes (skiftes ut) før graviditet.

Forskriving. CellCept (mykofenolat) kan forskrives på [H-resept](#) (fra september 2020) ved systemiske bindevevssykdommer.

Bivirkninger. Gastrointestinale symptomer med diaré, abdominale smerter eller kvalme ses mest initialt. Cytopenier forekommer. Regelmessig blodprøvekontroll er nødvendig. Beskyttelse mot sterk sol anbefales fordi medikamentet kan bidra til økt risiko for hudkreft.

Kontroller: Celletellinger hver uke første måned, deretter hver 14 dag i 3 måneder, deretter månedlig, AUC (Areal Under Curve) beregnes ved formel på [www.anx.no](#) basert på tre målinger: C0 (medikamentfaste), C0.5 (30 min etter medikamentdose) og C2 (2 timer etter). Referanseområde (som ved takrolimus) er

30-60 for voksne. Dersom en bare måler C0 prøve (rett før medikamentinntak på morgenen) er referanseområdet 1-3,5 mg/l.

[Beregning av riktig dose via i måleverdi i blod serum \(AUC=Areal under curve\)](#). Prøver tas: 1. Før medikamentinntak (C0). 2. Etter 30 min (C0,5). 3. Etter 2 timer (C2). AUC 30-60 er vanligvis tilfredsstillende.

[Prosedyre fra Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen](#) (dosering etc)

[Pasientinformasjon på norsk her](#)

DMARDS ved Behandling av barn: [Vennligst se eget kapittel](#)

Svangerskap og DMARDS. [Vennligst se eget kapittel om svangerskap.](#)

Oppfølging under DMARDS-behandling er nødvendig, vanligvis i et samarbeid mellom pasient, fastlege og revmatolog. Vennligst se eget [kapittel om oppfølging](#).

Retningslinjer og anbefalinger

[Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen \(prosedyrer\)](#)

[EULAR: Smolen JS, 2019](#)

Litteratur

[Benjamin O, 2023](#)

[Kerrigan SA, 2020](#)

236.

ERNÆRING, VEKTTAP, KOSTHOLD (REV 109)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 109](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om vanlige ernæringsmessige problemer, herunder hos eldre. Selvstendig kunne identifisere ernæringssvikt ved hjelp av gjeldende screeningverktøy og ha god kunnskap om problemer knyttet til re-ernæring.

Ernæringssvikt og vekttap ved revmatiske sykdommer

Mange revmatiske sykdommer er kjennetegnet ved [inflammasjon](#) i [ledd](#), [mage-tarm](#), [muskler](#), [lunger](#), [nyrer](#) og annet bindevev. Inflammasjonen forbruker energi (se tabell nedenfor), og sammen med nedsatt appetitt på grunn av smerter og bruk av [analgetika](#), kan dette føre til vekttap og alvorlig underernæring over tid. Mangel på vitaminer og sporstoffer kan også oppstå ([Motta F, 2020](#)). Ernæringstilstanden vurderes ved hjelp av anamnese, klinisk undersøkelse, måling av høyde og vekt (for å beregne BMI), laboratorieprøver, og eventuelt spesifikke måleverktøy som “[MUST](#)”. Heldigvis er ernæringssvikt potensielt reversibel, forutsatt at grunnsykdommen behandles optimalt og re-ernæring gjøres gradvis og forsiktig.

Vekt kan klassifiseres etter kroppsmasseindeks (body mass indeks, BMI) som beregnes ved å dele vekt i kilo på høyde i meter opphøyet i annen:

- Undervekt BMI < 18,5 kg/m²
- Normal vekt BMI 18,5 kg/m² – 24,9 kg/m²
- Overvekt BMI 25 kg/m² – 29,9 kg/m²
 - Fedme klasse I: BMI 30 kg/m² – 34,9 kg/m²
 - Fedme klasse II: BMI 35 kg/m² – 39,9 kg/m²
 - Fedme klasse III: BMI > 40 kg/m²

Utredning av vekttap

Anamnesen bør være systematisk og dekke generell sykehistorie, inkludert tidligere sykdommer som [tuberkulose](#), andre kroniske [lungesykdommer](#), [metabolske sykdommer](#), [kreft](#) og spiseforstyrrelser, aktuelle symptomer, pasientens vanlige vekt og menstruasjonsforstyrrelser. Spisevaner, [svelgevansker](#), bruk av medikamenter som thyreoidea-hormon, diuretika, avføringsmidler, kostholdstilskudd og rusmidler kartlegges også.

Klinisk undersøkelse kan omfatte måling av høyde og vekt og en fullstendig medisinsk status med vurdering av hals med glandler og [thyreoidea](#), lunger, hjerte, puls, blodtrykk og abdomen. En vurdering av [mental](#) og orienterende [nevrologisk](#) status kan også være aktuelt.

Laboratorieprøver kan dekke CRP, SR, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, elektrolytter med kalium, kalsium, magnesium og fosfat, lever-, nyre- og thyreoidea funksjonsprøver, kreatin kinase (CK), albumin, elektroforese, IgG, amylase, glukose, HbA1c, lipider med total-kolesterol og LDL- og HDL. Ved utredning av infeksjon suppleres med IGRA-test og ved revmatiske symptomer kan [anti-CCP](#), [ANA](#) og [ANCA](#) være nødvendig. Urin-stiks. Ved spørsmål om kortisol-mangel ([Addisons sykdom](#)) kan morgen-verdi (kl 08.00) av kortisol være aktuell, forutsatt at pasienten ikke bruker prednisolon eller andre [kortikosteroider](#). Avføringsprøver kan undersøkes for blod, calprotektin og patogene bakterier, virus eller parasitter.

Bilddiagnostikk: CT thoraks og abdomen vurderes.

Annet: [EKG](#).

Energibehov (metabolske rate) hos mennesker i ulike situasjoner (Straub RH, 2010)	
System / organ	Energiforbruk pr døgn i kJ/d og kcal/d (parentes)
Hele kroppen: basale metabolske rate	8.000 (1.910)
Hele kroppen: ved vanlig, sedat aktivitet	10.000 (2.388)
Hele kroppen: hos en <i>Tour de France</i> syklist	30.000 (7.164)
Hele kroppen: ved sepsis	15.000 (3.582)
Hele kroppens daglige opptak (absorptiv kapasitet i tarmen)	20.000 (4.776)
Immunsystemet: basale metabolske rate	1.600 (382)
Immunsystemet: moderat aktivert	2.100 (501)
Sentralnervesystemet (CNS): metabolske basale rate	2.000 (478)
Muskulatur: basale metabolske rate	2.000 (478)
Lever: basale metabolske rate	1.600 (143)
Nyrer, basale metabolske rate	600 (143)
Gastrointestinal takt: basale metabolske rate	1.000 (239)
Hjerte: basale metabolske rate	1.100 (263)

Re-ernæringsyndrom. Ved oppstart av ernæring hos alvorlig underernærte eller feilernærte pasienter er det viktig å være oppmerksom på risikoen for re-ernæringsyndrom. Dette skyldes metabolske forstyrrelser som kan føre til væske- og [elektrolytt](#) forstyrrelser ([Persuad-Sharma D, 2022](#)).

Høy risiko for re-ernæringsyndrom når *minst ett* av følgende er oppfylt:

- BMI <16 kg/m²
- Utilsiktet vekttap > 15% siste 3-6 måneder
- Lite eller manglende næringsinntak > 10 dager
- Lave serumverdier for kalium, fosfat eller magnesium før re-ernæring

Høy risiko hvis *minst to* av følgende foreligger:

- BMI < 18,5 kg/m²
- Utilsiktet vekttap > 10% siste 3-6 måneder
- Lite eller manglende næringsinntak > 5 dager
- Misbruk av alkohol og/eller narkotika, diuretika, antacida, insulin eller behandling med cytostatika

NICE kriterier

Differensialdiagnoser ved vekttap er kroniske [infeksjoner](#), malabsorpsjon ved [gastro-intestinal sykdom](#), inklusiv [IBD](#), [Whipples sykdom](#) og [amyloidose](#), [immundefekt](#), endokrine sykdommer som [diabetes mellitus](#), [hypertyreose](#), [Addisons sykdom](#) og anorexia nervosa med andre spiseforstyrrelser ([Balasundaram P, 2021](#)).

Ernæringsproblemer blant eldre personer er en av flere årsaker som medfører vekttap, skrøpelighet og [utmattelse/fatigue](#). Komorbiditet og multifarmasi er andre faktorer, utenom det fysiologiske tapet av muskulatur ([Dominguez LJ, 2021](#)). Vennligst les også i kapitlet om [eldre/geriatrike pasienter med revmatisk sykdom](#).

Overvekt

Smerter og redusert funksjon i muskel- og skjelettsystemet kan føre til redusert fysisk aktivitet og økt risiko for vektøkning. Bruk av [kortikosteroider](#) kan forverre dette ved å øker appetitten. Overvekt sammen med [hypertensjon](#) og økte lipidnivåer og inflammasjonen er risikofaktorer for [aterosklerose](#).

Anamnesen kan kartlegge familiedisposisjon, vekt i barndom/oppvekst, tidligere tiltak for vektreduksjon,

komplett oversikt over ernæring, søvnmønster, fysisk aktivitet, assosierte sykdommer som [kardiovaskulær sykdom](#), [diabetes](#), [stoffskifte/thyreoidea](#) og [depresjon](#), kirurgiske inngrep, tobakk, snus og alkohol.

Klinisk undersøkelse bør være generell og grundig med vurdering av gangfunksjon og bevegelsesmønster, måling av høyde og vekt (BMI), habitus og vitale funksjoner (hjerte, lunger, lever, milt, blodtrykk med bred mansjett), samt ekstremiteter. Spesifikke tegn som: akne, hirsutisme, pigmentforandringer, striae, fettfordeling (nakke, truncus, ekstremiteter, lipomer, fot-ødemer, andre ansamlinger), gynekomasti og hernier kan også være relevant.

Laboratorieprøver i utredning kan omfatte CRP, SR, Hb, leukocytter, trombocytter, elektrolytter, lever, nyre- og thyreoidea funksjonsprøver, glukose, HbA1c, total-kolesterol, LDL, HDL, triglyserider, vitamin-D. Ved Curshingoid habitus kan kortisol (morgen-verdi kl 8.00) vurderes.

Differensialdiagnoser: Ved uforklarlig vekttap eller overvekt, spesielt hos barn og unge, bør **genetiske** sykdommer vurderes. Det er viktig å utelukke syndromer som Prader Willi syndrom, *MC4R* syndromer, fragile X, Bardet-Beidl syndrom, Wilson Turner kongenital leptin mangel og Alstrøm syndrom ([Panuganti KK, 2021](#)). Andre differensialdiagnoser inkluderer [akromegali](#) (veksthormon), ascites (abdomen, leversykdom), [Cushing syndrom](#) (cortisol), [hypothyreose](#), insulinom, hypogonadisme, [lipodystrofi](#), lipødem (legger og lår), polycystisk ovarie-sykdom ([Panuganti KK, 2021](#)).

Kosthold

Faste

Pasienter er interessert i hva de selv kan gjøre for å redusere konsekvensene av revmatisk sykdom, og råd om kosthold er etterspurt. Forskning på friske personer viser at faste har en positiv effekt på [immunsytemet](#) ved å påvirke interleukiner og celler (IL-2, IL-4, CD4+ lymfocytter) gunstig. Studier har også vist at faste over 7-10 dager bedre både symptomer og den revmatiske inflammasjonen ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) ([Kjeldsen-Kragh J, 1999](#); [Sköldstam L, 1979](#)). Denne effekten forsvinner imidlertid raskt når man gjenopptar vanlige måltider. Forsøk med pasienter som faster og deretter følger en streng vegetarisk diett har vist at noen opplever mindre sykdomsaktivitet over lengre tid. Imidlertid er det svært få som i praksis klarer opprettholde et slikt strengt kosthold.

For mange med revmatisk sykdom er regelmessig inntak av næringsrik mat viktig, noe som ikke er forenelig med faste. Å faste anbefales derfor ikke generelt ved alvorlig revmatisk sykdom, inkludert [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#).

Vegetar- og vegankost

Det er velkjent at kostholdet påvirker de vanligste livsstilssykdommene. Et plantebasert kosthold med lavt

inntak av rødt kjøtt og bearbeidede kjøttprodukter kan redusere risikoen for [hjerte- og karsykdommer](#), [diabetes](#) type 2, overvekt og [kreft](#). Vegetarkost ekskluderer kjøtt og fisk, men kan inkludere meieriprodukter og egg. Vegankost er utelukkende plantebasert.

Vegetar- og vegankost er ofte rikt på gunstige umettede fettsyrer, men kan mangle noen næringsstoffer. God veiledning og oppfølging av lege eller annet helsepersonell er derfor viktig. [Jernmangelanemi](#) er ikke vanligere enn ved andre kosthold, men mangel på vitamin B12 og vitamin D bør utelukkes. Jodmangel kan også forekomme, men er vanskelig å måle i vanlige blodprøver. Over tid vil mange trenge tilskudd av vitaminer og mineraler ([Fadnes LT, 2022](#)); ([Helsedirektoratet, 2022](#)). Ved alvorlig systemisk revmatisk sykdom er det spesielt viktig å unngå for lav kroppsvekt med tap av muskelmasse og økt risiko for [osteoporose](#). Animalske proteiner eller tilpassede proteintilskudd kan da være nødvendig.

Matvarer, kostholdstilskudd og nytelsesmidler

Enkelte matvarer rapporteres nesten umiddelbar forverring av den revmatiske symptomene. Mer enn en av tre pasienter med revmatiske sykdommer mener at symptomene øker etter inntak av spesifikke matvarer. Denne effekten forklares ikke av påvirkning på immunsystemet, men snarere av stoffer i maten som enten virker direkte på betennelsen eller trigger frigjøring av betennelsesfremmende stoffer i kroppen. (se nedenfor).

- [Svinekjøtt, tomater, spinat og sitrusfrukter](#); Disse matvarene kan frigjøre stoffer som forbigående påvirker blodårer, gir hevelse og økt varme. Slike stoffer er vasoaktive aminer som inkluderer histamin og serotonin. Innholdet av histaminer er høyt i svinekjøtt, kjøttsaus, tomater og spinat. Dette er matvarer som personer med revmatisk sykdom (og andre) kan reagere på. Andre vasoaktive aminer (octopamin og fenylefrin) finnes i sitrusfrukter som appelsin, klementin og sitron ([Haugen M, 1999](#)).
- [Sukker](#). Studier tyder på at sukkerholdige drikker, inklusiv fruktdrikker og juice kan forverre leddbetennelser. En årsak kan være at sukkeret via tarmen medfører dannelse av stoffer som tas opp i blodet og øker inflammasjonen ([DeChristopher, 2016](#)).
- [Omega-3, fiske- og planteoljer](#). Flerumettet fett fra fisk og planter kan i teorien redusere revmatisk betennelse (via lavere IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α og IFN- γ), men studier har ikke vist noen klar effekt av omega-3-tilskudd. Olivenolje og middelhavskost kan ha en gunstig effekt på grunn av andre komponenter enn omega-3 (via lymfocytproliferasjon, «natural killer cells» aktivitet, proinflammatoriske cytokiner). Muligens er forholdet mellom et lavt innhold av mettede fettsyrer og mye flerumettet fett gunstig, men dette gjenstår å vise i praksis ([Peterson S, 2018](#)).
- [Vitamin](#)er og [antioksydanter](#). Definisjonen er på kostholdstilskudd er næringsmidler som er beregnet til å supplere et vanlig kosthold. Produktene skal være konsentrerte kilder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med ernæringsmessig eller fysiologisk effekt. De skal omsettes i ferdigpakket og dosert form og inntas i små, oppmålte mengder (Forskrift om kosthold). Antioksidanter som Vitamin A, E, C, sink og selen kan i teorien redusere “frie oksygenradikaler”. Dette er stoffer som teoretisk kan skade kroppen via [immunsystemet](#). Imidlertid har noen personer med revmatiske

sykdommer lave verdier av antioksidanter. Årsaken ser ikke ut til å være lavt inntak, men sannsynlig blir antioksidantene forbrukt i [inflammasjonsprosessen](#). Det kan derfor virke logisk å øke inntaket gjennom kostholdstilskudd. Imidlertid har ikke studier vist en klar sammenheng mellom kostholdstilskudd og lavere sykdomsaktivitet, snarere tvert imot. Det har faktisk vært diskutert om økt dødelighet forekommer blant dem som inntar tilskudd med beta-karoten, vitamin A og vitamin E eller vitamin C ([Bjelakovic G et al JAMA 2007](#)). Andre studier tyder imidlertid på at en vitaminrik kost ikke er skadelig for helsen ([Paganini-Hill, A 2015](#)). Antioksidanter som inntas via matvarer som frukt, fruktjuice, poteter, bær og grønnsaker (grønnskål topper listen) antas å være sunne og muligens gunstige mot sykdomsutvikling. Nyper, blåbær, krekling, tyttebær, valnøtter og solsikkefrø er rike på antioksidanter. Også kaffe inneholder antioksidanter.

- **Andre kosttilskudd.** Vær oppmerksom på at noen kosttilskudd kan være forurenset med dopingmidler eller andre stoffer med potensielt skadelige bivirkninger. En norsk undersøkelse viste at hele 21 av 93 (23%) undersøkte produkter inneholdt dopingmidler, legemidler eller ulovlige mengder koffein ([Helle C, 2019](#)). En må regne med at slike midler kan ha uheldige bivirkninger.
- **Kaffe og rødvin.** Kaffe og alkohol kan frigjøre stresshormoner som adrenalin og/eller noradrenalin ([Prineas RJ, 1980](#)). Rødvin kan også øke histaminnivået. Kaffe inneholder imidlertid anti-oksideranter som kan være gunstige. Ved [metotreksat-behandling](#) kan pasienter med kvalme som bivirkning, oppleve lindring av kaffe ([Malaviya AN, 2017](#)). Noen mener uvanlig store mengder kaffe må til for å oppnå slik virkning. I den nevnte studien var dosen koffein moderat. Det ble gitt 1-1,4 teskjeer frysetørret pulverkaffe på morgenen og ved middagstider metotreksat-dagen og en tilsvarende dose neste morgen (30-45mg koffein i hver dose). Kaffe kan teoretisk redusere effekten av metotreksat, men en studie på [revmatoid artritt](#) bekreftet ikke dette i praksis ([Benito-Garcia E, 2006](#)).
- **Tilsetningsstoffer.** Enkelte tilsetningsstoffer (emulgatorer, fortykningsmidler og stabilisatorer) som brukes for å bevare konsistensen kan påvirke tarmfloraen og muligens bidra til betennelse og fedme, men mer forskning er nødvendig for å bekrefte dette hos mennesker. Dyre-studier tyder på at enkelte tilsetningsstoffer påvirker tarmens bakteriesammensetning ([mikrobiota](#)) og kan bidra til tarmbetennelser og fedme. Karboksymetyl-cellulose (E466) og mono- og diglycerider av fettsyrer (E471) kan gi inflammasjon i tarmen, og polysorbat (E433) kan medføre fedme i dyreforsøk. Ikke alle tilsetningsstoffer antas å være ugunstige. Lecitin (E322) kan være gunstig for tarmen ([Zinöcker MK, 2019](#)).

Kosthold ved hjerte-karsykdom/aterosklerose.

Et sunt kosthold for å forebygge hjerte- og karsykdommer bør begrense inntaket av salt, mettet fett, sukker, bearbeidet mat og animalske produkter. Det bør også inkludere regelmessig inntak av fisk, middelhavskost, fiber, belgfrukter, nøtter, frukt og grønnsaker. Alkoholinntaket bør ikke overstige 100 gram per uke, som tilsvarer i gjennomsnitt én alkoholenhet daglig. Systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg bør reduseres til $< 140/80$ mm Hg. ([Visseren FLJ; Sverre E, 2022](#)).

Legemidler og kosthold

Noen medikamenter kan påvirke opptak av næring og næringsstoffer (interaksjoner). For eksempel kan kolesterolsenkende tablett (statiner), medikamenter mot fedme (Xenical) og syrenøytraliserende medisin som Link og Novaluzid redusere opptaket av fettløselige vitaminer (A-, D- E- og K). Diuretika som Burinex, Esidrex og Centyl kan føre til tap av kalium og magnesium som bør overvåkes i blodprøver og eventuell erstattes med tilskudd.

Litteratur

- [Helsedirektoratet: Kosthold ved diagnoser og sykdommer](#)
- [Bjelakovic G, 2007](#)

237.

HØYDOSE KJEMOTERAPI MED AUTOLOG STAMCELLESTØTTE (HMAS) FOR DIFFUS SYSTEMISK SKLEROSE I NORGE (REV 031)

Ragnar Gunnarsson

[Læringsmål REV 031](#). Revmatologen skal selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

Definisjon

Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), som også kalles *autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon* (AH SCT), har siden slutten av 1980-tallet vært etablert rutinebehandling ved [myelomatose](#), [lymfomer](#), testis-cancer og enkelte [leukemier](#). Det gjennomføres på nåværende tidspunkt, årlig ca. 130 HMAS behandlinger på indikasjonen malign sykdom ved Oslo universitetssykehus.

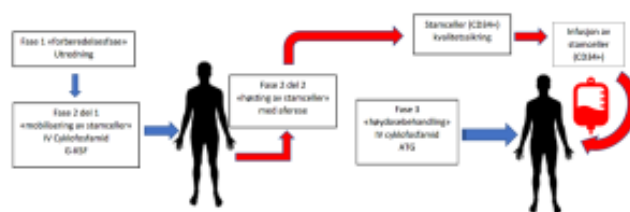
Metoden

Hensikten med HMAS ved [autoimmune sykdommer](#) er å nullstille immunforsvaret med å utslette autoreaktive hvite blodlegemer. Ved autolog stamcelletransplantasjon får pasienten tilbake sine egne stamceller i motsetning ved allogene stamcelletransplantasjon der pasienten får tilbake stamceller fra en annen person. Ved autolog stamcelletransplantasjon vil man på forhånd høste hematopoietiske stamceller (CD34+) fra pasientens egen benmarg via blodbanen etter medisinsk stimulering. Stamcellene føres tilbake til blodbanen etter høydose cellegiftbehandling og finner veien tilbake til benmargen. T-celleantistoffer brukes ikke når man behandler hematologiske eller onkologiske lidelser, men brukes som regel når man benytter HMAS som behandling for immunologiske sykdommer som; [systemisk sklerose](#), [Crohns sykdom](#) og [multiple sklerose](#) (1, 2). Der anvendes T-celleantistoffer, enten fra kanin eller hest, som medfører både immunologiske reaksjoner og øker infeksjonsrisiko, men uten denne behandlingen vil HMAS gi utilstrekkelig effekt på den underliggende immunologiske aktiviteten.

HMAS behandlingen består av tre faser. *Fase 1* «forberedelse», *Fase 2 del 1* «mobilisering av stamceller», *Fase 2 del 2* «høsting av stamceller» og *Fase 3* «høydosebehandling og tilbakeføring av stamceller». Det går som vanlig ca. 1 uke mellom del 1 og del 2 i fase 2, og noen uker til Fase 3. (Figur 1)

Figur 1**De tre fasene i behandling med høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) ved diffus systemisk sklerose.**

G-KSF: granulocyt-kolonistimulerende faktor (filgrastim). ATG: antihuman thymocyt-immunglobulin (Thymoglobuline® kanin)

[Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer, Oslo universitetssykehuset \(OUS\)](#)

er referansesenter for komplisert revmatologi i Helse Sør Øst med lokalfunksjon for Oslo. Seksjon for Revmatologi og har over tid bygd opp kompetanse på bl.a. på multiorgan autoimmune systemiske bindevevssykdommer og vaskulittsykdommer. Det foreligger funksjonsavtale med Diakonhjemmet sykehus som har ansvar for inflammatoriske leddsykdommer og artrose. Revmatologisk seksjon OUS mottar et stort antall pasienter til vurdering fra alle de øvrige tre norske helseregioner. Per dags dato vil fleste pasienter med alvorlige systemiske bindevevssykdommer i Norge vil på ett eller annet tidspunkt blir henvist til OUS. Pasientene har som oftest utviklet eller er i en stor fare for å utvikle en alvorlig organaffeksjon med bl.a. [hjerte-](#), [lunge-](#) og/eller [nyresvikt](#). OUS Rikshospitalet landsfunksjon på organtransplantasjoner. Det er tett samarbeid innenfor behandling og forskning med bl. a. *Hjerte-, lunge- og karklinikken, OUS* og *Avdeling for blodsykdommer, Kreftklinikken, OUS* som innebærer *Seksjon for stamcellebehandling* ledet av dr. med Tobias Gedde-Dahl.

[Systemisk sklerose \(SSc\)](#) er en sjelden og sammensluttet sykdom der man foreløpig ikke har tilgjengelig helbredene eller en effektiv sykdomsmodifiserende behandling. Ut fra estimert antall nye tilfeller (insidens) i Norge er estimert at det er mellom 30-55 ny-diagnostiserte SSc pasienter og 1/3 av disse, eller 10-18 pasienter, har *diffus form av systemisk sklerose (dcSSc)*. Vi har estimert at rundt 25-35 % av disse ville være aktuelle for HMAS behandling. Det totale

Metodevurdering og Beslutningsforum

Våren 2015 ble en «*minimetodevurdering*» utført i regi av undertegnet i regi av *Seksjon for revmatologi* og *Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus*. I juni 2015 ble det gitt grønt lys for oppstart av behandling hos pasienter med dcSSc. Forutsetningene var av at det skulle være likeverdig tilgang for pasienter fra hele landet til HMAS behandlingen og at det skulle utføres en fullstendig «*metodevurdering*». Denne ble avsluttet i august 2018 (3). Konklusjonen av metodevurderingen var at til tross for dødeligheten ved HMAS var høy, da var risiko for organsvikt og død, uansett årsak, likevel mindre fra to års oppfølging og utover sammenliknet med standard cyclofosfamid behandling i ett år. Sammenliknet med standard behandling, var i tillegg var reduksjon av hud affeksjon og bedret lungefunksjon målt ved forsert vitalkapasitet. Kostnadsnytte vurdering var utfordrende der pasienter med SSc er svært heterogen og har varierende bruk av helsetjenester. Pasientene med indikasjon for HMAS behandling er alvorlig syke, ofte med affeksjon i ett eller flere organer, og krever utredning og behandling på tvers av flere medisinske spesialiteter. Kost-

nad ved immunsuppresjon, ved nyresvikt med evt. dialysebehandling og eventuelle kostnader ved behandling av pulmonal hypertensjon som oftest innebærer samtidig behandling med 2-3 medikamenter, gir medikamentutgifter på opp mot og over 3000 Nkr dagen. I tillegg kommer andre direkte og indirekte kostnader som for eksempel gjentatte sykehusinnleggelses, sårstell, surstoffapparater og evt. pacemakerinnleggelses og evt. kostnad ved evt. lunge eller nyretransplantasjon. Det er foreløpig uklart i hvilken grad bruk av helsetjenester etter gjennomgått HMAS endres. Det var derfor umulig å gjennomføre en pålitelig sammenlignende analyse av disse behandlingsoalternativene. Estimert kostnaden ved HMAS er engangskostnad på NOK 408.000 (august 2018) i tillegg kommer til kostnad ved forundersøkelser og kontroller som oftest er lik og tilsvarende pasient som ikke går til HMAS (3). [<https://www.fhi.no/en/publ/2018/Autologous-hematopoietic-stem-cell-transplantation-for-Diffuse-Systemic-Sclerosis>] På dette grunnlag bestemte *Beslutningsforum* den 27.8.18. å innføre i norsk helsevesen HMAS som behandlingstilbud til pasienter med dcSSc med rask sykdomsutvikling etter de kriterier som vi har brukt som er knyttet tett opp til inklusjonskriterier i de tre randomiserte studiene (4-6). Det vil si at: (I) sykdomsvarighet skal være under eller lik to år, eller (II) at det foreligger progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år. Det ble også formidlet krav at kliniske data blir registrert og fulgt opp både i et nasjonalt register og i det europeiske multisenterregisteret. *Beslutningsforum* konkluderte at HMAS behandlingen på dcSSc i Norge skal sentraliseres. Behandlingstilbudet ble lagt til OUS etter standard søknadsprosedyre for nasjonal behandlingstjeneste.

Pasientsелеksjon

Pasientsелеksjon for HMAS behandling eller en annen immunsuppressiv behandling er svært viktig. Til tross for at HMAS ikke er helbredende behandling for dcSSc er det den mest effektive behandlingen for å bremse og evt. reversere sykdomsutvikling og redusere mortalitet. En grundig forhåndsutredning for å minimalisere risikoen for potensielle bivirkninger av HMAS og sikre at «de rette» pasientene får behandling på tidlig tidspunkt og unngå unødvendig HMAS behandling. Grunnleggende forutsetninger er å ha tilstrekkelig med pasientvolum, tilstrekkelig med kompetanse og erfaring på sykdommen, internasjonale kontakter og tverrfaglig kompetanse innen andre kliniske spesialiteter i tillegg til revmatologi og hematologi så som spesialister innen hjerte-, lunge-, nyre- og intensivmedisin, og spesialister i bildediagnostikk, gastroenterologi og hudsykdommer. Revmatologisk seksjon OUS har over tid hatt kontakt med *University Medical Center Utrecht* i Nederland ledet av professor van Laar samt med *Division of Immunotherapy and Autoimmune Diseases (DIAD) Northwestern Memorial Hospital*, ledet av Richard Burt i Chicago, IL, USA. Vi har i samråd med disse sentrene utviklet og oppdatert detaljerte prosedyrer for forhåndsundersøkelser og rutiner og observasjoner under behandlingen. I tillegg har man også inkludert anbefalinger fra *Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (JACIE)* og *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Disease Working Party (ADWP)* (7).

Revmatologisk seksjon vil således ha et optimalt grunnlag for å kunne identifisere og velge ut pasienter som kan være aktuelle for HMAS behandling. Det er per dags dato sendt felles søknad fra Revmatologisk seksjon og Avdeling for blodsykdommer OUS via Helse Sør-Øst til Helsedirektoratet om formelt nasjonalt behandlingssenter på HMAS ved dcSSc på OUS Rikshospitalet.

Pasienter med dcSSc med rask sykdomsutvikling har vært prioritert til rask utredning. Fra man startet opp med behandlingen i 2015 har man lagt opp til at indikasjonene for HMAS behandlingen skal legges tett opp mot det som er dokumentert i randomiserte kliniske forsøk der konvensjonell behandling er sammenlignet med HMAS behandling (4-6). Det innebærer at pasienter som skal være aktuelle for HMAS må ha dcSSc i tillegg til (i) sykdomsvarighet under eller lik to år eller (ii) progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år fra vi igangsette behandlingen som er i grunn i samsvar ved en nylig konklusjon fra Beslutningsforum. Nærmere om inklusjon og eksklusjon ved HMAS og dcSSc i Norge vises til *Tabell 1 og 2*. Det er også utformet tilpasset pasientinformasjonsskriv om behandlingen. Det er en utfordring å gi en balansert spesialtilpasset pasientinformasjon både muntlig og skriftlig.

- Vennligst se også Tabell 1 nedenfor

Risiko

HMAS behandling ved dcSSc er forbundet med risiko (8) og viktig å velge ut de dcSSc pasientene som har størst sjans for å få effekt av behandlingen i form av økt overlevelse og minsket fare for organsvikt. Sentralisering av HMAS tilbudet ved systemisk sklerose i Norge er forutsetningen til å få erfaring med bedre seleksjon og økt erfaring i HMAS behandlingen hos denne pasientgruppen får å få minsket behandlingsrelatert mortalitet. Utvikling av et stort internasjonalt kontaktnett og deltakelse i nye multisenter internasjonale studier vil trolig være enklere å få gjennomført i regi av en nasjonal tjeneste. I de fleste tilfellene der pasientene har et stormende forløp og alvorlige sykdoms-manifestasjoner er HMAS beste behandlingsalternativet, og det er viktig å komme i gang med behandlingen før omfattende irreversible vitale organskader forekommer. I tvilstilfeller kan man velge en annen primærbehandling, som per dags dato er som oftest per oral mykofenolat eller intravenøs cyclofosamid til tross effekt av behandlingen ut fra randomiserte studier er dessverre svært moderate (9-11). Da har man valgt tette kontroller på effekt og forløp og revurdere om det er indikasjon for HMAS. Det er lagt opp til at pasienten får en grundig informasjon om behandlingen og man legger opp til delt beslutningstaking («*shared decision making*»). Alle publiserte studier, samt egen erfaring ved OUS gjennom tre år med HMAS behandling for dcSSc, viser at det er store utfordringer knyttet til behandlingsrelatert mortalitet og morbiditet. Det er flere årsaker til dette, systemisk sklerose er en komplisert multiorgan sykdom med fibroseutvikling i hjerte, lunger, tarmkanal, hud og nyrer. Pasientene får i forbindelse med høydose cyklofosamid behandlingen som brukes i nåværende protokoll (200mg/kg over 4 dager) i fase III en betydelig væskemengde som mange pasienter med systemisk sklerose tåler dårlig. Pasientene med de alvorligste form av dcSSc kan ha hjerteaffeksjon av grunnsykdom, og høydose cellegiftbehandling kan gi akselerert hjerteaffeksjon og hjertesvikt. Det er relativt vanlig å ha karforandringer «*gastric antral vascular ectasia*» (GAVE) i tarm som gir mikrobldninger som er særlig farlig i apasifasen av HMAS behandlingen som medfører pancytopeni. Pancytopeni-fasen etter fase III varer vanlig i 10-14 dager og i denne fasen er pasienten bl.a. utsatt for bakterielle-, sopp- og virusinfeksjoner.

Til sammen (pr 2020) har elleve pasienter vært behandlet i Norge; syv (64%) fra Helse Sør-Øst, tre (27%) fra Helse Vest og en (9%) fra Helse Nord gjennomført HMAS behandling for dcSSc fra 2015 til dags dato (31.1.19) ved OUS, derav fikk fem pasienter utført behandlingen i fjor (2018). Dette samsvarer med

omtrent med befolkningsfordelingen innen de aktuelle helseforetagene. Det er tre menn og åtte kvinner som har gjennomført behandlingen. Første to behandlingene i 2015 var uttalt suksess men neste to ble knyttet til alvorlige komplikasjoner og dødsfall. Dette medførte at man gikk igjen grundig igjennom rutiner og forundersøkelser og de siste 7 behandlingene, derav fem i 2018 har vært uten uforventete komplikasjoner.

Det er et paradigmeskifte at det innføres et nytt behandlingsprinsipp for revmatologisk sykdom som inkluderes i det offentlige helsetilbudet i Norge. Man har sett siste to tiårene en utrolig utvikling i behandling innen revmatologien. Dette har revolusjonert prognose og livskvalitet til et stort antall pasienter med inflammatoriske leddlidelser. Dessverre har de pasientene med de mest aggressive formene av systemisk sklerose til nå hatt svært begrenset glede av denne utviklingen. Dessverre er effekten svært moderat av langvarig cyklofosamid behandling og «off label» mykofenolat behandling som er per dags dato de best dokumenterte sykdomsmodifiserende behandlingene (9-11). Det har vært smertefullt å se pasientene gradvis utvikle livstruende organaffeksjon som inntil nå har vært umulig å reversere. Hvis tilbudet om HMAS ikke hadde vært opprettet her i Norge ville dette ha forårsaket en ukontrollert helseturisme til utlandet.

Beslutningsforums konklusjon i august 2018 er i tråd med flere internasjonale instanser. HMAS behandling er anbefalt av den nå tre år gamle Europeiske revmatologiforeningens (*European League against Rheumatism (EULAR)*) behandlingsanbefalinger for SSc fra 2016. Der står at «HMAS bør vurderes for behandling av utvalgte pasienter med raskt progressiv SSc med risiko for organsvikt. I lys av den høye risikoen for behandlingsrelaterte bivirkninger og tidlig behandlingsrelatert dødelighet, er nøye utvalg av pasienter med SSc for denne typen behandling og erfaringen fra behandlere av avgjørende betydning» (12). Ytterligere studier inklusiv SCOT studien som ble publisert i januar 2018 styrker den konklusjonen (4). Basert på publiserte randomiserte kontrollerte studier og metaanalyser anbefalte *American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)* arbeidsgruppen HMAS som standard behandling for pasienter med alvorlig systemisk sklerose i 2018 (13).

Det er flere utfordringer som gjenstår vedrørende pasientsелеksjon og tiltak til å få ned behandlingsrelatert mortalitet og morbiditet av HMAS behandling. En stor utfordring er for eks. at interstitiell lungesykdom (ILD) er den vanligste årsaken til dødelighet i systemisk sklerose som står for ca. 35% av dødsfallene. Selv om immunsuppresjon er for tiden valgt som første linje terapi for sklerodermi-relatert ILD (SSC-ILD), er effekten beskjeden med bekymringer for toksisitet og infeksjoner ved langvarig bruk (9-11, 14). Foreløpig mangler randomiserte studier på HMAS behandling på pasienter med alvorlig progressiv lungeaffeksjon med begrenset skleroderma hudaffeksjon og ved skleroderma spekter sykdommer.

Tabell 1

Pasienter med diffus systemisk sklerose som er aktuelle for høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) for av HMAS behandling.

1. Alder 18 tom 65 år
2. Etablert diagnose for diffuse systemisk sklerose (dcSSc) etter ACR-kriteria (1980) og/eller etter 2013

ACR/EULAR klassifikasjonskriteria for systemisk sklerose (15, 16).

3. Diffuse systemisk sklerose med hudmanifestasjon (a. og/eller b.):
 15. ≤ 2 år fra utvikling av hudfortykkelse i tillegg mRSS ≥ 15 .
eller
 16. ≤ 4 år fra utvikling av hudfortykkelse, i tillegg mRSS ≥ 15 samt major organ affeksjon (med dokumentert oppstart eller klinisk signifikant forverring de siste 6 månedene) som er definerte med (i, ii):
 1. *Lungeaffeksjon*: bekreftet interstitial lungesykdom ved HRCT. DLCO og/eller (F)VC $\leq 80\%$ (av ventet) og/eller signifikant reduksjon på $\geq 10\%$
 2. *Hjerteraffeksjon*: Ett av følgende; (a) Irreversible kongestiv hjertesvikt. (b) Tilbakevendende atrial eller ventrikulære hjerterytmeforstyrrelser som; atrial fibrillasjon, atrial flutter, paroksysmal atrial- eller ventrikulær tachykardi. (c) Andre eller tredje grads AV-blokk. (d) Perikarditt/perikard effusjon, der som andre årsaker en dcSSc har vært utelukket.
 17. Mottatt informasjon om forventet effekt og evt. komplikasjoner av behandlingen.

mRSS = «modified» Rodnan hud score

Kontraindikasjoner

Tabell 2

Absolutte og relative kontraindikasjoner for høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) for diffus systemisk sklerose.

1. Alder > 65 år
 2. Pågående graviditet eller uvillighet å bruke adekvat kontrasepsjon.
 3. Manglende evne til å gi informert samtykke til behandlingen.
 4. Alvorlige psykiske sykdommer og/eller avhengighet og vedvarende misbruk av alkohol eller rusmidler.
 5. Alvorlig organaffeksjon:
 1. *Alvorlig lungesykdom*: Karbonmonoksid diffusjonstest, DLCO $< 40\%$ og/eller funksjonell vital kapasitet, FVC $< 65\%$ av forventete verdier.
 2. *Alvorlig nyresvikt*: Kreatinin clearance < 40 ml/min/1,73 m² (målt eller estimert) eller gjennomgått skleroderma nyrekrise (SRC) de siste 6 måneder
- *Alvorlig hjertesykdom*: (a) Redusert venstre ventrikkelfunksjon LVEF $< 45\%$, (b) Pulmonal hypertensjon med mPAP > 25 mmHg uten og/eller mPAP > 30 mmHg etter intravenøs væskeutfordring. (c) «D-sign» eller «septal bounch» ved MRI hjerte. (d) Konstruktivt perikarditt. (e) Hjerte tamponade med hemodynamisk signifikant perikard effusjon. (f) Signifikant aterosklerotisk sykdom. (g) Arytmier som ikke kan kontrolleres farmakologisk, ved cardioversjon eller ablasjon.

1. *Vedvarende blødninger fra karforandringer i tarm «gastric antral vascular ectasia» (GAVE).*
2. *Alvorlig leversvikt:* Vedvarende to ganger økning i lever-transaminaser eller bilirubin. Manglende syntetisk funksjon eller bevis på skrumplever.
3. Vedvarende kreftsykdom eller myelodysplastisk sykdom.
 - *Benmargssvikt:* Definert som; *leukocytopeni* < 4.0 x 10⁹/L, *trombocytopeni* < 50 x 10⁹/L, *anemi* < 8 g/dL, *CD4+ T lymfocytopeni* < 200 x 10⁶/L.
 - *Ukontrollert akutt og/eller kronisk infeksjon:* HIV, HTLV-1,2 positivitet, HBV, HCV, CMV, Parvovirus B19, EBV.
6. Tidligere behandling med total lymfoid stråling, helkroppss stråling eller tidligere utstrakt bruk av alkyliserende medikamenter (relativ kontraindikasjon).
7. Nåværende storøyker som nekter eller klarer ikke å slutte (relativ kontraindikasjon)

Referanser

1. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):165-74. PubMed PMID: 30644983.
2. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2524-34. PubMed PMID: 26670970.
3. Giske L. S-SA, Håheim L.L., Juvet L.K., Gunnarsson R., Gedde Dahl T., Hafstad E., Fure B. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose. En fullstendig metodevurdering. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. p. 68 (116 inklusiv vedlegg).
4. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):35-47. PubMed PMID: 29298160.
5. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2490-8. PubMed PMID: 25058083.
6. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet*. 2011;378(9790):498-506.
7. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recom-

- recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Nov;52(11):1495-503. PubMed PMID: 28530671. PMCID: PMC5671927.
8. Burt RK, Farge D. Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? *Nature reviews Rheumatology*. 2018 Mar 8. PubMed PMID: 29515186.
 9. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. PubMed PMID: 16790698.
 10. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2016 Jul 25. PubMed PMID: 27469583.
 11. Volkman ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017 Jul;69(7):1451-60. PubMed PMID: 28376288. PMCID: PMC5560126.
 12. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-39. PubMed PMID: 27941129.
 13. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Jun 25. PubMed PMID: 29953945.
 14. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review*. 2013 March 1, 2013;22(127):6-19. PubMed PMID: 23457159.
 15. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and Rheumatism*. 1980;23(5):581-90.
 16. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. PubMed PMID: 24122180. PMCID: 3930146.

238.

IMMUNGLOBULINER (IVIG) MOT REVMATISK SYKDOM (REV 015, REV 033)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 015](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt.

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

Dette kapitlet fokuserer på Intravenøs behandling med immunglobuliner (IVIG)

Andre kapitler omhandler [smertebehandling](#), [NSAIDs](#), [biologiske DMARDS \(bDMARDS\)](#), [konvensjonelle DMARDS \(csDMARDS\)](#), [JAK-hemmere \(tsDMARDS\)](#), [kortikosteroider](#), [revmakirurgi](#) og [tverrfaglig behandling](#). Også informasjon om [behandlingsanbefalinger](#), [legemiddeltiltak](#) og [målstyrt behandling](#) er omtalt i egne kapitler.

Definisjon

Intravenøs behandling med [immunglobuliner](#) (IVIG) eller subkutan injeksjon (SCIG) fungerer ved at mot-takerens komplementsystem binder seg til Fc-fragmentet (den konstante delen) av det tilførte immunglobulinet. Dette hemmer den komplement-utløste immunaktiveringskaskaden. I tillegg blokkeres cellulære

reseptorer, noe som bidrar til å redusere inflammasjonen. Virkningsmekanismen er imidlertid ikke helt klarlagt. Immunglobuliner utvinnes fra blodplasma fra givere, noe som kan føre til bivirkninger, begrenset tilgjengelighet og høye kostnader ([Sewell WAC, 2002](#)).

Historie

IVIG ble opprinnelig brukt til å behandle infeksjoner hos personer med [medfødt \(primær\) immunsvikt](#). Bruken mot [autoimmune tilstander](#) ble behandlingen først brukt mot idiopatisk/immunologisk trombocytopenisk purpura (ITP) ([Imbach P, 1991](#)) og senere [Kawasaki sykdom](#) ([Newburger JW, 1986](#)). I de senere årene har indikasjonene for IVIG blitt betydelig utvidet, men solid vitenskapelig dokumentasjon er fortsatt begrenset, delvis på grunn av at det ofte dreier seg om sjeldne tilstander.

Indikasjoner

Indikasjonene for IVIG kan deles inn i hovedgrupper, selv om behandlingen også kan være nyttig ved en rekke andre tilstander ([Mulhearn B, 2015](#)):

Sterk indikasjon

- [Kawasaki sykdom](#)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende [polyneuropati](#)
- [Polyradikulitt, Guillain-Barre syndrom](#)

Middels sterk indikasjon

- [Inflammatoriske myopatier](#) (se dermatomyositt nedenfor)
- Kongenital hjerteblokk (forebyggende ved nytt svangerskap hos SSA/Ro-positive kvinner)
- [Autoimmun hemolytisk anemi](#)

Svak indikasjon

- [SLE](#) uten sekundær autoimmun cytopeni
- Hjerneslag ved [antifosfolipid syndrom](#)
- [Katastrofalt antifosfolipid syndrom \(CAPS\)](#)
- [Systemiske vaskulitter](#), inklusiv [ANCA-vaskulitt](#)
- [CNS-vaskulitt](#)
- [Systemisk juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#)
- [Kronisk regionalt smertesyndrom/CRPS / algodystrofi/refleksdystrofi](#)

Ingen indikasjon

- [Revmatoid artritt](#)

- [Kronisk tretthetssyndrom / ME](#)

Dermatomyositt

Innen revmatologi er [dermatomyositt](#) som ikke responderer tilstrekkelig på konvensjonell behandling med [kortikosteroider](#) og [DMARDS](#) en av de vanligste diagnosene der IVIG vurderes ([Lundberg IE, 2021](#)). Studier har vist effekt på muskelstyrke og hudmanifestasjoner av IVIG. Virkningen kommer etter få uker. Forfatterne konkluderte imidlertid også med at bivirkninger som infusjonsreaksjoner og tromboemboli ble observert, og en kjenner ikke effekt og bivirkninger dersom behandlingen gis over lengre tid ([Aggarwal R, 2022](#)).

Også ved anti-HmGCoA-reduktase [myositt](#) som er en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) brukes IVIG, ofte i monoterapi ([Pinal-Fernandez I, 2018](#)).

Dosering

Vanlig dosering av IVIG ved bruk mot revmatiske sykdommer er 2 g/kg fordelt over 2-5 dager. Infusjonene bør gå langsomt, over flere timer. Subkutan administrering er et alternativ, men erfaringen med denne behandlingsformen ved revmatiske sykdommer er fortsatt begrenset ([Bittner B, 2018](#); [Mark WP, 2021](#)). Ved alvorlig, vedvarende sykdom kan behandlingen gjentas månedlig. Halveringstiden i blodet etter infusjonen /injeksjonen er ca. 3 uker.

Bivirkninger

IVIG tolereres vanligvis godt, men bivirkninger som migrenelignende hodepine, kvalme, feber, frysninger, myalgi, brystmerter og erythem/eksantem kan forekomme. Ved milde bivirkninger kan infusjonen midlertidig stanses eller gis saktere. Tilstrekkelig væskeinntak før infusjon er viktig. Forebyggende bruk av acetylsalisylsyre (ASA) eller lavmolekylært heparin (Fragmin, Klexane) kan være aktuelt ved forventet økt risiko for [tromboemboli](#). Legemiddelutløst aseptisk meningitt er sjelden, antakelig < 1%, men [NSAIDs](#) er hyppigste utløsende medikament. En finner proteiner i spinalvæsken ([Ågnes C, 2023](#)). Sene bivirkninger er sjeldne, men kan inkludere nyresvikt (1-10 dager etter første infusjon, hematuri, proteinuri, oliguri, ofte reversibel), trombose, transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI; etter 3-5 dager oppstår akutt dyspne, lungeødem, hypotensjon). Begrensinger i bruk av IVIG inkluderer intoleranse, allergi, økt tromboemboli (eldre, høy viskositet, rask infusjon, høy dose), begrenset tilgjengelighet og høye kostnader.

Bivirkninger ved IVIG- og subkutan immunglobulin-behandling ([Bayry J, 2015](#))

<u>Bivirkning</u>	<u>Risikofaktor</u>	<u>Manifestasjon</u>	<u>Årsak</u>	<u>Forebygging og behandling</u>
<p>IVIG (intravenøs behandling)</p>		<p>Milde reaksjoner med kontrollerbar hodepine, feber, frostrier, kvalme, oppkast, hypotensjon og muskelkramper. Moderate reaksjoner omfatter forverring av milde reaksjoner som medfører eller alvorlige reaksjoner, slik at behandlingen stanses. Alvorlige reaksjoner defineres ved forverring av moderate reaksjoner eller nye symptomer som tranghetsfølelse i svelget eller brystet (anafylaksi), alvorlige frostrier og rigor, dyspne, søvnolens, besvimelse eller kollaps.</p>		
<p>Inflammatorisk reaksjon</p>	<p>Rask infusjonsrate. Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner. IgA-mangel</p>		<p>Anafylaktiske reaksjoner. Immunkompleks-dannelse. Anti-komplement aktivitet. Fc reseptor-mediert sekresjon av prostaglandiner, trombocyt-aktiveringsfaktor og cytokiner fra makrofager og leukocytter. Vasoaktiv forurensning. Utvikling av ant-IgA-antistoff som reagerer med IgA molekyler i IVIG-infusjonen</p>	<p>Langsom infusjonshastighet i henhold til kroppsvekt. Supplerende vasketiltførsel. Profylaktisk steroider eller antihistaminer. Forsiktighet ved IVIG som inneholder lave nivå IgA.</p>
<p>Tromboembolisk hendelse</p>	<p>Alder > 60 år. Høy dose. Rask infusjonshastighet. Hypertensjon. Korona hjertesykdom. Type 1 diabetes mellitus. Dyslipidemi.</p>	<p>Koronar hjertesykdom. Hjerteinfarkt. TIA. Slag. Perifer tromboemboli.</p>	<p>Hyperviskositet. Forurensning med koagulasjonsfaktorer. Vasospasme. Formasjon av trombocyt-leukocyt aggregater.</p>	<p>Langsommere infusjonsrate. Profylakse. Tidlig behandling av høy-risiko pasienter</p>

Renale komplikasjoner	Alder > 60 år. Type 1 diabetes. Nyresykdom. Sepsis. Paraproteinemi. Nefrotoksiske stoffer. Stabilisatorer/tilsetninger i IVIG (sukrose, maltose, glukose)	Akutt nyresvikt. Lett redusert nyrefunksjon	Osmotisk skade	Adekvat væskebalanse. Korrekt dose. Monitroring av nyrefunksjon. Bruke sukkerfrie stabilisatorer/tilsetninger
Hemolyse	Høy dose. Blodgruppe uten 0. Kvinner med multiple fødsler.	Intravaskulær hemolyse.	Passiv overføring av ABO iso-hemagglutinerings-stoffer til non-0 blodgruppe pasienter. Bakenførliggende inflammatorisk tilstand.	Blodtype matching. Bestemme titer av anti-A og anti-B antistoff før infusjon. Post-transfusjons-tester for hemolyse innen 36 timer.
Akutt meningeal inflammasjon	Rask infusjonsrate. Anamnese på migrene. En enkelt høy dose IVIG.	Aseptisk meningitt.	Frigjøring av inflammatoriske cytokiner. Forekomst av ANCA -lignende immunglobuliner.	Anti-inflammatorisk medikasjon
Subkutan immunglobulinbehandling (SCIG)				
Lokale reaksjoner	Ved oppstart av SCIG-behandlingen.	Hevelse, rødhet og kløe eller brennende følelse. Hodepine, oppkast, smerte, utmattelse .	Lokalt irriterende virkning	Symptomatisk behandling. Monitorere for å utelukke skade på lengre sikt, slik som fett-nekrose eller fibrose.

Litteratur

[Bayry J, 2011](#)

[Mulhearn B, 2015](#)

239.

JAK-HEMMERE (TSDMARDS) (REV 015, REV 033)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 015](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

Introduksjon

Dette kapitlet fokuserer på JAK-hemmere (tsDMARDS). Andre kapitler omhandler [smertebehandling](#), [NSAIDs](#), [biologiske DMARDS \(bDMARDS\)](#), [konvensjonelle DMARDS \(csDMARDS\)](#), [kortikosteroider](#), [revmakirurgi](#) og [tverrfaglig behandling](#). Informasjon om [behandlingsanbefalinger](#), [legemiddeltiltak](#) og [målstyrt behandling](#) er omtalt i egne kapitler.

Definisjon

Basalforskning avdekker stadig flere detaljer om hvordan [immunrespons](#) oppstår når celler kommuniserer via signalsubstanser. Signalveier via Janus kinase (JAK) transdukere og transkripsjons-aktivatorer (STAT) er sentrale i reguleringen av mange cytokiner og andre molekyler ([Schwartz DM, 2017](#)). JAK-hemmere i tablettform har vist god effekt ved flere inflammatoriske revmatiske sykdommer, inkludert [revmatoid artritt](#), [psoriasisartritt](#) og [ankyloserende spondylitt](#). De [prøves ut](#) også på andre systemiske revmatiske sykdommer. JAK-hemmere er små molekyler, til forskjell fra [biologiske legemidler](#). Aktuelle medikamenter i Norge er Tofacitinib (Xeljanz), baricitinib (Olumiant), Rinvoq (upadacitinib) og filotinib (Jyseleca).

Intracellulært hemmes JAK-kinase (JAK1, 2 og 3, samt TYK2 / tyrosinkinase 2) i patogenesen av revmatoid artritt ([Genovese MC, 2016](#)). Dermed hemmes proinflammatoriske substanser som interferon- α , interferon- β , IL-2, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-19, IL-20 og IL-23, samt granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) og erythropoietin ([Combe B, 2021](#)).

Indikasjoner

EULAR anbefaler bruk av JAK-hemmere ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av metotreksat eller andre konvensjonelle syntetiske DMARDs (csDMARDs), og det foreligger dårlig prognose ([Smolen JS, 2019](#)). Aktiv [psoriasisartritt](#) og [ankyloserende spondylitt](#) er også blant indikasjonene (pr 2024). JAK-hemmere har potensial til å brukes også ved andre inflammatoriske sykdommer, ev [utenfor godkjent indikasjon](#) ([Schwartz DM, 2017](#)). Utenom revmatologi brukes JAK-hemmere mot kreftsykdommer, inflammatoriske hudsykdommer og [inflammatorisk tarmsykdom](#). JAK-hemmere har potensiale til å virke også mot en rekke andre [inflammatoriske](#) tilstander.

Bivirkninger

- **Infeksjoner.** JAK-hemmere blokkerer deler av [immunsystemet](#), noe som øker risikoen for infeksjoner, slik som ved [biologiske DMARDs](#). Spesielt ses økt forekomst av [herpes zoster](#), noe som kan ha sammenheng med interferon-hemming ([Taylor PC, 2019](#)). Muligens er risikoen for zoster-infeksjon lavere ved filotinib (Jyselca) som er relativt selektiv ([Galloway J, 2022](#)). Samlet sett kan infeksjonsrisikoen være noe lavere enn ved biologiske legemidler ([Strand V, 2015](#)). De fleste infeksjonene under JAK-hemmere er relativt milde, men alvorlige, [opportunistiske infeksjoner](#) som [tuberkulose](#) og progressive multifokal leukoencefalopati (PML) sekundært til JC-virus er sett.
- **Andre bivirkninger.** Bruken forutsetter at risiko for potensielle bivirkninger er vurdert på forhånd. Disse omfatter [kardiovaskulær sykdom](#), hudkreft (adjudicated nonmelanoma skin cancer) og infeksjoner ([Ytterberg SR, 2022](#); [Smolen JS, 2023](#)). Generelt utvises forsiktighet blant pasienter over 65 år, ved kjente kardiovaskulære risikofaktorer (koronar hjertesykdom, aterosklerose og tidligere kardiovaskulær hendelse som myokardinfarkt, iskemisk slag, tromboembolier), røkere og ved høy kreftrisiko.

Andre mulige bivirkninger er [anemi](#), [leukopeni](#), [trombocytose](#), [tromboembolier](#), hjerteinfarkt, gastrointestinal perforasjon, interstitiell [lungesykdom](#), forhøyede leverfunksjonsprøver, nøytropeni og hyperlipidemi. Til tross for ugunstig effekt på lipider, er det ikke sikkert ateroskleroserisikoen er økt. Dette fordi JAK-hemmere har gunstig effekt på [inflammasjon](#) og patogenetiske prosesser i karvegger ([Schwartz DM, 2017](#)).

Svangerskap og amming

JAK-hemmere skal ikke brukes i [svangerskap eller ved amming](#). Data til nå (januar 2024) tyder ikke på at fedres bruk av medikamentet vil skade et foster, men flere data er ønskelig. Mer på [NKSR](#).

Start- og stopp-kriterier

Før behandlingsstart er det viktig å enes om [behandlingsmål \(“treat to target”\)](#). Det kan blant annet være mål for redusert sykdomsaktivitet, mindre smerte og bedre fysisk funksjon. Dersom målene ikke oppnås innen en bestemt tid, for eksempel i løpet av 3-6 måneders behandling, vil det være naturlig å avslutte på grunn av utilstrekkelig virkning. Tilsvarende vil det være nyttig å evaluere behov for behandlingen over lengre tid og om virkningen fortsatt er tilstede (stopp-kriterier).

Retningslinjer

[EULAR: Smolen JS, 2019](#)

[Smolen JS, 2023](#)

Litteratur

- [Taylor PC, 2024](#)
- [Nash P, 2021](#)
- [Combe B, 2021](#)
- [Harigai M, 2019](#)
- [Fragoulis GE, 2019](#)
- [Genovese MC, 2016](#)

240.

KORTIKOSTEROIDER SYSTEMISK OG LEDDINJEKSJONER. GLUKOKORTIKOSTEROIDER. PREDNISOLON (REV 015, REV 031, REV 050)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

Læringsmål: REV 015. Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for reumatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

Læringsmål REV 031. Selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

Læringsmål REV 050, Revmatologen skal beherske planlegging, gjennomføring og oppfølging av behandling ved vaskulittsykdommer.

ATC koder (for legemiddelstatistikk): Prednisolon: H02A B06. Lederspan: H02A B08

Dette kapitlet fokuserer på behandling med kortikosteroider.

Andre kapitler omhandler smertebehandling, NSAIDs, csDMARDs, biologiske DMARDs (bDMARDs), Jak-hemmere (tsDMARDs), revmakirurgi og tverrfaglig behandling. Også informasjon

om [behandlingsanbefalinger, legemiddeltiltak og målstyrt behandling](#) er omtalt i egne kapitler.

Systemisk behandling

Definisjon. I revmatologisk praksis refererer kortikosteroider vanligvis til glukokortikosteroider, selv om kortikosteroider også inkluderer mineralkortikosteroider. Naturlige kortikosteroider produseres i binyrebarken (korteks), mens prednisolon og hydrokortison er syntetiske kortikosteroider. Av disse er prednisolon mest brukt innen revmatologi.

Historie. Kortison ble syntetisert på Mayoklinikken og tatt i bruk ved [reumatoid artritt \(RA\)](#) i 1948/49.

Virkning. Kortikosteroider har antiinflammatorisk og immunsuppressiv virkning ved å bide seg til glukokortikoidreseptor og dermed utløse antiinflammatoriske [cytokiner](#). De har effekt på T-lymfocytter og monocytter ([Norsk Legemiddelhåndbok, 2021](#)).

Typer kortikosteroider

- **Kortidsvirkende:** Hydrokortison (cortisol) og kortison. Biologisk virkningstid er 8-12 timer. Antiinflammatorisk effekt: faktor 0,8 (kortison) – 1 (hydrokortison). Moderat mineralkortikoid virkning.
- **Middelsvirkende:** Prednisolon, prednison, metylprednisolon (Depot Medrol), triamcinolon (Leder-cort, Lederspan, Kenacort). Biologisk virkningstid 15-48 timer. Antiinflammatorisk effekt: faktor 4 (prednisolon) – 5 (metyl-prednisolon og triamcinolon). Lav mineralkortikoid virkning.
- **Langtidsvirkende:** Betametason, Deksametason (Decadron). Biologisk virkningstid på 36-72 timer. Antiinflammatorisk effekt: faktor 25-30. Ingen mineralkortikoid virkning.

Indikasjoner. [Reumatoid artritt \(RA\)](#), [systemisk lupus erythematosus \(SLE\)](#), [vaskulitt-sykdommer](#), [polymyalgia revmatika \(PMR\)](#).

Dosering. Varierer med indikasjonsstillingen. Lavest mulig start- og vedlikeholdsdose med seponering når det er mulig. Dessverre medfører også lave doser bivirkninger når de brukes over lengre tid. En lav dose prednisolon kan defineres som < 7,5 mg/døgn, høy dose > 30 mg/dag og puls-behandling mer enn 250 mg prednisolon-ekvivalent gitt en eller flere dager ([Buttgereit F, 2002](#)). Metylprednisolon/Solu-Medrol er ca. 20% mer potent enn prednisolon (se virkning ovenfor).

Bivirkninger

- **Addisons syndrom, sekundær:** Kortisolmangel forårsaket av binyrebarksuppresjon. Utredning hos voksne: Gradvis reduksjon av dosen til prednisolon 5 mg/dag eller lavere. Etter to måneder på lav dose måles serum-kortisol minst 24 timer etter siste prednisolon-inntak. Morgen-kortisol-verdier

under referanseområdet tyder på kortisolmangel.

- **Benvev:** [Caput-nekrose](#), [osteoporose](#), osteoporotisk fraktur
- **Gastrointestinal blødning:** Risikoen øker med dosen og i kombinasjon med [NSAIDs](#) ([Narum S, 2014](#))
- **Hjerte-kar:** Hjertesvikt, ødemtendens, hypertensjon
- **Hud:** Blødninger ([ekkymoser](#)), purpura, forverring av psoriasis etter seponering, hirsutisme, atrofi, striae, akne.
- **Infeksjoner:** Sepsis, leverabscess, cholecystitt, infeksøs bursitt, mamma-abscess, [septisk artritt](#) og herpes zoster, pneumocystis, cytomegali og andre [opportunistiske infeksjoner](#). Særlig ved prednisolon > 15-20mg/d eller tilsvarende ([Youseff J, 2015](#)).
- **Leukocytose** (antall leukocytter kan øke under behandlingen)
- **Muskler og sener:** Muskelatrofi, seneruptur.
- **Mage-tarm:** Ulcus ventriculi/duodeni, dyspepsi, divertikulitt.
- **Metabolsk:** Vektøkning, [diabetes mellitus](#), [osteoporose](#)
- **Nyrekrise:** Ved [systemisk sklerose](#)
- **Osteoporose**
- **Sirkulasjon/blod:** Leukocytose (økt frisetting av modne granulocytter fra benmarg)
- **Øye:** Katarakt, glaukom
- **Diverse:** Psykiske (søvnforandringer, euforisme, [psykose](#)). [Steroid-myopati](#). [Diabetes mellitus](#). Cushingoid. Vektøkning ([Rice JB, 2017](#))

[Deflazacort \(Calcort\)](#) er et methylprednisolon-derivat av prednisolon. Deflazacorts effekt er omkring 80 % av prednisolon slik at for eks. 6 mg deflazacort tilsvarer 5 mg prednisolon. Substansen kan ha mindre negative effekter på benmineralisme ([osteoporose](#)) og glukosemetabolisme ([diabetes](#)). Kan vurderes ved langvarig prednisolonbehandling når slike bivirkninger kan forventes. Kan forskrives som tabletter på registreringsfritak.

Intravenøs behandling

Kortikosteroider gitt i store doser intravenøst (methylprednisolon pulsbehandling) brukes ved alvorlig systemisk affeksjon, som ved revmatoid artritt-vaskulitt med større nekroses eller sår. Forsiktighet bør utvises ved pulsbehandling med methylprednisolon hos pasienter med hjerte-arytmi (spesifikk anamnese i forkant og ev. behov for EKG / annen utredning vurderes i hvert tilfelle).

Intraartikulære injeksjoner

Det anbefales en liberal holdning til intraartikulære injeksjoner med kortikosteroid (triamcinolon, Lederspan) ved inflammatorisk artritt. Teknikken læres under tjenestetiden som LIS-lege. En del mulige

inngangsporter og metoder for noen av de vanligste leddene som egner seg for injeksjonsbehandling er vist i [eget kapittel om Leddvæske og prøvetakning](#). Injeksjonene kan med fordel styres ultralydveiledet for best treffsikkerhet ([Norberg LB, 2018](#)).

[Injeksjon i seneskjeder og bursa er beskrevet i eget kapittel.](#)

Behandling av barn

[Vennligst se eget kapittel](#)

Svangerskap

Vennligst se info fra [NKSR](#)

Retningslinjer/prosedyrer

[Norsk Revmatologisk Forenings prosedyre for intraartikulære injeksjoner \(i pdf-format\)](#)

Litteratur

[Rice JB, 2017](#)

[Youseff J, 2015](#) (infeksjonsrisiko)

241.

NSAIDS (REV 015, REV 031)

Øyvind Palm

[Læringsmål: REV 015](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

[Læringsmål REV 031](#). Revmatologen skal selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling for inflammatorisk revmatiske bindevevssykdommer.

[ACT koder \(for legemiddelstatistikk\)](#)

Definisjon. NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) er blant de eldste medikamentene vi bruker mot smerte, [feber](#) og [inflammasjon](#). De virker ved å hemme prostaglandinsyntesen. NSAIDs har en raskt innsettende effekt (timer), men påvirker kun på symptomene i [inflammasjonsprosessen](#). De reduserer dermed ikke sykdomsaktiviteten eller sykdomsutviklingen.

[NSAIDs deles inn i to hovedgrupper:](#)

- Non-selektive NSAIDs
- Selektive NSAIDs (COX-2 hemmere) som består av celecoxib (Celebra) og etorikoksib (Arcoxia).

Virkningsmekanismen til NSAIDs er hemming av enzymet cyclooxygenase (COX). Dette enzymet er nødvendig for å omdanne araknoidalsyre til tromboksaner, prostaglandiner og prostacycliner. Behandlingseffekten er direkte relatert til denne virkningen.

- Tromboksaner er sentrale i trombocyttdhesjon
- Prostaglandiner forårsaker vasodilatasjon og regulerer kroppstemperatur i hypothalamus og er viktige for smerteopplevelse/anti-nocisepsjon.

COX-1 er et enzym som er fysiologisk til stede uten sykdomspåvirkning. Enzymet opprettholder normal gastrointestinal mucosa barriere, nyrefunksjon og trombocyttagregasjon.

COX-2 er vanligvis ikke til stede i kroppen, med induseres ved en inflammatorisk reaksjon.

- De fleste NSAIDs hemmer både COX-1 og COX-2.
- Selektive COX-2 hemmere skiller seg imidlertid fra de non-selektive på bivirkningssiden der COX-2 hemmere gjør mindre skade på mukosa i ventrikkelen og således har mindre risiko for å utløse [gastrointestinal blødning](#) (Sostres C, 2010).

Indikasjoner. NSAIDs brukes mot inflammatoriske revmatiske sykdommer med [artritt](#) eller [spondyloartritt](#) som [revmatoid artritt \(RA\)](#), [juvenil revmatoid artritt](#), [ankyloserende spondylitt/ Mb](#). Bekhterev, andre akutte inflammasjonstilstander i muskel-skjelettsystemet og [artrose](#). De brukes også mot uretesmerter (injeksjonsvæske) og postoperativ smerte.

Ved revmatoid artritt kombineres NSAIDs ofte med [DMARDs](#).

Valg av NSAIDs

De forskjellige NSAIDs er omtrent likeverdige hva gjelder effekt, men skiller seg i halveringstid.

- **Fordelen med lang virkningstid:** For eksempel har piroksikam lang halveringstid (20-70 timer) som gjør at den er effekt gjennom natten og i morgentimene for dem med mest besvær da.
- **Ulempen med lang halveringstid** er økt risiko for bivirkninger, blant annet ved akkumulering ved redusert [nyrefunksjon](#).

De ulike NSAIDs har forskjellig grad av hemming av COX-1 og COX-2 enzymene. Dette gjelder også blant de non-selektive:

- Indometacin og ketoprofen er blant substanser som særlig hemmer COX-1
- Naproksen og ibuprofen er mer nøytrale.
- Diklofenac hemmer COX-2 mer enn COX I.

Etorikoksib (Arcoxia) og celecoxib (Celebra) er selektive hemmere av Cox-2.

- Disse medikamentene er mer skånsomme mot ventrikkelslimhinnen.
- Det er påvist at de øker risikoen for [hjertekarsykdom](#) mer enn typiske COX-1 hemmere (S. Bacchi, 2012).

Spesielle preparater:

- Arthrotec inneholder diklofenak og misoprostol og kan forsøksvis benyttes hos pasienter som

tidligere har hatt ulcus.

- Vivomo inneholder naproksen og esomeprazol.
- Arthrotec må ikke benyttes under [svangerskap](#) (på grunn av innhold av misoprostol som er abortfremmende).

Kombinasjon med andre legemidler

- Kombinasjon av NSAIDs med syrepumpe-hemmere som esomeprazol (Nexium), kan redusere insidensen av GERD (reflukssykdom).
- Dersom NSAIDs kombineres med prednisolon eller andre [kortikosteroider](#) øker risikoen for gastritt og ulcus. Bruk av suppositorier eller enterodrasjerte preparater reduserer ikke risikoen vesentlig for slike uønskede effekter som i stor grad skyldes systemisk effekt på ventrikkelslimhinnen.

Generelle råd

Valg av medikament, dosering og tidspunkt for medikamentinntak bør justeres etter den enkelte pasients behov, komorbiditet og toleranse. Spesielt bør en være forsiktig ved [høy alder](#) ([persontilpasset](#)). Ønsker en et velprøvd NSAIDs med nøytral hemming av COX-1 og COX-2 og relativt kort halveringstid, er ibuprofen er godt valg ([Varrassi G, 2020](#)). Det anbefales alltid å seponere NSAIDs i korte perioder for å se om effekten av behandlingen fremdeles er til stede.

Bivirkninger

NSAIDs, både COX-1 og COX-2-hemmere har velkjent bivirkningsrisiko fra gastrisk mukosa, nyrene, kardiovaskulære system, lever og blod. Ventrikkelblødninger ses oftest blant pasienter som har hatt symptomer eller funn tidligere, bruker kortikosteroider eller antikoagulantia.

- [Gastrointestinal blødning](#). Man skal spesielt være forsiktig ved samtidig bruk av kortikosteroider, acetylsalisylsyre, Marevan og andre antikoagulantia. Risikoen for blødning er mindre med COX-2-hemmere, men likevel skal forsiktighet utvises ([Castellsague J, 2012](#)).
- [Nyresvikt](#). Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan hemming av prostaglandiner utløse akutt [nyresvikt](#), væske- eller [elektrolyttubalanse](#), nekrose i nyrevev, interstitiell nefritt og [nefrotisk syndrom](#) ([Radi ZA, 2019](#)). Nyresvikt med GFR < 30 ml/min regnes som kontraindikasjon for NSAIDs.
- [Kardiovaskulære komplikasjoner](#) omfatter økt risiko for [myokardinfarkt](#), [tromboemboli](#) og atrieflimmer. Diklofenak ser ut til å være blant de med oftest rapporterte kardiovaskulære komplikasjoner ([Hairforoosh S, 2013](#)).
- [Hepatotoksisk effekt](#) (forhøyede transaminaser) er relativt sjelden. Diklofenak er mest utsatt ([Sriutha P, 2018](#)).
- [Legemiddelindusert aseptisk meningitt](#) utløses hyppigst av NSAIDs, immunglobuliner, monoklonale antistoff og antibiotika (særlig sulfonamider og penicillin) ([Ågnes C, 2023](#)).
- [Andre](#). [Anafylaktiske reaksjoner](#) kan omfatte hud i form av urticaria og luftveier med bronkospasme.

Generelt skal ikke NSAIDs brukes ved:

- Hypersensitivitet, allergiske reaksjoner
- [Astma](#) etter tidligere bruk av NSAIDs
- Gjennomgått koronar bypass-operasjon
- I siste trimester ved [svangerskap](#).

NSAIDs forlenger blødningstiden. Ved planlagte kirurgiske inngrep kan det ved blødningsrisiko være aktuelt med å stanse behandlingen i forkant, svarende til 4-5 ganger halveringstiden.

Ved samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler og NSAIDs er det statistisk sett en økt risiko for venøse tromboembolier. Den absolutte risikoen er liten, men informasjon om mulig økt risiko er aktuelt å gi ([Meaidi A, 2023](#)). Spesielt er [eldre personer](#) utsatt for økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, gastrointestinale blødninger, lever og nyreskader ([Bindu S, 2020](#)).

Tabell tilpasset etter [Slappendel R, 2002](#)).

NSAID	Halveringstid (timer)	Pause før kirurgi
Naproksen	12-15	3 dager
Ibuprofen	1.6-1.9	10 timer
Diklofenak	2	10 timer
Indometacin	4.5	1 dag
COX-2 hemmer (Celecoxib)	11	fortsett vanlig dose

NSAIDs hos barn. [Vennligst se eget kapittel om behandling av barn](#)

[Svangerskap](#). NSAIDs skal ikke brukes i siste trimester av svangerskapet. COX-2-hemmere mangler tilstrekkelige sikkerhetsdata til å anbefale bruk ved svangerskap og amming. Arthrotec må ikke benyttes under svangerskap på grunn av innhold av misoprostol som er abortfremmende. Vennligst se også info fra [NKSR \(Norsk kompetansetjeneste for revmatologisk rehabilitering\)](#).

Vurdering før behandling med NSAIDs. Før behandling med NSAIDs bør det gjøres en grundig vurdering som inkluderer:

- **Anamnese;** For å avdekke eventuelle kontraindikasjoner og kartlegge mulige andre sykdommer eller medikamenter som kan påvirke behandlingen.
- **Klinisk undersøkelse:** Generell status med vurdering av hjerte, lunger og blodtrykk.
- **Laboratorieprøver:** Kan omfatte hemoglobin, leukocytter med differensiantelling, trombocytter,

lever- og nyrefunksjonsprøver, samt urinstiks ([Rothenberg RJ, 2000](#)).

Litteratur

[Ghlichloo I, 2023](#)

[Bindu S, 2020](#)

242.

NYRESYKDOM OG LEGEMIDDELBEHANDLING (REV 082, REV 142, REV 149)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 082](#). Beherske individuelt tilpasset legemiddelbehandling med hensyn til alder, kjønn, organfunksjon og komorbiditet og ha god kunnskap om legemiddelrelaterte problemer. Ha god kunnskap om virkningsmekanismer, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner, monitorering og legemiddelsikkerhet/bivirkninger av legemidler brukt i behandling av revmatiske sykdommer.

[Læringsmål REV 142](#). [Læringsmål REV 149](#). Revmatologen skal god kunnskap om hvordan farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold endres ved nyresykdom. Selvstendig kunne foreta medisinstjustering ut fra kjennskap til nyrefunksjon og legemiddelets elimineringsprofil/nefrotoksisitet.

[Persontilpasset legemiddelbehandling er beskrevet i eget kapittel](#)

Nyresykdom og legemiddelbehandling

[Nyresvikt](#) kan oppstå akutt og dramatisk med ødeleggelse av nyrevevet i løpet av få dager. Hvis nyrefunksjonen faller til under 5% (og eGFR < 15), blir dialyse nødvendig ([Lee SA, 2018](#)). Kronisk nyresvikt er derimot vanskelig å oppdage tidlig uten forutgående mistanke om nyresykdom. Mange tilfeller påvises i forbindelse med helseundersøkelser der hypertoni eller proteinuri kan gi mistanke om nyrelidelse. Årsaker til nyresvikt, symptomer, aktuell utredning og tiltak er beskrevet i eget [kapittel om nyresykdommer](#).

Nyrefunksjon

[Serum-kreatinin](#) er et relativt grovt mål på nyrefunksjon og gjenspeiler ved normal nyrefunksjon balansen

mellom endogen produksjon (muskelmasse) og renal utskillelse, hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon (GFR).

GFR og eGFR. Det mest nøyaktige målet på nyrefunksjon er glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Å måle denne direkte er tidkrevende og vanskelig, så vanligvis estimeres GFR ut fra serum-kreatinin. For å gjøre tolkningen av kreatinin-verdier lettere er det laget ulike formler der en estimerer GFR (eGFR) for ulike kreatinin-verdier hos pasienter med ulik alder og kjønn. Det fins flere formler for å beregne eGFR basert på kreatinin-konsentrasjonen. I Norge benyttes primært kreatinin-basert estimat av GFR. For unge, friske personer er normalt GFR i området 120-130 ml/min. Lave verdier av eGFR øker risikoen for raskere fall i nyrefunksjon, og kan også påvirkes av interkurrente ikke-renale tilstander. Derfor bør eGFR < 60 ml/min/1.73 m² kontrolleres innen 3 måneder.

Stadier av kronisk nyresykdom

Stadium	Gradering	Glomerulær filtrasjonsrate (ml/min/1.73 m ²)
1	Nyreskade	>90 + skade
2	Lett redusert nyrefunksjon	60-89 + skade
3a	Moderat nedsatt nyrefunksjon	45-59 ± skade
3b	Moderat nedsatt nyrefunksjon	30-44 ± skade
4	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15-29 ± skade
5	Terminal nyresvikt	<15 ± skade Behov for dialyse / transpl

Eliminasjon av medikamenter og nyrefunksjon

Eliminasjon av medikamenter begynner med metabolisme i leveren og ender med utskillelse via nyrer eller galle/tarm. Nyrefunksjonen avtar fysiologisk med alderen eller ved sykdom, og dette kan medføre behov for dosejustering av legemidler. Utover direkte nyresykdom, vil nedsatt sirkulasjon i nyrearteriene kunne påvirke urinproduksjon og ekskresjonen, slik som ved hjertesvikt, leversykdom og sykdommer som påvirker sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH).

NSAIDs, analgetika og nyrefunksjonen

NSAIDs på det norske markedet har oppgitt nyresvikt (eGFR < 30 ml/min) som kontraindikasjon. Merk at denne definisjonen på nyresvikt inkluderer alvorlig nedsatt nyrefunksjon i den vanlige graderingen. NSAIDs bør så langt det er mulig unngås hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dersom det ikke er mulig å unngå bruk av NSAIDs til denne pasientgruppen, kan det være grunnlag for å velge ibuprofen eller naproksen. Dosen bør være så lav som mulig, og gis over et kort tidsrom. Nyrefunksjonen bør følges opp under behandlingen. COX-2-hemmere påvirker blodtrykket sammenlignbart

med NSAIDs og skal i likhet med non-selektive NSAIDs brukes med forsiktighet ved en hver nyresykdom ([Curtis E, 2019](#)). Vennligst les om [NSAIDs også i eget kapittel](#).

[Paracetamol](#) kan brukes som normalt ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt bør dosen reduseres, men lavere doser kan benyttes dersom forhåndsregler tas.

[Opioider](#) kan brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men dosen må reduseres avhengig av nyrefunksjon, og pasienten følges tett opp. Nedsatt nyrefunksjon gir økt risiko for akkumulering og overdosering for alle opioider. Når det gjelder valg av opioid til denne pasientgruppen er ikke litteraturen entydig i sine anbefalinger. Morfin angis vanligvis å være førstevalg ved akutte, sterke smerter, men er samtidig det opioidet som påvirkes mest av nyrefunksjon. Fentanyl, oksykodon, buprenorfin eller hydromorfon kan derfor være rasjonelle valg ved behov for sterke opioider til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De svake opioidene kodein og tramadol kan også brukes, men også disse må brukes med forsiktighet og i reduserte doser ved nedsatt nyrefunksjon. [Litteratur: Hartmann A, Holdaas H et al. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126 \(9\): 1198-1200.](#)

[Analgetika er også omtalt i eget kapittel](#)

Økt medikament-serumkonsentrasjon

Blant medikamenter som får økt serumkonsentrasjon ved nedsatt nyrefunksjon er [metotreksat](#), morfin, metformin, dabigatran, rivaroksaban, digoksin, litium, sotalol. Forebyggende mot toksisk effekt gjøres måling av serumkonsentrasjon, og dosejustering eller bytte til annet medikament vurderes.

Forverret nyrefunksjon

En rekke legemidler kan forverre nyrefunksjonen eller gi nyreskade:

- [NSAIDs](#) inkl. COX-2-hemmere bør ikke brukes ved nedsatt nyrefunksjon og er vanligvis kontraindisert ved nyresvikt med GFR<30 ml/min.
- [ACE-hemmere og ARB \(A2-blokkere\)](#): Nyrefunksjon og elektrolytter skal måles regelmessig. Et moderat fall i eGFR er vanlig ved oppstart. Midlertidig seponering ved akutt dehydrering. Redusere nyreblodstrøm og filtrasjonstrykk.
- [Aminoglykosider](#): Kan gi toksisk (tubulær) nyreskade.
- [Ciclosporin A](#): Er nyretoksisk og kan gi interstitiell betennelse og fibroseutvikling samt nedsatt nyrefunksjon.
- [Røntgenkontrastmidler](#): Kan gi forverring av nyreskade. Risikoen er doserelatert og er særlig stor ved diabetes og ved væskeunderskudd.
- [Litium](#): Over terapeutisk nivå kan gi polyuri, natrium- og væskeunderskudd og redusert litium-clearance med økende serumnivå og toksisitet.
- [Andre](#). En lang rekke legemidler kan gi allergisk betinget nyreskade av glomerulær eller interstitiell type ([Perazella A, 2018](#)).

Legemidler med redusert virkning

Noen medikamenter har redusert effekt ved nyresvikt:

- Dapagliflozin (diabetes-medikament)
- Empagliflozin (diabetes-medikament)
- Tiazider.

Doseøkning kan være nødvendig ved lav eGFR (15-30). Nyrefunksjon og [elektrolytter](#) skal måles regelmessig ved bruk av diuretika. NB! Bruk av diuretika ved nyresvikt bør skje i samråd med nefrolog ved eGFR < 30 ([Relis.no](#)).

Hyperkaliemi

Følgende legemidler kan utløse eller forverre [hyperkaliemi](#):

- Kaliumsparende diuretika (amilorid, spironolakton, eplerenon)
- Kaliumpreparater
- ACE-hemmere
- Angiotensin II-antagonister

Kombinasjon av flere av de nevnte midlene øker risikoen. Beta-reseptorantagonister og NSAIDs kan også medvirke til økt serum-kalium, særlig i kombinasjon med de forannevnte ([Watanabe R, 2020](#)).

Litteratur

[Aaron Z, 2023](#)

[Lee SA, 2018](#) (akutt nyresvikt)

[Perazella A, 2018](#) (medikamentindusert nyresvikt)

[Whiting P, 2016](#)

[Legemiddelhandboka.no](#)

243.

OPPFØLGING AV REVMATISKE SYKDOMMER, BLODPRØVEKONTROLL (REV 013)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 013](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder immunologiske undersøkelser relevant for artrittsykdommer. Selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

Revmatologen har viktige oppgaver i regelmessig oppfølging av [inflammatorisk](#) revmatisk sykdom, enten det gjelder, [artritt](#), [systemiske bindevevssykdommer](#), [vaskulitter](#) eller andre inflammatoriske revmatiske sykdommer hos [barn og unge](#), voksne, inkludert [eldre personer](#). Revmatologisk kompetanse må også være tilgjengelig hvis sykdomsrelaterte komplikasjoner oppstår.

Revmatologens oppgaver i oppfølgingen omfatter:

- [Behandlingsmål](#): Følge opp “treat to target”-prinsippet, dvs. at behandlingen rettes mot spesifikke mål for sykdomskontroll.
- [Sykdomsaktiviteten](#): Vurdere sykdomsaktiviteten, slik at medikasjon og andre behandlingstiltak kan justeres. Det kan innebære intensivering, nedtrapping eller seponering av legemidler.
- [Sykdomskomplikasjoner](#): Vurdere sykdomskomplikasjoner fra [lunger](#), [hjerte](#), [nyrer](#), [mage/tarm](#), [hud](#), [nervesystem](#) og [blod/benmarg](#).
- [Svangerskap](#): Kan kreve spesiell oppfølging på grunn av den revmatiske sykdommen og medikamenter.
- [Medikasjon](#): Vurdere medikasjonen med tanke på effekt, bivirkninger, dosering og interaksjoner. Vurdere om nyere behandlinger med fordel kan benyttes. [Utprøvende behandling](#) tilsier spesiell oppmerksomhet.

- **Sykdomskomplikasjoner i forløpet;** Undersøke sykdomskomplikasjoner som kan oppstå i forløpet. Disse kan omfatte [infeksjoner](#) (særlig ved høye doser [steroider](#), ved [csDMARDs](#), [tsDMARDs](#) og [biologiske DMARDs](#)), (steroid-utløst) [diabetes](#), [osteoporose](#) og [aterosklerose](#).
- **Forebygging** med aktuelle [vaksiner](#), tilpasset fysisk aktivitet og tilrettelegging ved ergoterapeut eller andre fra et [tverrfaglig team](#).
- **Informasjon:** Gi informasjon om sykdommen og behandlingen, slik at det blir lettere for pasienten å mestre situasjonen, og søke adekvat hjelp hvis forløpet tilsier det.
- **Informasjon til fastlege:** Informere fastlegen om pasientens tilstand, behandlingen og mulige behov for supplerende kontroller, vurderinger og tiltak.

Justering av doser i forløpet og seponering

Revmatologisk oppfølging er nødvendig av flere grunner. Man ønsker å justere behandlingen optimalt, slik at sykdommens aktivitet og progresjon er fraværende eller lavest mulig og samtidig kartlegge eventuelle bivirkninger. Det er viktig å vurdere om behandlingsmål oppnås. Behandlingsmålene bør være fastlagt ved behandlingsstart og kan omfatte reduksjon av utmattelse/fatigue og høy sykdomsaktivitet. I mange tilfeller forløper imidlertid [fatigue/utmattelse](#) uavhengig av andre symptomer og undersøkelsesfunn ([Uhligh T, 2018](#)) og kan i blant være betinget i depresjon ([Michelsen B, 2017](#)). Revmatologen ønsker også å vurdere om komorbiditet er tilkommet og om disse påvirker den anti-revmatiske behandlingen. Man vurderer så langt som mulig om pasienten tar medikamentene som forskrevet ([se etterlevelse](#)). Viktig er også å avslutte behandlingen når det ikke lenger er behov eller sykdomsforløpet gjør den er ugunstig.

Det er en spesialistoppgave å vurdere når den antirevmatiske behandlingen med [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#) eller [JAK-hemmere](#) skal starte, men også når den skal avsluttes. Vær spesielt oppmerksom på at pasienter over 65 års alder, ved nedsatt nyrefunksjon, ved multi-morbiditet og polyfarmasi og under [svangerskap og amming](#) har økt risiko for komplikasjoner.

Ved aktiv sykdom anbefales kontroll hos spesialist eller spesialavdeling regelmessig. Hensikten er å justere behandlingen etter sykdomsaktivitet og ev. komplikasjoner slik at en oppnår behandlingsmålet raskest mulig og med færrest mulige bivirkninger. Tett revmatologisk oppfølging under perioder med høy sykdomsaktivitet er ved revmatoid artritt vist å bedre prognosen ([Burmeister GR, 2017](#)). Når remisjon eller lav sykdomsaktivitet er nådd, følges sykdommen opp for eksempel hver 3-12 måned så lenge det er behov for sykdomsdempende behandling ([Smolen JS, 2016, EULAR](#)). Dersom sykdommen er i vedvarende

remisjon uten [DMARDs](#) eller annen sykdomsdempende behandling, velger man ofte å avslutte oppfølgingen via spesialist. Kliniske undersøkelser av ledd ([leddstatus](#)) er da essensielt ved artritt for vurdering av sykdomsaktivitet. Supplerende undersøkelse med [ultral lyd](#) kan avdekke subkliniske forandringer, men er mer resurskrevende og fører ikke nødvendigvis til bedre resultater i oppfølgingen ([Sundin U, 2020](#)).

Kirurgi og medikasjon

[Biologisk behandling](#) stanses ofte kort tid før større [revmakirurgiske](#) og andre inngrep, slik som hofte- eller kneproteser og påbegynnes igjen når sårtilhelingen er begynt. Det forutsetter imidlertid at en da ikke forventer et alvorlig sykdomsresidiv. Om mulig, anbefales å stanse behandlingen med biologisk legemiddel noen uker før inngrepet. Medikamentene har forskjellige virkningstider. Det er derfor anbefalt å stanse TNF-hemmere avhengig halveringstiden (stanse 4-5 ganger halveringstiden) for det enkelte medikament ([Radfar L, 2017](#)):

- Etanercept (Enbrel, Benepali): 2 uker før inngrep
- Adalimumab (Humira): 6-8 uker før inngrep
- Infliksimab (Remicade, Rixaton): 4-6 uker før inngrep

Etter en operasjon gjeninnsettes behandlingen når infeksjonsfaren er over, ofte etter 2-3 uker. Ved akutte situasjoner eller stor sykdomsaktivitet må individuelle tilpasninger gjøres. Noen pasienter har såpass stort behov for vedvarende medikasjon at behandlingen kontinueres til tross for kirurgiske inngrep.

Annen sykdomsmodifiserende behandling ([DMARDs](#)) kontinueres dersom de ikke interferer med andre medikamenter som gis før-, under – eller etter det kirurgiske inngrepet. Dette gjelder metotreksat (MTX), leflunomid (Arava), hydroksyklorokin (Plaquenil), azathioprin (Imurel), ciclosporin (Sandimmun Neoral), takrolimus, mykofenolat mofetil (CellCept).

Måleverktøy for sykdomsaktivitet, skade, symptomer

Sykdomsaktiviteten vurderes ved anamnese, klinisk undersøkelse og blodprøver med CRP eller senkningsreaksjon (SR). Noen bruker i tillegg standardiserte verktøy som [DAS 28](#), [SDAI](#) eller [CDAI](#) ved artritt, [SLEDAI](#) ved [systemisk lupus](#) og [BVAS](#) ved [ANCA-vaskulitt](#). Disse baseres blant annet på antall hovne og ømme ledd, smerteskala, CRP og/eller SR, legens og pasientens vurdering. Det kan anses som en ulempe at subjektive mål inngår i skåringene. Spørreskjema der pasienten selv estimerer sin sykdom (patient-reported outcome measures = PROMS) som Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) -score brukes i økende grad ([Holte K, 2018](#)). I regi av OMERACT er det utviklet et skåringssystem (RAMRIS) for MR ([Østergaard M, J Rheum 2017](#)). Tilsvarende for ultralyd: [Ultralyd metode og atlas ved RA: Hammer HB 2011](#). [EULAR outcome measure library \(OML\)](#) er en samling aktuelle måleverktøy for mange ulike revmatiske sykdommer og symptomer.

Laboratorieprøver i oppfølging av revmatisk sykdom

De inflammatoriske revmatiske sykdommene variere betydelig i alvorlighetsgrad mellom diagnoser og det er åpenbare individuelle forskjeller mellom personer med samme diagnose. [Persontilpasset behandling](#) skal ta høyde for at medikamenter og forventet risiko for bivirkninger er ulike.

[Før behandlingen begynner](#). Pasientene informeres muntlig og skriftlig for eksempel med [NRFs pasientinformasjonsark om legemiddelet](#). Før oppstart av immundempende behandling med konvensjonelle sykdomsdempende medikamenter ([DMARDs](#)), [JAK-hemmere](#) og [biologiske legemidler](#) gjøres en rekke laboratorieprøver i tillegg til [anamnese, kliniske undersøkelser og supplerende utredning](#). Det er ulike behov for prøver. Nedenfor er et utvalg som kan vurderes: Celletellinger (hemoglobin, leukocytter med differensial-telling, trombocytter), lever-enzymmer (ALAT, ASAT, ALP, LD, g-GT), nyrefunksjon (kreatinin, eGFR), albumin, elektrolytter (Na, K, Ca), glukose, IgG, proteinelektroforese, IgG4, lipider (kolesterol total, LDL- og HDL-kolesterol), CRP, SR. [Tuberkulose](#) (IGRA test, urin-undersøkelse). [Immunsvikt](#): Immunglobulin G (IgG) (primær eller sekundær f.eks. etter rituksimab). [HIV](#) test, CD4 celler (T-celle lymfocytt subpopulasjon), Mindre enn 200 μ /L CD4+ celler /L øker infeksjons risiko betydelig (Referanseområde 500-1400). Azathioprin (Imurel): Sjekk [TPMT genotype](#). Urin stiks.

[Kontroll-prøver i behandlingsforløpet](#) er nødvendig ved bruk av immunsuppressive legemidler ([DMARDs](#)) som metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, azathioprin, mykofenolat, takrolimus).

De publiserte anbefalingene varierer noe ([Rigby WFC, 2017](#)), her er et aktuelt utvalg prøver og forslag til prøvetakningsintervaller:

- Blodsenkningsreaksjon (SR), hemoglobin (Hb), hvite blodlegemer (leukocytter) med differensial-telling, trombocytter, Leverenzymmer (ALAT, ASAT) og nyrefunksjon (kreatinin). For oppfølging av sykdomsaktivitet er CRP aktuell. Urin stiks hvis nyreaffeksjon
- Målinger hver 1-2 uker i de første 3 måneder etter behandlings-start, deretter minst hver 4. uke i ett år, avhengig av sykdommens forløp og toleranse av behandlingen. Deretter er prøver hver 2-3 måned tilstrekkelig dersom uproblematisk forløp.
- Leverenzymmer (ALAT, ASAT) over 2 ganger øvre referanseområdet tilsier å stanse medikamentet inntil normalisering. Ved metotreksat vil ca. 4% seponere på grunn av leverpåvirkning, ved leflunomid er tilsvarende ca. 3%, sjeldnere ved andre [DMARDs](#) og uvanlig ved biologiske legemidler.
- Etter påbegynt kortikosteroid-behandling kontrolleres glukose.
- [Biologiske medikamenter](#) uten samtidig metotreksat eller tilsvarende sykdomsdempende legemidler (monoterapi) kan kontrolleres sjeldnere, men de brukes ofte i kombinasjon med ovenfor nevnte medikamenter som kontrolleres regelmessig.
 - Azathioprin-dosen kan vurderes ved måling av 6-TGN i forløpet

- Mykofenolat-dosen kan beregnes etter målinger før dose og etter 30 og 120 minutter ved AUC (<https://anx.no/>)
- Biologiske legemidler kan hemmes av antistoffer.
 - Måling av serumkonsentrasjon kan være aktuelt (<https://anx.no/>)

Det vanligste er at pasienten selv kontakter fastlegekontoret for å få tatt rutineprøvene, og at fastlegen kontrollerer at disse resultatene er tilfredsstillende. Hvis problemer oppstår, blir revmatolog kontaktet.

Ved tocilizumab kontrolleres ofte lipider etter 1-3 måneder. Ved rituksimab kontrolleres gjerne [immunglobulin G \(IgG\)](#) før hver infusjon og ved påfallende infeksjonstendens.

- Måling av antall CD19-celler (B-celler) har sjelden betydning og gjøres ikke rutinemessig.
- Vær uansett oppmerksom på økt fare for infeksjoner.

Vennligst se også:

- [Tolkning av laboratorieprøver ved artritt-sykdommer](#)
- [Tolkning og klinisk nytte av laboratorieprøver](#)
- [Utredning systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Immunologiske prøver ved vaskulitt](#)
- [Antistoff ved systemiske bindevevssykdommer](#)

Etterlevelse, compliance: Vennligst se eget [kapittel om behandlingssvikt og medikamentetterlevelse](#)

Retningslinjer

- [EULAR: Smolen JS, 2019](#)
- [Roodenrijs NM, 2021](#)
- [Norsk revmatologisk forening](#)
- [Kliniske verktøy og skåringssystemer er også listet opp i eget kapittel](#)
- [Laboratorieprøver under oppfølgingen er beskrevet i eget kapittel](#)
- [Legemiddelbehandling utenfor godkjent indikasjon krever spesiell oppmerksomhet og er beskrevet i eget kapittel](#)

Vennligst les også:

- [Tolkning av laboratorieprøver ved artritt-sykdommer](#)
- [Tolkning og klinisk nytte av laboratorieprøver](#)
- [Utredning systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Immunologiske prøver ved vaskulitt](#)
- [Medikamentetterlevelse](#)

244.

PERSONTILPASSET LEGEMIDDELBEHANDLING, PERSONALISERT MEDISIN (REV 082)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 082](#). Revmatologen skal beherske individuelt tilpasset legemiddelbehandling med hensyn til alder, kjønn, organfunksjon og komorbiditet og ha god kunnskap om legemiddelrelaterte problemer. Ha god kunnskap om virkningsmekanismer, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner, monitorering og legemiddelsikkerhet/bivirkninger av legemidler brukt i behandling av revmatiske sykdommer.

Definisjon

Hver enkelt person har en unik variant av det menneskelige genomet. Både helse og evnen til å metabolisere medikamenter er en konsekvens av genetisk variasjon og miljøfaktorer. Persontilpasset legemiddelbehandling har til hensikt å tilpasse den medisinske behandlingen i størst mulig grad til hvert enkelt individ; altså å gi riktig pasient riktig behandling til riktig tid ([Lu Y-F, 2014](#)).

Persontilpasset legemiddelbehandling kan deles i to hovedkategorier:

1. **Presisjonsmedisin** som baseres på den enkelte persons [gener](#) eller [antistoffer](#). Dette gjør at man kan avgjøre om spesifikke legemidler eller andre helsemessige tiltak er egnet eller uegnet for den enkelte, og det kan også bidra til å forutsi individuelle sykdomsforløp ([National Research Council, US, 2013](#)). I nyere tid har molekylær, genetisk og immunologisk kunnskap gjort store fremskritt, og The Human Genome Project (HGP) har kartlagt menneskets genom. Dette har ført til utvikling av presisjonsmedisin og tatt feltet store steg videre ([Mota NR, 2020](#)). Bruk av dataanalyser med [kunstig intelligens](#) er metoder som vil bidra ytterligere i denne sammenhengen fremover. Likevel er veien til full forståelse av den enkeltes sykdom ennå lang.
2. **Personalisert behandling** som er tilpasset ulike pasientgruppers behov og forutsetninger, slik som [barn](#), [eldre](#), [gravide](#) eller ved [komorbiditet](#) og annen samtidig medikasjon/multifarmasi.

Historie

Persontilpasset behandling er like gammel som faget moderne medisin i seg selv. [Hippokrates](#) oppfordret allerede sine elever til å være mer oppmerksomhet på hvilken type person som hadde sykdommen, enn hvilken diagnose som forelå ([Murugan R, 2015](#)).

Sykdomsdisposisjon. Personalisert medisin kan baseres på analyser av [gener](#) ([HLA-B27](#)), biomarkører som antistoffer ([anti-CCP](#), [ANA](#), [ANCA](#)) og kliniske data som disponerer for alvorlig sykdom hos den enkelte. Hensikten er å predikere og avdekke sykdomsrisiko og iverksettes forebyggende tiltak ved tidlige symptomer eller allerede før symptomer utvikles. Slike profylaktiske tiltak er aktuelle i spesielle tilfeller, for eksempel for personer med kjent disposisjon for [diabetes type 2](#) (livsstil, jevnlig kontroll av blodsukker), innen enkelte typer kreftbehandling (profylaktisk fjerning av ovarier eller bryst) og alvorlige genetiske defekter (Huntingtons sykdom). Innen revmatologi vet vi at [HLA-B27](#) disponerer for [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#) og [reaktiv artritt](#). Også [ANA](#) og [ANCA](#) med subgrupper kan ofte identifiseres før sykdomsutbrudd av henholdsvis [systemisk bindevevssykdom](#) og [ANCA-vaskulitt](#). Pasienter med aktuelle tidlige symptomer kan dermed observeres for eventuell sykdomsutvikling i en periode ([Sirotti S, 2017](#)).

Medikament-respons. I flere år har det vært kjent at genetiske varianter har betydning både for effekt og for toleranse av antirevmatiske medikamenter (se eget [kapittel om behandlingssvikt](#)). Ett eksempel er at testing av [TPMT](#)-genotypen kan forutsi intoleranse for [azathioprin \(Imurel\)](#). Blant [biologiske legemidler](#) kan også kjennskap til den enkeltes gener forutsi behandlingsrespons, slik som [HLA-Cw06](#) viser økt virkning av [ustekinumab](#) ved [psoriasis](#) ([Talamonti M, 2013](#)).

Behandling tilpasset spesielle pasientgrupper

Legemiddelbehandling til barn

Legemidler er vanligvis utviklet og testet på voksne, og den godkjente indikasjonen er ofte for voksne. Omtrent halvparten av legemidlene som brukes til barn utenfor sykehus, og opptil 90 % av legemidler gitt til barn på sykehus, er ikke godkjent for den aktuelle bruken (såkalt «[off-label](#)»-bruk eller [bruk utenfor godkjent indikasjon](#)). Ved bruk av slike legemidler må man være spesielt oppmerksom og aktiv med hensyn til å rapportere uventede bivirkninger til [Regionalt legemiddelinformasjonscenter \(RELIS\)](#). Behandlingsansvarlig lege har et særskilt ansvar for at «[off-label](#)»-legemidler og uregistrerte legemidler gis i henhold til veloverveide og anerkjente retningslinjer. Vennligst se eget [kapittel om utprøvende behandling](#). [Anti-revmatiske legemidler til barn er omtalt i et eget kapittel](#).

[Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn](#) ble opprettet i 2009 og arbeider for at legemiddelbehandling til barn skal være hensiktsmessig, trygg og i størst mulig grad basert på dokumentert kunnskap. [Barnelegeforeningens veileder](#) er tilgjengelig via Helsebiblioteket med «[Retningslinjer akuttveileder Pediatri!](#)».

Viktige punkter ved legemiddelbehandling av barn:

1. Bruk etablerte diagnostiske kriterier for å sikre en så sikker diagnose som mulig før medisinerer.
2. Vurder nøye potensielle bivirkninger opp mot nytten av legemidlet.
3. Dosér legemidlet basert på barnets alder og vekt, slik det er angitt i Legemiddelhandboken eller i relevant faglitteratur.
4. Utfør alltid dobbeltkontroll av dosen.
5. Gi legemidlet i en passende administrasjonsform.
6. La barna drikke vann eller skylle munnen etter at de har tatt legemidler via munnen eller ved inhalasjon.
7. Legg vekt på god informasjon til foreldrene for å sikre at behandlingen følges [compliance/etterlevelse](#).
8. Informer foreldrene om sikker oppbevaring av legemidler.

Overgang fra barn til voksen

- Vennligst les om [overgang fra barn til voksen i eget kapittel](#)
- [Mer om barn og revmatisk sykdom i egen del av boken](#)

Eldre pasienter og legemiddelbehandling

Nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen er ofte redusert hos eldre. Estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) kan være midlertidig lavere på grunn av nedsatt væskeinntak eller samtidig sykdom. Ved påvisning av eGFR < 60 ml/min/1,73 m² hos ny pasient bør denne verdien kontrolleres inn 2 uker, og pasienter med raskt fall i eGRF (> 20%) bør henvises til nyrespesialist (Helsedirektoratet.no)

De fleste personer over 85 år har moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er derfor viktig å alltid ta hensyn til nyrefunksjonen ved behandling av eldre. Eksempler bør [NSAIDs](#) ikke bør gis ved eGFR < 30 ml/min/1,73 m² og [JAK-hemmere](#) bør unngås hos personer over 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon graderes ofte etter definisjoner fra National Kidney Foundation i USA (vennligst se [kapittel om legemiddelhåndtering ved nyresykdom](#)).

Generelle retningslinjer for legemiddelbehandling hos eldre

Det er utarbeidet generelle retningslinjer for legemiddelbehandling hos eldre (legemiddelhandoka.no):

1. *“Aldersforandringer kan hverken stoppes eller helbredes med legemidler! Indikasjon for legemiddelbehandling må være adekvat, målsettingen klart definert og gjennomføringen må være realistisk.*
2. *Ved innledning av behandlingen bør minste pakningsstørrelse forskrives. Revurder medikasjonen før behandlingen fortsetter.*
3. *Forskriv så få legemidler som mulig. Prioriter de viktigste legemidlene. Vurder dosenedtrapping og*

seponering hvis sykdommen er i god fase. Unngå gjentatt utstedelse av resepter på telefonisk forespørsel hvis pasienten ikke er kontrollert klinisk.

4. *Bruk enkle doseringsregimer. Fordi sikkerheten for nyregistrerte legemidler som regel er dårlig dokumentert hos eldre, må disse brukes med forsiktighet. Gi skriftlig informasjon, og instruer pårørende og andre som hjelper pasienten.*
5. *Glem ikke at farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold ofte er endret hos gamle, og at titrering av dosen ofte er nødvendig. Interaksjoner forekommer oftere som følge av større legemiddelbruk i høy alder.*
6. *Etabler rutiner for jevnlig oppdatering og oversikt over totalmedikasjonen til den enkelte pasient. Vurder jevnlig totalmedikasjon til hver pasient og revurder dine diagnostiske indikasjoner.*
7. *Legemiddelseponering skjer best kontrollert gjennom først å redusere dosen. Oppfølging av pasienten er like viktig som når man starter opp med en behandling.*
8. *En systematisk legemiddelgjennomgang bør gjøres ved skifte av omsorgsnivå, og med jevne mellomrom hos eldre som bruker mange legemidler.*
9. *Husk også å spørre om pasientens preferanser, og ta pasienter og pårørende med på beslutningene rundt legemiddelbehandlingen”*

Vennligst se også [egget kapittel om eldre pasienter med revmatisk sykdom](#)

Litteratur: [Makris UE, 2014](#)

Behandling under graviditet og amming

Generelt anbefales det tilbakeholdenhet med legemidler, også reseptfrie, spesielt i første trimester av svangerskapet. Sykdom kan imidlertid utgjøre en risiko for både mor og foster som overstiger en eventuell risiko for fosterskadelige effekter av legemidlet. Overdreven forsiktighet må ikke føre til at gravide fratras nødvendig farmakologisk behandling ved alvorlige sykdommer som systemisk vaskulitt, bindevevssykdommer og autoinflammatoriske sykdommer.

Graviditet

De fleste TNF-hemmere (utenom certolizumab) overføres i høye doser til fosteret via aktiv immunoglobulin-transport gjennom placenta. Muligheten for risiko må derfor vurderes individuelt. Det kan være aktuelt å måle plasmakonsentrasjonen av legemidlet (medikamentmålinger) hos den nyfødte ved mistanke om bivirkninger.

Folsyretilskudd: Det er nå utvetydig vist at folsyretilskudd under svangerskapet beskytter mot misdannelser hos barnet. Forekomst av nevralkrønsdefekter og leppe-ganespalte ser ut til å reduseres med ca. 50 %. Vanlig dosering er 0,4 mg daglig, ved økt risiko inntil 4 mg/dag. Andre vitaminer kan muligens også bidra. Etter

behandling med metotreksat (som avsluttes 1-3 måneder for graviditet) eller sulfasalazin anbefales folsyre 1mg/dag gjennom det påfølgende svangerskapet. [Vennligst les mer om svangerskap ved revmatisk sykdom i eget kapittel.](#)

Amming

Kvinner som bruker legemidler mot kroniske sykdommer i svangerskapet, trenger ofte å fortsette med disse under ammeperioden. Som regel er dette mulig, fordi barnet tilføres mye mindre legemiddel via morsmelken enn under svangerskapet. I tillegg kan ammende ha behov for legemidler mot akutte sykdommer, særlig fordi kvinner i Norge ofte ammer lenge.

- De aller fleste legemidlene overføres til morsmelk i minimale mengder og kan derfor brukes av ammende (les mer i [Norsk Legemiddelhåndbok](#)).
- For enkelte legemidler foreligger det imidlertid en reell risiko for farmakologiske effekter i brysternærte barn. Farmakologiske/toksiske effekter hos brysternærte barn kan skyldes høy overgang av legemidlet til morsmelk og liten terapeutisk bredde eller langvarig tilførsel av små doser legemiddel. Risikoen for bivirkninger er størst om barnet er nyfødt, og spesielt hvis det er prematurt. Nesten 80 % av de bivirkningene som er rapportert hos brysternærte barn, har vært hos nyfødte og spedbarn under 2 måneder. Årsaken til dette er at barn under 2 måneder, og spesielt premature, omsetter og utskiller ut de fleste legemidler vesentlig langsommere enn barn over 1 år og voksne ([Norsk legemiddelhåndbok](#)).
- I noen tilfeller vil risikoen for farmakologiske effekter hos barnet øke hvis moren i tillegg har brukt legemidlet før fødselen, slik at barnet allerede har fått overført en vesentlig mengde i fosterlivet (for eks. [diazepam](#), klonazepam, litium). En del legemidler har lav peroral biotilgjengelighet, blant annet fordi de vil brytes ned i barnets mage-tarm-kanalen. Slike legemidler vil følgelig ikke gi store systemiske effekter hos diebarnet og kan ofte brukes av ammende. Ved bruk av TNF-hemmere under amming anbefales likevel å unngå at barnet får levende vaksiner det første året. [Litteratur: Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Legemiddelbruk ved amming. Tidsskr Nor Legeforen 2012;132:1089-93 ; Drugs and Lactation Database \(LactMed\) LactMed database; Samaritano LR, 2020. Vennligst les mer om svangerskap og amming ved revmatisk sykdom i eget kapittel](#)

Nyresykdom og legemiddelbehandling: Vennligst les om [nyrer og legemiddelbehandling i eget kapittel](#)

Metabolisme og interaksjoner, CYP-profil

Absorpsjon og utskillelse av mange legemidler er avhengig av individuelle forhold i mage-tarm-kanalen, samt nyre- og gallefunksjon ([Stillhart C, 2020](#)). I tillegg kan den individuelle medikamentmetabolisme være viktig for [persontilpasset legemiddelbehandling](#). Spesielt er det individuelle forskjeller i CYP-genene som kan føre til både manglete effekt og overdosering ([Tuv SS, 2019](#)). Cytokrom P450-testing kan avdekke pasientenes enzymer og deres metabolske egenskaper. Dette kan forebygge opptil 30% av bivirkninger på

tvers av ulike terapiområder ([Sween JJ, 2023](#); [Wahl A, 2024](#)). Vennligst les mer i [kapitlet om behandlingssvikt](#).

Legemiddelgjennomgang

Et av tiltakene for å avdekke og forebygge legemiddelrelaterte problemer er å gjøre en legemiddelgjennomgang. Målet med en slik gjennomgang er å sikre at den enkelte pasient oppnår god effekt samtidig som risikoen for uheldige virkninger minimeres og håndteres. Legemiddelgjennomgang er spesielt aktuelt for pasienter som har flere sykdommer og dermed bruker mange legemidler (polyfarmasi), eller der man mistenker at pasienten har symptomer som kan skyldes legemidler eller legemiddelrelaterte problemer ([Wilbur K, 2015](#)).

Bivirkninger

Bruk av alle legemidler medfører risiko for bivirkninger eller uønskede virkninger. Disse er vanligvis knyttet til medikamentklassen eller det spesifikke virkestoffet. Synonympreparater (samme virkestoff fra annen produsent) eller biosimilars/biotilsvarende (biosimilars, som har et lignende biologisk virkestoff fra en annen produsent) gir vanligvis ikke problemer ([Kay J, 2018](#)).

Eksempler på bivirkninger:

- [NSAIDs](#) kan utløse gastrointestinal blødning og nyresvikt, og skal ikke brukes i siste trimester av svangerskapet.
- [csDMARDs](#), [bDMARDs](#) og [tsDMARDs](#) øker infeksjonsrisikoen i tillegg til mer spesifikke bivirkninger. Disse er omtalt i tilhørende kapitler og i referansene som det lenkes til der.

Utprøvende behandling utenfor godkjent indikasjon: [Vennligst se eget kapittel om utprøvende behandling](#)

Litteratur

[Sirotti S, 2017](#)

[Lu Y-F, 2014](#)

245.

PLASMAFERESE / PLASMAUTSKIFTNING (REV 141)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 141](#). Revmatologen skal ha kjennskap til indikasjoner for og gjennomføring av plasmaferese.

Definisjon.

Plasmaferese (plasmautskiftning) er en terapeutisk metode som fjerner plasma (aferease av den flytende delen av blodet) fra fullblod. Dette gjøres enten ved hjelp av sentrifugering (en prosess som skiller komponenter basert på tetthet) eller ved å bruke semipermeable membraner (som lar visse stoffer passere gjennom, men ikke andre). Målet er å fjerne patogene store molekyler fra blodet, spesielt [antistoffer](#) som angriper kroppens eget vev. Det fjernede plasmaet erstattes med albumin (et protein som finnes i blodet) eller Octaplas (et kunstig plasmaprodukt).

Innen revmatologi brukes plasmaferese til å ekstrahere mulig skadelige antistoffer, immunkomplekser og [kryoglobuliner](#). Dette oppnås ved å skille plasma fra blodcellene (terapeutisk plasmaferese). Imidlertid fjerner prosessen også [immunglobuliner](#) og [koagulasjonsfaktorer](#), noe som øker risikoen for [infeksjoner](#) og [blødninger](#) øker ([Schwartz, J, 2016](#); [Bauer, 2022](#)).

Indikasjoner

I motsetning til medisiner, som gradvis reduserer mengden antistoffer ved å hemme produksjonen, har plasmaferese en umiddelbar effekt ved å fjerne antistoffene direkte fra blodet. Denne raske effekten kan være avgjørende ved raskt progredierende sykdommer der antistoffer og/eller immunkomplekser spiller en sentral rolle i sykdomsprosessen.

Eksempler på sykdommer der plasmaferese kan være indisert inkluderer ([Schwartz, J, 2016](#)):

- [Katastrofalt antifosfolipid syndrom \(CAPS\)](#)
- [Anti-basalmembran glomerulonefritt \(anti-GBM/Goodpastures sykdom\)](#) med dialyse eller [alveolær lungeblødning](#)

- [Trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#)
- Trombotisk mikroangiopati
- [Guillain-Barre syndrom](#)
- [Myastenia gravis](#)
- [NMDAR encefalitt](#)
- Hyperviskositet ved [monoklonal gammopati](#)

Livstruende [systemisk lupus \(SLE\)](#) med alveolær lungeblødning eller CNS-manifestasjoner kan også behandles med plasmaferese, forutsatt at konvensjonell behandling ikke har tilstrekkelig effekt ([Magro-Checa C, 2016](#)).

Tidligere var alvorlig [ANCA-vaskulitt](#) også en indikasjon for plasmaferese. Nyere studier har imidlertid vist at plasmaferese ikke har effekt på [nyresvikt](#) («end stage renal disease») eller dødelighet ved denne sykdommen ([Walsh M, PLEXIVAS 2020](#)). Studier har heller ikke vist effekt av plasmaferese ved [lungeblødning](#) forårsaket av ANCA-vaskulitt (PLEXIVAS studien basert på 191 pasienter, hvorav 62 med alvorlige lungeblødninger ikke påvist effekt av plasmaferese ([Walsh M, PLEXIVAS 2020](#))).

Gjennomføring

Ved plasmaferese brukes et filter som mottar blod fra en større vene via et dialysekateter. Kateteret har to løp: ett som fører blodet fra kroppen til maskinen, og ett som fører blodet tilbake til kroppen. Omtrent 1-1,5 plasmavolumer byttes ut per behandling. Plasmavolumet erstattes med en albuminløsning eller Octaplas. Behandlingen tar vanligvis 2-3 timer, og ofte er 3-5 behandlinger nødvendig.

Bivirkninger

- Fall i blodtrykk (på grunn av volumtap)
- Lavt kalsiumnivå (på grunn av citrat i erstatningsvæsken)
- Infeksjon (fordi immunglobuliner fjernes)
- Blødninger (fordi koagulasjonsfaktorer fjernes)

Kontraindikasjoner

Plasmaferese kan være kontraindisert (bør ikke utføres) ved ([Kaplan AA, 2008](#)):

- Hemodynamisk instabilitet
- Sepsis
- Allergi mot frossen plasma, albumin eller andre substitusjonsvæsker
- Allergi mot heparin

Relative kontraindikasjoner inkluderer:

- Lavt kalsiumnivå
- Bruk av ACE-hemmere de siste 24 timene.

Litteratur

- [Shane R, 2023](#)
- [Bauer PR, 2022](#)
- [Walsh M, PLEXIVAS 2020](#)
- [Schwartz, J, 2016](#)
- [El-Gharaeni K, 2006](#)

246.

REHABILITERING (REV 085, REV 087, REV 088, REV 089)

Rehabilitering og opptrening ved revmatisk sykdom

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 085](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuelle evidens- og erfaringsbaserte ikke-medikamentelle revmatologiske behandlingsmuligheter, herunder funksjonsbevarende kirurgi og identifisering av rehabiliteringsbehov.

[Læringsmål REV 087](#). Revmatologen skal selvstendig kunne identifisere rehabiliteringsbehov hos enkeltpasienter og bidra til igangsettelse av rett rehabilitering på rett nivå.

[Læringsmål REV 088](#). Revmatologen skal ha kunnskap om aktuelle behandlingsprinsipper benyttet ved rehabilitering i revmatologi.

[Læringsmål REV 089](#). Revmatologen skal ha kjennskap til ikke-farmakologiske tiltak som også ytes fra samarbeidende helsepersonell.

Definisjon. Moderne medisinsk behandling har gjort store fremskritt i håndteringen av revmatiske sykdommer, og forebygger ofte de alvorlige fysiske skadene og begrensningene som var vanlige tidligere. Likevel kan både sykdommene i seg selv og behandlingen av dem føre til komplikasjoner. En kronisk revmatisk sykdom vil nesten alltid påvirke livskvaliteten, det mentale overskuddet og hverdagen. Derfor

har noen pasienter behov for både fysisk opptrening og hjelp til å mestre sykdommen kognitivt og emosjonelt ([Stamm T, 2008](#)).

Både tidlig i sykdomsforløpet og ved langvarig sykdom kan [tverrfaglig rehabilitering](#) være en viktig del av behandlingen ([Wade D, 2015](#)). Gjennom rehabilitering kan sosial- og helsetjenester hjelpe pasienten med å gjenvinne fysisk, kognitiv og sosial funksjonsevne som har gått tapt på grunn av sykdom eller skade. Ulike faggrupper samarbeider med pasienten i denne prosessen. Et fleksibelt samarbeid der ulike typer kompetanse blir samordnet for å nå et felles mål er sentralt. Brukermedvirkning er avgjørende og forutsetter at pasienten deltar aktivt i å sette mål for rehabiliteringen og er med på å bestemme hvilke tiltak som velges ([Store Norske Leksikon, 2020](#)). Kvalitetskrav og tilbud innen rehabilitering er definert i forskrift om rehabiliteringstjenesten ([Lovdata/Sosialdepartementet; Forskrift om rehabiliteringstjeneste, 2001](#)).

Rehabilitering ved revmatoid artritt og lignende sykdommer

For pasienter med [revmatoid artritt](#) eller tilsvarende kroniske inflammatoriske leddsykdommer brukes en kombinasjon av fysioterapi, fysisk trening, kognitive metoder, [kosthold](#) og pasientopplæring. Rehabiliteringsteamet er [tverrfaglig](#) og kan bestå av revmatolog, fysikalsk medisin, ergoterapeut, fysioterapeut, sosionom, sykepleier, ernæringsfysiolog, psykolog og [revmakirurg](#). Studier viser at pasientene har nytte av rehabilitering, men effekten avtar etter noen måneder ([Uhlig T, 2016](#)). Fysisk aktivitet som del av en sunn livsstil anbefales blant annet av EULAR ([Osthoff A-K R, 2018](#)) derfor alle med revmatisk sykdom ([Gwinnett JM, 2023](#)). Rehabilitering er også viktig for å gjenoppbygge tapt muskulatur (sarkopeni) som kan forekomme ved en rekke av de inflammatoriske revmatiske sykdommene, inkludert [systemisk lupus \(SLE\)](#) ([Delfi IR, 2023](#)). Både for systemisk lupus og [systemisk sklerose](#) forventes det positive effekter av rehabilitering med fysisk aktivitet, tilpasset pasientinformasjon og trening i selvmestring ([Parodis I, 2023](#)). Ved systemisk sklerose og andre sykdommer som kan påvirke [lungene](#), kan lungerehabilitering være svært nyttig. Det er også vist at aktivitet eller øvelser og pasientinformasjon kan redusere [utmattelse/fatigue](#) som mange med [inflammatorisk](#) revmatisk sykdom opplever ([Santos EJE, 2023](#)).

Opptreningsinstitusjoner. Opptrening og rehabilitering ved revmatisk sykdom, som [systemisk bindevevssykdom](#), [vaskulitt](#) eller en annen kronisk, revmatisk sykdom, kan være aktuelt på en opptreningsinstitusjon.

Innholdet i opptrening og rehabilitering av revmatisk sykdom

- Informasjon om sykdommen og behandlingstiltak: Lege, sykepleier, andre
- Fysisk opptrening: Veiledet av fysioterapeut/treningsterapeut
- Hjelpemidler for å fungere bedre: Ergoterapeut
- Sosiale konsekvenser av sykdommen: Sosionom
- Psykisk mestring og hjelp ved kronisk sykdom: Psykolog, lege, andre

Opptrening ved revmatisk sykdom i varmt klima

Rehabilitering i varmt klima gjelder barn, ungdom og med enkelte (sikre) diagnoser:

- [Juvenil idiopatisk artritt/barneleddgikt \(JIA\)](#)
- [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom](#)
- [Psoriasis og psoriasisartritt](#)
- [Revmatoid artritt](#)

Søknad om behandlingsopphold i varmt klima sendes av lege (oftest fastlegen) til [Behandlingsreiser ved Oslo Universitetssykehus](#). Husk å lese betingelsene nøye.

Rehabilitering og opptrening av revmatisk sykdom i Norge

Rehabilitering ved opptreningsinstitusjon i Norge er aktuelt for alle kroniske, revmatiske sykdommer når behovet er til stede. Et opphold innebærer ofte overnatting, undervisning, behandlinger og måltider over omtrent tre uker. Søknad om behandlingsopphold i Norge sendes oftest av fastlegen, og fortrinnsvis til opptreningsinstitusjon innen egen helseregion. Det finnes mange opptreningsinstitusjoner, men ikke alle er relevante for alle sykdommer. Det vanligste er å få plass ved en institusjon i nærheten.

Et utvalg opptreningsinstitusjoner i Norge

- [Beitostølen Helse- og Sportsenter](#)
- [Diakonhjemmets Nasjonale Senter \(for kompleks rehabilitering\)](#)
- [Frambu](#)
- [Godthaab Helse og Rehabilitering](#)
- [Jeløy Kurbad](#)
- [Skogli Helse og Rehabilitering](#)
- [Valnesfjord Helse- og Sportsenter](#)
- [Vikersund Bad](#)

Innhold i søknadene om rehabilitering:

1. Diagnose og grunnlag for diagnosen:

- Oppgi den sikre (dokumenterte) diagnosen.
- Beskriv kort hva diagnosen er basert på (for eksempel symptomer, undersøkelser, prøveresultater).

2. Vedlegg:

- Legg ved relevante dokumenter, som:
 - Rapport fra tidligere rehabiliteringsopphold.
 - Epikrise (sammendrag av sykehistorie og behandling) fra spesialist eller sykehus.

3. Andre behandlingstiltak:

- List opp andre behandlingstiltak som har vært forsøkt, både medisinske og ikke-medisinske.

4. Helsetilstand:

- Beskriv din nåværende helsetilstand, både fysisk (inkludert andre sykdommer) og mentalt.
- Vurder om du er i stand til å gjennomføre opptrening.
- Legg ved resultater fra relevante undersøkelser (røntgen, CT, MR osv.).

5. Mål med oppholdet:

- Beskriv hva du ønsker å oppnå med rehabiliteringsoppholdet. Eksempler kan være:
 - Bedre mestring av sykdommen og dens konsekvenser.
 - Få informasjon og smertebehandling.
 - Hjelp til å komme gjennom en vanskelig sykdomsperiode.
 - Gjenopprette funksjon etter en komplikasjon.
 - Fysisk opptrening under nødvendig veiledning.

Viktig: Husk å være tydelig og konkret i beskrivelsen av pasientens situasjon og behovene. Dette vil hjelpe behandlerne med å vurdere søknaden og tilby riktig type rehabilitering.

Litteratur

- [Gwinnutt JM, 2023](#)
- [Fangtham M, 2019 \(Lupus\)](#)
- [Staalesen Strumse YA, 2011 \(Effekt av varmt klima vd Bekheterrevs/ankyloserende spondylitt\)](#)
- [Staalesen Strumse YA, 2009 \(Effekt av varmt klima ved RA\)](#)
- [Østlie IL, 2009 \(Juvenil artritt\)](#)
- [Uhlig, T 2007 \(Spesialisert rehabilitering\)](#)
- [Lovdata/Sosialdepartementet; Forskrift om rehabiliteringstjeneste, 2001](#)

247.

REVMAKIRURGI (REV 085, REV 086)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 085](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om aktuelle evidens- og erfaringsbaserte ikke-medikamentelle revmatologiske behandlingsmuligheter, herunder funksjonsbevarende kirurgi og identifisering av rehabiliteringsbehov.

[Læringsmål REV 086](#). Revmatologen skal ha kjennskap til kirurgiske behandlingsmuligheter, indikasjon og komplikasjoner ved kirurgisk behandling av revmatisk sykdom og kunnskap om tilstander som bør henvises til revmakirurg/ortoped.

Definisjon.

Revmakirurgi er en spesialisert gren innen ortopedi som fokuserer på kirurgisk behandling av inflammatoriske revmatiske sykdommer. De vanligste sykdommene som behandles er [revmatoid artritt](#), [spondyloartritt](#) og [juvenil artritt](#). Revmakirurgi omfatter et bredt spekter av prosedyrer, inkludert [leddpunksjon og injeksjoner](#) (selv om revmatologer ofte utfører dette), synovektomi (fjerning av betent leddhinne, utføres sjeldent), avlastning for nerveinnklemminger (som [karpaltunnel syndrom](#)), tenotomier (senesplitting) for å korrigere kontrakturer og feilstillinger, epifysiodese ([vekst](#)hemmende inngrep) hos barn for å hindre benlengdeforskjell, og artroplastikk/protesekirurgi.

Revmakirurgi er en integrert del av det totale behandlingstilbudet for pasienter med revmatiske sykdommer. Revmatologer og kirurger/ortopeder samarbeider tett sammen med andre yrkesgrupper i [det tverrfaglige teamet](#). Vanligvis hos barn for å hindre benlengdeforskjell, og artroplastikk/protesekirurgi (lederstatning) deltar også [fysioterapeuter og ergoterapeuter](#) bidrar med tilrettelegging av opptrening og tilpasninger før og etter operasjoner. Sammen vurderer teamet også pasientens behov for I fellesskap vurderes også pasientens behov for [rehabilitering](#) relatert til kirurgiske inngrep.

Indikasjoner for revmakirurgi.

Revmakirurgi kan være indisert for en rekke tilstander, inkludert (Rydholm Urban Revmakirurgi i Reumatologi v Lars Klareskog ISBN 978-91-44-03645-8):

- [Smertelindring](#)
- [Forebygging av perifer nerveskade](#)
- [Medullakompresjon](#) (trykk på ryggmargen)
- [Senerupturer](#)
- [Instabilitet i cervicalcolumna](#) med tegn på myelopati (ryggmargsaffeksjon)
- [Progredierende deformiteter](#)
- [Rekonstruksjon av ødelagte ledd](#)

Kliniske retningslinjer anbefaler henvisning til revmakirurgisk eller ortopedisk vurdering ved følgende tilstander, forutsatt at ikke-kirurgisk behandling ikke har gitt tilstrekkelig effekt ([Clonley B, 2023](#)):

- Vedvarende smerte forårsaket av leddskade eller identifiserbar årsak i bløtdeler.
- Forverring av leddfunksjon eller stivhet.
- Økende deformiteter i ledd og strukturer, inklusiv hammertær, som medfører begrensninger i bevegelse og smerte eller vansker med å finne adekvat skotøy.
- Persisterende lokalisert synovitt med varighet > 6 måneder i føtter og ankelledd.
- Tenosynovitt, truende eller aktuelle senerupturer
- Residiverende klavus
- Sår eller truende ulcerasjoner
- [Osteomyelitt eller septisk artritt](#)
- Nervekompresjon
- Stressfraktur

I tillegg gjøres synovektomi ved [pigmentert villonodulær synovitt](#).

Forekomst av revmakirurgi

Det totale antall revmakirurgiske inngrep har gått betydelig ned de siste 30 årene ([Weiss RJ, 2008](#); [Weiss RJ, 2006](#)). Tidligere var synovektomi et vanlig inngrep for å fjerne betent [vev \(synovium\) i og omkring ledd](#), sener og seneskjeder. Imidlertid har målrettede injeksjoner med [kortikosteroider](#) og forbedret systemisk behandling med [DMARDs](#), [biologiske legemidler](#) og [JAK hemmere](#) i stor grad gjort synovektomi overflødig. Selv om andre former for revmakirurgi også utføres sjeldnere nå enn før, kan disse inngrepene fortsatt være til stor hjelp for pasienter når det er riktig indikasjon for det.

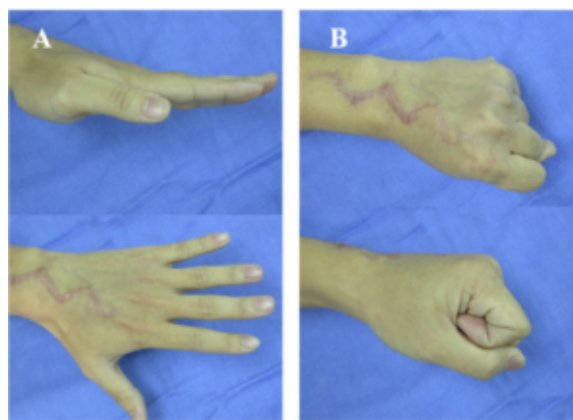
Typer revmakirurgiske inngrep

- [Artroskopi](#). Undersøkelse og behandling av ledd via et artroskop. Knær er vanligst, men også andre ledd kan artroskoperes. ([Murphy SN, 2021](#)).

- **Avstivning:** Kan gjøres i perifere ledd eller i cervicalcolumna
- **Korreksjon av deformiteter:** Kirurgisk korrigerende av feilstillinger i ledd og strukturer.
- **Protesekirurgi**
- **Rekonstruksjoner:** Gjenoppbygging av sener og ledd
- **Reseksjoner:** Fjerning av bensubstans, revmaknuter, kalsinose
- **Spalting/Avlastning ved nervekompresjoner:** Frigjøring av nerver som er klemt eller presset.
- **Stabilisering av cervical columna** ved revmatoid artritt
- **Synovektomi:** Fjerning av betent leddhinne.
- **Tenotomi:** Splitting av sener for å korrigerende feilstillinger eller kontrakturer.
- **Epifysiodese:** Veksthemmende inngrep hos barn for å hindre [benlengdeforskjell](#).
- **Osteotomi:** Korrigerende av beindeforviteter ved å kutte og repositionere benet.

Synovektomi

Synovektomi kan være indisert ved vedvarende synovitt/artritt til tross for adekvat behandling med sykdomsmodifiserende legemidler ([csDMARDs](#), [bDMARDs](#), [tsDMARDs](#)) og [kortikosteroider](#). De vanligste leddene som opereres er kne, hofta og håndledd. Synovektomi kan også utføres ved seneskjebetennelse ([tenosynovitt](#)) for å redusere risikoen for senerupturer. Målet med synovektomi er å redusere eller fjerne inflammatorisk vev intraartikulært eller omkring sener, noe som forventes å redusere smerte og bedret leddfunksjonen ([Lee HI, 2014](#)). I tillegg er det ønskelig å hindre at synovitt progredierer til pannus-invasjon med skade på brusk og subkondral bensubstans. Ytterligere skade på ledd via produksjon av proinflammatoriske cytokiner kan da også reduseres. Prosedyren gjøres fortrinnsvis artroskopisk.



Rekonstruksjon av ekstensorsene-ruptur på håndryggen ved [revmatoid artritt](#). Illustrasjon: [Chu PJ, Lee HM, Hou YT, Hung ST, Chen JK, Shih JT – Journal of orthopaedic surgery and research \(2008\). CC BY 2.0](#)

En mindre norsk studie på [juvenil idiopatisk artritt \(JIA\)](#) viste gunstige resultater i form av mindre smerte, leddhevelse og sykdomsaktivitet i ledd ved minst to års observasjon ([Kvien TK, 1987](#)). Andre studier har kommet til motstridende profylaktisk effekt av syovektomi ([Chalmers PN, 2011](#); [Jüsetn HP, 1999](#)) og prosedyren gjøres nå sjelden. Unntak er ved [pigmentert villonodulær synovitt](#), selv om lovende biologisk medikasjon (emactuzumab) muligens også der vil overta fremover ([Fekec C, 2023](#)).

Kontrakturkirurgi (soft tissue release)/tenotomi

Kontrakturkirurgi (soft tissue release)/tenotomi er mest aktuelt hos barn der kontrakturer medfører funksjonshemminger. Behandlingen av hofter og/eller knær kan kombinere tenotomi med delvis synovektomi hvis det er inflammasjon. Ved kontrakturer i hofter kan tenotomi av adduktorer, psoasmuskler eller

rectus femoris være aktuelt. Ved kontrakturer i knær kan tenotomi av hamstrings, eventuelt også kombinert med subperiostal reseksjon av gastrocnemius og åpning av leddkapselen gjøres. Revmakirurgisk behandling av kronisk patellaluksasjon kan også vurderes. Tilpasset fysioterapi er alltid viktig etter operasjonen ([Klein C, 2023](#)).

Rekonstruksjoner

Rekonstruksjoner av senerupturer er essensielt for å forbedre fysisk funksjon, for eksempel ved ruptur av ekstensorsener på håndryggen.

Epifysiodese

Kronisk synovitt og inflammasjon kan føre til hyperemi ved vekstsonene blant barn før epifyseskivene er lukket. Dette ses ofte ved [juvenil artritt](#). Inflammasjonen kan resultere i asymmetrisk lengdevekst og akseavvik ([Brattström M, 1999](#)). Epifysiodese, som innebærer midlertidig innsetting av kramper over epifyseskivene, hindrer overvekst i knær ([Skyttä ET, 2005](#)). De fleste barna som gjennomgår denne prosedyren er mellom 6 og 15 år gamle. Det er viktig å ta hensyn til en relativt akslerert vekst når krampene fjernes, slik at en viss overkorreksjon i forkant kan være nødvendig ([Skyttä ET, 2003](#)). Mulige komplikasjoner inkluderer over/underkorrektur, perneusparalyse og infeksjoner.

Deformiteter, osteotomi

Mindre deformiteter krever sjelden korreksjon, fordi nærliggende ledd ofte kompenserer for feilstillingen uten at funksjonen blir betydelig redusert. Korreksjon av større deformiteter, for eksempel i føttene, kan imidlertid forebygge feilbelastning av knær og hofter.

[Reseksjon](#) av ulnahodet ved alvorlig håndleddsartritt reduserer vanligvis smerte og bedrer rotasjonen av underarmen, men kan også føre til økt instabilitet i leddet. Ved inngrep til tommelens CMC-1 ledd (det basale leddet i tommelen) gjøres ofte reseksjon av os trapezium.

Protesekirurgi (artroplastikk)

Protesekirurgi (artroplastikk) brukes til å erstatte ødelagte ledd med kunstige ledd (proteser). Dette gjøres vanligvis i hofte- og kneledd, men også i fingrenes MCP og PIP-ledd, særlig ved langvarig [revmatoid artritt](#). Resultatene av protesekirurgi er generelt gode. Studier viser at bare 4-13% av pasienter med revmatoid artritt trenger en reoperasjon etter ti år, og hofter og knær er mest utsatt for reoperasjon ([Wolfe F, 1998](#)).

Pasienter med [systemisk lupus \(SLE\)](#) har økt risiko for å utvikle [osteonekrose](#), som kan nødvendiggjøre protesekirurgi. Bedre medikamentell behandling og oppfølging har imidlertid ført til at flere SLE-pasienter utvikler [artrose](#) på grunn av alder eller tidligere leddskade ([Mukherjee S, 2015](#)). Ved protesekirurgi hos SLE-pasienter er det viktig å være oppmerksom på økt risiko for komplikasjonsfarer som blødninger (på grunn av [trombocytopeni](#) eller [anemi](#)) og [infeksjoner](#) at i lunger, urinveier og hud kan medføre sepsis. Sammenlignet med non-lupus pasienter er postoperativ sepsis funnet å være fire ganger økt ([Gholson JJ, 2018](#)).

Avstivning (artrodese)

Avstivning (artrodese) brukes ved glidning i cervikalcolumna, oftest ved [revmatoid artritt \(RA\)](#) og [juvenil artritt \(JIA\)](#), når erosjoner har destruert dens axis slik at dislokasjoner og risiko for medulla-kompresjon oppstår. Håndledd kan også avstives for å bedre håndfunksjonen og redusere smerte. [Artrose](#) i forføtter kan behandles med avstivning for å redusere smerter og korrigere feilstillinger, noe som bedrer gangfunksjonen. Ikke-affiserte ledd i området kan overta funksjonen til det avstivede leddet. Revmakirurgi i forføttene kan også omfatte fjerning av eksostoser, korreksjon av hallux valgus, leddreseksjoner og osteotomi (korrigering av beindeforviteter ved å kutte og repositionere benet).

Andre inngrep

Ved [nervus medianus-kompresjon](#)/karpal tunnel syndrom på volar-siden av håndledd kan avlastende kirurgi ved canalis carpi syndrom gi utmerket og varig effekt. Ved [infeksjoner i ledd](#) og [protese ledd](#) utføres ofte debridement (fjerning av dødt eller infisert vev) som supplering til skylling og antibiotikabehandling.

Forberedelse til revmakirurgi

Før et revmakirurgisk inngrep må pasientens totale sykdomstilstand, komorbiditet, funksjon og behandling vurderes nøye. Dette inkluderer:

- Pasientens motivasjon og forventninger til inngrepet
- Identifisering av andre sykdomsmanifestasjoner og komorbiditet, inkludert redusert organfunksjon som kan påvirke valg av anestesi, peri- og postoperativ tilstand (for eksempel [Infeksjoner](#), [tromboembolier](#), [overvekt \(BMI\)](#), søvnapne, [hypertensjon](#), [diabetes](#), [hjerter-](#), [lunge-](#) og [nyresykdom](#)).
- Anestesi- og kirurgi-assosiert risiko ved inngrepet
- Allergier, [astma](#), [trakeale stenoser](#)
- Informasjon og opplæring av pasient og pårørende om tiltak før, under og etter inngrepet.

Anti-revmatisk behandling ved revmakirurgi

[Biologisk behandling](#) stanses vanligvis kort tid før større inngrep, som hofte- eller kneprotesekirurgi og påbegynnes igjen når sårtilhelingen er begynt. Hvis mulig, anbefales det å stanse behandlingen med biologisk legemiddel noen uker før inngrepet. Medikamentene har forskjellige virkningstider, og det er derfor anbefalt å stanse TNF-hemmere avhengig halveringstiden (stanse 4-5 ganger halveringstiden) for det enkelte medikament (referanse: [Radfar L, 2017](#)):

- Etanercept (Enbrel, Benepali): 2 uker før inngrep
- Adalimumab (Humira): 6-8 uker før inngrep
- Infliksimab (Remicade, Rixaton): 4-6 uker før inngrep

Etter en operasjon gjenopptas behandlingen når infeksjonsfaren er over, ofte etter 2-3 uker. Ved akutte situasjoner eller stor sykdomsaktivitet må individuelle tilpasninger gjøres.

Annen sykdomsmodifiserende behandling (csDMARDs) kontinueres dersom de ikke interferer med andre medikamenter som gis før-, under – eller etter det kirurgiske inngrepet. Dette gjelder metotreksat (MTX), leflunomid (Arava), hydroksyklorokin (Plaquenil), azathioprin (Imurel), ciclosporin (Sandimmun Neoral), takrolimus, mykofenolat mofetil (CellCept).

Infeksjonsrisiko ved kirurgiske inngrep

De fleste faktorer som øker infeksjonsrisikoen er ikke påvirkbare, som alder, fysisk funksjonstap og komorbiditet. Immunsuppressiv medikasjon kan imidlertid også øke infeksjonsrisikoen. Studier tyder ikke på at tradisjonelle DMARDs (csDMARDs) som metotreksat og leflunomid øker risikoen ([Grennan DM 2001](#)) og om TNF-hemmere gjør det er omdiskutert. [Kortikosteroider](#) øker imidlertid den postoperativ infeksjonsrisikoen markant. Ved daglig bruk av prednisolon 5 mg før inngrepet er infeksjonsrisikoen økt med 30% over tre måneder, 46% over seks måneder og 100% ved tre års bruk ([Dixon WG, 2011](#)). Vennligst se også [eget kapittel om infeksjoner i proteser og graft ved kirurgi](#).

Sårtilhelning. Kortikosteroider medfører atrofi av hud og redusert sårtilhelningen. En bestemt «cut-off»/grensedose for kirurgi er imidlertid usikker, men doser over 15 mg/dag bør unngås. Også [NSAIDs](#) (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler) kan redusere sårtilhelning, inkludert bruddskader. Data er noe usikre, men basert på en database med over 300 000 frakturer var NSAIDs assosiert med redusert fraktur-tilhelning ([Zura R, 2016](#)). DMARDs og biologisk behandling er ikke vist å påvirke postoperativ tilhelning, forutsatt at det ikke er infeksjon.

Revmakirurgi ved systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt

Pasientene med [systemisk lupus \(SLE\)](#), [MCTD](#), [Sjøgrens syndrom](#), [myositt](#) og [systemisk sklerose](#) har sjelden usurerende [artritt](#), men det forekommer. Ofte [utvikles feilstillinger](#), særlig ved SLE, som kan påvirke fysisk funksjon. På grunn av høye doser kortikosteroider utvikler pasientene relativt ofte osteonekroser i hofter, slik at leddproteser senere i forløpet kan være nødvendig. Behandlingen øker også risikoen for senerupturer, der akillessener, patellarsener og ekstensorsener på hender er mest utsatt ([Furie RA, 1988](#); [Chiou YM, 2005](#)). Myositt og systemisk sklerose kan kompliseres av kalkavleiringer i bløtvev, noe som forårsaker smerter og reduserer funksjonen.

Pasienter med systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt har ofte sykdomsmanifestasjoner fra [lunger](#), [hjerter](#), [nyrer](#) og andre indre organer. I tillegg kan det være økt risiko for [infeksjons-](#) og [tromboembolier](#) som også må kartlegges før inngrep. Et godt samarbeid mellom revmatologer og kirurger er derfor spesielt viktig ved disse sykdomsgruppene. Vaskulitt i store arterier kan medføre behov for endoproteser (innvendige proteser i blodårer), noe som vanligvis behandles av karkirurger eller thoraskirurger.

Retningslinjer

ACR: [Goodman SM, 2017](#) (hofte- og kne-kirurgi)

Litteratur

- [Klein C, 2023](#)
- [MacKenzie CR, Best Practice 2018](#)
- [Gholson JJ, 2018](#) (SLE)
- [Chalmers PN, 2011](#)
- [Goodman SM, 2010](#)
- [Trieb K, 2009](#)
- [Mak A, 2014](#)
- Rydholm U, 2005, Revmakirurgi i «Reumatologi» av Lars Klareskog, Studentlitteratur, ISBN 978-91-44-03645-8)

248.

TVERRFAGLIG BEHANDLING, HELSEPERSONELL MED ULIK BAKGRUNN (REV 089)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 089](#). Revmatologen skal ha kjennskap til ikke-farmakologiske tiltak som også ytes fra samarbeidende helsepersonell.

Revmatologisk behandling: Et tverrfaglig samarbeid.

Revmatologisk behandling krever et tett samarbeid mellom ulike helseprofesjoner. Sentrale aktører i dette teamet er fysioterapeuter, ergoterapeuter, sosionomer og sykepleiere. Forskning viser at faktorer som trening, [kosthold](#), [vekt](#), alkoholforbruk, røyking og deltakelse i arbeidslivet kan påvirke både helse og sykdomsforløp hos pasienter med [revmatoid artritt](#) og andre inflammatoriske sykdommer. De ulike helseprofesjonene kan bidra til å optimalisere disse livsstilsfaktorene ([Gwinnutt JM, 2023](#)).

Krav til helsepersonell

Alle involverte helseprofesjoner må ha faglig kunnskap, gode kommunikasjons- og evalueringsevner ([Ede-
laar L, 2020, EULAR anbefalinger](#)).

Overordnede prinsipper for helsepersonell:

- Effektiv kommunikasjon og en biopsykososial tilnærming er avgjørende i vurdering, behandling og omsorg.
- Omsorgen skal være personsentrert og pasienten skal involveres i beslutninger.
- Tilnærmingen skal så langt som mulig være evidensbasert

Anbefalinger

- Helsepersonell bør ha kunnskap om sykdomsårsaker (etiologi), sykdomsutvikling (patogenese), sykdomsforekomst (epidemiologi), kliniske kjennetegn, diagnostiske prosedyrer og sykdommens påvirkning på livskvalitet.
- Helsepersonell bør gjøre en individuell, strukturert vurdering av sykdommens kjennetegn, risikofaktorer, "røde flagg" og ledsagende sykdommer.
- Helsepersonell bør støtte behandlingsmål og pasientenes egen håndtering av sykdommen.

[Edelaar L, 2020, EULAR anbefalinger](#)

Ulike helseprofesjoners roller:

Fysioterapeut

Fysioterapeutene er sentrale i behandlingen blant annet av [revmatoid artritt](#) med kompetanse innen funksjonsdiagnostikk. Dette kommer til nytte i behandlingen av for eksempel sekundære plager fra leddnære bløtvevsstrukturer og opptrening etter kirurgiske inngrep. Behandlingsmål ved fysioterapi kan være smertereduksjon, bedre bevegelighet, styrke, utholdenhet og læring av avspenningsteknikker ([Metsios GS, 2020](#)).

Ergoterapeut

Ergoterapeuter underviser i leddvern, tilpasser hjelpemidler og ortoser og kartlegger funksjonsproblemer i dagliglivet ([Siegel O, 2017](#)).

Sykepleier

Sykepleiere er ofte aktive i vurdering og oppfølging av pasienter med inflammatoriske revmatiske sykdommer. Utenom å ha en koordinerende funksjon i behandlingsopplegget, kan sykepleiere ha selvstendige konsultasjoner og telefonkonsultasjoner der de gir råd. De bør kunne vurdere psykososiale aspekter, bidra til å redusere symptomer på angst og depresjon og støtte pasientene i deres mestring av sykdommen. Sykepleiere kan bidra i undervisning av pasienter og følge opp igangsatt behandling ([Koksvik HS, 2013](#)). EULAR anbefaler at pasienter med inflammatorisk artrittsykdom har mulighet til å kontakte sykepleier ([Bech B, 2020, EULAR anbefalinger](#)).

Ernæringsfysiolog

Ernæringsfysiolog gir kostholdsveiledning, noe som er spesielt viktig ved høy sykdomsaktivitet og medikamentbehandling for å unngå mangeltilstander, oppnå optimal vekt og redusere kardiovaskulær risiko ([Silver IJ, 1985](#); [Dessein PH, 2015](#)).

Pasientundervisning

Et tverrfaglig team kan sammen sørge for god pasientundervisning. Dette kan være avgjørende for pasienter med revmatiske sykdommer og deres pårørende. Kunnskap om sykdommen, behandling og egenmestring kan bidra til bedre livskvalitet og sykdomshåndtering.

Pasientundervisningen kan inkludere:

- **Forståelse av sykdommen:** Pasientene undervises om årsaker, symptomer, sykdomsforløp og behandlingsmuligheter.
- **Mestring av hverdagen:** Man gir praktiske råd om trening, leddvern, hjelpemidler, kosthold og stressmestring.
- **Medikamentinformasjon:** Kunnskap om medisiner, bivirkninger og riktig bruk.
- **Emosjonell støtte:** Pasientene får hjelp til å håndtere følelser som [angst](#), [depresjon](#) og frustrasjon.
- **Kommunikasjon med helsepersonell:** Man viser hvordan pasientene best kan samarbeide med helsepersonell og ta aktive valg i sin behandling.

Tilbud om pasientundervisning:

- **“RA-skole” eller lignende kurs:** Gir grunnleggende informasjon om sykdommen og egenmestring.
- **Individuelle samtaler:** Mulighet for å diskutere spesifikke utfordringer og behov.
- **Selvhjelpsgrupper:** Møter andre i samme situasjon, deler erfaringer og få støtte.
- **Informasjonsmateriell:** Brosjyrer, nettsider og apper kan gi nyttig informasjon.

Retningslinjer og litteratur

EULAR anbefalinger om livsstil og arbeid: [Gwinnutt JM, 2023](#)

EULAR anbefalinger for helsepersonell: [Edelaar L, 2020](#),

EULAR anbefalinger for sykepleierens rolle: [Bech B, 2020](#).

249.

UTPRØVENDE BEHANDLING / BEHANDLING MED LEGEMIDLER UTENFOR GODKJENT INDIKASJON, OFF LABEL (REV 015, REV 018, REV 033, REV 091)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 018](#). Revmatologen skal beherske behandling av pasienter som ikke har respondert på konvensjonell behandling, herunder ha kunnskap om behandling utenfor indikasjon.

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

Innledning

I behandling av revmatiske sykdommer, spesielt de sjeldne, alvorlige eller de som rammer barn, kan det være nødvendig å bruke nye medisiner eller eksisterende medisiner på måter som ikke er offisielt godkjent. Selv om disse medisinene ofte er grundig testet for sikkerhet og effekt, er det ikke alltid for den spesifikke diagnosen de brukes til ([Fung A, 2021](#)).

Revmatologen bør ha kunnskap om utprøvende behandling av flere grunner:

- **Komplekse og sjeldne sykdommer:** Revmatiske sykdommer kan være komplekse og noen ganger sjeldne. I tilfeller der standardbehandling ikke gir tilstrekkelig effekt, kan utprøvende behandling være det eneste alternativet for å hjelpe pasienten.

- **Persontilpasset behandling:** Når det ikke finnes godkjente medisiner eller behandlingsalternativer for en pasients spesifikke tilstand. Dette er ofte tilfelle ved sjeldne, komplekse revmatiske sykdommer som [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#), spesielt hos [barn](#). Hver pasient er unik, og det som fungerer for én, fungerer ikke nødvendigvis for en annen. Utpøvende behandling kan gi mulighet for å skreddersy behandlingen til den enkelte pasients behov og sykdomsbilde.
- **Fremskritt innen medisin:** Forskning og utvikling av nye medisiner og behandlingsmetoder er avgjørende for å forbedre behandlingen av revmatiske sykdommer. Revmatologen bør være oppdatert på de nyeste utpøvende behandlingene for å kunne tilby pasientene de beste mulige alternativene.
- **Etisk ansvar:** Revmatologen har et etisk ansvar for å tilby pasientene den beste tilgjengelige behandlingen, selv om det innebærer å bruke medisiner utenfor godkjent indikasjon. Dette krever grundig kunnskap om utpøvende behandling, inkludert potensielle fordeler og risikoer.

Regulering og definisjon

Bruk av utpøvende behandling er regulert av [Pasientrettighetsloven, kapittel 3, regjeringens stortingsmelding Meld St. 10 \(2012-2013\)](#) og av Helsedirektoratets [Nasjonal Veileder om Utpøvende behandling](#).

Prinsipper for medisinsk utpøvende behandling er nedfelt i regjeringens stortingsmelding [Meld St. 10 \(2012-2013\)](#). Denne definerer utpøvende behandling som all behandling der effekt, risiko og bivirkninger ikke er tilstrekkelig dokumentert til at behandlingen kan inngå i det ordinære behandlingstilbudet. Dokumentet presiserer at definisjonen også dekker udokumentert behandling som gis utenfor kliniske studier.

Når er utpøvende behandling aktuelt?

Utpøvende behandling gjelder både legemidler uten markedsføringstillatelse (på registreringsfritak) og godkjente legemidler som brukes utenfor godkjent indikasjon. [Nasjonal Veileder om Utpøvende behandling](#) som er utarbeidet og publisert av [Helsedirektoratet](#) nevner eksempler på utpøvende behandling:

- Pasienter som ikke kan delta i kliniske studier
- Få pasienter med sjeldne tilstander eller barn
- Alvorlig, livstruende sykdom
- Kombinasjon av etablert og utpøvende behandling

Krav og anbefalinger

Helsepersonell. I veilederen setter Helsedirektoratet krav til både den enkelte helsearbeider og til institusjoner. Den enkelte (behandlende leger) skal vurdere om det finnes relevante klinisk studier for det utpøvende medikamentet, andre behandlinger med bedre dokumentasjon, sikkerheten og forventet effekt, samt hva slags oppfølging en vil tilby.

Sykehus. Helsedirektoratet beskriver videre at virksomheten (sykehuset) bør ha systemer for å samle, analy-

sere og tilgjengeliggjøre informasjon om/data om nytte og risiko av utprøvende behandling for enkeltpasienter (sterk anbefaling). For å sammenstille informasjon fra enkeltpasienter om den utprøvende behandlingens effekt og sikkerhet kan for eksempel lokale, regionale eller nasjonale [kvalitetsregistre](#) brukes. Veilederen nevner det revmatologiske [MEDUB \(register for utprøvende behandling\)](#) som eksempel på eksisterende register (sammen med [Norsk MS-register og biobank](#) og [KREMT \(Kreftregisterets meldetjeneste for legemiddelbruk\)](#)).

-Lov om pasientrettigheter (§ 3-2).

[Pasientrettighetsloven](#) sikrer at pasienter får tilstrekkelig informasjon til å ta informerte valg om behandlingen. Ved utprøvende behandling er grundig informasjon og samtykke spesielt viktig.

-Pasientrettighetsloven: *Pasienten skal ha den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen. Pasienten skal også informeres om mulige risikoer og bivirkninger.*

-Helsedirektoratet utdyper: *Før slik behandling eventuelt tilbys, er informasjon til pasienten og samtykke viktig, se kapittel om krav til informasjon og samtykke ved utprøvende behandling. Kravene til informasjon og samtykke skjerpes ved utprøvende behandling.*

Pasientrettighetsloven beskriver også pasientenes rett til å medvirke til behandlingsvalg, noe som forutsetter at tilstrekkelig informasjon er gitt: *Pasient eller bruker har rett til å medvirke ved gjennomføring av helse- og omsorgstjenester. Pasient eller bruker har blant annet rett til å medvirke ved valg mellom tilgjengelige og forsvarlige tjenesteformer og undersøkelses- og behandlingsmetoder. Medvirkningens form skal tilpasses den enkeltes evne til å gi og motta informasjon. Barn som er i stand til å danne seg egne synspunkter, skal gis informasjon og høres. Det skal legges vekt på hva barnet mener, i samsvar med barnets alder og modenhet.*

Start- og stopp-kriterier

Før behandlingen starter: Det er avgjørende å sette klare [behandlingsmål](#) (“[treat to target](#)”) sammen med pasienten (start-kriterier). Disse målene kan inkludere redusert sykdomsaktivitet, mindre smerte og forbedret fysisk funksjon.

Underveis i behandlingen: Behandlingen bør jevnlig evalueres for å se om målene nås. Hvis ikke målene er oppnådd innen en forhåndsbestemt tidsramme, for eksempel 3-6 måneder, kan det være nødvendig å avslutte behandlingen på grunn av manglende effekt.

Langsiktig oppfølging:

Selv om behandlingen er vellykket i starten, er det viktig å fortsette å evaluere behovet for behandlingen over tid. Det er også viktig å vurdere om den positive effekten fortsatt er til stede. Hvis ikke, kan det være grunn til å avslutte behandlingen (stopp-kriterier).

Referanser

[Helsedirektoratet \(om utprøvende behandling/Nasjonale veiledere\)](#)

[Fung A, 2021](#) (barn)

PART VIII

TILLEGG

Denne delen inneholder følgende kapitler med lenker til aktuelle kapitler i Kompendium i Revmatologi:

[181. Bronkoskopi, BAL \(REV 130\)](#)

[182. Eldre pasienter. Alder. Geriatiske \(REV 079\)](#)

[183. Epidemiologi, Forskning, Statistikk. \(REV 092\)](#)

[184. Forskningspublikasjoner. Kritisk lesning \(REV 092\)](#)

[185. Kloke valg](#)

[186. Kunstig intelligens \(Artificial intelligence = AI, maskinlæring og “big data” i Revmatologi \(REV 092\)](#)

[187. Laboratorieprøver i oppfølging av revmatisk sykdom \(REV 013\)](#)

[188. Laboratorieprøver: Tolkning og Diagnostisk betydning \(REV 013, REV 025\)](#)

[189. Lungefunksjonsundersøkelser / lungefunksjonstester, LFT \(REV 126\)](#)

[190. Mikrobiota, tarmflora \(REV 003\)](#)

[191. NAVs tjenester \(REV 090\)](#)

[192. PET/CT \(REV 042\)](#)

[193. Register for kvalitetssikring \(Kvalitetsregistre REV 091\) og Forskningsregistre \(REV 044\)](#)

[194. Retningslinjer for behandling, veiledere, prosedyrer og anbefalinger \(REV 015\)](#)

[195. Svangerskap og revmatisk sykdom \(REV 078\)](#)

[196. Systemsykdommer i revmatologi \(REV 001\)](#)

[197. Vaksiner \(REV 083\)](#)

[198. Vevstypeunders kelse, HLA-B27 \(REV 006\)](#)

250.

BRONKOSKOPI, BAL (REV 130)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 130](#). Revmatologen skal kjenne til indikasjoner, kontraindikasjoner og komplikasjoner ved bronkoskopi og lunge- og pleurabiopsier.

Revmatologen bør ha god kunnskap om bronkoskopi, da mange revmatiske sykdommer kan påvirke lungene. Bronkoskopi kan være avgjørende for å diagnostisere og følge opp disse lungekomplikasjonene, samt for å vurdere effekten av behandling.

Definisjon og bruk i revmatologi

Definisjon. Bronkoskopi er en undersøkelse der en tynn, fleksibel slange (bronkoskop) med kamera føres ned gjennom nese eller munn, forbi stemmebåndene og inn i luftveiene. Bronkoskopet kan utstyres med en ultralydprobe (endobronchial ultralyd = EBUS). Utstyr for frysing (kryobiopsier) benyttes også. Dette gjør det mulig for lungelegen å undersøke luftveiene direkte, ta prøver, og utføre enkelte behandlinger.

Diagnostiske muligheter. Bronkoskopi brukes til å diagnostisere en rekke lungesykdommer, inkludert:

- **Infeksjon:** Pneumoni, bronkitt, opportunistiske infeksjoner hos immunsupprimerte
- **Kreft:** Lungekreft, lymfeknute-svulster
- **Andre tilstander:** Astma, bronkiektasier, bronkomalasi/tracheomalasi ([GPA/Wegeners](#), [relapsing polychondritt](#)), stenoser, diffus alveolær [lungeblødning](#) (f.eks. ved vaskulitt eller [trombocytopeni](#)): Kronisk hoste, stridor, mediastinale- eller hilus-[lymfeknute-svulster](#), atelektase, klassifikasjon av lungecancer, fjerne slimplugging ([Sjögrens](#)), koagler (etter [lungeblødning](#) ved GPA, [MPA](#), [trombocytopeni](#), overdosert koagulantia, annen), fremmedlegemer (aspirasjon ved [myositt](#))

Bronkoalveolær lavage (BAL)

Ved BAL skylles en del av lungene med væske, som deretter analyseres. Dette kan gi viktig informasjon om ulike tilstander, inkludert ([Dumoulin E, 2018](#)):

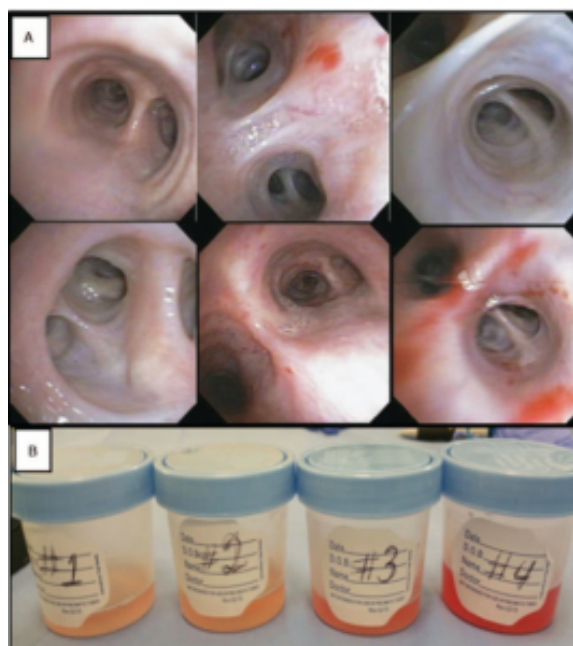
- **Revmatiske sykdommer:** Diffus alveolær [lungeblødning](#) (ved [GPA](#), [MPA](#)), [sarkoidose](#), kronisk eosinofil pneumoni, Langerhans [histiocytose](#).

- En bronko-alveolær lavage hvor neutrofile overstiger $2.7 \times 100\,000/\text{ml}$ eller eosinofile over 2.3 % taler for inflammasjon.
- **Andre tilstander:** Infeksjoner (inkludert pneumocystis), [lymfoproliferative sykdommer](#), eosinofile pneumonier, idiopatisk pulmonal fibrose, medikamentinduserte lungesykdommer-
- **-Lokaliserte fortetninger:** [Malign](#)– eller benign (granulom, [RA-noduli](#)) lungetumor

-**Diffuse fortetninger:** [Infeksjon](#) (pneumocystis, tbc, diverse opportunistiske), [Lungeblødning](#) Avklare [uklare fortetninger](#) påvist initialt ved CT-undersøkelse av lunger. Bronkoskopi gir supplerende aktuell informasjon i omtrent 25% av tilfellene ([Ritter SY & Aliprants AO, Rheumatology](#)).

-Undersøkelsesfunn ved BAL blant pasienter med interstitiell lungesykdom (ILD) ([Kebbe J og Abdo T, 2017](#))

- **Lymfocytisk cellemønster**
 - [Sarkoidose](#) (CD4 / CD ratio >2 ved tidlig og ved aktiv sykdom)
 - Hypersensitivitetspneumoni (CD 4/ CD8 ratio < 1)
 - Lymfoproliferativ sykdom
 - Lymfocytær Interstitiell Pneumoni (LIP) ([Sjøgrens](#))
 - Pulmonal Langerhans [Cellehistiocytose](#) (PLCH)
- **Eosinofilt cellemønster**
 - Kronisk eosinofil pneumoni (CEP)
 - Allergisk bronkopulmonal aspergillose
 - Tropisk pulmonal eosinofili (parasitter)
 - Fungal pneumoni (coccidiomycose med flere)
- **Neutrofilt cellemønster**
 - Bakterielle infeksjoner
 - Aspirasjonspneumoni
 - Akutt respirasjonssvikt (ARDS)
 - Akutt interstitiell pneumoni (AIP)
 - Støv (silikose, asbestose)
 - Hypersensitivitetspneumoni
- **Blandet cellemønster**
 - Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF)
 - Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)
 - Kryptogen organiserende pneumoni (COP)



[Diffus alveolær blødning](#) ved idiopatisk trombocytopeni (ITP). Bronkoskopi og skyllevæske hos en 68 år gammel kvinne med trombocytter på 7000 (normalt >120.000). Illustrasjon: [Talib Hashmi HRT., Venkatram S, Diaz-Fuentes,G, 2015. CC BY-ND 4.0.](#)

- [Systemiske bindevevssykdommer](#)
- Medikamentinduserte lungesykdommer

BAL-væske ved noen revmatologiske tilstander ([Kebbe J og Abdo T, 2017](#))

Diagnose	BAL-funn
GPA, MPA og andre med diffus alveolær blødning	Progressiv økning av blodig væske under skylling. Hemosiderin-positive alveolære makrofager
Sarkoidose	Lymfocytose (>25%). CD4 / CD ratio >2-4
Kronisk eosinofil pneumoni	Eosinofile > 25%
Akutt hypersensitivitetspneumoni	Lymfocytter >50%, Neutrofile > 3%, mastceller > 1%
Langerhans histiocytose	D1a positive celler ≥5%/ Birbeck granuler i makrofager ved elektronmikroskopi

Terapeutisk bruk av bronkoskopi

Bronkoskopi kan også brukes til behandling, for eksempel ([Mahmoud M, 2023](#)):

- Fjerne fremmedlegemer eller slim
- Plassere bronkiale stenter
- Utvide trange luftveier
- Behandle bronkopleurale fistler
- Fjerne tumorvev

Komplikasjoner ved bronkoskopi

Bronkoskopi er generelt en trygg prosedyre med en mortalitet på < 0,1%. I sjeldne tilfeller kan likevel undersøkelsen føre til komplikasjoner som blødning, infeksjon, pneumothoraks, skader i nese og svelg, inkludert på stemmebånd. De vanligste komplikasjonene er imidlertid relater til biopsi-takning (blødning) og manipulasjon (blokking av stenoser etc). Bronkospasme, pneumothoraks og eksaserbasjon av infeksjoner forekommer. Pasientene skal derfor overvåkes etter enhver bronkoskopi ([Stahl DL, 2017](#)).

Kontraindikasjoner for bronkoskopi kan være alvorlig hypoksi, hemodynamisk instabilitet, nylig myokardinfarkt, ikke samarbeidsvillig pasient eller alvorlig blødningstendens.

Vennligst les mer om lunger i andre kapitler:

- [Lunger og revmatisk sykdom](#)
- [Lungefunksjonsundersøkelser](#)
- [Lungeblødning](#)

Litteratur

[Mahmoud M, 2023](#)

[Dumouline E, 2018](#)

[Kebbe J og Abdo T, 2017](#)

251.

ELDRE OG GERIATRISKE PASIENTER MED REVMATISK SYKDOM. ALDER (REV 079)

Øyvind Palm

Læringsmål REV 079. Revmatologen skal ha god kunnskap om geriatiske pasienter med revmatisk sykdom og selvstendig kunne gjøre vurderinger av polyfarmasi og palliasjon.

Definisjon av eldre

I EU er omtrent en fjerdedel av befolkningen over 65 år, og denne andelen øker. Definisjonen av eldre varierer, men ofte regnes personer over 65 år som eldre. Noen deler videre inn i “yngre gamle” (60-74 år), “gamle” (75-85 år) og “eldst” (over 85 år). Imidlertid er definisjonen avhengig av befolkningen man vurderer, og forventet levealder spiller en viktig rolle. I deler av Afrika, der forventet levealder er betydelig lavere, har FN definert personer over 55 år som eldre. ([Wikipedia, 2022](#)).

Geriatrisk syndrom

Kroniske revmatiske sykdommer kan føre til en relativt lav biologisk alder. [Inflammatorisk](#) sykdom øker risikoen for [aterosklerose](#), mens [kortikosteroider](#) kan svekke muskulatur og skjelett og dermed fysisk stabilitet. Katarakt og økt infeksjonsrisiko på grunn av immunsuppresjon er også vanligere. Med alderen vil derfor mange med revmatisk sykdom utvikle “geriatrisk syndrom” og skrøpeligheit. Dette er en multifaktoriell tilstand som omfatter muskelsvinn, synstap, ustabilitet, utmattelse, polyfarmasi, tap av selvtillit og sosial isolasjon ([Motta F, 2020](#)).



Illustrasjon: Eldre kvinne med revmatiske symptomer. Dall-2/Palm Ø, 2024.

[Komorbiditet og medikamentbruk](#)

Aldersrelaterte sykdommer kan føre til konflikter med ønsket antirevmatisk behandling. Noen vanlige eksempler er:

- Behov for [kortikosteroider/prednisolon](#) (f. eks ved [PMR](#), [temporalis arteritt](#) eller [artritt](#)) hos pasienter med [diabetes](#) eller [osteoporose](#).
- Behov for [antikoagulasjon](#) (f. eks. ved kardiale manifestasjoner med atrieflimmer eller [antifosfolipid syndrom](#)) hos pasienter med tidligere gastrointestinal- eller intrakranial blødning.
- Behov for [biologiske legemidler](#) hos pasienter med tidligere alvorlige [infeksjoner](#).
- Behov for antirevmatisk medikasjon som krever god [etterlevelse/compliance](#) hos pasienter med [depresjon](#) eller demens.

Høy dose og langvarig behandling med NSAIDs og kortikosteroider er blant de største risikofaktorene for eldre pasienter ([Fiehn C, 2023](#)).

Epidemiologi

I den generelle befolkningen har 2-3% en inflammatorisk revmatisk sykdom, men forekomsten øker med alderen ([Lahaye C, 2018](#)). Ved debut av [revmatoid artritt \(RA\)](#) er nesten 1/3 over 60 år. [Polymyalgia revmatika](#) og [temporalis arteritt](#) er sjeldne før 60 års alder. Insidensen av [ANCA-vaskulitter](#) øker også med alderen, mer for [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) enn for [granulomatose med polyangiitt \(GPA\) / Wegeners](#). [Artrose](#) er den vanligste revmatiske sykdommen blant personer over 60 år.

Utmattelse

Over 50% av eldre personer opplever [utmattelse/fatigue](#). Årsaker som komorbiditet, [depresjon, angst](#) og for lite fysisk aktivitet er velkjente ([Torossian M, 2021](#)). Søvn mønsteret spiller også en rolle. Med alderen sover man ofte mindre og dårligere, spesielt aldersrelatert fragmentering av NREM-søvn (non-rapid eye movement) er vanlig. Dette påvirker signalstoffer fra nevroner i hypothalamus og dermed våkenhetsfunksjonen ([Li S-B 2022](#)).

Skrøpelighet

Skrøpelighet (“frailty”) er en viktig faktor å vurdere hos pasienter over 65 år. Tilstanden overlapper med “geriatisk syndrom” og innebærer økt risiko for fysisk funksjonssvikt, multimorbiditet, medikamentbruk, muskelsvinn (sarkopeni), vekttap, dårlig ernæringsstatus, samt emosjonelle og kognitive problemer. Skrøpelighet kan måles, for eksempel med Rockwood og Mitnitskis indeks ([Mitnitski AB, 2001](#)). Skrøpelige pasienter har høyere risiko for uheldige hendelser, men tilstanden kan være temporær, mens den hos andre progredierer. Uansett er skrøpelighet en viktig faktor å ta hensyn til ved [persontilpasset legemiddel behandling](#) ([Dejgaard MS, 2021](#)).

Komorbiditet

Eldre pasienter representerer en heterogen gruppe med økt risiko for ulike sykdommer, som [kardiovaskulær](#)

[sykdom](#), adipositas, [anoreksi](#), [diabetes](#), [nyresvikt](#), [kreft](#) og [infeksjoner](#) (Lahaye C, 2018). Komorbiditet fører ofte til polyfarmasi, som kan påvirke antirevmatisk behandling negativt. Aldersrelaterte fysiologiske endringer påvirker også [immunsystemets](#) respons og farmakokinetikken, noe som gjør [persontilpasset behandling](#) spesielt viktig hos eldre.

Geriatrisk vurdering bør inneholde evaluere: Funksjonsnivå, mobilitet, komorbiditet, medikamenter, kognitiv funksjon, søvn, [ernæringsstatus](#), [depresjon/angst](#) og sosialt nettverk.

Mangel på studier

Paradoksalt nok utelukkes ofte eldre fra studier av nye, potente medikamenter. Det er derfor begrenset litteratur om behandling av eldre med inflammatoriske revmatiske sykdommer, og erfaringer fra yngre pasienter må ofte ekstrapoleres.

[Revmatoid artritt \(RA\) og andre artritt-sykdommer](#)

Hos eldre er det mindre dominans av kvinner med [RA](#) sammenlignet med yngre. Sykdomsdebuten er ofte mer brå og med tydelige tegn på systemisk inflammasjon. Muskulære smerter og stivhet er vanlig, noe som kan gjøre det vanskelig å skille fra [PMR](#) i starten. Store, proksimale ledd affiseres oftere, slik at RA hos eldre kan forveksles med krystallartitt som [urinsyregikt](#) eller [pyrofosfat arteritt](#) (Mavragani CP, 1999). Laboratoriefunn viser ofte høy CRP, SR og IL-6, lav TNF-alfa og lav RF. Komorbiditet, polyfarmasi, kognitiv dysfunksjon, depresjon og falltendens er hyppigere hos eldre enn hos yngre (Serhal L, 2020).

Eldre med RA responderer generelt like godt eller bedre på [DMARDs](#) (metotreksat) og [glukokortikoider](#) som yngre pasienter. Prednisolon og andre glukokortikoider bør imidlertid reduseres raskt på grunn av økt bivirkningsrisiko. Responsen på biologisk behandling med [TNF-hemmere](#) og [JAK-hemmere](#) er vanligvis god ved RA og neppe forskjellig fra responsen hos yngre, selv om målbar effekt kan være noe mindre målbar. Også ved [ankyloserende spondylitt/Bekhterevs](#) og [psoriasisartritt](#) synes behandlingsresponsen på TNF-hemmere å være lik den hos yngre pasienter.

Ved [protesekirurgi](#) er alder over 80 år en risikofaktor for [infeksjon/ septisk artritt](#). Tap av muskulatur / sarkopeni er påfallende blant eldre med RA. En kinesisk studie viste at over halvparten av pasientene ved 65 års alder hadde betydelig tapt muskulatur som reduserer den fysiske funksjonen. Årsaken er en kombinasjon av kronisk inflammasjon, redusert fysisk aktivitet og aldringsprosesser (Ma J-D, 2021).

[ANCA-vaskulitt](#)

Pasienter som får ANCA-vaskulitt ([GPA](#), [MPA](#), [EGPA](#)) i en alder av 75 år eller eldre har nesten fire ganger høyere dødelighet enn yngre pasienter. Imidlertid er overlevelsen bedre med kraftig immundepende

behandling, selv om denne er utviklet for yngre pasienter ([Weiner M, 2015](#)). Risikoen for varige organskader og re-innleggelse på sykehus er også lavere dersom potent induksjonsbehandling hos eldre. Høye doser [kortikosteroider](#) øker imidlertid risikoen for dødelige [infeksjoner](#), [osteoporose](#) og [diabetes](#) ([Weiner M, 2019](#)).

Legemidler og polyfarmasi

Med økende alder øker også forekomsten av ulike sykdommer (komorbiditet), og dermed behovet for flere medisiner. Samtidig svekkes organfunksjonene, og distribusjonen av fettløselige legemidler endres. Dette gjør eldre personer mer utsatt for bivirkninger. Polyfarmasi, definert som bruk av fem eller flere medikamenter, øker risikoen for uheldige interaksjoner og kan til og med utløse nye sykdommer. Denne negative spiralen kan føre til fysisk svekkelse, fall, hjelpeløshet, økt sykkelighet og dødelighet. Polyfarmasi er også forbundet med økt risiko for demens.

[Nedsatt nyrefunksjon](#), [kardiovaskulær sykdom](#), [kreft](#) og [osteoporose](#) krever grundig individuell vurdering før oppstart av antirevmatiske legemidler. Eldre personer har to til tre ganger høyere risiko for alvorlige infeksjoner, noe som må tas i betraktning.

Bruk av [NSAIDs](#) hos eldre er assosiert med økt risiko for interaksjoner med andre medikamenter, [nyresvikt](#), [kardiovaskulær sykdom](#) og [gastrointestinale blødninger](#). Hvis NSAIDs er nødvendig, bør man bruke lavest mulig dose av et legemiddel med kort halveringstid, for eksempel ibuprofen. Unngå kombinasjon med [glukokortikoider](#) og vær forsiktig ved samtidig bruk av antikoagulasjon. Vurder om paracetamol er et bedre alternativ.

[Kardiovaskulær behandling](#). Digoksin og derivater tolereres dårligere av eldre og bør unngås ved nyresvikt eller elektrolyttforstyrrelser. Beta-blokkere kan være et alternativ. Nifedipin (ikke retard) kan redusere overlevelse hos eldre med hypertensjon. Vurder ACE-hemmer, diuretika eller betablokker i stedet.

[Glukokortikoider](#), som prednisolon 5 mg eller mer daglig øker infeksjonsrisikoen signifikant (se tabellen nedenfor), og denne økte risikoen kan vedvare i opp til to år etter seponering. Kombinasjon med [biologiske legemidler](#) øker også infeksjonsfaren, selv ved lavere doser prednisolon. Glukokortikoider kan svekke muskulaturen (sarkopeni/myopeni) og økt risikoen for fall. Samtidig osteoporose øker risikoen for hoftefrakturer. Målet bør være lavest mulig dose og kortest mulig behandlingsvarighet.

Tabell. Ett-års risiko for alvorlig infeksjon relatert til behandling og risikoprofil ([Strangfeld A, 2011](#)).

*Adjusted incidence rate ratios

	<u>IRR*</u>
Alder > 60 år	1,6
Kronisk lungesykdom	1,7
Kronisk nyresykdom	1,6
10% redusert fysisk funksjon	1,1
Prednisolon 7,5-14 mg/d	2,1
Prednisolon ≥ 15 mg/d	4,7
Behandling med TNF-hemmer	1,8

DMARDs og biologisk behandling.

- **Metotreksat** kan forårsake infeksjoner, leversvikt, benmargsdepresjon og pneumonitt. **Nyresvikt** og lavt albumin i serum øker risikoen for alvorlige bivirkninger. Eldre pasienter trenger ofte lavere doser. Kombinasjon NSAIDs øker risikoen for nyresvikt, mens kombinert med sulfametoxazol og trimetoprim (Bactrim, Trimetoprom sulfa), probecid eller penicillin kan øke risikoen for metotreksattoksisitet inklusiv pancytopeni på grunn av farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjon. Feildosering, der ukentlig dose forveksles med daglig dose, er et problem som forekommer oftere hos eldre ([Husby MW, 2024](#)). Norsk helseinformatikk beskrev 20 slike dødsfall over en ti-års periode i 2015 ([Norsk helseinformatikk, 2015](#)).
- **Plaquenil/hydroksyklorokin**: Kombinasjon med azitromycin øker risikoen for kardiovaskulære bivirkninger. Kombinasjon med tamoxifen øker risikoen for retinopati.
- **Tofacitinib**: Effekt og bivirkningsrisiko øker ved samtidig bruk av fluconazol, ketokonazol eller ciclosporin A. Rifampicin reduserer effekten ([Fiehn C, 2023](#)).
- **Biologisk behandling med TNF-hemmere**: Økt infeksjonsrisiko og komorbiditet er bekymringsfullt hos eldre ([Borren NZ, 2018](#)). Forekomsten av **tuberkulose**, spesielt utenfor lungene, (i perikard, gastrointestinalt, skjelett og lymfeknuter) er økt. Tilleggsbehandling med Prednisolon over 5 mg/dag øker risikoen ytterligere. **Herpes zoster** er også vanligere under immunsuppresjon, spesielt med **JAK-hemmere** som oftest utløser zoster. Forsiktighet ved bruk etter 75 års alder anbefales. ACR anbefaler dessuten **vaksine** mot zoster for RA-pasienter før slik behandling. Hjertesvikt med behov for sykehusinnleggelse er hyppigere hos eldre som behandles med TNF-hemmere enn de som kun får metotreksat. Rituximab ser ut til å ha flere alvorlige bivirkninger og infeksjoner hos pasienter over 65 år. Bruk [interasjoner.no](https://www.interasjoner.no) for å sjekke mulige interaksjoner.

Retningslinjer

Det mangler spesifikke [retningslinjer](#) for behandling av eldre med inflammatoriske revmatiske sykdommer, bortsett fra for enkelte indikasjoner (osteoporose: EULAR; [Lems WF, 2016](#); Sjøgrens: [Retamozo S, 2021](#)).

Kronisk inflammasjon og endret metabolisme hos eldre bidrar til skrøpelighet, som igjen øker risikoen for

demens. Kombinasjonen av fysisk skrøpeligheit og redusert kognitiv funksjon øker risikoen for fall, skader og død.

Konklusjon

Kronisk inflammasjon og endret metabolisme hos eldre bidrar til skrøpeligheit som igjen øker risikoen for demens. Kombinasjonen av fysisk skrøpeligheit og redusert kognitiv funksjon er assosiert med falltendens, andre skade og økt dødelighet.

Erfaring og tilgjengelig litteratur tilsier forsiktighet med [glukokortikoider](#) hos eldre for å redusere [infeksjoner](#), [osteoporose](#), brudd, vektøkning, [hypertensjon](#), magesår og binyrebarksuppresjon. Ved [artritt](#), [polymyalgia revmatika](#) og [vaskulitt](#) er [prednisolon](#) ofte fordelaktig, men lavest mulig dose er viktig. Ved behov bør [DMARDs](#) eller [biologisk legemidler](#) erstatte kortikosteroider og NSAIDs ved [RA](#) eller [spondyloartritter](#) i høy alder.

[ANCA vaskulitt](#) som debuterer blant eldre bør i utgangspunktet behandles etter gjeldene retningslinjer selv om disse er basert på erfaring fra yngre pasienter. Uansett er det et [klokt valg](#) å vurdere eldre ekstra nøye for komorbiditet og interaksjoner ved polyfarmasi både ved medikamentstart og i oppfølgingen.

Litteratur

[Chippa V, 2023](#)

[Lahaye C, 2018](#)

252.

EPIDEMIOLOGI, FORSKNING, STATISTIKK, FORSKNINGSPUBLIKASJONER (REV 092)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 092](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om metodologiske og praktiske utfordringer ved gjennomføring av basalmedisinske og kliniske forskningsprosjekter og under veiledning bidra til forskningsaktivitet/kvalitetssikre informasjonsinnsamling.

Epidemiologiske begreper

Epidemiologi (epi betyr på, demos er folk) omhandler studier av befolkninger.

-Studiedesign

- **Retrospektive studier (case-control):** Sammenligner syke individer med friske for å identifisere mulige risikofaktorer eller årsaker til sykdom.
- **Prospektive studier (kohortstudier):** Følger en gruppe individer over tid, noen eksponert for en potensiell risikofaktor og andre ikke, for å undersøke om eksponeringen påvirker sykdomsrisiko.

-Forekomst av sykdom

- **Prevalens:** Angir andelen av befolkningen som har en bestemt sykdom på et gitt tidspunkt. Høyst for degenerative leddlidelser ([artrose](#)) og bløtdelsrevmatisme ([fibromyalgi](#)). [Revmatoid artritt](#) (RA), [primært Sjøgrens syndrom](#), [Bekhterevs sykdom](#) og [psoriasisartritt](#) er de vanligste inflammatoriske revmatiske sykdommene med en samlet prevalens på omkring 2 %.
- **Insidens:** Angir antall nye tilfeller av en sykdom i en bestemt tidsperiode. Nyere studier viser en nedgang i insidensen av revmatoid artritt og [juvenil idiopatisk artritt](#), muligens på grunn av økt bruk av østrogenholdige prevensjonsmidler eller naturlige svingninger. Et vanlig problem når man påviser økende insidens over tid, er å utelukke at dette skyldes bedret diagnostikk eller økt årvåkenhet omkring tilstanden.

-Kjønnsforskjeller og genetisk disposisjon

- **Kjønnsforskjeller:** De fleste revmatiske sykdommer viser klare kjønnsforskjeller, ofte med høyere forekomst hos kvinner. Årsaken er ukjent, men kan være relatert til hormonelle forskjeller. Økt autoimmunitet hos kvinner kan også være relatert til at kvinner har to X-kromosomer.
- **Genetisk disposisjon:** Forskjeller i prevalens mellom befolkningsgrupper kan ofte forklares med variasjoner i forekomsten av spesifikke HLA-molekyler. For eksempel er [ankyloserende spondylitt \(AS\)](#) sjelden i Afrika, hvor [HLA-B27](#) er mindre vanlig, mens den er mer utbredt blant norske samer, som har høyere frekvens av HLA-B27. Prevalensen av [SLE](#) er betydelig høyere blant afroamerikanere i USA enn i Afrika, men årsaken er ikke klarlagt.

-Miljøfaktorer

- **Yrke.** Det er ikke funnet spesielle yrker som gir økt risiko for inflammatoriske revmatiske sykdommer, men visse former for [systemisk sklerose](#) kan være relatert til miljøgifter. Bløtdelsrevmatiske sykdommer, som [fibromyalgi](#), er hyppigere blant personer med lav utdanning, og noen yrker øker risikoen for belastningssyndromer. Enkelte typer [artrose](#) er også knyttet til spesifikke yrker som krever mye håndkraft.
- **Klima:** Klimatiske forhold ser ikke ut til å ha stor betydning for forekomsten av revmatiske sykdommer.
- **Etnisitet:** Det er forskjeller mellom etniske grupper i hvordan medisinske tilstander manifesterer seg. For eksempel er [hypermobilitet](#) vanlig i noen afrikanske land, men ikke forbundet med plager, mens det i vestlige land ofte ses som en mulig årsak til ledd- og muskelsmerter.

-Viktige betraktninger

- **Økt årvåkenhet:** Ved tilsynelatende økende insidens over tid er det viktig å vurdere om dette skyldes bedre diagnostikk eller økt oppmerksomhet rundt tilstanden, snarere enn en reell økning i antall nye tilfeller.
- **Genetisk drift og founder-effekt:** Forskjeller i genetisk disposisjon mellom befolkningsgrupper kan skyldes genetisk drift (spesielle egenskaper hos de som migrerte) eller founder-effekt (tilfeldig høy forekomst av en sjelden allel hos de som migrerte).
- **Naturlig seleksjon:** En annen mulig forklaring på genetiske forskjeller er at visse genetiske egenskaper gir bedre overlevelse i et bestemt miljø, og dermed øker i forekomst over tid.

Statistikk

Eksempel 1: Ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom i Tromsø

I perioden 1982 – 1997 ble det gjennomført en prospektiv studie i Tromsø for å registrere nye tilfeller av ankyloserende spondylitt. I alt inngikk 100 pasienter (80 menn og 20 kvinner) og 100 friske kontrollere (73 menn og 27 kvinner). I løpet av 15 år døde 27 pasienter og 19 kontrollere. Yngste pasient var 24 år, den eldste 58 år.

- Studiedesign: Prospektiv kohortstudie, der hele befolkningen i Tromsø kommune ble fulgt over 15 år.
- Insidens: 100 nye tilfeller på 15 år i en befolkning på 57 000 gir en årlig insidens på 11,7 per 100 000.
- Prevalens: Ved studiens slutt var det 73 gjenlevende pasienter med AS/Bekhterevs sykdom, noe som gir en prevalens på 128 per 100 000 eller 0,13%.

Resultater:

	Pasienter
Gjennomsnittsalder	53 år
HLA-B27 (Antall)	96
IgA (Gjennomsnittsverdi)	4,7 (målt hos bare 10%)
Store daglige smerter	29

Studie beskrivelse. Studien var prospektiv da man tok utgangspunkt i en gruppe personer (hele Tromsø kommunes befolkning) hvor noen i løpet av observasjonstiden (15 år) utviklet ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. Tromsø-innbyggerne var altså studiens kohort (fiksert befolkning). Ved en retrospektiv studie hadde man derimot i 1997 tatt utgangspunkt i de 100 registrerte pasientene.

Case-kohort eller Insidensstudier ser på forhold som påvirker utvikling av sykdom. Insidensen angir hvor mange som får sykdom i løpet av en viss observasjonstid. Den årlige (annual) insidensen av Bekhterevs sykdom i Tromsø kommune var således: $100 \text{ nye pasienter} / 57\,000 \text{ innbyggere} \times 15 \text{ år} = 11,7 \text{ per } 100\,000$

Prevalenstudier (case-control, cross sectional) tar utgangspunkt i en eksisterende sykdom. Prevalensen angir forekomsten i et gitt tidspunkt. For eksempel var det på slutten av studien 73 pasienter med AS/Bekhterevs sykdom i Tromsø: $73 \text{ pasienter} / 57\,000 \text{ innbyggere} = 128 \text{ per } 100\,000 \text{ eller } 0,13\%$

Non-respondere er personer som ikke deltar i en studie, selv om de er invitert. De kan påvirke resultatene hvis de er systematisk forskjellige fra deltakerne. Non-respondere er et gjennomgående problem i mange studier. Det vil alltid være fra 10-30% av de forespurte som ikke svarer på innbydelse eller unngår å møte opp til undersøkelse. I denne gruppen er menn overrepresentert, likeledes de med lav utdannelse. I noen studier er frafallet størst i de yngre aldersgruppene som ikke føler samme behov for helseundersøkelse som eldre. Når studieresultatene analyseres, kan man oppfatte forekomsten av sykdom blant non-respondere som lik den hos respondere eller betrakte de som negative respondere. Dette vil avhenge av hvilken sykdom eller sykdomsmarkør som evalueres.

Utvalgsstørrelse er antall deltakere som trengs for å påvise en forskjell. Beregnes basert på standardavvik, ønsket forskjell og en konstant. Hvor mange pasienter vi trenger for å påvise en forskjell beregnes etter formelen: $n = 2 \times (SD/F)^2 \times k$. SD er standardavviket til observasjonene, F er den forskjellen man ønsker å avdekke, og k er en konstant som oftest er 7,9 eller 10,5.

Validitet. Validitet angir om metoden virkelig måler det den er ment å gjøre. Intern validitet handler om studiens gjennomføring, mens ekstern validitet handler om hvorvidt resultatene kan generaliseres til andre populasjoner.

Randomiserte kontrollerte studier (RCT): Gullstandarden for å påvise årsakssammenhenger, men kan ha begrensninger når det gjelder generaliserbarhet og relevans for klinisk praksis. Randomiserte kontrollerte studier (trials) (RCTs) oppfattes ofte som de eneste undersøkelsene som gir valide resultater. Med randomisering oppnår man en tilfeldig fordeling mellom gruppene og kan sammenligne eksponerte og ueksponerte pasienter. Ulikheter mellom gruppene kan forekomme ved tilfeldigheter, men ikke systematisk skjevhet. Dermed kan RCTs brukes til å påvise årsakssammenhenger. Slike studier kan imidlertid mangle ekstern validitet, ha for strenge inklusjonskriterier (lav representativitet), ha kort oppfølging og inneha irrelevante endemål.

Tverrsnittstudier. Studiene kan estimere forekomsten av en sykdom i en bestemt populasjon på et gitt tidspunkt (prevalens), men egner seg ikke til å forklare årsakssammenhenger.

Kohortstudier. En gruppe pasienter med en gitt egenskap følges over tid. En kan registrere tidspunkt for eksponering og utfall. Kohortstudier egner seg for estimering av insidens.

Pasient-kontroll studier/case-kontroll/kontrollerte studier. Sammenligner pasienter med en spesifikk diagnose med kontroller uten diagnosen for å undersøke mulige risikofaktorer. Man kan slippe å følge en stor gruppe over lang tid og kan studere forskjellig eksponering. På den andre siden er det vanskelig å utelukke systematisk skjevhet (bias), også seleksjon av inklusjoner og kontroller kan være et problem. Pasient-kontroll studier egner seg ikke til å måle insidens eller relativ risiko, men man kan sammenligne andelen eksponerte i de to gruppene og dermed oddsratio (OR).

Variabler. Egenskaper som varierer, for eksempel alder eller sykdomsstatus. Verdi er den eksakte størrelsen av en variabel, f. eks. alder 24 år. I moderne epidemiologi samordnes kliniske data ofte med genetiske eller andre laboratorievariabler.

Genomics og proteomics. Studiet av henholdsvis gener og proteiner, altså av genproduktene.

Biomarkører: Biologiske strukturer som kan brukes til å bestemme diagnose eller prognose, for eksempel antistoffer som [ANA med ENA og subgrupper](#) ved [bindevevssykdommer](#) eller [ANCA](#) ved vaskulitt eller [anti-CCP](#) ved revmatoid artritt.

-Statistiske mål

- **Variasjonsbredde (range).** Området fra laveste til høyeste verdi. For pasientenes alder var variasjonsbredden 24 – 58 år i Tromsø-studien (se ovenfor).
- **Gjennomsnittet.** Det aritmetiske middeltallet (summen av alle verdier delt på antall verdier).
- **Middelverdi (median).** Den midterste verdien når dataene er sortert. Mindre påvirket av ekstreme verdier enn gjennomsnittet. Hvis en av våre pasienter hadde hatt IgA på 12,0, ville gjennomsnittsver-

dien ha steget fra 4,7 til 5,4. Dette ville gitt et galt inntrykk da 9 av 10 pasienter faktisk hadde IgA verdier under 5,4. Medianen ville ikke påvirkes.

- **Absolutt risiko.** Sannsynligheten for å utvikle en sykdom hvis man er eksponert for en risikofaktor, for eks. for å utvikle ankyloserende spondylitt hvis man er HLAB-27 positiv: Av 100 HLAB-27 positive personer utviklet 6 sykdommen, hvilket gir en absolutt risiko på 6 %.
- **Relativ risiko (RR).** Angir risikoen blant eksponerte sammenlignet med ikke-eksponerte (man dividerer insidensen blant de eksponerte med insidensen hos de ueksponerte).
- **Odds ratio (OR).** En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe *i forhold* til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. Forholdet mellom oddsene for eksponering hos syke og friske.
- **Prediktiv verdi av en positiv test.** Angir hvor stor del av de med en positiv test som faktisk har sykdommen. F. eks. har 22 % av alle kroniske ryggpasienter med HLAB-27 hadde ankyloserende spondylitt.
- **Sensitivitet.** Andelen av syke som får positiv test. 95 % av ankyloserende spondylitt har HLA-B27 – altså er sensitiviteten for B27 95 %.
- **Spesifisitet.** Angir hvor mange av friske som får negativ test. Av 100 friske vil 14 ha HLAB-B27, mens 86 er negative. Spesifisiteten av HLA-B27 for Bekhterevs sykdom er 86 %.
- **Mortalitet/letalitet.** Dødelighet på grunn av en spesifikk sykdom over en viss periode. Mortalitet refererer til dødeligheten i hele befolkningen, mens letalitet refererer til dødeligheten blant de som har sykdommen.
- **Mortalitetsrate.** Antall dødsfall per tidsenhet delt på befolkningsstørrelsen (risikobefolkning) = $27/15$ år delt på $57.000 = 3,16/100.000$ årlig.
- **Standard mortalitetsrate (SMR):** Mortalitetsrate sammenlignet med en referansebefolkning.
- **Letalitetsrate:** Antall dødsfall per tidsenhet delt på antall syke (risikobefolkning) = 27 pr 15 år delt på 100 pas. = 1,8 % årlig

$$\text{Mortalitetsrate} = \frac{\text{ant.dødsfall/tidsenhet}}{\text{Risikobefolkning}} = \frac{27/15 \text{ år}}{57000} = \frac{3,16}{100\ 000} \text{ årlig}$$

$$\text{Letalitetsrate} = \frac{\text{Ant.dødsfall/tidsenhet}}{\text{Risikobefolkning}} = \frac{27/15 \text{ år}}{100 \text{ pas.}} = 1,8 \% \text{ årlig}$$

- **Multivariasjonsanalyser.** Statistiske metoder for å undersøke effekten av flere variabler samtidig, justert for konfunderende faktorer. Slike statistiske metoder gir oss mulighet til å finne ut hvilke av de mange variabler som er utslagsgivende. Multippel lineær regresjon, multippel logistisk regresjon og Cox (proportional hazard) regresjon benyttes.
- **Nøyaktighet (accuracy) og presisjon:.** Nøyaktighet angir hvor nær gjennomsnittet av målingene er den sanne verdien, mens presisjon angir hvor mye målingene varierer (standardavvik).

- **Konfundering (confounders):** Andre faktorer som kan påvirke sammenhengen mellom eksponering og utfall i observasjonsstudier. I alle observasjonsstudier kan vurdering av eventuell sammenheng mellom eksponisjon og utfall forstyrres av andre faktorer. Ujustert kan analyser derfor vise tegn på sterke sammenhenger som ikke er reelle. En kan statistisk justere for konfunderende faktorer, men det kan være en utfordring å gjenkjenne dem.
- **Repererbarhet, reliabilitet og reproduserbarhet.** En metodes evne til å gi samme resultat ved gjentatte målinger.

Eksempel 2: Leverskader og metotreksat

En studie undersøkte 200 pasienter (110 kvinner og 90 menn) med psoriasisartritt som ble behandlet med metotreksat (MTX). I alt fikk 35,5 % av mennene leverenzymstigning (n=32). Blant mennene med bivirkninger hadde 50 % alkoholmisbruk (n=16), mens blant mennene uten bivirkninger (n=58) var tallet 10,3 % (n=6). Tallmessig synes det å være interessante forskjeller i vår undersøkelse. Spørsmålet er om disse forskjellene er tilfeldige eller skyldes en reell sammenheng..

Statistisk signifikans

Statistisk signifikans forteller oss om observerte forskjeller sannsynligvis skyldes tilfeldigheter eller reelle ulikheter. Tilfeldig variasjon kalles ofte stokastisk variasjon. For å tallfeste sannsynligheten for at det ikke er en reell forskjell (nullhypotese), regner man ut en p-verdi. Denne angir hvor ofte en må regne med å finne en forskjell uten at den er reell.

En p-verdi på 0,05 betyr at det er 5% sannsynlighet for å observere en slik forskjell, selv om det ikke er noen reell sammenheng (nullhypotesen). I dette eksemplet ble en kji-kvadrat test brukt for å undersøke sammenhengen mellom alkoholmisbruk og leverenzymstigning. Den utregnede p-verdien var svært lav (0,000028), noe som indikerer en høyst sannsynlig reell sammenheng, forutsatt at datainnsamlingen og pasientutvalget var korrekt utført.

Tabell. To ganger to tabell (Kji-kvadrat /Chi-kvadrat test). Får menn (n=90) med alkoholmisbruk (n=22) oftere leverenzymstigning (n=32)?

	Bivirkninger (leverenzymstigning)	Ikke bivirkninger	Totalt
Alkoholmisbruk	16*	6	22
Ikke alkoholmisbruk	16*	52	68
Totalt	32	58	90

*50% av alle menn med leverenzymstigning

Man bruker en utregningsformel eller et statistikkprogram for å regne ut kji-kvadrat. Utregnet ble kji-

kvadrat 17,56 hvilket gir en p-verdi på 0,000028. Forskjellen er altså signifikant – derved høyst sannsynlig reell – hvis registreringene og utvelgelsen av pasienter er korrekt utført.

Hvis en av rutene hadde inneholdt et tall på 5 eller mindre, må man bruke Fishers eksakt-test – ikke kji-kvadrat-testen.

Andre statistiske metoder

Korrelasjonskoeffisienter. Brukes for å tallfeste styrken og retningen på sammenhengen mellom to variabler, for eks. om det var sammenheng mellom graden av leverenzymstigning og totalt inntak av MTX.

Regresjonsanalyser. Brukes for å undersøke hvordan flere variabler påvirker en utfallsvariabel, og for å identifisere hvilke variabler som er mest betydningsfulle.

Litteratur

[Symmons DPM, 2015](#)

[Skovlund E, 2021](#)

Kritisk lesning av [forskningspublikasjoner](#): Vennligst se eget kapittel

Kritisk lesning av forskningspublikasjoner

“Det finnes ikke ett problem som et bibliotek kort ikke kan løse” i henhold til forfatteren Eleanor Brown (Brown E. *The Weird Sisters*. G. P. Putnam’s Sons; 2011). Selv om tilgangen til medisinsk litteratur er stor, kreves det evne til å tolke og vurdere innholdet kritisk. Forskningsstudier har en standardisert struktur, men det er viktig å gå utover konklusjonen i sammendraget og vurdere metoden nøye. Studier kan ha feil eller usikre data, og selv publiserte studier kan ha konklusjoner som senere blir tilbakevist ([Carey MA, 2020](#)).

Leseteknikk

Å lese artikler fra medisinske vitenskapelige tidsskrift er essensielt for leger i spesialistutdanning, men også for godt etablerte klinikere og forskere. Hver studie som publiseres i fagfelle-vurderte internasjonale tidsskrift (og registres i [PubMed](#)) har gjennomgått og bestått en møysommelig publiserings- og seleksjon-sprosess. Publiserte forskningsstudier er bygget opp ganske likt på tvers av fag. En kort sammenfatning (abstract) ender med en konklusjon. Selve publikasjonen har hoveddelene: Innledning, Metode, Resultater, Diskusjon og Referanseliste. Den faste, strukturerte oppbyggingen gjør det lettere for leseren å finne frem raskt. Litteraturen gir oss oversikt over allerede har av publisert kunnskap, forståelse av hva som ennå er usikkert og hva en mangler troverdige data på ([Busse C, 2021](#)).

Ofte ønsker leseren oppdatering innen et spesielt felt eller diagnose. Det letes etter bestemte resultater,

for eksempel dosering av et legemiddel ved en spesiell sykdom eller symptomer passer med en mistenkt diagnose. I blant ønskes støtte i litteraturen for synspunkter eller leseren vil imponere andre med ny kunnskap. Antall publiserte studier har over tid økt nesten eksponentielt. En kan ikke lese alt, selv innen et begrenset fag. Det er imidlertid tidsbesparende å lese bare en liten del av en publikasjon.

En kan være fristet til bare å lese konklusjonen på abstractet. Dessverre kan en da komme til feil resultat. Leseren bør heller være kritisk til kvaliteten og studienes budskap. Forskning tyder faktisk på at nær halvparten av alle publiserte studier tar feil i sin konklusjon, slik at etterfølgende forskning korrigerer konklusjonen. Mulige feil eller usikre data kan en få mistanke om ved spesielt å lese metode-delen grundig. Selv i et godt tidsskrift er resultater fra en enkelt publikasjon sjelden er tilstrekkelig til å etablere en medisinsk sannhet.

Feil konklusjoner

Eksempler på studier med feil konklusjoner inkluderer:

- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#) mot COVID-19: Tidlige studier antydde effekt basert på *in vitro* observasjoner ([Yao X, 2020](#)), men senere studier *in vivo* viste ingen effekt ([Fiolet T, 2021](#)).
- Rituksimab mot [fatigue](#) ved [Sjøgrens syndrom](#): En tidlig studie antydde effekt ([Das S, 2008](#)), men senere studier kunne ikke bekrefte dette ([Herman A-M, 2019](#)).

Epidemiologen John Ioannidis fant i sitt prosjekt «Why Most Published Research Findings are False» fra 2005 ([Ioannidis J, 2005](#)) at hele 80% av ikke-randomiserte studier endte i feil konklusjon. Det var færre feil når en så på randomiserte, kontrollerte studier (RCTs), men selv der fant han at en av fire publikasjoner hadde konklusjoner som senere forskning avkreftet.

Metaanalyser og massemedia

Metaanalyser kombinerer resultater fra flere studier, men kan være påvirket av publikasjonsskjevhet, der studier med negative funn ikke publiseres. Det gjelder i første rekke ikke-publiserede resultater, særlig de med negative funn. Det er ikke tvil om at både forskere og tidsskriftene ønsker å publisere studier som viser interessante, nye funn. Resultater som ikke bekrefter en hypotese blir lettere lagt bort upublisert. På den måten kan metaanalyser være skjevfordelte mot studier som viser positive funn (publikasjonsskjevhet), selv om disse kan være mer tilfeldige ([Pripp AH, 2021](#)).

Massemedia fokuserer ofte på sensasjonelle enkeltstudier. Det passer bra for forskere som trenger oppmerksomhet for å sikre finansiering for sin videre forskning. Dette er i kontrast til den ideelle, klassiske vitenskapelige tilnærmingen som innebærer å tolke data med forsiktighet, påpeke metodiske begrensninger og svakheter og avvente endelige konklusjoner før flere studier foreligger. I publikasjonen «Why Most Biomedical Findings Echoed by Newspaper Turn Out to be False» viser [Gonon F, 2012](#) at blant de ti mest omtalte innledende studiene om ADHD på 1990-tallet, viste senere forskning at åtte hadde kommet til feil

resultater eller at effekten var overdrevet. Disse ti studiene ble omtalt i 223 avisartikler, mens de etterfølgende 67 studiene som viste at de innledende studiene var feil bare ble omtalt i bare 57 artikler.

Kritisk lesning

I en studie påpekes ([Ioannidis J, 2005](#)) noen årsaker til feil resultater og hva den kritiske leseren bør være spesielt oppmerksom på:

1. Små studier. Jo mindre studiene er, desto større er sannsynligheten for at resultatene ikke er korrekte. Det er dermed smart å se på antall pasienter inkludert og hvor mange som resultatene baseres på.
2. Små forskjeller. Selv om små forskjeller fremstår som statistisk signifikante, øker sannsynligheten for feil tolkning. Se på mål for signifikans og konfidensintervaller og vurder hvor solide konklusjonene er.
3. Befolkningsstudier. I store materialer, slik som befolkningsstudier med tusenvis av inkluderte personer er sannsynligheten for tilfeldige, statistisk signifikante forskjeller stor når en gjør mange tester. Sjekk at resultatene gjenspeiler på forhånd definerte mål med prosjektet.
4. Metoden. Jo mindre spesifikt metoden, studie-design, definisjoner, resultatmål og modeller for analyse er beskrevet, desto mer skeptisk bør en være til resultatene.
5. Bindinger. Jo sterkere finansielle bindinger, andre interessekonflikter og på forhånd inntatte standpunkter forfatterne har, desto mindre sannsynlig er resultatene sanne. Uventede funn bør kontrolleres med en ny studie fra en annen forskergruppe.
6. Først med det siste. Jo «hottere» et forskningsfelt er (mange konkurrerende teams), desto større er risikoen for feil resultat.

Hvordan bør man lese vitenskapelige publikasjoner?

Det er viktig å lese forskningsartikler kritisk og være oppmerksom på mulige feilkilder og begrensninger. Vurder alltid metoden nøye, og vær spesielt oppmerksom på:

- Studiedesign
- Utvalgsstørrelse og representativitet
- Statistiske metoder
- Mulige konfunderende faktorer
- Forfatterens konklusjoner og eventuelle interessekonflikter

Ved å lese forskning kritisk kan du få et mer nyansert bilde av forskningsstatus og ta informerte beslutninger basert på den beste tilgjengelige evidensen.

De fleste begynner med artikkelens overskrift. Deretter konklusjonen i «Abstract» eller til sist i «Discussion». Hvis en kommer til at overskrift og konklusjon er innenfor interesse, anbefaler [Subramaniam RV, 2013](#) deretter følgende: Sjekk artikkelen / publikasjonens design/metode. Case-reports og ikke-randomiserte studier uten kontrollgruppe tillegges mindre vekt enn randomiserte kontrollerte studier (RCT), systematiske reviews, metaanalyser og velbegrunnede guidelines. I stedet for å begynne øverst i artikkelen, bør en så sjekke om artikkelen viser til klart beskrevne mål og hypoteser og om disse er innenfor det en var ute etter. I så fall anbefales å lese hele artikkelen. Samlet sett; erfaring tilsier at troen på resultater fra enkeltstudier kan være overdrevet. Usannsynlige hypoteser og uventede resultatene må spesielt tolkes med nøkternhet, selv om medias interesse er størst nettopp for sensasjoner. Studier som er først med det siste, tar ofte feil. Klinikeren bør i alle fall være varsom med å endre praksis på en slik bakgrunn.

Artikkelen bygger delvis på Gunnar R Tjømli's kronikk i Journalen 2016/4 (og Håndbok i Krisemaksimering).

Mer om [forskningsmetoder og statistikk i eget kapittel](#)

Litteratur

[Busse C, 2021](#) (Hvordan skrive og publisere)

[Carey MA, 2020](#) (10 kritiske spørsmål)

[Subramaniam RV, 2013](#)

[Gonon F, 2012](#)

[Ioannidis J, 2005](#)

253.

KLOKE VALG I REVMATOLOGI (REV 005)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 005](#). Revmatologen skal selvstendig kunne foreta en helhetlig vurdering av en revmatisk pasients helse- og sykdomssituasjon.

Bakgrunn

Tidspress, reklamepåvirkning og press fra pasienter og interessegrupper kan påvirke beslutninger innen medisin. Derfor har det vært behov for kampanjer og retningslinjer som fremmer kloke valg, også innen revmatologi. Konseptet “kloke valg” stammer fra en kampanje startet i 2012 (“Choosing Wisely”), med mål om å unngå unødig belastning for pasienter, redusere unødvendig tidsbruk og spare kostnader ([Yazdany J, 2013](#)).

Anbefalinger for kloke valg i revmatologi

[Norsk Revmatologisk Forening / Legeforeningen \(2024\)](#):

- Unngå å starte biologisk behandling ved axial spondyloartritt ([ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom*](#)) uten tegn på [inflammasjon](#).
- Unngå [glukokortikoid injeksjoner](#) i ledd uten sikre holdepunkter for inflammasjon.
- Unngå for lang behandlingsslengde med bisfosfonater (mot [osteoporose*](#))
- Unngå å rekvirere [MR av rygg eller ledd](#) hvis ikke det har en sannsynlig diagnostisk eller behandlingmessig konsekvens.
- Unngå å forskrive moderat til høydose [glukokortikoid behandling](#) ved revmatiske sykdommer uten å gjøre en grundig risiko-nytte vurdering, ha en god plan for oppfølging og iverksette nødvendige forebyggende tiltak (mot [osteoporose](#), [infeksjonsrisiko*](#)). *supplerende tillegg



Kloke valg i revmatologi. Illustrasjon Dall-E2/Palm, 2024

American College of Rheumatology (ACR) – 2013 ([Yazdany J, 2013](#)):

- Ikke rekvirer [ANA-undergrupper](#) (ENA) hvis ANA er negativ, med mindre det er mistanke om immunmediert sykdom. Unntak er anti-Jo-1 antistoff ved mistanke om [antisyntetase syndrom](#) / [myositt](#) og SSA antistoff ved [Sjøgrens syndrom](#). Begge kan være positive selv om ANA er negativ.
- Ikke rekvirer [borrelia](#)-test for muskel- og skjelett symptomer uten relevant sykehistorie og kliniske funn. Falsk positive tester utløser unødvendig utredning. Diffuse [ledd](#)- eller [muskelsmerter](#) er ikke symptomer på [borreliose](#).
- Ikke bruk MR-undersøkelser rutinemessig i oppfølgingen av inflammatorisk artritt. Kliniske undersøkelser og røntgenundersøkelser er mer kostnadseffektive.
- Forskriv metotreksat før biologiske legemidler mot [revmatoid artritt](#).
- Ikke gjenta [DEXA-målinger](#) oftere enn hvert andre år.
- Utvikling av [osteoporose](#) eller endringer i benmasse skjer langsomt. Ved hyppigere målinger vil forskjeller i måleverdier ofte være tilfeldige.

Kanadiske revmatologforeningen – 2015 ([Crow S, 2015](#)):

- Ikke rekvirer ANA-screening hos pasienter uten spesifikke tegn eller symptomer på [SLE](#) eller annen [systemisk bindevevssykdom](#).
- Ikke rekvirer [HLA-B27](#) uten mistanke om [spondyloartritt](#) basert på spesifikke funn eller symptomer.
- Ikke forskriv bisfosfonater ved lav risiko for [osteoporotisk brudd](#).
- Ikke rekvirer skjelettsintigrafi som diagnostisk screening ved perifer og aksial artritt hos voksne.

Britiske revmatologer ([Sharp CA, 2019](#)):

- Henvis pasienter med mulig [revmatoid artritt](#) raskt til revmatolog.
- Anbefal D-vitamintilskudd til alle i vinterhalvåret, og året rundt for de som ikke kan være i sollys.
- Vurder seponering eller pause av bisfosfonater hvert 3-5 år.
- Ved ikke-inflammatoriske revmatiske sykdommer, vurder nøye fordeler og ulemper med [kortikosteroid-injeksjoner](#) i samråd med pasienten.
- Begrens komplement C3, C4 og anti-DNA tester til spesialistoppfølging ved [SLE](#).

Revmatologens ansvar

Revmatologen har kunnskap om indikasjoner for utredning og behandling av muskel- og skjelettlidelser, samt risiko for bivirkninger av legemidler. De har også et ansvar for å forvalte helsevesenets ressurser på en forsvarlig måte. Forskrivning av biologiske legemidler, [JAK-hemmere](#), [PET/CT](#) og hyppige MR-undersøkelser kan medføre betydelige kostnader for helsevesenet. Det samme gjelder for immunologisk og genetisk diagnostikk, samt hyppig bruk av ultralydundersøkelser ved tidlig artritt ([Haavardsholm EA, 2016](#)).

Revmatologen må kontinuerlig vurdere sin praksis og tilpasse behandling til sykdomsforløpet og pasientens tilstand. Ved [utprøvende behandling](#) er grundig informasjon og oppfølging av pasienten spesielt viktig.

Kloke valg i annen medisinsk virksomhet

I andre medisinske felt fokuserer kloke valg på å redusere bruk av antibiotika, spesielt bredspektret, og unngå overbehandling. En undersøkelse blant norske leger antyder at 15-20% av medisinsk praksis kan oppfattes som overbehandling ([Størdal K, 2020](#)).

De-diagnostisering.

Å fjerne irrelevante diagnoser kan være et klokt valg, spesielt hos pasienter med flere diagnoser. En diagnose bør representere en aktiv tilstand som krever behandling. Mange pasienter identifiserer seg med sine diagnoser, som kan være stigmatiserende eller belastende. Derfor er det viktig å revurdere diagnoser og fjerne de som ikke lenger er aktuelle, slik som gjennomgått artritt, tendinitt, myalgi, frozen shoulder eller angst, depresjon osv. Av den grunn gjøres internasjonale tiltak for å redusere antall diagnoser ([Lea M, 2021](#)). Et eksempel beregnet på eldre pasienter i allmennpraksis er *ERASE*: “**E**valuate diagnoses to consider **R**esolved conditions, **A**geing normally and **S**electing appropriate targets to **E**liminate unnecessary diagnoses and their corresponding medicines” ([Page A, 2019](#)).

Samhandling og informert samtykke

Pasientene skal involveres i beslutninger om utredning og behandling, noe som krever god informasjon. Samhandling innebærer at lege og pasient er enige om en behandlingsplan, men pasienten har ikke krav på behandling legen anser som unødvendig eller uhensiktsmessig. God kommunikasjon mellom lege og pasient er sentralt for å oppnå best mulig behandling ([Georgopoulou S, 2018](#)).

Innen all medisinsk virksomhet, inkludert revmatologi, er det viktig å følge etablerte [retningslinjer for utredning og behandling](#) for å sikre kloke valg. Retningslinjene dekker imidlertid ikke alle mulige situasjoner, og det vil ofte være nødvendig å ta [persontilpassede](#) avgjørelser basert på den enkelte pasients behov og situasjon. Uansett er det avgjørende å dokumentere grundig i journalen hvorfor man velger en bestemt behandling, spesielt når man avviker fra vanlig praksis, retningslinjer eller bruker [utprøvende behandling](#).

Litteratur

[Legeforeningen 2024](#)

[Diekhoff T, 2022](#) (bilediagnostikk ved ankyloserende spondylitt)

[Størdal K, 2020](#)

[Yazdany J, 2013](#)

[Sharp CA, 2019](#)

[Crow S, 2015](#)

[Rouster.Stevens KA, 2014](#) (barnerevmatologi)

254.

LABORATORIEPRØVER: TOLKNING, DIAGNOSTISK BETYDNING OG OPPFØLGING (REV 013, REV 025)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 013](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om diagnostiske undersøkelser for revmatologiske sykdommer, herunder immunologiske undersøkelser relevant for artrittsykdommer. Selvstendig kunne tolke svar på relevante laboratorieundersøkelser.

[Læringsmål REV 025](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om metodene og tolkning av blodprøver, urinprøver, bildediagnostikk og organspesifikke vevsprøver relatert til inflammatoriske systemiske bindevevssykdommer.

I dette kapitlet omtales hensikten med en del aktuelle blodprøver (første del) og prøver som tas ved oppfølging av revmatiske sykdommer (siste del)

Laboratorieprøver

Akutt fase parametere (SR, CRP, trombocytter m flere)

Akutt fase respons kan oppfattes som en uspesifikk, begrenset og gunstig vertsreaksjon overfor [infeksjon](#) og vevsskade. Reaksjonen omfatter endring i konsentrasjonen av en lang rekke plasmaproteiner, hvorav de fleste produseres av hepatocytter. De fleste av disse stiger slik som C-reaktivt protein (CRP), serum amyloid-A (SAA), fibronectin, ferritin, procalcitonin, calprotectin, mens noen få synker (albumin, transferrin, transtyrelin og prealbumin). Forhøyet senkningsreaksjon (SR) og CRP, trombocytose og i blant leverenzym-økning sees ved nesten alle inflammatoriske revmatiske sykdommer. Normal CRP og høy SR ses ved [SLE](#) og [Sjøgren](#) hvis ikke samtidig infeksjon, serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#)) eller [perifer artritt](#) foreligger.

Albumin lavt (hypoalbuminemi)

Årsaker: [Inflammasjon](#), syntesedefekt ([leverskade](#)), økt tap: infeksjoner, [nefroser](#), proteintapende tarm (Menetriers sykdom), hudskader, økt katabolisme: [hypertyreose](#)

Utredning: Anamnese: Alkohol, diare. Laboratorium: SR, CRP, perifert blodutstryk, hvite blodlegemer, trombocytter, ASAT, ALAT, GT, ALP, kreatinin, eGFR, TSH, T4, urin stiks og mikro, urin elektroforese.

Alkalisk fosfatase (ALP)

ALP gjenspeiler aktivitet i lever eller benvev (ben-spesifikk ALP).

Økt serumkonsentrasjon: [Akromegali](#), antiepileptika-medikamenter, [diabetes mellitus](#), fraktur-tilhelning, [graviditet](#), [hyperparathyroidisme](#), [lever- og gallesykdom](#), [malign sykdom i benvev](#), [osteomalasi](#), [Pagets sykdom](#), renal osteodystrofi, [vekst](#) (juster normalområdet for alder)

Redusert serumkonsentrasjon: [Hypotyreose](#), magnesiummangel, proteinmangel, vitamin C-mangel, Wilsons sykdom.

Amylase

Økt serumkonsentrasjon sees ved [pankreatitt](#) (inkludert [IgG4 relatert sykdom](#) og [Sjøgrens syndrom](#)), spyttkjertelsykdom, alkoholisme, behandling med opiater.

ANA Positivitet

Blant friske personer har 1-5 % ANA I lave titere, økende insidens med stigende alder.

Årsaker til påvist ANA: Medikamenter, spesielt prokainamid, Inflammatoriske sykdommer ([Glomerulonefritt](#), [Thyreoiditt](#), [Myastenia gravis](#), [Kronisk leversykdom](#), Revmatiske sykdommer som [systemiske bindevevssykdommer](#) (høye titere) og [ANCA-vaskulitt](#) og andre [autoimmune sykdommer](#) (lave titere), [Infeksjonssykdommer](#) som Akutt hepatitt og Infeksiøs mononukleose, [maligne sykdommer som](#) leukemi. Generelt sett har likevel ikke pasienter med cancer oftere ANA enn pasienter uten neoplastisk sykdom.

Utredning med andre lab. prøver ved høy ANA: SR, CRP: hvite, differensialtelling, trombocytter, Hb, leverenzymmer, kreatinin, TSH, anti-thyromikrosom/ thyreoglobulin, anti-mitokondrie -antistoff/IgM, anti-HBsAg, HAV, anti-HBC total, RF, anti-CCP, kryoglobuliner, urin stiks og mikro.

Subklasser av ANA: -Anti-double stranded (nativt) DNA: [SLE](#), [Glomerulonefritt](#), mononukleose, [Sarkoidose](#) (sjelden). Friske (0.3 %). -ENA antistoffer:

- Anti-centromer: / CENP: CREST ([systemisk sklerose](#), begrenset form)
- Anti-Sm: [SLE](#)
- Anti-RNP: [MCTD](#) (obligat i klassifikasjonskriterier), [SLE](#)
- Anti-Ro (SSA): [Sjøgrens syndrom](#), [SLE](#), [Subakutt kutan LE](#) (SCLE)
- Anti-La (SSB): [Sjøgrens](#), [SLE](#), SCLE

- Anti-Scl 70 (topoisomerase I): [Systemisk sklerose](#), diffus form, PBC
- Anti-Jo: [anti-syntetase syndrom](#)

Andre: Vennligst se [utredning ved bindevevssykdommer](#)

[ANCA \(anti-neutrofile cytoplasmatisk antistoff\)](#)

Definisjon: Antistoffer rettet mot innholdet i nøytrofile granulocytters granula. **Typer:** Cytoplasmatisk ANCA (cANCA) rettet mot proteinase 3 (PR3-ANCA) / myeloblastin i azurofile granula. MPO-ANCA rettet mot myeloperoksydase. **Perinukleært ANCA (pANCA)** rettet mot andre enzymer som myeloperoksidase (MPO-ANCA), lactoferrin, elastase eller Catepsin G.

Sykdomsspesifisitet:

- PR3-ANCA (cANCA): Høy spesifisitet for diagnosen [Granulomatøs polyangiitt \(GPA\) / Wegeners granulomatose](#). Svak korrelasjon til sykdomsaktivitet.
- pANCA: Mer uspesifikk med tanke på eksakt diagnose – klinikken helt avgjørende. Hvis man anvender indirekte immunfluorescens, kan non-granulært ANCA påvises ved bl.a. [Sweets syndrom](#), [Kawasaki vaskulitt](#), cystisk fibrose, [relapsing polykondritt](#), tbc. Slike antistoffer er ikke rettet mot proteinase 3, og ELISA teknikken anbefales derfor. pANCA påvises ved [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#), Rapidly progressive glomerulonephritis, [SLE](#), [RA](#), [HIV](#), [ulcerøs kolitt](#), [Mb. Crohn](#), primær skleroserende kolangitt.
- MPO-ANCA påvises hos de aller fleste med aktiv [mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#) og omkring halvparten med [eosinofil granulomatøs polyangiitt \(EGPA\)](#).

Utredning ved ANCA: GPA / Wegener: Rtg thoraks, CT bihuler, urin tiks og mikro, biopsi nyre, neseslimhinne el. lunge. Definitiv diagnose krever ofte flere representative biopsier. Ved (anti-MPO); Som GPA, men oftere glomerulonefritt (urin, nyrebiopsi). Ved [Eosinofil granulomatøs polyangiitt \(Churg Strauss vaskulitt\)](#) påvises anti-MPO oftere enn anti-PR3. Utred med urin, biopsi nyrer, nevrografi dersom nevropati-tegn. ANCA er generelt ikke assosiert med cancer.

[Anemi](#)

Utredningen kan være vanskelig og ofte trengs bistand fra hematolog. Fra revmatologisk hold er det viktig undersøke på inflammasjonsanemi, medikamentindusert anemi og gastrointestinal blødning. Det kan rekvireres: Hb, Retikulytter, Vitamin B12, folinsyre, MCV, ferritin, transferrin metning, bestemmelse av transferrin reseptor og hemofec. **En enkel utredning av lav Hb kan omfatte:** Hemofec (okkult/spor av blod i avføring), Urin stiks (hematuri), MCV (for klassifikasjon): **Mikrocytær:** blødningsanemi, hemoglobinopatier (talassemi med flere), anemi ved kronisk sykdom; **Makrocytær:** B12, folsyre, benmargssykdom, legemiddelutløst; **Normocytær:** hemolytisk anemi, anemi ved kronisk sykdom, benmargssykdom. **Inflammasjonsanemi** gir lett redusert MCHC, normal MCV, redusert jern (Fe) og økt TIBC, normal transferrinreseptor. **Jernmangelanemi** gir betydelig redusert MCHC, redusert MCV,

reduisert jern og økt TIBC, samt økt oppløselig transferrinreseptor. LD og haptoglobin (LD høy, haptoglobin lav ved [hemolyse](#)). Leukocytter (benmargsaffeksjon som [leukemi](#), [myelomatose](#), [lymfom](#)) og [inflammasjon](#). Trombocytter ([trombocytose](#) ved inflammasjon, lave verdier ved benmargsaffeksjon og ITP / [TTP](#))

CCP antistoffer

Påvises hos de fleste med revmatoid artritt. Se kapittel om [Revmatoid artritt \(RA\)](#)

Celletellinger

[Leukopeni](#) og [trombocytopeni](#) kan sees ved de fleste [systemiske bindevevssykdommene](#) bortsett fra [adult Stills sykdom](#) og [polyarteritis nodosa \(PAN\)](#) som kjennetegnes av [leukocytose](#).

CK (Kreatin kinase)

Kreatin kinase (CK) katalyserer reaksjonen mellom kreatin og fosfokreatin hvor energi som er nødvendig for muskelmetabolismen enten lagres eller frigjøres ved adenosintrifosfat (ATP). Stigning av serum CK sees ved en lang rekke tilstander, bl.a. [toksiske myopati](#), [metabolske myopati](#), [muskeldystrofier](#), [medikamentindusert myopati](#) og [inflammatoriske myopati](#). Etter betydelig fysisk aktivitet/ trening, skade ([rhabdomyolyse](#)) eller muskulær injeksjon øker serumkonsentrasjonen de første 12-48 timene. Etter at utløsende agens er fjernet, reduseres CK med en halveringstid på 24-36 timer.

Årsaker til forhøyet CK-nivå i blodet: Arterieokklusjon, bl.a. [lungeinfarkt/emboli](#). Bamforth syndrom (sjelden). El Bassos syndrom (sjelden). Endokrin myopati ([hypertyreose](#)). Forbrenninger. Froster-Iskenius-Watson syndrom (sjelden). Fysisk aktivitet / trening. Hypotermi. [Infeksjoner](#) (influenzae, leptospirose). Jacobs syndrom (sjelden). [Kramper](#). Makro-CK. [Medikamentelt utløst myopati](#). [Metabolsk myopati](#). [Myksom atrialt](#). [Muskeldystrofi](#). [Myositt](#), [inflammatorisk myopati](#). [Toksisk myopati](#). Traumer

D-Dimer

Fibrinolytiske degraderingsprodukter. Økte verdier ved: [venetrombose](#), [DIC](#), [myokardinfarkt](#), [karsinomer](#)

Elektrolytter

Kalium. Hypokalemi: Lett hypokalemi: 3,0-3,5 mmol/L (uspesifikke eller ingen symptomer), moderat 2,5-2,9 (slitenhet) , alvorlig <2,5 mmol/L (risiko for [hjerterytm](#)i og pareser). Hyperkalemi: Lett hyperkalemi: 5,1-5,9 mmol/L, moderat: 6,0-6,9, alvorlig >7,0 mmol/L (nevromuskulære symptomer, arefleksi, pareser)

Magnesium. Hypomagnesemi: lett: 0,66-0,70 mmol/L, moderat 0,5-0,65, alvorlig <0,5 mmol/L (nevromuskulære symptomer, kramper, ataksi, nystagmus, kvalme)

Fosfat. Hypofosfatemi; alvorlig <0,30 mmol/L (muskelsvakhet, skjelettsmerter, [rbdomyolyse](#), irritabilitet)

Kalsium. Hypokalsemi: lett: 1,0-1,13 mmol/L, moderat: 0,8-0,99mmol/L, alvorlig: <0,80mmol/L ([parestesier](#),

[kramper](#), bronkospasme, dysfagi). Hyperkalsemi: lett; 1,2-1,50 mm/L, moderat: 1,51-1,70, alvorlig: 1,71-2,0, hyperkalsemisk krise: >2,0 mm/L. Symptomer: muskelsvakhet, smerter i ledd og muskler, [utmattelse](#), [depresjon](#), obstipasjon, polydipsi, nyrestein.

Ferritin

Ferritin fins primært i lever, men også i makrofager og erythrocytter. Ferritin stiger ved [leversykdom](#), men også ved revmatisk [inflammasjon](#). Høyre verdier ses ved [systemisk juvenil artritt \(sJIA\)](#), [adult Stills sykdom](#) og svært høye verdier (kan bli over 100.000, normalt 30-400) ved [makrofag aktiveringssyndrom \(MAS/HLH\)](#).

Gammaglobulin

Hyper-gammaglobulinemi

-Polyklonal: **Kroniske sykdommer:** inflammatoriske sykdommer (Sjøgrens, SLE med flere). **Akutte sykdommer:** mononukleose og malaria.

-Høy IgM: Virusinfeksjon initialt (parotitt/rubella), hyper-IgM syndrom, Primær biliær cirrhose. Svært høy IgM: Trypanosomiasis, malaria, [hepatitt](#)

-Høy IgG og IgA: [Levercirrhose](#)

-Høy IgA: Alkoholmisbruk uten cirrhose, [Bekhterevs sykdom](#)

Utredning: Polyklonal Hypergammaglobulinemi SKAL ikke utredes med mindre klinikken tilsier noe annet.

-**Monoklonal** (elektroforese av serum og urin): IgG: [MUGS](#) (*monoklonal* gammopati av ukjent signifikans). [Myelomatose](#). IgM: Waldenström makroglobulinemi. IgA: [Myelomatose](#)

Hypogammaglobulinemi-årsaker: Immunsvikt (sekundær eller primær): Cytomegalovirus, Epstein Barr, HIV. Hyper-adrenokortisonisme, medikamenter (steroider, antimalaria, captopril, carbamazepin, kloramfenikol, MTX, sulfasalazin, cyklofosamid, fenytoin, penicillamin, rituksimab og azathioprin). Brannskade, [lymfom](#), myelomatose, kronisk lymfatisk [leukemi](#), nefrose, proteintapende tarm, [diabetes](#), [graviditet](#), idiopatisk.

Hematuri

Årsaker: Betydelig hematuri: nyretumorer, cystenyrrer, blæretumor, tbc i blære, prostatalidelser, anti-koagulasjonsbehandling. Middels hematuri: nefritt, hydronefrose, hemoragisk cystitt, blære-sten, bilharziose. Mikroskopisk hematuri: [glomerulonefritt](#), sten i nyrebekken og uretere, nyreinfarkt, nyrevenetrombose, systemsykdommer, prostatitt, nyreemboli, malign [hypertensjon](#), traume, medikamenter

Utredning av hematuri: -Anamnese: Medikamenter, systemsykdom, prostatisme, nyresten. -Laborato-

rieprøver: Urin stiks og mikro, kreatinin, eGFR. -Bilddiagnostikk: Ultralyd nyrer, renal angiografi (CT). -Cystoskopi. -Nyrebiopsi: histologi, immunhistokjemi og elektronmikroskopi

Glomerulær sykdom: IgA nefropati (inkludert [Henoch-Schönleins purpura](#)), [SLE](#), [GPA / Wegeners granulomatose](#), [Mikroskopisk polyangiitt \(MPA\)](#). Renalt vaskulært syndrom: [Polyarteritis nodosa \(PAN\)](#), [trombose](#), hypertensjon Interstitiell el. medullar sykdom: polycystisk sykdom, diabetes og analgetika-indusert. **Tumorer:** nyre-karsinom, Wilms tumor, blære- og prostatacancer. **Infeksjoner:** pyelonefritt, cystitt, prostatitt, uretritt, tbc og bakteriell endokarditt. **Sten og krystaller:** [uratkrystaller](#), kalsium oksalat, hyperkalsiuri. **Andre:** skader, endometriose, cyklofosamid, fremmedlegeme

Hyper- og hypokalsemi

Hyperkalsemi: De viktigste årsakene til hyperkalsemi er maligne lidelser og [hyperparathyroidisme](#). Stort inntak av Vitamin D og også kalsiumkarbonat (Titalac) kan gi kalsiumoverskudd. Symptomene på hyperkalsemi er kvalme, obstipasjon, myalgi, artralgi, konsentrasjonsvansker, forvirring, asteni, nedsatt bevissthet og en sjelden gang koma. Ved hyperkalsemi bør kalsiumkonsentrasjonen i urin måles for ikke å overse Familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi. Parathormon (PTH) er nesten alltid lav ved hyperkalsemi forårsaket av malign lidelse. Serumkonsentrasjoner av kalsium over 3,5 er alvorlige. Start behandling med fysiologisk saltvann intravenøst til indremedisiner overtar. **-Endokrin sykdom:** Hyperparathyroidisme, hypertyreose og binyrebarksvikt. **-Malign lidelse:** Hypernefrom, ca. bronkiale, myelomatose og skjelettmetastaser. **-Medikamenter:** Tiazider og Vitamin D overdosering. **-Diverse:** [Sarkoidose](#), [Pagets sykdom](#), svær immobilitet, melk-alkali-syndromet (ulcuspasienter), [kronisk leversykdom](#), infantil idiopatisk

Hypokalsemi: Årsaker: [Hypoparathyroidisme](#). Steatoré / malabsorpsjon. [Uremi/nyresvikt](#). Akutt pankreatitt.

Utredning av Kalsium-avvik: Ca, P, PTH, albumin, TSH, f-T4, Kreatinin, eGFR, ASAT/ALAT/ GT/ ALP, elektroforese av serum og urin, amylase, rtg thoraks, evt. cancer-screening. Korreksjon av kalsiumnivå for albuminavvik: Ved albuminverdier over eller under 40 g/l: 0,1mmol/l Ca per 6 g albumin/l.

Komplement-faktorer lave (hypokomplementemi)

Redusert C3 og C4: [SLE](#), [kryoglobulinemi](#), sepsis, akutt pankreatitt, malaria, [autoimmun thyreoiditt](#), AIDS

Redusert C3: membran-proliferativ [glomerulonefritt](#), arvelig C3-mangel, hemolytisk uremisk syndrom (HUS), [trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#)

Redusert C4: [myelomatose](#), arvelig C4-mangel, arvelig IgA-mangel

Leverenzymer

Alanin AminoTransferase (ALAT)(SGPT): Lett økning: gravide, P-pille, fysisk aktivitet, stor muskel- og fettmasse. Økning: [leverskade](#) (Obs! lipidemi og hemolyse)

ASpartat AminoTransferase (ASAT)(SGOT): Økning: leverskade, [hjerteinfarkt](#), [muskeldystrofi](#), [myositt](#) og [lungeemboli](#). ASAT/ALAT > 1: Alkoholisk leverskade. ASAT/ALAT < 1: Viral leversykdom. ALAT > ASAT: Leversykdom. ASAT > ALAT: Muskel- eller hjertesykdom

Gammaglutamyl-transpeptidase (GT): Økning: leverskade, pankreatitt

Bilirubin: Ukonjugert, konjugert. Økning av konjugert: Galleveisaffeksjon. Økning av ukonjugert: Leverskade, hemolyse, kongenital sykdom

Utredning: Som for hepatomegali, men i tillegg vurderes [PET/CT](#), og det tas CK bestemmelse.

Primære leversykdommer som hyppig gir revmatiske symptomer: Primær biliær kolangitt (PCB). Kronisk aktiv hepatitt. [Hemokromatose](#). [Viral hepatitt, spes. hepatitt B og C](#). Autoimmun hepatitt.

Revmatologiske sykdommer og medikamenter som hyppig gir forhøyde leverenzymmer eller leverskade: [RA](#): opptil 45 % av pasientene har “transaminitt” (akutfase?); [Feltys syndrom](#): nodulær regenerativ hyperplasi. [Amyloidose](#) ved RA, [sero-negative spondyloartropatier](#) og [juvenile artritt](#). Primært [Sjögrens syndrom](#): primær biliær kolangitt (PBC). Obs! For leveraffeksjon ved [kronisk tarm sykdom \(IBD\)](#). [Adult Stills sykdom](#): sammen med splenomegali. Bruk av [DMARDs](#) (Salazopyrin, metotreksat, leflunomid), [NSAIDs](#), acetylsalicylsyre, bosentan.

Leukocytose

Neutrofil: [Inflammatorisk](#) prosess (RA: PMR, PAN m.m.). [Infeksiøse](#) lidelser (bakterielle). [Kortikosteroider](#): maks. etter 2 uker. [Maligne tilstander](#): leukemi, Hodgkins. [Metabolske](#): diabetes-acidose, uremi. Skader: brannskade, hjerteinfarkt og blødning. Diverse: etter stor fysisk anstrengelse, dermatitis herpetiformis, feber, akutt hemolyse.

Eosinofili: Angiolymfoid hyperplasi med eosinofili: artritt, noduli, lymfadenitt og eosinofili. [Eosinofil fasciitt](#). Eosinofili – Myalgi Syndrom: Neuropati og encefalopati etter inntak av tryptofan. Idiopatisk Hypereosinofilt syndrom: Evt. “RA-liknende” bilde med høy aldolase og LD. Evt. blodig diare og stomatitt. Hovedsakelig menn. Infeksjoner: Parasitter, sopp, scarlatina, pneumokokk pneumoni, brucellose. Hudsykdommer: Psoriasis, exfoliativ dermatitt, pityriasis rosea, erythema nodosum, erythema multiforme. Medikamenter. [Maligne lidelser](#): [Lymfom](#), [leukemi](#), enkelte solide tumorer. NERDS: Noduli, eosinofili, revmatiske plager, dermatitt og hevelse. [Respiratoriske](#): Astma, allergi, systemsykdom med lungeaffeksjon, Løfflers syndrom (eosinofil pneumoni). Diverse: Eosinofil gastroenteritt, dialyse, PAN, [EGPA/Churg Strauss vaskulitt](#), binyresvikt. [Kimuras sykdom](#) (oftest asiater, lymfeknutesvulst i hode og nakkeregion, små kløende blemmer, evt. med nefrotisk syndrom og astma).

Basofili: Oftest myeloproliferative sykdommer som polycytæmia vera, kronisk myelogen leukemi og myelofibrose. Andre: urticaria pigmentosa, levercirrhose, tbc, thyreotoksikose.

Lymfocytose: Lymfogene [leukemier](#), Waldenström makroglobulinemi, mononukleose og cytomegalo-virus infeksjon. Monocytose. Mononukleose, monocytogen leukemi, reticulumsarcom, Hodgkins, Sarkoidose.

Leukocytopeni

Årsaker: [Anafylaksi](#). Bestråling. Hyper-IgM syndrom. Infeksjoner (spesifikke): **Bakterielle:** febris typhoidea og paratyphoidea. Sjelden: brucellose, tularemi. **Virale:** influensa, morbilli, hepatitt, varicella, rubella. **Protozoer:** malaria. Sekvele etter EBV, parvovirus, hepatitter. **Klinisk alvorlige infeksjoner:** Miliær tuberkulose. Sepsis. **Infiltrative sykdommer:** [Myelomatose](#), lymfosarkom, [leukemi](#) (Stor-cellet granulær lymfocyt-leukemi. LGL gir granulocytopeni og ofte splenomegali. Kan sees ved RA), [myelodysplasi](#). Kakeksi og langt-kommet alkoholisme. [Kikuchis sykdom](#). Kjemisk indusert: medikamenter ([DMARDs](#) med flere). Kongenitale sykdommer (Kostmanns syndrom, Shwachman-Diamond syndrom, Chediak-Higashis syndrom). **Sykdommer med ineffektiv produksjon:** Pernisøs [anemi](#), aplastisk anemi, kronisk hypokrom anemi. **Økt perifer destruksjon:** Levercirrhose med splenomegali, SLE, Feltys syndrom, Pseudo-Feltys syndrom, Primært Sjøgrens syndrom, Bantis syndrom (portal hypertensjon m/ splenomegali), Gauchers sykdom (hudpigmentering), Primær splenisk neutropeni,

Utredning av leukopeni: **Anamnese:** medikamenter, utenlandsreiser, alkoholmisbruk, mavetarm, operasjoner, familiære hematologiske sykdommer. **Klinisk undersøkelse:** [Lymfeknutesvulst](#), hepatosplenomegali, temperaturregistrering. **Laboratorieundersøkelse:** Perifert blodutstryk, Hb, røde blodceller, vit B12, folinsyre, trombocytter, Leverenzymmer, serum- og urinelektroforese, benmargaspirasjon, ultralyd, . Schirmer og sialometri. ANA. **Bildedagnostikk:** evt. scan av milt.

PRO-BNP (N-Terminal PRO-Brain Natriuretisk Peptid)

Natriuretiske peptider frigjøres normalt i små mengder fra hjertemuskulaturen. En slik frigjøring øker ved økt veggstrekk i hjertemuskulaturen. Plasmakonsentrasjonen av proBNP kan derfor sees på som et mål for ventrikkelfunksjonen. Nyttig blant annet ved mistanke om [pulmonal hypertensjon](#) eller annen årsak til [hjertesvikt](#).

Procalcitonin

Høye verdier ved [bakteriell infeksjon](#), men dette kan også sees ved svært aktiv [vaskulitt](#).

Proteinuri

Årsaker: **Primær nyrelidelse:** [Glomerulonefritt](#), pyelonefritt, nefrosklerose med hypertensjon, Nyre tbc, [Nefrotisk syndrom](#), Nyrevenetrombose, Nyrecyster. **Systemisykdommer med nyreaffeksjon:** SLE, MCTD, Polyarteritis nodosa (PAN), Goodpastures syndrom, GPA / Wegener granulomatose, Mikroskopisk polyangiitt (MPA), IgA vaskulitt / Henoch-Schönleins purpura (mest erytrocyturi), RA med amyloidose, Systemisk sklerose: skleroderma nyrekrise, Kryoglobulinemi, EGPA / Churg Strauss vaskulitt. **Diverse tilstander:** diabetes, ortostatisk proteinuri, proteinuri etter fysisk belastning, høyresidig hjertesvikt, myelomatose, nefropatia epidemica (hanta-virus).

Utredning av proteinuri. Laboratorium: Urin stiks og mikro, kvantitering av proteinuri, protein/kreatinin ratio, elektroforese av serum og urin, eGFR, K, Na, Cl, Ca, Kreatinin, kolesterol og triglyserider. Fastende blodsukker, albumin og perifert blodutstryk. Avhengig av klinikk: Antistoffer mot glomerulus basalmembran (aGBM), Nefropatia epidemica antigen, HbsAg, CK, kryoglobuliner, C3 og C4, ANA, ANCA, anti-centromer/CENP og Scl 70. Evt. screening for systemsykdom, amyloidose-utredning, røntgen thoraks, EKG. NB! Blodtrykket måles to ganger liggende og stående. Bence-Jones proteinuri sees ved: [myelomatose](#), Waldenström sykdom, AL [amyloidose](#), Light-chain deposition disease, [lymfom](#) og Fanconis syndrom.

Revmatoide faktorer (RF) i serum

Definisjon: Immunglobuliner (antistoffer) rettet mot IgG.

Årsaker: Infeksjoner: kronisk pyelonefritt, osteomyelitt, bakteriell endokarditt og hepatitt. Virus: EBV, cytomegalo, kronisk lungetuberkulose. – Inflammatoriske: RA, SLE, Sjøgrens, Dermatomyositt (sjelden), PAN (0-5 %), Kryoglobulinemi, thyreoiditt. Sarkoidose, Ulcerøs kolitt (UC). Indremedisinske: trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), paraproteinemier, malignitet. Idiopatisk: eldre, lavt titer, 1-5 % av friske individer.

Utredning: Anamnese: Systemsykdommer, tromboser, malignitet, infeksjoner. Laboratorium: SR, CRP, ASAT, ALAT, ALP, GT, Hvite, diff.telling, trombocytter, elektroforese av serum, TSH, anti-HBsAg, anti-EBV, cytomegalo (CMV), thyreoiditt antistoffer, hemofec x 2. Bilddiagnostikk: røntgen thoraks,

Senkningsreaksjon (SR) økt (hypersedimentasjon)

Hovedfaktorer som påvirker SR: Fibrinogen, (immunglobuliner, lipider og erytrocytter)

Årsaker: Infeksjonssykdommer: Endokarditt, tbc, hepatitt, borreliose. Organer: Luftveier, urinveier, cor, pulm, gynekologisk. Inflammatoriske tilstander: Alle revmatologiske; Sarkoidose, Crohn og ulcerøs kolitt. Malignitet: Hypernefrom, Ca. pulm, Myelomatose, leukemi, Lymfom.

Utredning: Anamnese: "Drug addict", utenlandsopphold, lokaliserte symptomer. Undersøkelse: Mamma, prostata, lymfeknutesvulst. Laboratorium: CRP, perifert blodutstryk, hvite, sternalmarg, ASAT, ALAT, gamma GT, ALP, TSH, kreatinin, urin stiks og mikro, blodkultur, IGRA-test, ekspektorat til tbc, hemofec, serum kalsium, elektroforese av serum og urin, Borrelia antistoffer, ANA, thyreoiditt antistoffer, anti-mitokondrie antistoff og IgM. Bilddiagnostikk: Rtg thoraks, EKKO, Ultralyd abdomen, PET/CT. EKG.

Trombocytose

Årsaker: Infeksjoner (22 %): akutt infeksjon, osteomyelitt. Rebound fenomen (19 %): etter blødning, splenektomi. Vevsskade (18 %). Kronisk inflammasjon (13 %): Sarkoidose, tbc, Crohn, ulcerøs kolitt, revmatisk inflammatorisk sykdom. Malignitet (6 %): Myeloproliferative. Diverse: Jernmangel, Hemolytisk anemi, Polycytomia vera, etter fysisk belastning. Medikamenter (vincristin). Sigarettøking, Prematuritet, Osteoporose. Idiopatisk (Essensiell trombocytose).

Trombocytopeni

Årsaker: Nedsatt benmargsfunksjon/dannelse. Medikamenter. Benmargsinfiltrasjon: leukemi, lymfom, myelodysplasi. Idiopatisk aplastisk anemi o.l. (Fanconi m.m.). Virale infeksjoner. Vitamin B12 mangel, folinsyre, paroksymal nocturnal hemoglobinuri. Akselerert perifert forbruk eller destruksjon: Medikamenter. Autoantistoffer (SLE, Sjøgrens, hypertyreose, Sirkulerende immunkomplekser (CIC), Hemolytiske anemier. Infeksjoner, bl.a. DIC. Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP): hemolyse, feber, CNS affeksjon, mangel på ADAMTs-13. Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP): anti-trombocytt antistoffer forårsaker nedsatt overlevelse for platene. Blødninger Transfusjoner, Kasabach-Merritt syndrom (hemangio-endoteliomer) Abnorm distribusjon eller pooling: Milt-sykdommer (neoplastiske, stuvning, infeksjon). Hypotermi

Utredning: Anamnese: Medikamenter, utslett, systemsykdom, allmenntilstand, residiverende feber, utenlandsopphold, mage-tarm operasjon, nattlig hematuri og transfusjoner. Klinisk undersøkelse: Utslett, spes. purpura, hudblødninger, hemangiomer, struma, splenomegali og lymfeknute-svulst. Laboratorieundersøkelse: Leukocytter, perifert blodutstryk, benmargspirasjon, hb, røde blodceller, Vit B12, folsyre, parietalcelle ab, ANA, komplement C3 og C4, TCC, C3d, haptoglobin (hemolyse)

Troponin

Troponin-komplekser lokaliseres til myofibrillene i tverrstripet muskulatur. Består av tre ulike former: Troponin C (Ca-bindende), Troponin T (Tropomyosin-bindende) og Troponin I (Inhiberende). De kardiale formene cTnl og cTnT stiger i løpet av timer etter myokardinfarkt. Troponin T stiger også ved myositt, rabdomyolyse, systemisk sklerose, sarkoidose, nyresvikt, sepsis, lungeemboli og pulmonal hypertensjon.

Urinsyre økt (hyperurikemi)

Årsaker: 1). Overproduksjon av urinsyre: Myelo- og lymfoproliferative sykdommer, hemolytisk anemi, cytostatika, polycytemi, psoriasis. 2). Nedsatt nyreekskresjon av urinsyre: Kroniske nyrelidelser (glomerulus-funksjon redusert), etanol, melkesyre-acidose, eklampsi, lavt kaloriinntak, ketoacidose, medikamenter: diuretika, Salisylater < 2g/24t. 3). Ukjent patogenese: Hyper- og Hypoparathyroidisme. Downs syndrom. Cystinuri. Primær hyperoksaluri. Paget sykdom. 4). Svangerskap (7.-28. uke)

Utredning: Først avgjøres om pasienten er overprodusent eller under-ekskretor: Døgnurin samles, blandes med 25 ml 10 % HCl. Mer enn 800 mg indikerer overproduksjon. Anamnese: Medikamenter, kost, bensykdom, alkohol og diabetes. Undersøkelse: Psoriasis, lymfeknutesvulst, lever/milt. Screening for cancer vurderes. Laboratorium: leukocytter, perifert blodutstryk, sternalmarg, Hgb, trombocytter, kreatinin, kreatinin, eGFR, urin mikro, Ca, P, PTH, kalium, haptoglobin, fastende blodsukker. Bildedagnostikk: røntgen thoraks.

Vennligst se også:

- [Tolkning av laboratorieprøver ved artritt-sykdommer](#)
- [Utredning systemiske bindevevssykdommer](#)

- [Immunologiske prøver ved vaskulitt](#)

Laboratorieprøver i oppfølging av revmatisk sykdom

[Læringsmål REV 025.](#)

De inflammatoriske revmatiske sykdommene variere betydelig i alvorlighetsgrad mellom diagnoser og det er åpenbare individuelle forskjeller mellom personer med samme diagnose. [Persontilpasset behandling](#) skal ta høyde for at medikamenter og forventet risiko for bivirkninger er ulik.

Før behandlingen begynner

Pasientene informeres muntlig og skriftlig for eksempel med [NRFs pasientinformasjonsark om legemiddelet](#). Før oppstart av immundempende behandling med konvensjonelle sykdomsdempende medikamenter ([DMARDs](#)), [JAK-hemmere](#) og [biologiske legemidler](#) gjøres en rekke laboratorieprøver i tillegg til [anamnese, kliniske undersøkelser og supplerende utredning](#). Det er ulike behov for prøver. Nedenfor er et utvalg som kan vurderes: Celletellinger (hemoglobin, leukocytter med differensial-telling, trombocytter). Lever-enzymmer (ALAT, ASAT, ALP, LD, g-GT), Nyrefunksjon (kreatinin, eGFR), albumin. Elektrolytter (Na, K, Ca). Glukose. IgG, proteinelektroforese. IgG4, lipider (kolesterol total, LDL- og HDL-kolesterol). CRP, SR. [Tuberkulose](#): (IGRA test, urin-undersøkelse). [Immunsvikt](#): Immunglobulin G (IgG) (primær eller sekundær f eks. etter rituksimab). [HIV](#) test, CD4 celler (T-celle lymfocytt subpopulasjon), Mindre enn 200 μ /L CD4+ celler /L øker infeksjons risiko betydelig (Referanseområde 500-1400). Azathioprin (Imurel): Sjekk [TPMT genotype](#). Urin stiks

Kontroll-prøver i behandlingsforløpet

Blodprøver tas i forløpet ved bruk av Immunsuppressive legemidler ([DMARDs](#): metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, azathioprin, mykofenolat, takrolimus). De publiserte anbefalingene varierer noe ([Rigby WFC, 2017](#)), her er et aktuelt utvalg prøver og forslag til prøvetakningsintervaller:

- Blodsenkingsreaksjon (SR), hemoglobin (Hb), hvite blodlegemer (leukocytter) med differensial-telling, trombocytter, Leverenzymmer (ALAT, ASAT) og nyrefunksjon (kreatinin).
 - For oppfølging av sykdomsaktivitet er CRP aktuell
 - Urin stiks hvis nyreaffeksjon
- Målinger hver 1-2 uker i de første 3 måneder etter behandlings-start, deretter minst hver 4. uke i ett år, avhengig av sykdommens forløp og toleranse av behandlingen. Deretter er prøver hver 2-3 måned tilstrekkelig dersom uproblematisk forløp.
- Leverenzymmer (ALAT, ASAT) over 2 ganger øvre referanseområdet tilsier å stanse medikamentet

inntil normalisering. Ved metotreksat vil ca. 4% seponere på grunn av leverpåvirkning, ved leflunomid er tilsvarende ca. 3%, sjeldnere ved andre [DMARDS](#) og uvanlig ved biologiske legemidler.

- Etter påbegynt kortikosteroid-behandling kontrolleres glukose.
- Azathioprin-dosen kan vurderes ved måling av 6-TGN i forløpet
- Mykofenolat-dosen kan beregnes etter målinger før dose og etter 30 og 120 minutter ved AUC (<https://anx.no/>)

[Biologiske medikamenter](#) uten samtidig metotreksat eller tilsvarende sykdomsdempende legemidler (monoterapi) kan kontrolleres sjeldnere, men de brukes ofte i kombinasjon med ovenfor nevnte medikamenter som kontrolleres regelmessig.

- Ved tocilizumab kontrolleres ofte lipider etter 1-3 måneder.
- Ved rituksimab kontrolleres gjerne [immunglobulin G \(IgG\)](#) før hver infusjon og ved påfallende infeksjonstendens.
 - Måling av antall CD19-celler (B-celler) har sjelden betydning og gjøres ikke rutinemessig.
 - Vær uansett oppmerksom på økt fare for infeksjoner.
- Biologiske legemidler kan hemmes av antistoffer.
 - Måling av serumkonsentrasjon kan være aktuelt (<https://anx.no/>)

Det vanligste er at pasienten selv kontakter fastlegekontoret for å få tatt rutine-prøvene, og at fastlegen kontrollerer at disse resultatene er tilfredsstillende. Hvis problemer oppstår, blir revmatolog kontaktet.

Vennligst se også:

- [Tolkning av laboratorieprøver ved artritt-sykdommer](#)
- [Tolkning og klinisk nytte av laboratorieprøver](#)
- [Oppfølging under behandling](#)
- [Utredning systemiske bindevevssykdommer](#)
- [Immunologiske prøver ved vaskulitt](#)

Litteratur

[Rigby WFC, 2017 \(Revmatoid artritt\)](#)

[Saag KG, 2008 \(ACR anbefalinger ved RA\)](#)

[Ledingham J, 2017 \(Britiske anbefalinger\)](#)

[Avd for Klinisk Farmakologi, Oslo Universitetssykehus \(anx.no\)](#)

255.

KUNSTIG INTELLIGENS (ARTIFICIAL INTELLIGENCE = AI, MASKINLÆRING OG "BIG DATA" I REVMATOLOGI (REV 092)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 092](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om metodologiske og praktiske utfordringer ved gjennomføring av basalmedisinske og kliniske forskningsprosjekter og under veiledning bidra til forskningsaktivitet/kvalitetssikre informasjonsinnsamling.

- [Forskningsmetoder, epidemiologi og kritisk lesning av publikasjoner er beskrevet i et eget kapittel.](#)

Definisjon

Kunstig intelligens (KI) er en databasert metode som etterligner menneskelig resonnering og tankegang. Ved å justere sin egen aktivitet fremstår den som tilsynelatende intelligent. Den bruker mønstergjenkjenning i store datamengder for å formulere nye hypoteser og løsninger. KI har et enormt potensial til å revolusjonere medisinsk utredning og behandling, inkludert innen revmatologi.



KI i revmatologi: Muligheter

KI kan bidra til å løfte revmatologien på flere områder ([Hügler M, 2020](#)):

1. **Tidlig diagnose:** KI-algoritmer kan analysere store mengder data, som medisinske bilder, laboratorieresultater og pasientjournaler, for å identifisere mønstre som tyder på revmatiske sykdommer tidlig i forløpet. Dette muliggjør tidligere diagnose og behandling, noe som kan redusere sykdomsaktivitet og forbedre langtidsutfallet.

Illustrasjonen er laget ved bruk av kunstig intelligens i programmet [DALL-E2/Palm Ø](#)

2. **Personlig tilpasset behandling:** KI kan bidra til å utvikle individuelle behandlingsplaner basert på pasientens genetiske profil, sykdomshistorie og livsstil ([persontilpasset medisin](#)). KI-modeller kan også forutsi sykdomsutvikling, noe som hjelper leger å ta informerte beslutninger, øke behandlingseffektiviteten og redusere bivirkninger ([Pettersen KH, 2019](#)). Et eksempel er å predikere behandlingsrespons av TNF- α hemmere ved revmatoid artritt ut i fra målt cytokinprofil ([Shephard JLV, 2024](#)).
3. **Effektivisering:** KI-verktøy kan automatisere rutineoppgaver, som bildetolkning og laboratorieanalyse, slik at helsepersonell får mer tid til pasientbehandling og forskning.
4. **Forskning:** KI kan analysere store mengder forskningsdata for å identifisere nye behandlingsmål og utvikle nye medisiner for revmatiske sykdommer.
5. **Forbedret pasientoppfølging:** KI kan brukes til å utvikle digitale verktøy som hjelper pasienter med å følge opp sin egen sykdom og holde kontakt med legen, noe som kan forbedre pasienttilfredshet og behandlingsresultater.



Bildet illustrerer [systemisk lupus \(SLE\)](#) med typisk "sommerfugleksantem" hos en middelaldrende kvinne. Personen eksisterer ikke i virkeligheten. Illustrasjonen er generert ved bruk av kunstig intelligens i programmet [DALL-E2/Palm Ø](#).

Begrensninger og etiske betraktninger

Etter hvert som KI-teknologien fortsetter å utvikle seg, er det sannsynlig at vi vil se enda flere innovative og effektive bruksområder for KI i medisin ([Brøgger HMB, 2023](#)). Selv om KI har stort potensial, er det viktig å være klar over begrensningene:

- **Dataavhengighet:** KI er avhengig av gode data. Feil eller mangelfull informasjon kan føre til unøyaktige resultater.
- **Algoritmefeil:** Feil i analyseprogrammene kan påvirke resultatene.
- **Begrenset forståelse:** KI kan ikke analysere faktorer som ikke er inkludert i datagrunnlaget, og mangler evnen til å ta hensyn til etiske normer, verdier og klinisk skjønn.

KI vil ikke erstatte revmatologens ekspertise, men kan være et verdifullt hjelpemiddel for diagnostikk, [persontilpasset behandling](#) og prognostisering.

Terminologi (Krusche M, Rheumatologie kompendium, 2022)

<u>Begrep</u>	<u>Forklaring</u>
Kunstig intelligens (artificial intelligence, AI)	Databasert metode metode som etterligner menneskelig resonnering og tankegang.
Maskinlæring	En undergruppe av KI der dataprogrammer lærer av erfaring over tid.
Algoritmer	Matematisk beskrivelse av fremgangsmåte for å utvikle databaserte modeller (Gossec L, 2020).
Dybdel�ring (deep learning)	Del av maskinlæring som bruker komplekse nevrale nettverk for å behandle informasjon.
Nevronalt nettverk	Algoritmer som etterligner den menneskelige hjernen ved hjelp av nettverklignende strukturer.
Big data	Enorme mengder data fra ulike kilder, som kan analyseres for å finne mønstre og sammenhenger (Vallevik BV, 2022 ; von Leeuwen JR, 2024).

Anvendelser av KI i revmatologi

- **Regelbasert læring:** Kan brukes til å identifisere pasienter med mistanke om [revmatoid artritt \(RA\)](#) basert på spesifikke ord og kriterier i journaler. Symptom-sjekk-programmer bruker også regelbasert læring, ofte supplert med maskinlæring. Et eksempel på symptom-sjekk-program er [Isabel the symptom checker](#).
- **Maskinlæring:** Kan brukes til å gjenkjenne unormale funn på bilder, for eksempel usurer ved RA eller sakroiliitt ved [spondyloartritt \(Lin C, 2013\)](#). Tilsvarende er brukt for å identifisere [SLE](#) med erosiv artritt ([Ceccarelli F, 2018](#)) og i automatisk evaluering ved [neglefold kapillarskopi \(Berks M, 2016\)](#). Maskinlæring har også vist seg nyttig i tolkning av MR bilder ved [gonartrose \(Cui T, 2023\)](#). Kan også brukes til å estimere prognose og behandlingsrespons, samt identifisere genetiske markører for sykdomssubtyper. Ved å basere seg på utilstrekkelig metotreksat-respons, demografiske, kliniske og genetiske data kunne forventet respons på behandling med TNF-hemmere forutsies med 78% sikkerhet ([Guan Y, 2019](#)). Blant 7000 pasienter med psoriasis var målet å gjenkjenne markører for [psoriasisartritt \(PsA\)](#) ved maskinlæring. Blant 200 genetiske markører ble ni nye markører psoriasis-subgrupper identifisert, og PsA ble gjenkjent med mer enn 90% sensitivitet og 100% spesifisitet ([Patrick MT, 2018](#)). Tilsvarende for juvenil artritt kunne en basert på enorme data i tre store kohorter vise genetisk risikoscore og forutse hvilke subtyper av JIA de enkelte ville tilhøre ([Canovas R, 2020](#)).

Etiske prinsipper

Bruk av KI og store datamengder reiser viktige etiske spørsmål:

- **Personvern:** Hvordan beskytte pasienters personlige data?
- **Ansvar:** Hvem er ansvarlig for analyser, tolkning og eventuelle feil?
- **Datatilgang og lagring:** Hvordan sikre etisk og sikker innsamling og lagring av data?
- **Tolkning av resultater:** Hvordan skal komplekse analyser og datamodeller tolkes og brukes i klinisk praksis?

EULAR og andre organisasjoner har utviklet anbefalinger for etisk bruk av KI i revmatologi ([Gossec L, 2020](#)) og temaet er nærmere belyst også i Lancet Dig health ([Cruz Rivera S, 2020](#)).

Konklusjon

KI har potensial til å forbedre diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med revmatiske sykdommer betydelig. Det er imidlertid viktig å bruke KI på en ansvarlig måte, med fokus på personvern, etikk og å sikre at teknologien brukes til å støtte, ikke erstatte, revmatologens kliniske skjønn.

Retningslinjer

EULAR: [Gossec L, 2020](#)

Litteratur

- [Helsedirektoratet: Kunstig intelligens i helsesektoren](#)
- [Shephard JLV, 2024](#) (cytokinprofil ved RA)
- [Vallevik BV, 2022](#)
- [Hügler M, 2020](#) (KI i revmatologi)
- [Kingsmore KM, 2021](#)
- [Bressem KK, 2021](#) (sakroiliitt)
- [Norgeot B, 2021 \(RA\)](#)
- [Solberg AC, 2020](#)
- [Hügler M, 2020](#)
- [Stoel B, 2020](#)
- [de Lara AM, 2020](#)
- [Jiang F, 2017](#)
- [Jordan M, 2015](#)

256.

LUNGEFUNKSJONSUNDERSØKELSER / LUNGEFUNKSJONSTESTER, LFT (REV 126)

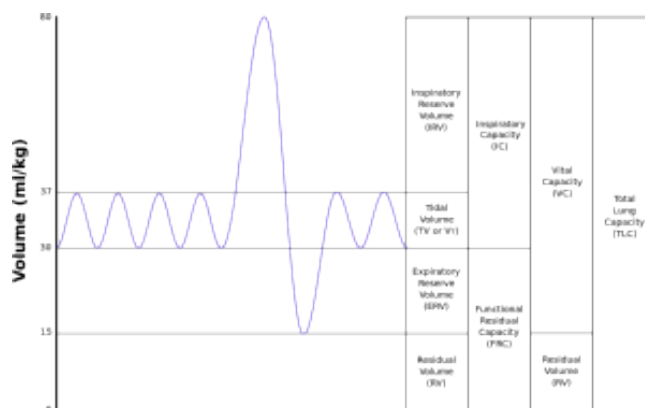
Øyvind Palm and Jan Tore Gran

Læringsmål: REV 126. Revmatologen skal ha god kunnskap om indikasjon, nytte og begrensninger av PEF-måling og spirometri. Selvstendig kunne tolke flow-volumkurve og spirometri.

Lungefunksjonstester er viktige verktøy for å vurdere og overvåke lungepåvirkning ved revmatiske sykdommer. De gir informasjon om både lungevolum, luftstrøm og gassutveksling, og kan bidra til å identifisere pasienter med økt risiko for komplikasjoner og behov for tettere oppfølging eller behandling.

Definisjon

Lungefunksjonstester (LFT) er essensielle undersøkelser for pasienter med [lungesykdom](#) eller dyspne av ukjent årsak ([Ruppel G, 2012](#)). De er spesielt viktige hos pasienter med kjent eller mistenkt [lungemanifestasjon fra revmatiske sykdommer](#). Spirometri er en undergruppe av LFT som måler mengde (volum) luft som pustes ut og strømningshastigheten (flow) på denne luften. Spirometri er spesielt nyttig for å vurdere obstruktive lungesykdommer som astma og KOLS ([Jeremy D, 2014](#)). For å vurdere lungefunksjonen ved revmatiske sykdommer, trengs også informasjon om lungenes evne til å ta opp oksygen. Dette måles indirekte ved DLCO (diffusjonskapasitet for karbonmonoksid), som krever mer avansert utstyr og vanligvis utføres på lungeavdelinger.



Lungevolum. [Kapwatt at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0](#), via Wikimedia Commons.

Tolkning av LFT

LFT-resultater oppgis både som absolutte verdier og som prosent av forventet verdi. Prosent av forventet verdi sammenligner pasientens resultater med gjennomsnittet i befolkningen, justert for alder, kjønn og

høyde, men ikke for etnisitet. Normal lungefunksjon defineres som 80% eller mer av forventet verdi. En endring anses som signifikant hvis det er mer enn 10% forskjell mellom to målinger.

Lungevolum og gassdiffusjon

- Lungevolum (TLC = total lungekapasitet) består av residualvolum (RV) og vitalkapasitet (VK).
 - Restriktiv lungesykdom: VK er redusert, RV uendret eller redusert. FEV1/FVC-ratio > 0,7
 - Obstruktiv lungesykdom: FEV1/FVC-ratio < 0,7
 - Emfysem: VK uendret, RV økt.
- Gassdiffusjonskapasitet (DLCO) måler flere faktorer, inkludert ventilasjon, gassutveksling, diffusjon og sirkulasjon. Testresultatene påvirkes av pasientens innsats og samarbeid.

Vokabular

- DLCO Gass-opptak (carbon monoxide diffusing capacity)
- FEV1 Maksimal ekspirasjonsvolum på ett sekund (forced expiratory volume in 1 s)
- FVC Maksimal vital kapasitet (forced vital capacity)
- KCO Carbon monoxide transfer coefficient
- RV Residual-volum
- TLC Total lunge kapasitet (capacity)
- VA Alveolært volum

Monitorering med LFT

Mange [systemiske bindevevssykdommer](#) (spesielt [systemisk sklerose](#) og [antisyntetase syndrom](#)), noen vaskulitter ([ANCA-vaskulitter](#)) og [revmatoid artritt](#) kan føre til progredierende lungesykdom. Initial lungefunksjonsmåling, sammen med bildeundersøkelser (særlig HRCT), gir et viktig grunnlag for senere sammenligning. Ved behov kan gjentatte LFT-målinger gi informasjon om utviklingen av lungepåvirkning uten å utsette pasienten for stråling. LFT er kjent for å være bedre enn røntgen thoraks for å overvåke lungefunksjonen over tid ([Keogh BA, 1980](#)).

Prognostisk verdi

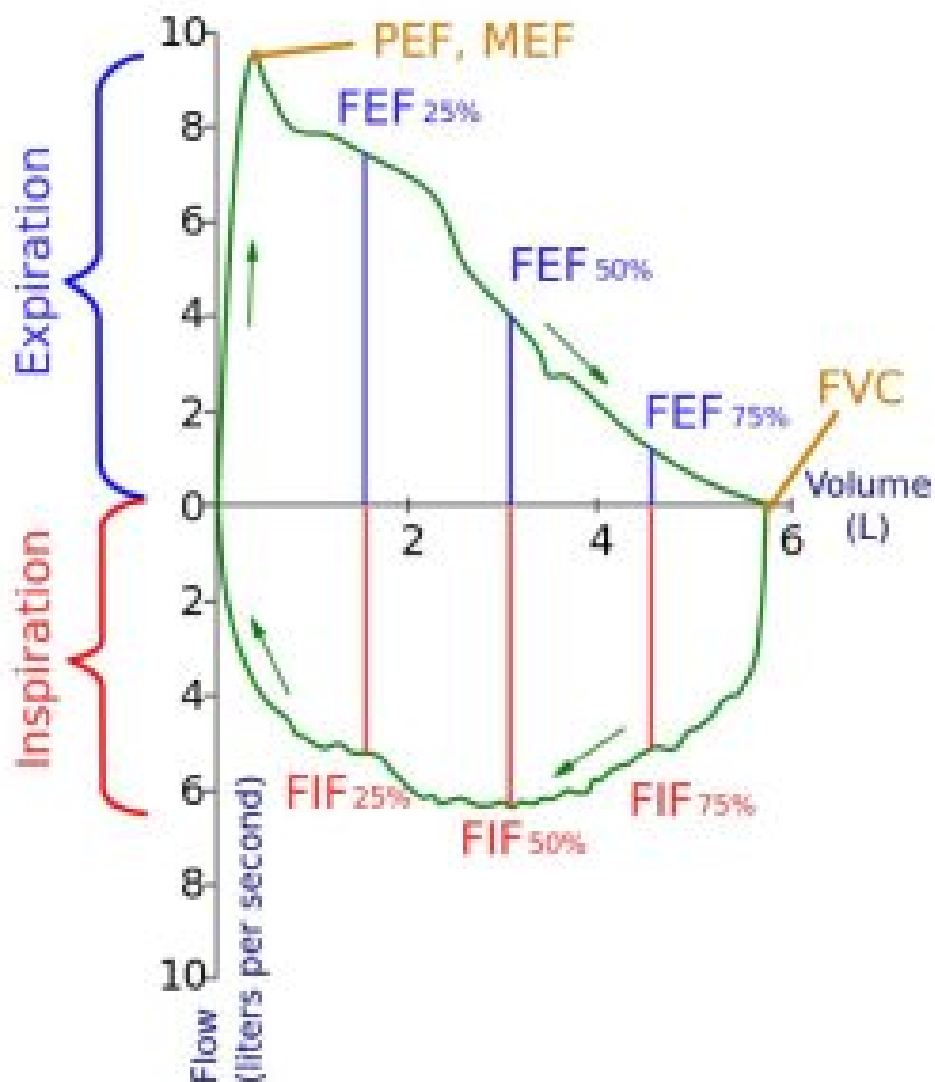
Den prognostiske verdien av LFT ved revmatiske sykdommer er best undersøkt for systemisk sklerose. Studier har vist at DLCO < 40%, FVC < 60% og en restriktiv FEV1/FVC ratio på > 0,7 predikerer økt mortalitet ([Morgan C, 2003](#)). Basert på LFT-resultater kan pasienter med progresjon følges tettere, utredes nærmere eller få mer intensiv behandling.

- Lungevolum (TLC = Total Lung Capacity) bestemmes av Residual Volum (RV) og Vital-Kapasitet (VK).
- Restriktiv lidelse: VK er nedsatt. RV uendret eller redusert. FEV1/FVC ratio >0,7
- Obstruktiv lungesykdom: FEV1/FVC ratio <0,7
- Emfysem: VK uendret, RV økt

Gasdiffusjonskapasitet (DLCO) måler en rekke faktorer som bl.a. ventilasjonen, blanding og diffusjon av gasser, gasstransport over alveolmembranen, blanding og diffusjon i alveole-kapillærene og sirkulasjonen mellom lungekretsløpet og det systemiske kretsløpet. Test-resultatene er ikke minst avhengig av pasientens innsats og samarbeid.

Lungemanifestasjoner (tilpasset etter [Wells AU, 2007](#))

Lungesykdom	Lungefunksjon	DLCO	Oksygenmetning i ro
Lungefibrose	Restriktiv	Redusert	Hypoksi ved langt-kommet sykdom
Vaskulær lungesykdom	Normal	Redusert	Hypoksi i ro ved moderat pulmonal hypertensjon
Bronkiektasier	Blandet eller obstruktiv	Variabel	Hypoksi i ro i sluttfasen
Ekstrapulmonal	Restriktiv	Lav eller normal	Hyperkapni ved respirasjonssvikt, men oksygen normal
Alveolær blødning	Variabel	Normal eller påfallende høy	Hypoksi



Lungefunksjon ved flow-kurve. [Wikipedia_SPhotographer_Jmarchn, CC BY-SA 3.0](#), via Wikimedia Commons.

Illustrasjon ([Wikipedia](#)). Flow-volum kurven viser en registrering av forsert vitalkapasitet (FVC). Positive verdier representerer ekspirasjon, mens negative verdier representerer inspirasjon. Ved start er både flow og volum null. Kurven stiger raskt til en toppverdi (maksimal ekspiratorisk flow). FEV1-verdien i grafen er illustrativ og beregnes vanligvis under undersøkelsen.

Litteratur

[Ponce MC, 2023](#)

[Sylvester KP, 2020 \(ARTP standarder for lungefunksjonstester\)](#)

[Koralia E, 2016](#)

[Ruppel GL, 2012](#)

257.

MIKROBIOTA, TARMFLORA (REV 003)

Øyvind Palm

[Læingsmål REV 003](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om immunsystemets oppbygning og funksjon, herunder osteoimmunologi, mekanismer for toleranse og autoimmunitet.

- [Immunsystemet er også omtalt i et eget kapittel](#)

Definisjon

Mikrobiota refererer til det komplekse samfunnet av mikroorganismer, som bakterier, virus, sopp og parasitter, som lever i og på menneskekroppen. Disse mikroorganismene spiller en avgjørende rolle i en rekke kroppsfunksjoner, inkludert fordøyelsen. Mikrobiotaen i tarmen hjelper til med å fordøye mat, absorbere næringsstoffer og produsere vitaminer. Den bidrar også til å beskytte kroppen mot infeksjoner ved å stimulere [immunsystemet](#). Ubalanse i kroppens mikrobiota (dysbiose) kan imidlertid ha negative konsekvenser for helsen og bidra til utvikling av sykdom ([Wang Y, 2022](#)).

Historie

Forståelsen av sammenhengen mellom tarmbakterier og helse er ikke ny. Allerede i 1908 forsket nobelprisvinner [Ilja Metsjnikov](#) på hvordan melkesyrebakterier påvirker menneskers helse. Siden 1990-tallet har det blitt stadig tydeligere at bakteriene kan ha både positive og negative effekter på immunsystemet.

Patogenese

Vi er avhengig av tarmbakteriene for å fordøye maten, produsere viktige næringsstoffer og for at [immunsystemet](#) skal fungere optimalt. I en velfungerende tarm er det mikrobielle mangfoldet stort, og artene samhandler på en måte som hindrer at noen blir utryddet eller dominerer. Tarmens mikrobiota bidrar til å opprettholde balansen mellom immunresponser, spesielt mellom regulerende T-celler (Tregs) og T-hjelper-17-celler (Th17) på tarmens overflate (mucosa).

Bruk av antibiotika og ensidig kosthold kan redusere mangfoldet av tarmbakterier. Lavt mangfold, alvorlige forstyrrelser eller sammenbrudd i dette økosystemet fører til dysbiose som kan gi seg utslag i en rekke ulike lidelser, inkludert [autoimmune revmatiske sykdommer](#). Dyrestudier tyder på at et kosthold med lite fett gir

en gunstigere sammensetning av tarmbakterier enn et fettriikt kosthold, og at denne sammensetningen kan påvirke utviklingen av revmatiske sykdommer ([Scott KP, 2015](#)).

Matvarer inneholder ofte tilsetningsstoffer som emulgatorer, fortykningsmidler og stabilisatorer for å bevare konsistensen. Noen av disse, som karboksymetylcellulose (E466) og mono- og diglyserider av fettsyrer (E471), kan forårsake betennelse i tarmen, mens polysorbat (E433) har vært knyttet til fedme i dyreforsøk. Ikke alle tilsetningsstoffer er imidlertid skadelige; lecitin (E322) kan faktisk være gunstig for tarmen ([Zinöcker MK, 2019](#)).

Mikrobiota og sykdommer

I løpet av de siste tiårene har forskning vist at endringer i tarmens mikrobiota (dysbiose) kan bidra til utvikling eller forverring av revmatiske sykdommer. Dette skjer ved å påvirke balansen mellom pro- og antiinflammatoriske immunresponser. Sykdommer som kan påvirkes omfatter [revmatoid artritt \(RA\)](#), [systemisk lupus \(SLE\)](#), [Bekhterevs / ankyloserende spondylitt](#), [systemisk sklerose](#) og [Sjøgrens syndrom](#) ([Zhong D, 2018](#)). Interaksjoner mellom tarmfloraen, tarmepitelet og immuncellene i gastrointestinal mucosa kan både øke og redusere [immunsystemets](#) aktivitet, både lokalt og i hele kroppen ([Forbes J.D, 2016](#)). I tillegg kan tarmens mikrobiota påvirke metabolisme av antirevmatiske medikamenter, noe som kan ha betydning for deres biotilgjengelighet og [individuelle behandlingseffekt](#) ([Zhang L, 2021](#)).

Behandling

Forskning pågår for å finne måter å manipulere tarmbakteriene og deres funksjon på. Det er forventninger om at dette kan føre til nye og effektive behandlinger, men det gjenstår å se om disse hypotesene vil bli bekreftet i kliniske studier ([Juul FE, 2023](#)).

Litteratur

- [Juul FE, 2023](#)
- [Wang Y, 2022](#)
- [Paolino S, 2019](#)
- [Ding R-x, 2019](#)
- [Zhong, D. 2018](#)
- [Forbes J.D, 2016](#)
- [Van de Wiele T, 2016](#)

258.

NAVS TJENESTER, LEGEERKLÆRINGER, ATTESTER OG SPESIALISTUTTALELSER (REV 090)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 090](#). Revmatologen skal selvstendig kunne gi sykdomsrelevante innspill til NAVs tjenester, herunder vurdering av arbeidsevne hos pasienter med revmatologisk sykdom, anskaffelse av hjelpemidler.

Definisjon

NAV (Ny Arbeids- og Velferdsforvaltning) er en offentlig etat underlagt Arbeids- og Sosialdepartementet. NAV har ansvaret for organisering og finansiering av arbeidsmarkedstiltak, trygdeytelser og sosialhjelp ([Arild Aspøy, Lars Petter Berg, snl. No, 2020](#)).

NAVs mål

NAVs hovedmål er å få flere i arbeid, tilby bedre brukerstøtte og sikre pålitelig forvaltning. Deres samfunnsoppdrag er å bidra til sosial og økonomisk trygghet, samt fremme overgangen til arbeid og aktivitet. Målet er å skape et inkluderende samfunn, et inkluderende arbeidsliv og et velfungerende arbeidsmarked ([NAV.no](#)).

Legers rolle i NAV-sammenheng

Leger spiller en viktig rolle i å gi NAV nødvendige opplysninger om pasienter. Det forventes at leger i spesialisering (LIS) har innsikt i etiske aspekter ved ressursfordeling i helsevesenet, relevant regelverk, rettigheter og plikter for helsepersonell og pasienter, samt evnen til å reflektere over egen rolle i helsevesenet og balansere rollen som pasientens hjelper med å være en ansvarlig forvalter av felles ressurser.

NAVs informasjonstilbud

NAV tilbyr informasjon på sine nettsider om:

- [Legers rolle ved sykemelding, arbeidsavklaringspenger, uføretrygd, pleiepenger, hjelpemidler, yrkesskade / yrkessykdom, grunn- og hjelpestønad.](#)
- [Lover og regler \(lovdata.no\)](#)
- [Lege og behandlertelefon \(snakke med veiledere i NAV\)](#)

Legeerklæringer.

Som lege i spesialisthelsetjenesten vil man bli bedt om å utarbeide skriftlige erklæringer basert på fagkunnskap. Hvis man ikke er ferdig spesialist, er det viktig å samarbeide med veileder eller en annen spesialist. Erklæringen gjøres vanligvis på vegne av avdelingen og skal gjenspeile avdelingens syn. Hvis man ikke har tilstrekkelig kompetanse, må man informere om dette og eventuelt finne en annen som kan ta saken. Legeforeningen tilbyr nettkurse «[Sakkyndig arbeid](#)» som pr 2024 er obligatorisk for alle leger i spesialistutdanning.

Generelle krav til legeerklæringer:

- Overskrift som “Legeerklæring i forbindelse med...”
- Inneholde diagnose, sykehistorie (inkludert sykefravær), undersøkelsesfunn, behandling, oppfølging og prognose.
- Gi en objektiv faglig vurdering av pasientens helsetilstand.
- Angi om opplysningene er basert på pasientens fremstilling, andre kilder eller egne funn og vurderinger.
- Være oppmerksom på mulige etiske konflikter og følge Legeforeningens etiske regler. [Legeforeningens etiske regler pkt IV](#) kan da være til nytte ([Svilaas A, 2024](#)).

NAV-attester.

NAV ønsker svar på følgende spørsmål i legeattester:

- Hvordan påvirker sykdommen/symptomene funksjonsevnen?
- Hvordan begrenser sykdommen/symptomene mulighetene for aktivitet og deltakelse?
- Hvilke muligheter finnes til tross for begrensningene?

For å skrive en NAV-erklæring, må legen:

- Kjenne til hensikten og mandatet.
- Ha en skriftlig bestilling fra NAV.
- Innhente pasientens samtykke.
- Undersøke eller intervju pasienten og gi nødvendige opplysninger for å vurdere rettigheter og plikter (Ftl. paragraf 21-4 i Helsepersonell-loven paragraf 27).

God sakkyndighet kjennetegnes ved:

- Erklæringen består av beskrivelse, vurdering og konklusjon/anbefaling.
- Upartisk fremstilling.
- Nøyaktige og korrekte faglige beskrivelser og vurderinger.
- Skille mellom objektive funn og skjønnsmessige vurderinger.
- Samsvar mellom beskrivende del og konklusjoner/anbefaling.

Tilsynssaker og juridisk hjelp

- Vennligst les om [legens rolle i tilsynssaker i et eget kapittel](#)

Litteratur

- [Kurs i offentlig helsearbeid 10.04.19, Nina Thunold Reime, NAV](#)
- [NAV \(Legers rolle\)](#)
- [Bakke HK, Tidsskr no legefor 2002](#)
- [Janbu T, Tidsskr nor legefor, 2005](#)

259.

PET/CT I REVMATOLOGI (REV 042)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 042](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om egnede modaliteter for bildediagnostisk utredning av revmatisk sykdom: CT, MR, PET og andre modaliteter.

- [Bildediagnostikk ved vaskulitt](#) er også beskrevet i et eget kapittel

Spesialister i revmatologi står overfor en rekke komplekse diagnostiske utfordringer når de skal identifisere og behandle revmatiske sykdommer. I de siste årene har PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) etablert seg som et verdifullt verktøy for å utvide diagnostiske muligheter og forbedre pasientbehandlingen.

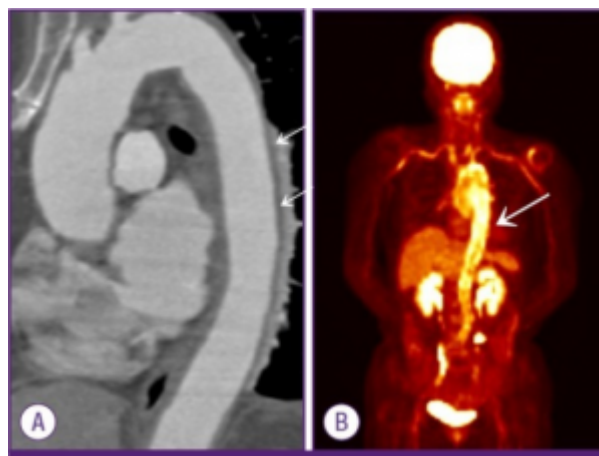
Definisjon

[18-fluorodeoxyglukose](#) positronemisjonstomografi (^{18}F FDG PET/CT) er en avansert bildediagnostisk metode som kombinerer funksjonell informasjon fra positronemisjonstomografi (PET) med detaljert anatomisk informasjon fra computertomografi (CT). Denne kombinasjonen gir et unikt innblikk i vevets funksjon, ikke bare utseende, og har vist seg å være et verdifullt verktøy i diagnostikk og oppfølging av revmatiske sykdommer ([Subesinghe M, 2022](#)).

Grunnleggende prinsipper

PET/CT benytter radioaktive glukosemolekyler (^{18}F FDG- isotop) som tas opp av celler med høyt stoffskifte, typisk sett ved aktiv revmatisk betennelse. ^{18}F FDG sender ut [positroner](#) (positivt ladede elektroner) som registreres og brukes til å lage et bilde av strålingen fra kroppen.

I kreftceller er opptaket spesielt høyt på grunn av økt aktivitet i enzymene transmembrannglukose-transporter-1 og hekso-kinase-2. Ved revmatisk betennelse samler ^{18}F FDG seg i immunceller som makrofager og



PET/CT ved [Takayasu arteritt](#). Opptak i aorta descendens. descendens. Illustrasjon: [Kim J, Oh MD – Infection & chemotherapy \(2015\)](#). CC BY-NC 3.0.

[fibroblaster](#), samt i vev som repareres (granulasjonsvev). Organer med høyt sukkerforbruk, som hjerne og hjerte, viser normalt et kraftig opptak av ^{18}F FDG. På grunn av utskillelse gjennom nyrer og urinblære sees normalt også høyt opptak i disse urinveiene. Leveren har et middels kraftig opptak av ^{18}F FDG, og dette brukes ofte som en referanseverdi for sammenligning.

Teknisk informasjon

^{18}F FDG produseres i en partikkelakselerator (syklotron) ved å skyte høyenergetiske protoner fra hydrogen-gass inn i anrikt vann. Protonene gir energien som trengs for å omdanne stabile oksygen-18-atomer til radioaktive fluor-18 atomer. ^{18}F FDG har en kort halveringstid (110 minutter) og må brukes kort tid etter produksjon.

Graden av opptak i vev beskrives ofte ved hjelp av ”[The standardised uptake value](#)” (SUV). Denne verdien baseres på en ratio mellom regionalt (patologisk) opptak og opptak tilsvarende den homogene distribusjonen i pasienten (for eksempel i leveren) ([Harry VN, 2010](#)).

Prosedyre.

- Faste er nødvendig før undersøkelsen, med spesielle retningslinjer for diabetikere.
- Høye doser prednisolon (over 10 mg/dag) kan redusere opptaket av ^{18}F FDG og dermed nytten av undersøkelsen. Tiden fra behandlingsstart er også viktig. De første tre dagene etter oppstart av kortikosteroider kan PET/CT vise pågående inflammasjon. Etter 10 dager er denne muligheten redusert til ca. 36% ([Nielsen BD, 2018](#)).
- Glukosenivået i blodet er av betydning for en vellykket undersøkelse.
- ^{18}F FDG produseres i timene før undersøkelsen.
- Etter injeksjonen fordeles ^{18}F FDG i kroppen i løpet av ca. 60-90 minutter (90 minutter ved vaskulitt). Bildetakingen varer ca. 45 minutter.
- Strålebelastningen er ikke spesielt stor (5-18 mSv), men bør tas hensyn til ved gjentatte undersøkelser.
- Etter undersøkelsen stråler kroppen radioaktivt i 4-5 timer. Nærkontakt med gravide og små barn bør unngås i denne perioden.

For mer informasjon: Utfyllende praktisk informasjon før PET/CT-undersøkelse finnes på [sidene til OUS her](#) (OUS: <https://www.ous-research.no/pet/>)

Fordeler og ulemper

Fordeler:

- Høy sensitivitet for å oppdage betennelse og infeksjon
- Kan skille mellom aktiv og inaktiv sykdom
- Kan kartlegge sykdomsutbredelse og evaluering av respons på behandling

- Kan gi prognostisk informasjon

Ulemper:

- Relativt kostbar undersøkelse
- Utsatt for lav dose radioaktivitet
- Kan gi falske positive resultater hos personer med visse medisinske tilstander

PET/CT ved revmatisk sykdom

Hovedområder for PET/CT i revmatologi omfatter ([Subesinghe M, 2022](#)):

- **Vurdering av sykdomsaktivitet og utbredelse:** Fordeling og lokalisering av ¹⁸F¹⁸FDG-opptak kan indikere spesifikke revmatologiske diagnoser og kartlegge sykdommens omfang.
- **Evaluerer av behandlingsrespons:** ¹⁸F¹⁸FDG-opptak avtar ofte under effektiv behandling, noe som taler for at det korrelerer med sykdomsaktiviteten.
- **Diagnostisering av vaskulitt i store pulsårer:** PET/CT er et nyttig verktøy for å diagnostisere vaskulitt i store pulsårer, som [Takayasu arteritt](#) og [temporalis arteritt](#), ofte i et tidlig stadium.
- **Påvisning av underliggende kreft hos revmatiske pasienter med kreft-risiko:** Screening med PET/CT kan være aktuelt for pasienter med bindevevssykdommer som [dermatomyositt](#) hos voksne.

-Vaskulitt

–[Takayasu arteritt](#) er en sjelden vaskulitt som rammer store pulsårer, hovedsakelig aorta og de store grenene. Den rammer oftest unge kvinner og forårsaker revmatisk betennelse i blodåreveggen. Dette kan føre til innsnevring (stenose), okklusjon av blodårene og aneurismer. Symptomene kan være vage og inkludere feber, hodepine, nakkesmerter, tretthet og muskelsmerter. Dessverre diagnostiseres sykdommen ofte i et sent stadium, når skaden på blodårene allerede er betydelig.

PET/CT er blitt et nyttig verktøy til å diagnostisere sykdommen i en tidlig, prestenotisk fase ([Alibaz-Oner E, 2015](#)). ¹⁸F¹⁸FDG-opptaket, som indikerer aktiv betennelse, avtar under behandling, noe som bekrefter at det korrelerer med sykdomsaktivitet. Imidlertid kan et visst opptak vedvare i flere år etter at betennelsen er under kontroll, grunnet enten lavgradig betennelse eller reparasjonsprosessen.

- Indikasjoner for PET/CT ved [Takayasu arteritt](#) er diagnostisering, spesielt i tidlig sykdomsfase. Nytteverdien senere i sykdomsforløpet og under behandling er mer usikker.

–[Temporalis arteritt](#), også kjent som kjempecellearteritt, er en betennelse i tinningarteriene (arteria temporalis). Den rammer vanligvis eldre personer og forårsaker hodepine, stivhet i kjeven, smertefull berøring av tinningene og synstap på ett eller begge øyne. Diagnosen stilles ofte basert på symptomer, blodprøver og en biopsi av tinningarterien.

PET/CT kan være nyttig for å diagnostisere temporalis arteritt hos pasienter med atypiske symptomer eller biopsi-negative tilfeller. Studier har vist at PET/CT kan påvise betennelse store blodårer og iblant også i tinningarteriene hos pasienter med temporalis arteritt. Opptaket av ^{18}F FDG avtar vanligvis raskt etter at behandlingen starter.

Historie: En tidlig prospektiv studie (2001) med PET/CT ved revmatisk sykdom ble brukt på pasienter med [feber av ukjent årsak](#). Den påviste at FDG-opptak i store thorakale blodkar hos mange. Biopsi fra arteria temporalis bekreftet [temporalis arteritt](#) blant pasienter eldre enn 50 år ([Blockmans D et al, 2001](#)). Funnene markerte starten på en rekke nye studier som har gitt oss bedre innsyn i sykdomsutbredelse ved temporalis arteritt.

Tinning-arterier. Temporal arteriene (tinning-arterier) synes imidlertid dårlig på PET/CT, siden de er ganske små og opptaket overskygges av opptak i hjernen. Med nyere teknikk er oppløsningen imidlertid bedret og tinning-arteriene kan projiseres fri. Ultralyd-undersøkelse og vevsprøve av tinning-arteriene er likevel mer aktuelle for å påvise revmatisk betennelse der.

Store arterier. Imidlertid har mange med Temporalis arteritt også revmatisk betennelse i større blodårer. En studie av 35 pasienter med biopsi-verifiserte temporalis arteritt viste høyt ^{18}F FDG-opptak hos totalt 83%. Subcalvia-arteriene var hyppigst angrepet (74%). Thorakal-aorta (over50%). Femoral-arteriene (37%). Axillaris- og iliaca-arteriene kan også vise opptak.

Prednisolon. En har påvist at opptaket av ^{18}F FDG avtar betydelig straks behandling (med Prednisolon) er påbegynt. I påfølgende seks måneder kan imidlertid et visst opptak i arteriene vedvare, muligens relatert til reparasjonsprosessen (vaskulær re-modulering).

- Arr-dannelse (fibrose) og aterosklerose kan gi opptak som kan være vanskelig å skille fra vaskulitt ved PET/CT.

I klinisk praksis vil de fleste tilfeller av temporalis arteritt diagnostiseres på bakgrunn av en kombinasjon av sykehistorie, det kliniske bildet med tegn på inflammasjon, ultralydfunn og temporalis-biopsi. I biopsi-negative eller atypiske tilfeller kan imidlertid PET/CT-undersøkelse være et diagnostisk viktig hjelpemiddel. Det er kjent at 10-20% med temporalis arteritt utvikler aneurismer på aorta (hovedpulsåren) og at blodårer som har vist høyt ^{18}F FDG opptak er mest utsatt ([deBoysson H, 2016](#)).

–Non-kranial storkars-vaskulitt. Tilstanden har mange fellestrekk med temporalis arteritt, men uten at tining-arteriene (arteria temporalis er angrepet. Sykdommen kan inndeles i ulike typer. PET/CT kan bidra til å vise utbredelsen av revmatisk betennelse i de store pulsårene. PET/CT er mindre egnet i oppfølging under behandling, fordi reparasjons-prosessen og arr-forandringer også gir opptak av ^{18}F FDG.

–IgG-4 relaterte sykdommer. Ved kronisk [periaortitt](#), ofte en [IgG4 assosiert skleroserende sykdom](#), foreligger økt ^{18}F FDG opptak i hovedpulsåren og de største forgreningene. PET/CT-undersøkelse kan være nyt-

tig for å kartlegge sykdoms-utbredelse (referanse: [Zhao Z, 2016](#)). Fordi kronisk periaortitt kan være assosiert med [kreft](#), kan PET/CT også vurderes som en del av kreft-utredning.

–[Polymyalgia revmatika](#). Også ved polymyalgia revmatika (PMR) har studier med PET/CT gitt oss en bedre forståelse av sykdommens utbredelse ([Owen CE, 2015](#)). Hos pasienter uten samtidig temporalis arteritt (negativ a. temporalis biopsi, fravær av hodepine, kjeve-klaudikasjon eller synsforstyrrelse), har PET/CT vist vaskulitt hos 31%. Opptaket var størst i subclavia-arteriene, men klart lavere enn ved temporalis arteritt. Typisk er det et moderat ^{18}F FDG opptak rundt ledd (sener, senefester slimposer og i deler av ryggen). PET/CT-undersøkelse bekrefter hyppig leddnær revmatisk betennelse i skuldre (94%), hofter (89%), nakke og rygg (51%) ved PMR.

Klinisk nytte av PET/CT ved PMR er likevel begrenset. I de fleste tilfeller stilles diagnosen basert på typiske symptomer hos en eldre person, og funn av høy SR, høy CRP og fravær av infeksjon og andre årsaker.

–[Granulomatøs polyangiitt \(GPA/Wegeners\)](#). Ved GPA og andre vaskulitt-sykdommer som angriper mellomstore og små blodårer, har PET/CT ikke vist seg like nyttig som for vaskulitt i store arterier, selv om enkelte rapporter foreligger. Opptak av ^{18}F FDG er relativt svakt i granulomer, for eksempel i lungene. Metoden kan ikke erstatte vevsprøver (biopsi) i diagnostisering av GPA ([Soussan M, 2014](#)), men kan bidra til å kartlegge sykdomsutbredelsen. PET/CT kan også hjelpe med å utelukke kreft (eller metastaser) som kan ligne granulomer og gi høyt ^{18}F FDG opptak, dersom diagnosen er usikker.

–[Feiltolkning av PET/CT ved vaskulitt](#).

Ikke alt av ^{18}F FDG opptak i blodårene skyldes aktiv vaskulitt. Andre årsaker inkluderer:

- Reparasjonsprosess / re-modulering (arr-forandringer).
- Lav sykdomsaktivitet som er uten behandlingmessig betydning.
- [Aterosklerose](#) (blodåre-forkalkninger).
- Kombinasjoner av de nevnte.

–[Systemiske bindevevssykdommer](#)

–[Dermatomyositt](#). Dermatomyositt hos voksne er assosiert med en økt risiko for kreft. I en studie ble det funnet underliggende kreft hos 29 av 121 pasienter (24%) med dermato-myositt ([Fardet L, 2009](#)). Screening med PET/CT kan være et alternativ eller supplement til vanlig kreft-utredning.

Høy alder, mannlig kjønn, svelgevansker, manglende behandlingseffekt og hudmanifestasjoner, i tillegg til antistoffene TIF1-gamma og NXP-2, er risikofaktorer. Årlig cancer-screening med PET/CT i minst 3-5 år er foreslått for pasienter med høy risiko ([Selva-O'Callaghan A, 2010](#)).

Nytten av kreft-screening med PET/CT hos voksne med [polymyositt / dermato-myositt](#) ble sammenlignet med konvensjonell screening (CT av thoraks og abdomen, tumormarkører, ultralyd, mammografi og gynekologisk undersøkelse for kvinner). Av 9 krefttilfeller (blant 55 myosittpasienter) viste 7 økt ^{18}F FDG

opptak (en falsk-positiv), mens 44 var negative (tre falsk-negative) og 4 var ikke konklusive. Resultatet var sammenlignbart med konvensjonell kreft-screening (9 positive, hvorav 2 falsk-positive og 2 falsk-negative blant de øvrige 46) ([Selva-O'Callaghan A, 2010](#)).

Disse resultatene bekrefter at kreft-screening med PET/CT er nyttig for voksne med dermatomyositt, men dessverre er undersøkelsen ikke perfekt.

Det er kjent at muskelbetennelsen ved [myositt](#) medfører økt, diffust ^{18}F FDG opptak i muskelvevet, men MR-undersøkelse, elektromyografi (EMG) og måling av kreatin kinase (CK) i blodet er bedre markører for myositt ([Al-Nahhas A, 2011](#)).

–Systemisk lupus (SLE). PET/CT kan være nyttig i spesielle tilfeller av SLE. ^{18}F FDG akkumuleres i hvite blodlegemer (lymfocytter) og gir økt ^{18}F FDG-opptak i lymfeknuter ved aktiv SLE, noe som synliggjør sykdomsutbredelsen.

Angrep på sentralnervesystemet (nevropsykiatrisk lupus) er ofte vanskelig å diagnostisere varierende symptomer som [hodepine](#), aseptisk meningitt og demyeliniserende sykdom til [psykose](#) og [slag](#). PET/CT kan vise redusert glukose-opptak (metabolsk aktivitet) i deler av hjernen (særlig i parieto-occipital regionene) når undersøkelsen er planlagt for det. PET/CT kan dermed bidra til å synliggjøre sykdomsutbredelse og sykdomsaktivitet, og øke vår forståelse av sykdomsmanifestasjonene i nervesystemet ([Curiel R, 2011](#)).

–Sjögrens syndrom. Pågående revmatisk betennelse i spyttkjertler ved primært Sjögrens syndrom kan påvises med PET/CT. Andre metoder, som ultralyd, MR-undersøkelser og finnålsbiopsier, er imidlertid bedre og gir mer informasjon. PET/CT har derfor ikke funnet en plass i diagnosen av Sjögrens syndrom ([Jadvar H, 2005](#)).

-Andre tilstander

–Revmatoid artritt. PET/CT ved revmatoid artritt (RA) viser økt ^{18}F FDG opptak i ledd med aktiv revmatisk betennelse og gir en oversikt over hvilke ledd som er angrepet i hele kroppen. Det er sammenheng mellom ^{18}F FDG opptak og sykdomsaktivitet, noe som kan brukes til å følge av behandlingsrespons. Betennelse i nakkeleddene (atlantoaksial leddaffeksjon) kan påvises tidlig med PET/CT ([Kubota K, 2011](#)).

Imidlertid har andre metoder som undersøkelser med ultralyd- og MR høyere oppløsning og nøyaktighet ved vanlig leddundersøkelse, og de er mindre kostbare, uten å benytte røntgenstråling.

–Revma-knuter (Revmatoide noduli) i lunger kan være vanskelig å skille fra kreft. Ved PET/CT tar revmatoide noduli i liten grad opp ^{18}F FDG (referanse: [Gupta P, 2005](#)). PET/CT kan i tvilstilfeller derfor lettere skille revmaknuter fra kreftsvulster som forventes å gi et kraftig opptak. Likevel, i enkelte tilfeller foreligger det kraftig ^{18}F FDG opptak også i revmaknuter ([Chhakchhuach CL, 2013](#)).

–Sarkoidose er en sykdom der det dannes knuter, granulomer, i forskjellige organer. Disse granulomene kan visualiseres ved hjelp av PET/CT-undersøkelse, noe som gir en god oversikt over sykdommens utbre-

delse. Opptaket av ^{18}F FDG i granulomer er vanligvis svakere sammenlignet med kreftsvulster. Til tross for dette kan PET/CT påvise tydelig opptak i angrepne lymfeknuter, lunger, skjelett, muskler og hjertemuskel. Behandlingsbeslutninger for de påviste forandringene må tas individuelt ([Tregliga G, 2014](#)). PET/CT kan også brukes til å påvise sarkoidose i hjertet, men da må undersøkelsen planlegges deretter. MR-undersøkelse er et godt alternativ for hjertediagnostikk ved sarkoidose.

[-Histiocytose](#): Vurdering av utbredelse ved histiocytose.

[-Interstitiell lungesykdom](#): Evaluering av inflammasjon i lunger ved interstitiell lungesykdom.

Konklusjon. For revmatologer er PET/CT et nyttig verktøy innen diagnostikk, spesielt ved vaskulitt i store pulsårer. Ved sykdommer assosiert med kreftrisiko, som bindevevssykdommen dermatomyositt hos voksne og ved spesielle problemstillinger ved andre revmatiske sykdommer kan screeningundersøkelser med PET/CT også være aktuelt.

Litteratur

[Subesinghe M, 2022](#)

[Kapoor M, 2022](#)

[Zhuang H, 2015 \(non-maligne tilstander og PET/CT\)](#)

[Yamashita H, Kubota K, Mimori A – Arthritis research & therapy \(2014\)](#)

260.

REGISTRE FOR KVALITETSSIKRING OG FORSKNING (REV 091, REV 044)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 044](#). Revmatologen skal beherske klinisk klassifisering av vaskulittsykdommer etter gjeldende og anerkjente klassifikasjonskriterier og registrere informasjon i lokale, regionale eller nasjonale registre.

[Læringsmål REV 091](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om lokale, regionale og nasjonale kvalitetsregister for revmatiske sykdommer og hvordan en kan bidra til registreringen av disse og delta i arbeidet om hvordan resultatene kan anvendes.

- [Klassifisering av vaskulitt](#) er beskrevet i eget kapittel

Definisjon.

Et register er et organisert system som bruker observasjonsstudie-metoder til å samle uniforme data for evaluering av spesifikke resultater i en definert populasjon med en bestemt sykdom, tilstand eller eksposisjon. Medisinske registre har som formål å oppfylle forhåndsbestemte vitenskapelige, kliniske eller helsepolitiske mål.

Historie.

Skandinavia har vært tidlig ute med medisinske registre for kvalitetssikring og forskning. Nasjonalt Lepra Register ble etablert i 1857 ([Irgens LM 2012](#)), og det norske Medisinske Fødselsregister i 1967 ([Irgens LM, 2000](#)). I revmatologi fikk Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) og Norsk Vaskulittregister og biobank (NorVas) konsesjon i 2013.

Typer registre

Kvalitetsregistre

Hovedformålet med medisinske kvalitetsregistre er å forbedre kvaliteten på helsetjenesten. Resultatene fra registrene kan avdekke områder med forbedringspotensial, danne grunnlag for kvalitetsforbedringsprosjekter og overvåke kvaliteten på behandlingen. Kvalitetsregistre er dermed et viktig verktøy for læring og kontinuerlig forbedring.

Kvalitetsregistre kan også bidra til å beskrive variasjoner i praksis og etterlevelse av faglige retningslinjer, noe som kan påvirke behandlingsutfallet. Ved å synliggjøre uønsket variasjon i kvalitet, kan fagmiljøene jobbe systematisk med kvalitetsforbedring.

Den vanligste bruken av kvalitetsregistre er å dokumentere klinisk effekt og kostnader. Størst praktisk nytte har man sett innen kirurgi, for eksempel ved behandling av kreft og innsetting av proteser.

Pasientrapporterte resultater (PROMS) er blitt vanlige variabler i kvalitetsregistre, for eksempel for antall smertefulle/ømme ledd. Disse er subjektive og må ikke forveksles med objektive mål som artritt (ved klinisk undersøkelse eller bildediagnostikk). Retrospektive data fra pasientjournaler kan være verdifulle, men krever mye manuelt arbeid hvis man ikke bruker strukturerte journalsystemer.

- **Lokale kvalitetsregistre** brukes for overvåkning innen et begrenset område, for eksempel [Register for Medisinsk Utprøvende Behandling \(MEDUB\)](#) ved OUS, Rikshospitalets revmatologiske seksjon. Hensikten med MEDUB er å overvåke pasienter som får [legemidler utenfor godkjent indikasjon](#). I tillegg gir registeret informasjon om utfallet for hvert legemiddel og indikasjon.
- **Nasjonale kvalitetsregistre** skal gi fagmiljø og helsemyndigheter oversikt og muligheter til å korrigere skjevheter mellom de ulike enheter som registrer data. I Norge har vi i revmatologi to nasjonale kvalitetsregistre: [Norsk Artrittregister \(NorArtritt\)](#) og [Norsk Vaskulittregister \(NorVas\)](#).

Forskningsregistre

Forskningsregistre har en annen målsetning enn kvalitetsregistre, nemlig å danne grunnlag for forskning. Det krever vanligvis skriftlig samtykke fra pasientene. Et bredt samtykke kan gjøre at registerdata kan suppleres, kobles mot andre registre og publiseres. Eksempler på forskningsregistre i norsk revmatologi er [NOR-DMARD](#) ved Diakonhjemmet sykehus og Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt-register ([NOSVAR](#)) ved OUS, Rikshospitalet. Eksempler på internasjonale registre med norsk deltakelse er [EuroMyositis registry](#) og [EUSTAR \(systemisk sklerose\)](#).

Fremtidsutsikter

Kvalitet, nøyaktighet og kompletthet er avgjørende for alle medisinske registre. Fremtidige tiltak vil fokusere på å redusere feilkilder og underrapportering. Man forventer økt bruk av pasientrapporterte data, digitalt utstyr som samler helsedata ("big data"), kobling mellom ulike registre og administrative data, strukturerte journalsystemer og [maskinlæring \("kunstig intelligens"\)](#).

Litteratur

[Ronqiullo Y, 2023](#)

[Mulder DS, 2019](#)

[Tonner C, 2017](#)

Referanser

- [Kvalitetsregistre.no](#)

261.

RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING, VEILEDERE, PROSEDYRER OG ANBEFALINGER, EVIDENCE-BASED (REV 015), (REV 033)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 015](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om og selvstendig kunne igangsette og følge opp behandling av inflammatorisk revmatiske artrittsykdommer. Ha god kunnskap om aktuelle lokale, nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondylartritt.

[Læringsmål REV 033](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger. Beherske målstyrt behandling. Beherske behandling av non-responder på konvensjonell behandling og bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon.

Klinisk praktiske retningslinjer, prosedyrer og anbefalinger

Formål og mål

Klinisk praktiske retningslinjer, veiledere, prosedyrer og anbefalinger er effektive verktøy for å sikre kunnskapsbasert behandling av revmatiske sykdommer. De skal bidra til:

- **Redusert ulik praksis:** Ved å standardisere behandlingen kan man unngå unødvendig variasjon og sikre at alle pasienter får best mulig behandling.
- **Høy faglig kvalitet:** Retningslinjene skal baseres på den beste tilgjengelige forskningsbaserte kunnskap og vurderes av uavhengige fagpersoner.
- **Bedre kvalitet og rettferdig bruk av helse-kostnader:** Effektiv behandling kan bidra til å redusere kost-

nader og gi bedre utbytte av ressursene.

Utvikling av retningslinjer

Retningslinjer, veiledere, prosedyrer og anbefalinger for revmatiske sykdommer baseres på:

- **Oppsummerende studier, metaanalyser og store randomiserte kliniske studier:** Dette gir et solid grunnlag for å trekke konklusjoner om effekten av ulike behandlingsalternativer.
- **Ekspertuttalelser:** I sjeldne sykdommer eller når det mangler tilstrekkelig forskningsbasert kunnskap, kan retningslinjer baseres på uttalelser fra anerkjente eksperter. En må da være klar over høyere risiko for feil (se kapitlet som omhandler [forskningspublikasjoner](#)).

Bruk av retningslinjer i klinisk praksis

Retningslinjer er ikke bindende instruksjoner, men et verktøy for å støtte klinisk beslutningstaking. Legen skal alltid ta hensyn til den individuelle pasientens behov og tilstand når de velger behandling.

Utfordringer med retningslinjer

Selv om praktiske retningslinjer, prosedyrer og anbefalinger vinner popularitet er det omdiskutert om de medfører direkte fremskritt i klinisk praksis ([Geleris P, 2011](#)). Det er viktig å være klar over at retningslinjer har noen begrensninger:

- **Homogene populasjoner:** De er ofte basert på studier av homogene pasientgrupper, og det er ikke alltid enkelt å overføre resultatene til pasienter med mer komplekse eller atypiske sykdomsforløp.
- **Manglende tilgjengelighet:** Retningslinjer kan være vanskelig tilgjengelige for helsepersonell i klinisk praksis.
- **Lang utviklingstid:** Det kan ta lang tid å utvikle og oppdatere retningslinjer, noe som betyr at de ikke alltid gjenspeiler den siste forskningen.
- **Mangel på brukervedvirkning:** Pasienter og pårørende blir ofte ikke involvert i utviklingen av retningslinjer.
- Noen retningslinjer er overforenklet, mens andre er for ambisiøse, for komplekse og mangler fleksibilitet for anvendelse i en travel klinisk hverdag.
- Retningslinjer er basert på grupper av pasienter og mangler ofte høyde for at enkelte har fysiske, psykiske og sosiale forhold som avviker betydelig fra gjennomsnittet. Internasjonale retningslinjer trenger heller ikke være tilpasset lokale forhold der genetikk, epidemiologi og tilgang på medisinsk hjelp kan avvike betydelig.

Viktige punkter for revmatologer

- Revmatologer skal ha god kunnskap om evidens- og erfaringsbaserte legemiddeltiltak, nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger og beherske målstyrt behandling.

- De skal kunne håndtere pasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling og bruke legemidler [utenfor godkjent indikasjon](#) når det er nødvendig. Statens Helsetilsyn slår fast at “dersom en lege velger å fravike allment aksepterte veiledere/retningslinjer, er det viktig at dette skjer ut i fra et bevisst valg og at begrunnelsen dokumenteres i pasientjournalen” (Tidskr Nor Legeforen Nr 16, 2021; 141).
- De skal være kjent med gjeldende retningslinjer, veiledere, prosedyrer og anbefalinger for revmatiske sykdommer og bruke dem aktivt i sin kliniske praksis.
- Revmatologer skal være oppdatert på den siste forskningen innen revmatologi og delta i faglig utvikling.
- De skal kritisk vurdere retningslinjer og ta hensyn til den individuelle pasientens behov og tilstand når de velger behandling. Retningslinjer, prosedyrer og anbefalinger er laget for diagnoser, ikke den enkelte pasient. De skal derfor ikke overstyre [persontilpasset medisin](#). Klinisk praksis bør kombinere klinisk erfaring, evidence-based medisin og særegenheter ved den enkelte pasient. Bruk av retningslinjer i klinisk praksis skal håndteres etter [kloke valg](#).

Veiledere og retningslinjer innen revmatologi

Veiledere tilbyr en generell og overordnet beskrivelse av et fagområde. De er mer bredt anlagt enn retningslinjer og gir en kontekst for å forstå mer detaljerte anbefalinger. Et eksempel er Veileder for svangerskap og revmatisk sykdom (NKSR) <https://www.nksr.no/>. Veiledere kan inneholde retningslinjer for håndtering av spesifikke sykdommer innenfor fagområdet. Nasjonale veiledere utarbeides av [Helsedirektoratet](#), som for eksempel [Nasjonal veileder for utprøvende behandling](#) som også er omtalt i kompendiets [kapittel om utprøvende behandling](#).

Retningslinjer, derimot, er systematisk utviklede råd og anbefalinger rettet mot helsepersonell og pasienter i konkrete helsesrelaterede situasjoner ([Helsedirektoratet](#)). De gir detaljerte anbefalinger for alle ledd i behandlingsskjeden, inkludert forebygging, diagnostikk, behandling, oppfølging og kommunikasjon med pasienter og pårørende. Retningslinjer beskriver ofte også hvem som har ansvar for å utføre hvilke oppgaver. Generelt sett er retningslinjer mer konkrete og rettet mot klinisk praksis sammenlignet med veiledere. Begrepene brukes imidlertid ofte om hverandre.

Nasjonale retningslinjer (i likhet med nasjonale veiledere) utarbeides av Helsedirektoratet som i Norge er de eneste som har lovfestet mandat ([Hodt-Billington C, 2024](#)). Et eksempel er [veileder for diagnostikk, behandling av CFS/ME Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg](#). Statens helsetilsyn har uttalt at “dersom en lege velger å fravike allment aksepterte veiledere/retningslinjer, er det viktig at dette skjer ut i fra et bevisst valg og at begrunnelsen dokumenteres i pasientjournalen” (Tidskr. Nor Legeforen Nr. 16, 2021; 141). Se også kapitlet om [tilsynssaker](#). En bekymring ved de nasjonale retningslinjene er at Helsedirektoratet som er fullfinansiert over statsbudsjettet samtidig skal sørge for økonomiske prioriteringer. Det kan derfor oppstå interessekonflikter ([Helsing LM, 2024](#)).

Informasjon om retningslinjer i Kompendiet

- [Behandlingsretningslinjer for artritt](#)
- [Behandlingsretningslinjer for systemiske bindevevssykdommer](#)

-Retningslinjer for behandling av smerte og kroniske smertetilstander:

- [EULAR; Fibromyalgi \(management\) \(Macfarlane GJ, 2017\)](#)
- [EULAR; Ikke-medikamentell smertebehandling \(Geenen R, 2018\)](#)
- [EULAR; Behandlingsresistent RA \(Nagy G, 2022\)](#)
- [ACR: Ryggsmarter \(Singh S, 2021\)](#)
- [Nasjonale prosedyrer \(Norsk revmatologisk Forening, Legeforeningen\)](#)

Prosedyrer

Prosedyrer er detaljerte instruksjoner for hvordan helsepersonell skal utføre klinisk oppgaver, som blodprøvetaking, hjerte-lungeredning og spirometri. De kan være medisinskfaglige eller administrative. Prosedyrene baserer seg ofte på dokumenter som synliggjør kunnskapsgrunnlaget og begrunner valg som er tatt under utarbeidelsen. Det er viktig at det er en klar sammenheng mellom prosedyren og de underliggende dokumentene, som for eksempel veiledere, retningslinjer, strategidokumenter som beskriver brukerønsker, politiske mål eller annet relevant. Prosedyrer kan samles i *metodebøker* eller virksomhetens *kvalitetssystem*. [Norsk Revmatologisk Forening / Legeforeningens norske prosedyrer](#) er et eksempel på dette.

Behandlingsanbefalinger er konkrete råd og veiledning om behandling. Ofte lages sammendrag av retningslinjer der alle behandlingsanbefalingene trekkes ut for å gjøre retningslinjen mer kortfattet og brukervennlig. Giftinformasjonen lager for eksempel [behandlingsanbefalinger](#) basert på sine grunnlagsdokumenter om forgiftninger. Disse omfatter diagnostikk, behandling og oppfølging, og ledsages av referanseliste. Dermed ligger disse behandlingsanbefalingene tett opp det som andre kaller retningslinjer.

[Helsebiblioteket](#) fremhever at gode faglige retningslinjer, veiledere, prosedyrer og anbefalinger kan føre til endringer i praksis og dermed bedre helse for pasientene. Implementering av disse verktøyene krever at helsepersonell bruker sitt faglige skjønn, selv om dokumentene i utgangspunktet er basert på den beste tilgjengelige forskningsbaserte kunnskapen.

Kritisk vurdering av faglige retningslinjer ([Helsebiblioteket.no](#)):

Tilgjengelige retningslinjer (veiledere, prosedyrer og handlingsprogram) er av ulik kvalitet.

- Er det klart hva retningslinjen handler om og hvem målgruppen er?
- Hvem har utarbeidet retningslinjen?

- Er det forskningsbaserte dokumentasjonsgrunnlaget innhentet på en tilfredsstillende måte?
- Er den metodiske kvaliteten til inkluderte studier vurdert og er det beskrevet hvilke kriterier som er benyttet?
- Er retningslinjene basert på oppdatert kunnskap?
- Er dokumentasjonsgrunnlaget for retningslinjen tydelig vurdert og gradert?
- Hva forteller retningslinjene?
- Kan retningslinjene være til hjelp i praksis?

Generelt vil retningslinjer, veiledere, prosedyrer, anbefalinger ha høyere verdi hvis dokumentene har gjennomgått uavhengige fagfelleverdinger og er publisert i aktuelle fagtidsskrift av høy kvalitet, sammenlignet med de som er basert på meninger fra en gruppe eksperter. Dersom lokale prosedyrer, retningslinjer eller veiledere ikke er tilstrekkelig forankret i kunnskapsbasert litteratur, kan den juridisk oppfattes som uforsvarlig. Leger som bruker dem kan da bli ansvarliggjort (“Diprivan-saken”, [Helserettinfo, 1999](#)).

Litteratur

Teksten ovenfor er basert på litteratur fra Helsebiblioteket og Helsedirektoratet. Helsebiblioteket ved Runar Eggen og Anne Hilde Røsvik har beskrevet forskjeller på retningslinjer, veiledere, prosedyrer og anbefalinger.

[Chong CCN, 2018](#)

[Helsedirektoratet](#)

[Norsk Revmatologisk forening: Prosedyrer](#)

[EULAR anbefalinger](#)

[ACR anbefalinger](#)

262.

SVANGERSKAP OG REVMATISK SYKDOM (REV 078)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 078](#). Revmatologen skal ha kunnskap om behandlingmuligheter under svangerskap, fødsel og amming og selvstendig kunne gi råd i forbindelse med svangerskapsplanlegging.

ICD-10: [O99.8](#)

Svangerskap ved revmatisk sykdom

Kvinner i fertil alder kan rammes av revmatiske sykdommer, inkludert [artritt](#), [bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#). Revmatologen får derfor ofte spørsmål om mulige problemer ved graviditet og behov for tilpasset svangerskapsoppfølging. Under graviditeten tilbys vanligvis flere strukturerte, målrettede undersøkelser og vurderinger. Revmatologiske konsultasjoner anbefales også etter fødselen, da sykdomsaktivitet kan øke og medikasjonen i noen tilfeller også må tilpasses amming.

De fleste kvinner med revmatiske sykdommer kan gjennomgå normale svangerskap, men noen tiltak kan være nødvendige før, under og etter graviditeten. Dette skyldes at:

- Enkelte medikamenter må skiftes ut eller stanses, da ikke alle antirevmatiske medisiner kan brukes under graviditet og amming.
- Svangerskap kan forverre revmatisk sykdom og andre [autoimmune tilstander](#).
- [Systemisk inflammasjon](#) er en risikofaktor for komplikasjoner, uavhengig av sykdom.
- Spesifikke kjennetegn ved diagnosen, [antistoff i serum](#), komorbiditet, individuelt sykdomsforløp og



Illustrasjon: Dall-2 ØP

medikamentbehandlingen kan være avgjørende.

Mulige svangerskapskomplikasjoner:

- Økt risiko for preeklampsi (vennligst se avsnitt nedenfor)
- Prematur fødsel (før svangerskapsuke 37)
- Redusert fostervekst
- Spontanabort og dødfødsler (vennligst se avsnitt nedenfor)
- Materne [tromboembolier](#) (blodpropp hos mor)
- Trombocytopeni med risiko for blødninger (vennligst se avsnitt nedenfor)

Det er viktig at en revmatolog konsulteres *før* graviditet for å forberede pasienten og informere om forventet svangerskapsforløp. Spesielt viktig er tilpasning av medikasjon ([Andreoli L, 2019](#)), samt utelukkelse av kontraindikasjoner (forhold som gjør svangerskap frarådelig).

-Preeklampsi (“svangerskapsforgiftning”) oppstår i underkant av 3% av alle svangerskap. Data fra Folkehelseinstituttet viser at preeklampsi fører til forløsning før svangerskapsuke 37 (tidlig-fødsel) i 0,9% av alle svangerskap ([Sverre JM, Folkehelseinstituttet 2022](#)). Årsaken til preeklampsi er ukjent, men risikofaktorer inkluderer førstegangsfødsel, alder over 35 år, tidligere preeklampsi, [antifosfolipid syndrom](#), assistert befruktning, autoimmune sykdommer (spesielt [systemisk lupus](#)), [hypertensjon](#), [nyresvikt](#), [kronisk sykdom](#), overvekt (BMI >30), [diabetes](#) og vitamin D-mangel tidlig i svangerskapet ([Karrar S, 2021](#); [Lian IA, 2022](#)).

Preeklampsi oppstår vanligvis etter svangerskapsuke 20, ofte nærmere fødselsterminen. Symptomene må skilles fra [nefritt ved SLE og](#) inkluderer hypertensjon, proteinuri og ødem.

Forebygging. Det finnes ingen 100% effektive forebyggende tiltak mot preeklampsi. I noen tilfeller kan indusert fødsel være nødvendig.

- Lavdose acetylsalisylsyre (ASA) 75 mg/dag fra uke 12 til fødsel (eller 150 mg/dag fra uke 12 til uke 36) kan ha forebyggende effekt ([Rolnik DL, 2017](#); [Xu T, 2015](#)).

Andre mulige tiltak inkluderer måling av placentale vekstfaktor (PIGF), ultralydvurdering av uterusarteriene og bruk av screening-algoritmer ([Garcia AD, 2021](#); [Salvesen KÅB, 2023](#)).

-Spontanaborter og dødfødsler. En spontanabort er et fostertap før uke 22, mens fostertap etter uke 22 kalles dødfødsel ([helsenorge.no](#)). I Norge forekommer spontanaborter i ca. 12,8% av svangerskapene, og dødfødsler i ca. tre av 1000 fødsler ([Folkehelseinstituttet, 2021](#)). Risikoen for fosterdød er størst de siste ukene før fødselen ([Dugas C, 2022](#)). Den vanligste årsaken til spontanabort er genetiske faktorer hos fosteret, men også andre faktorer som høy alder hos mor, livmorforandringer, [diabetes](#), [thyreoideasykdommer](#), [antifosfolipidsyndrom](#), [tromboser](#), fedme, tidligere spontanaborter, røyking og rusmidler kan øke risikoen ([Magnus MC, 2019](#)).

-Trombocytopeni er den nest vanligste hematologiske tilstanden hos gravide, etter [anemi](#). Benign svangerskapstrombocytopeni, med blodplattetall mellom 70 og $150 \cdot 10^9/L$ uten symptomer, rammer 5-12% av gravide i siste trimester.

Immun trombocytopeni er sjelden i befolkningen (1 – 2 av 1000 svangerskap), men er mer vanlig ved hos kvinner med systemiske revmatiske sykdommer, oftest [SLE](#), [antifosfolipid syndrom](#) og [Sjøgrens syndrom](#). Trombocytopeni forekommer også hos nesten halvparten av alle med preeklampsi. Sjeldnere årsaker inkluderer [trombotisk trombocytopenisk purpura \(TTP\)](#), hemolytisk uremisk syndrom, HELLP syndrom, fettlever, folatmangel. [leukemi](#) medikamenter (heparin, azathioprin) eller infeksjoner ([Haram K, 2003](#)).

Blødninger. Trombocytopeni medfører [blødningstendens](#). Typiske symptomer er [petekkier](#) (små røde prikker, oftest på leggene), blødning fra slimhinner og tannkjøtt, ekkymoser (blåmerker og større overfladiske blødninger) og forlenget blødningstid etter små-skader. Blødninger er uvanlig når antallet trombocytter er høyere enn $50\,000 \times 10^9/L$. Risiko for livstruende blødninger øker dersom antallet trombocytter er under $10\,000 \times 10^9/L$.

Behandling er vanligvis nødvendig når trombocytene er lavere enn $20\text{-}30\,000 \times 10^9/L$, eller det er blødninger uavhengig av trombocyt-tall, i de første to trimesterene. I siste trimester kan fødselsmetode og epiduralanestesi indikere behandlingsbehov.

Anbefalte blodplattetall ([Myers B, 2012](#); [Fogerty AE, 2018](#)):

- Epiduralbedøvelse: $> 80 \times 10^9/L$
- Sectio/keisersnitt: $> 50 \times 10^9/L$

Pasientene bør unngå acetylsalisylsyre (ASA) og [NSAID](#). [Kortikosteroider](#) er vanligvis første-linje behandling. Dosen holdes lavest mulig, men kan i praksis være høyere enn 7,5 mg/d. Høyere doser kan gi en minimal økt risiko for føtal ganespalte (ved behandling i første trimester), samt maternal [diabetes](#), vektøkning og [hypertensjon](#). Behandlingsrespons forventes innen 3-7 dager.

[Intravenøs immunglobulin \(IVIG\)](#) eller rituksimab kan være aktuelt i noen tilfeller: En enkelt dose IVIG på 1000 mg/kg kan gi effekt innen 24 timer, men effekten varer bare 2-3 uker. IVIG kan kombineres med kortikosteroider. Vær oppmerksom på økt risiko for renal tubulær acidose og trombosier. Rituksimab bør brukes med forsiktighet på grunn av immunsuppressiv effekt som kan påvirke barnet i ca. 6 måneder etter fødsel. Behandlingseffekten forventes først etter noen uker. Også anti-D og thrombopoietin reseptor agonister er andre behandlingsalternativer ([Mangla A, 2022](#)). Uansett bør tilstanden og behandlingsvalg diskuteres med hematolog og obstetrikker.

Kontraindikasjoner mot svangerskap

I noen tilfeller kan revmatisk sykdom gjøre det for risikabelt eller uforsvarlig å gjennomføre et svangerskap. Disse tilfellene kalles kontraindikasjoner mot svangerskap. Nedenfor følger en oversikt over noen av de vanligste kontraindikasjonene:

- [Pulmonal hypertensjon](#): Høyt blodtrykk i lungene, som kan være en komplikasjon til [systemisk sklerose](#), er en alvorlig tilstand som kan forverres under graviditet og medføre risiko for både mor og barn.
- Alvorlig [nyresvikt](#): Nedsatt nyrefunksjon, for eksempel ved systemisk [lupus erythematosus \(SLE\)](#), med en glomerulær filtrasjonsrate (GFR) under 30 ml/min, kan øke risikoen for komplikasjoner under svangerskapet.
- Betydelig nedsatt [lungefunksjon](#): Dette kan skyldes ulike revmatiske sykdommer, som [antisynthetase syndrom](#), [systemisk sklerose](#) eller tracheal/bronkial stenose eller bronchial kollaps ved [granulomatose med polyangiitt \(GPA\)](#) og [relapsing polykondritt](#). Nedsatt lungefunksjon kan forverres under graviditet og påvirke både mors og fosters helse.
- Alvorlig [karsykdom](#): Tilstander som okkluderte koronararterier eller aneurismer, som kan sees ved [Takayasu arteritt](#), øker risikoen for alvorlige hjerte- og karkomplikasjoner under graviditet.

Uønsket svangerskap. Dersom en kvinne med revmatisk sykdom blir gravid uten å ønske det, kan nødprevensjon være et alternativ. Det er imidlertid viktig å merke seg at ikke alle som er eksponert for potensielt skadelige medikamenter under svangerskapet, vil få fosterskader. Tett oppfølging av fosterets utvikling kan derfor være et alternativ til provosert abort.

Planlegging av svangerskap

Svangerskapet bør ideelt sett finne sted i en rolig sykdomsfase, helst med stabil sykdom over minst de siste seks månedene. Bruk av prevensjon er essensielt for pasienter som bruker medikamenter som ikke er forenelige med svangerskap, er i en ustabil sykdomsfase eller har komorbiditet som ikke tillater graviditet.

Medikamenter

For å hindre økende sykdomsaktivitet under svangerskap, anbefales det ofte å fortsette behandlingen, forutsatt at medikamentene ikke skader svangerskapet.

Medikamenter som generelt kan fortsettes under svangerskap inkluderer:

- [Hydroksyklorokin \(Plaquenil\)](#)
- [Sulfasalazin](#) (Salazopyrin EN)
- [Azathioprin](#) (Imurel)

- [Ciclosporin A](#) (Sandimmun)
- Takrolimus (Prograf)
- [Kolkisin](#)
- [NSAIDs](#) bør bare brukes sporadisk og skal stoppes fra svangerskapsuke 28 (før 3. trimester)
- [Prednisolon](#). Dosen bør, om mulig, være 5 mg/dag eller lavere.
- [Immunglobulin \(IVIg\)](#)
- [Biologiske legemidler](#). Bruk av biologiske legemidler under svangerskapet krever individuell vurdering og bør følge [anbefalte retningslinjer](#). Alle TNF- α -hemmere kan brukes, men en nærmere vurdering av indikasjon og medikamentvalg kan være en fordel ([Russel MD, 2022](#)). [Certolizumab](#) og etanercept passerer placenta i liten grad og påvirker derfor fosteret minst. Infliksimab, adalimumab og golimumab passerer placenta i større grad.

Også abatacept, anakinra, belimumab, canakinumab, ixekizumab, rituksimab, sarilumab, secukinumab, tocilizumab og ustekinumab kan brukes om nødvendig.

Dersom biologisk behandling er gitt etter svangerskapsuke 22. frarådes at barnet får levende [vaksiner](#) de første 6-12 levemåneder. Britiske retningslinjer setter grensen ved uke 28 for adalimumab og golimumab og uke 32 for etanercept ([Russel MD, 2022](#)). I praksis gjelder dette for rota-vaksinen (6 måneder) og for TBC-vaksine (12 måneder) for barn med foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose ihht [Folkehelseinstituttet, 2022](#)). Begrunnelsen er at biologiske legemidler kan medføre noe nedsatt immunforsvar, og de svekkede mikrobenes i levende vaksiner kan da føre til infeksjoner. For T-cellehemmeren abatacept (Orencia) har man også lite data og erfaring.

Selv om de biologiske medikamentene kan brukes, kan de øke risikoen for infeksjoner, spesielt ved eksponering i 2. eller 3. trimester.

Det er avgjørende at pasienten får grundig informasjon om behandlingsmålet, hensikten med behandlingen og mulige bivirkninger. Skriftlig informasjon fra [Norsk revmatologisk forening/Legeforeningen](#) kan være et nyttig supplement. God informasjon øker sjansen for at pasienten tar medikamentene som foreskrevet. Vennligst les om [behandlingssvikt i eget kapittel](#). Velger en [behandling utenfor godkjent indikasjon / utprøvende behandling](#) tas også spesielle hensyn.

Medikamenter som bør unngås før og under svangerskapet

- [Metotreksat](#), [mykofenolat](#) og [cyclofosfamid](#): Disse medikamentene bør seponeres før svangerskapet, helst minst tre måneder før unnfangelse, på grunn av økt risiko for fosterskader og spontanaborter. Amming bør også unngås.

- [Ikke-steroide betennelsesdempende medikamenter \(NSAIDs\)](#): Ibuprofen kan brukes frem til svangerskapsuke 28, men bør unngås deretter på grunn av risiko for for tidlig lukking av ductus arteriosus hos fosteret. NSAIDs kan også redusere fertiliteten.
- [Høye doser kortikosteroider](#): Prednisolon-doser over 7,5 mg/dag kan øke risikoen for svangerskapsdiabetes, osteoporose, vektøkning og høyt blodtrykk hos mor.
- [JAK-hemmere](#): baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib. Disse medikamentene skal ikke brukes under svangerskap på grunn av manglende sikkerhetsdata.
- [Enkelte biologiske legemidler](#): For anifrolumab, eculizumab, guselkumab, mepolizumab og risankizumab foreligger for lite informasjon og erfaring til å kunne kjenne sikkerheten i svangerskap. Disse bør bare brukes dersom de ikke kan erstattes med sikrere medikamenter (se ovenfor).
- [Andre medikamenter](#): Leflunomid, apremilast, avacopan, bosentan, mepacrine og vocolospirin mangler tilstrekkelige data for å vite om de er trygge å bruke i svangerskapet.

Amming og medikamentbruk

Enkelte medikamenter bør unngås ved amming, inkludert metotreksat, mykofenolat mofetil, cyklofosfamid, leflunomid, tofacitinib og COX-2-hemmere (unntatt celekoksib). Det er begrenset data om sikkerheten ved amming for rituksimab, anakinra, belimumab, ustekinumab, tocilizumab og abatacept. Medikamenter som kan brukes ved amming inkluderer hydroksyklorokin, sulfasalazin, azathioprin (ikke over 100 mg/dag), ciklosporin, takrolimus, kolkisin, prednisolon, immunglobulin, NSAIDs, celekoksib og TNF-hemmere (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab) ([Russel MD, 2022](#)).

-Medikamenter som kan brukes ved amming omfatter: [Hydroksyklorokin](#), sulfasalazin, azathioprin (ikke over 100 mg/dag), ciclosporin, takrolimus, kolkisin, [prednisolon](#), [immunglobulin](#), [NSAIDs](#) og celecoxib, adalimumab, etanercept, golimumab og certolizumab ([Russel MD, 2022](#)).

[Mer informasjon](#): For mer informasjon om svangerskap og revmatisk sykdom, anbefales sidene til [Nasjonalt kompetansenettverk for svangerskap og revmatiske sykdommer \(NKSR\)](#) og supplerende litteratur: [Götestam Skorpen C et al , Ann Rheum Dis, 2016](#); [Samaritano LR, 2020](#); [Götestam Skorpen C, 2016](#); [Russel MD, 2022](#).

Infertilitet

Kvinner med revmatiske sykdommer kan ha en økt risiko for infertilitet ([Walker MH, 2022](#)). Dette kan skyldes flere faktorer, inkludert:

- Bruk av [NSAIDs](#)
- [Prednisolon](#) i doser over 7,5 mg/døgn
- Høy sykdomsaktivitet
- Høye doser cyklofosfamid (Sendoxan)
- Alder (eldre kvinner har lavere eggreserve og naturlig redusert fertilitet)

Andre faktorer som kan bidra til infertilitet hos kvinner med revmatisk sykdom inkluderer ovulasjonsforstyrrelser, endometriose, bekkenadhesjoner, blokkerte eggleder, skader eller misdannelser i eggleder eller livmor, og hyperprolaktinemi. Stress, røyking, overvekt og underernæring kan også spille en rolle.

Utredning av infertilitet

Dersom et ønsket svangerskap ikke inntreffer innen 12 måneder (6 måneder for kvinner over 35 år), bør infertilitet utredes. En blodprøve for å måle nivået av beta-hCG (humant choriogonadotropin) kan være nyttig for å utelukke graviditet. Ved tvil om svangerskap foreligger kan beta-hCG måles i blod (mer nøyaktig enn ved urin-test). Målingen i blod kan påvise svangerskap allerede fra ni dager etter befruktning, men utslagene varierer mye fra kvinne til kvinne og fra svangerskap til svangerskap. Beta-hCG < 5 mIU/ml: ikke gravid. beta-hCG 5-25 mIU/ml: usikkert resultat: gjenta prøven etter et par dager. Beta-hCG over 25 mIU/ml: svangerskap foreligger.

Infertilitet hos menn med revmatisk sykdom

Cyklofosamid (Sendoxan) kan påvirke spermiekvaliteten og forårsake DNA-mutasjoner. Behandling med cyklofosamid bør derfor avsluttes minst 12 uker før planlagt unnfangelse. Høye doser cyklofosamid kan føre til permanent infertilitet, og nedfrysing av sæd før behandlingsstart kan være aktuelt for menn som skal gjennomgå slik behandling.

Tidligere var det bekymring for at antirevmatiske legemidler hos menn kunne skade fosteret, da absorpsjon av medikamenter fra sædvæske i vaginal slimhinne og overføring via morkaken er mulig. Imidlertid er det ikke rapportert tilfeller av fosterskader etter unnfangelse hos menn som bruker slike medikamenter ([Samaritano LR, 2020](#)).

Sulfasalazin kan i sjeldne tilfeller forårsake infertilitet hos menn på grunn av toksisk effekt på sædproduksjonen (spermatogenesis). Denne effekten er reversibel, og normal spermiefunksjon gjenopprettes vanligvis 2-3 måneder etter avsluttet behandling.

Midlertidig redusert antall sædceller (oligospermi) er observert ved bruk av sulfasalazin eller metotreksat. Ved mistanke om redusert fertilitet under behandling med disse medikamentene, kan en behandlingspause være aktuelt.

Thalidomid, et legemiddel som sjelden brukes i revmatologi, er et kraftig teratogent og kan forårsake fosterskader. Thalidomid kan påvises i sædvæske og bør derfor avsluttes minst fire uker før planlagt unnfangelse.

Antistoffer Antistoffer og svangerskapskomplikasjoner ved revmatisk sykdom

Tilstedeværelsen av visse antistoffer i blodet kan indikere økt risiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med revmatisk sykdom.

- **Antifosfolipidantistoffer.** Pasienter med [antifosfolipid antistoffer](#) (lupus antikoagulant, anti-kardi-olipin, anti-beta-2 glykoprotein) har økt risiko for [tromboemboli](#) og spontanaborter. Forebyggende behandling med lavmolekylært heparin og acetylsalisylsyre (ASA) kan være nødvendig for å redusere denne risikoen.
- **Anti-SSA/Ro og anti-SSB/La antistoffer.** Disse antistoffene kan føre til medfødt hjerteblokk hos fosteret som en del av [neonatal lupus](#) syndrom. Regelmessig overvåking av fosterets hjerterefrekvens anbefales for gravide kvinner med disse antistoffene.
- **Anti-dsDNA antistoffer.** Høye nivåer av anti-dsDNA (antistoffer mot dobbeltrådet DNA) ved systemisk [lupus erythematosus \(SLE\)](#) øker risikoen for lupusnefritt ([glomerulonefritt](#)), som kan påvirke både mor og foster.
- **Andre antistoffer og deres betydning.**
 - **Anti-ribosomalt P:** er relatert til [nevropsykiatrisk lupus](#), en form for SLE som påvirker nervesystemet.
 - Anti-Jo-a, -PL 7 eller -PL-12: kan indikere [antisyntetase syndrom](#) med risiko for alvorlig [lungesykdom](#).
 - Anti-RNA polymerase III: ses ved diffus [systemisk sklerose](#) og øker risikoen for nyrekrise (sklerodermi [renal krise](#)).
 - **ANCA(anti-nøytrofile cytoplasmatiske antistoffer):** i Anti-PR3 eller anti-MPO kan tyde på aktiv
 - [ANCA-vaskulitt](#), en gruppe av sykdommer som forårsaker betennelse i små blodkar.

Det er viktig å merke seg at tilstedeværelsen av disse antistoffene ikke nødvendigvis betyr at det vil oppstå komplikasjoner under svangerskapet, men de kan indikere en økt risiko. Tett oppfølging og individuell vurdering av hver pasient er avgjørende for å sikre et trygt svangerskap og en sunn baby.

Oppfølging av gravide med revmatisk sykdom

Under svangerskapet kontrolleres anamnesen og generell klinisk status, inkludert hjerte, lunger, puls, blodtrykk og ødemer. Ved artritt vurderes sykdomsaktiviteten ved hjelp av CRP og antall affiserte ledd. [Bindevessykdommer](#) som [SLE](#) og [systemisk sklerose](#) følges ofte opp ved fødepoliklinikken. Tegn til økende sykdomsaktivitet eller organmanifestasjoner er viktig å oppdage og behandle raskt. Blodprøver og urinstiks tas regelmessig, og behovet for å endre medikasjon vurderes fortløpende.

I siste trimester fokuseres det på fosterets vekst og helse, samt mors tilstand. Det er viktig å vurdere behovet for spesielle tiltak ved fødselen (anestesi, fødselsmetode, involvering av barnelege), om amming er aktuelt og forenlig med medikasjon.

Disse kontrollene kommer i tillegg til de vanlige svangerskapskontrollene hos jordmor og fastlege, i henhold til [Helsedirektoratets](#) anbefalinger.

Generelt svangerskapsprogram:

- **Tidlig ultralyd:** Tilbys alle gravide i svangerskapsuke 11+0 – 13+6.
- **Non-invasiv prenatal test (NIPT):** tilbys gravide med rett til fosterdiagnostikk (f. eks. alle over 35 år). NIPT kan avdekke trisomi 13 (Patau syndrom), trisomi 18 (Edwards syndrom) og trisomi 21 (Downs syndrom) via fosterets DNA i en blodprøve fra mor ([Sørensen JW, 2021](#)).
- **Ultralyd i uke 18:** For å beregne fødselstermin. (andre trimester).
- **Ultralyd i uke 32:** For å vurdere fosterets vekst. (tredje trimester).

Revmatologisk oppfølging:

[Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer \(NKSR\)](#) har utarbeidet anbefalinger for revmatologisk oppfølging av gravide med revmatisk sykdom. Supplerende ultralydundersøkelser i uke 24 og 28 kan brukes til vekstkontroll av fosteret. Mellom uke 24 og 28 kan måling av HbA1c og glukosebelastningstest være aktuelt for å utelukke svangerskapsdiabetes.

Selv om ideell oppfølging ikke alltid er mulig, tilstrebes et omfattende tilbud fra revmatologisk side. Konsultasjoner etter fødselen (postpartum), etter ca. 6 uker, 6 måneder og 12 måneder, kan sikre at sykdommen er godt behandlet i en ellers belastende fase.

Undersøkelser ved revmatisk sykdom og svangerskap

Konsekvenser av undersøkelsesfunnene kan være at tverrfaglig/interdisiplinære undersøkelser initieres for å kartlegge om svangerskap er tilrådelig eller om det er behov for supplerende utredning og oppfølging (se ovenfor), inklusiv nefrolog og tidlig involvering av fødepoliklinikk. En vurderer også om medikamenter skal seponeres ([metotreksat](#), mykofenolat, ACE-hemmer med flere), dose-endringer gjøres eller suppleres (folsyre, Albyl-E fra svangerskapsuke 12, [hydroksyklorokin/Plaquenil](#)). Uansett er informasjon til den gravide essensielt.

-Anamnese

En omfattende anamnese er nødvendig ved planlagt eller inntruffet svangerskap hos kvinner med revmatisk sykdom. Denne bør inkludere:

- Generell sykehistorie, inkludert tidligere svangerskap og komplikasjoner som tromboembolier eller blødninger.
- Oversikt over all medisinbruk, inkludert reseptfrie legemidler, samt bruk av nikotin, snus og rusmidler.
- Familiehistorie med fokus på genetiske sykdommer hos førstegradsslektninger.
- Psykososiale forhold og etnisitet.
- Fysisk aktivitetsnivå.
- Ved [artritt](#): Spørsmål om manifestasjoner i kjeve eller nakke (relevant for intubasjon) og hofter (relevant for vaginal fødsel).
- Ved [bindevevssykdommer](#): Spørsmål om sykdomsaktivitet de siste seks månedene, samt manifes-

tasjoner i nyrer, hjerte, lunger, hud, hår, slimhinner, nervesystem eller blod.

- Ved [vaskulitt](#) i store kar ([Takayasu arteritt](#)): Spørsmål om forsnevring eller blokkeringer i blodårer i mage, lunger og hjerte.
- Ved [ANCA-assosiert vaskulitt](#): Spørsmål om ANCA-status ([PR3, MPO](#)) for å vurdere sykdomsakтивitet.

-Klinisk undersøkelse

Den kliniske undersøkelsen bør være generell og omfatte:

- Vekt eller BMI (body mass index (vekt/høyde i m²)).
- Tegn på organsvikt, inkludert [ødemer](#).
- Blodtrykk i begge armer (spesielt ved [Takayasu arteritt](#)).
- Perifer puls.
- Auskultasjon av hjerte og lunger, samt hals- og abdominale kar ved vaskulitt.
- Undersøkelse av [øyne](#), øvre luftveier, [hud](#) og tegn på [nevrologiske utfall](#).

-Laboratorieprøver

Blodprøver bør inkludere ([Lian IA, 2022](#)):

- CRP og SR: Inflammasjonsmarkører.
- Hb, leukocytter med differensiertelling og trombocytter: For å vurdere blodcellestatus.
- Elektrolytter, lever-, nyre- og [thyreoidea](#)-funksjonsprøver, glukose, HbA1c, urinsyre, kreatin kinase (CK), albumin: For å vurdere organfunksjon og generell helsetilstand.
- [Lupus antikoagulant, anti-kardiolin, anti-beta2-glykoprotein, anti-CCP, ANA med subgrupper og anti-DNA](#): For å undersøke for autoimmune sykdommer.
- NT-pro-BNP og anti-RNA polymerase III: Kan være aktuelle ved [systemisk sklerose](#).
- [ANCA \(PR3, MPO\)](#): Ved mistanke om [ANCA-assosiert vaskulitt](#).
- Urinstiks og protein/kreatinin-ratio ved proteinuri: For å vurdere grad av [nyremanifestasjon](#) og nyrefunksjon.

-Bilddiagnostikk

Bilddiagnostikk bør gjøres før graviditet og kan inkludere:

- Røntgen av nakke (cervicalcolumna) og hofteldd ved artritt.
- CT thorax for å utelukke progredierende [lungesykdom](#) ved [bindevevssykdommer](#).
- CT- eller MR-angiografi for å vurdere alvorlige karforandringer ved [vaskulitt i store kar](#) ([Takayasu arteritt](#)).

-Andre undersøkelser

- [Lungefunksjonsundersøkelser](#) ved mistanke om [lungemanifestasjon](#).
- [EKG](#) ved tegn til [arytmi](#) eller [kardial iskemi](#).
- [Ekkokardiografi](#) for å utelukke tegn til hjertesvikt, klaffepatologi eller [pulmonal hypertensjon](#).

Konsekvenser av undersøkelsesfunn

Funnene fra undersøkelsene kan føre til at tverrfaglige undersøkelser igangsettes for å avgjøre om svangerskap er tilrådelig, eller om det er behov for ytterligere utredning og oppfølging, inkludert vurdering av nefrolog og tidlig involvering av fødepoliklinikk. Det kan også være nødvendig å seponere eller justere doseringen av enkelte medikamenter. Uansett er det viktig å gi grundig informasjon til den gravide om eventuelle risikoer og behandlingsalternativer.

Svangerskap ved flere av de revmatiske sykdommene er omtalt i de respektive sykdomskapitlene.

Retningslinjer

- EULAR points to consider for the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation; update 2024
- Britiske: [Russel MD, 2022](#)
- Norsk Gynekologisk Forening: [Wallenius M, Veileder fødselshjelp, 2020](#)
- ACR: [Samaritano LR, 2020](#)
- EULAR: [Götestam Skorpen C 2016 \(medikamenter\)](#)

Litteratur

- [Russel MD, 2022](#)
- [Samaritano LR, 2020](#)
- [Andreoli L, 2017](#)
- [Götestam Skorpen C 2016 \(medikamenter\)](#)
- [Wallenius M, 2011](#)
- [Østensen M, 2011 \(biologiske legemidler\)](#)
- [Nørgaard M 2010](#)
- [Nasjonalt Senter for Svangerskap og Revmatisk sykdom \(NKSR\)](#)
- [Helsenorge.no](#)
- [Norsk Revmatologisk Forening/Legeforeningen: Pasientinformasjon om legemidler \(Legeforeningen\)](#)

263.

HELHETLIG VURDERING. SYSTEMSYKDOMMER I REVMATOLOGI (REV 001, REV 005)

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 001](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om anatomi og fysiologi ved normale og patologiske prosesser relevant for revmatiske sykdommer, herunder beinmetabolisme, fatigue, inflammasjon, smertefysiologi og smertemekanismer.

[Læringsmål REV 005](#). Revmatologen skal selvstendig kunne foreta en helhetlig vurdering av en revmatisk pasients helse- og sykdomssituasjon.

- [Anatomi, fysiologi ved normale og patologiske prosesser](#), [inflammasjon](#), [beinmetabolisme](#), [smertemekanismer](#) og [fatigue](#) er beskrevet i egne kapitler.

Helhetlig vurdering

En grundig vurdering av en revmatisk pasients helse og sykdom er avgjørende for å gi optimal behandling. Denne vurderingen bør omfatte følgende aspekter:

Medisinske aspekter:

- Anamnese: detaljert beskrivelse av pasientens symptomer, sykdomsforløp og tidligere behandlinger.
- Klinisk undersøkelse: En grundig undersøkelse for å avdekke tegn på artritt, muskelsmerter, betennelse i blodårene, senebetennelse, stivhet og andre relevante symptomer.
- Supplerende undersøkelser: Blodprøver, røntgen, MR og ultralyd brukes for å diagnostisere revmatisk sykdom og utelukke andre mulige årsaker til symptomene.

Psykososiale aspekter:

- **Psykisk helse.** Depresjon, angst og søvnproblemer er vanlige hos pasienter med revmatiske sykdommer. Det er viktig å vurdere pasientens psykiske helse og tilby støtte og behandling ved behov.
- **Sosial støtte:** Pasienter med revmatiske sykdommer kan ha behov for støtte fra familie, venner og helsepersonell. Det er viktig å kartlegge pasientens sosiale nettverk og tilby støtte og veiledning om nødvendig.
- **Arbeid og utdanning:** Revmatiske sykdommer kan påvirke pasientens evne til å arbeide eller studere. Det er viktig å vurdere pasientens arbeidssituasjon og tilby støtte og tilrettelegging ved behov.

Livsstilsaspekter:

- **Kosthold:** Et sunt kosthold kan bidra til å lindre symptomene på revmatiske sykdommer og forbedre pasientens generelle helse.
- **Fysisk aktivitet:** Regelmessig fysisk aktivitet kan være med på å forbedre pasientens funksjon og redusere smerte og stivhet.
- **Stressmestring:** Stress kan forverre symptomene på revmatiske sykdommer. Det er viktig å lære seg teknikker for å håndtere stress.

Behandlingsplan for en revmatisk pasient bør baseres på den helhetlige vurderingen av pasientens helse- og sykdomssituasjon. Behandlingsplanen kan inkludere:

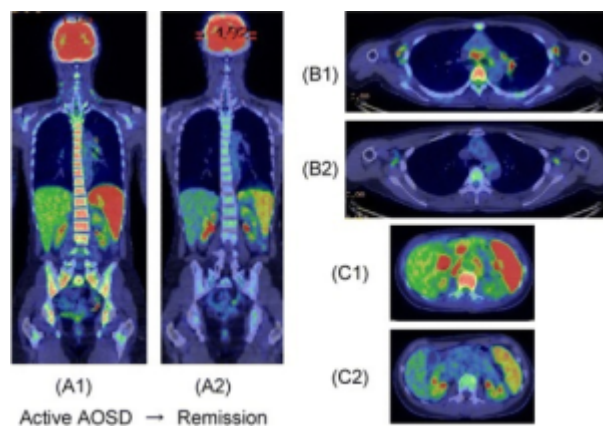
- **Medikamenter.** Det er ofte avgjørende å velge riktig medikasjon mot potensielt alvorlige revmatiske sykdommer.
- **Fysioterapi** kan være med på å forbedre pasientens funksjon og redusere smerte og stivhet.
- **Ergoterapi** kan bidra til å tilrettelegge pasientens hverdag og gjøre det lettere å utføre daglige aktiviteter.
- **Psykososial støtte:** Pasienter med revmatiske sykdommer kan trenge støtte fra familie, venner og helsepersonell.
- **Oppfølging:** Det er viktig å følge opp pasienter med revmatiske sykdommer regelmessig for å se hvordan de responderer på behandlingen og for å justere behandlingen om nødvendig. Ofte deles den medisinske oppfølgingen mellom revmatolog, fastlege og et **tverrfaglig team**.

Systemsykdommer

Systemsykdommer manifesterer seg i flere ulike organer, noe som er tilfelle for de fleste inflammatoriske revmatiske sykdommer ([artritt-sykdommer](#), [systemiske bindevevssykdommer](#) og [vaskulitt](#)). Organer som ofte rammes er [hud](#), skjelett ([osteoporose](#)), [nyrer](#), [gastrointestinalsyste](#)met, [lunger](#), [blod](#), [nerver](#) og [hjertet](#).

Systemsykdommer kan føre til [utmattelse/fatigue](#) av forskjellige grunner, inkludert vedvarende [inflammasjon](#), kronisk smerte, redusert søvn og [depresjon](#).

Revmatologens undersøkelser skal derfor omfatte ulike organer. Nedenfor er listet opp en del revmatiske systemsykdommer:



Stills sykdom i voksen alder. PET/CT viser sykdomsaktivitet i benmarg, milt, multiple lymfeknuter før og etter behandling. Illustrasjon: [Yamashita H, Kubota K, Mimori A – Arthritis research & therapy \(2014\). CC BY-4.0.](#)

Revmatiske systemsykdommer

Følgende sykdommer skal tas i betraktning og angis her med sine mest karakteristiske trekk:

[Adult Onset Morbus Still](#). Langvarig [feber](#), [leukocytose](#), [utslett](#), [lymfeknutesvulst](#), sår hals, [artritt](#) i håndledd

[Anti-fosfolipid Antistoff Syndrom \(APLs\)](#). [Tromboser](#) i vener og arterier, [residiverende spontanaborter](#), [trombocytopeni](#), [livedo reticularis](#). [Antistoff](#) i blodet

[Antisyntetase Syndrom](#). [ILD](#), [Gottrons papler](#), [myopati](#), [Raynauds](#), [mekaniker hender](#). [Antistoff](#). [Myositt](#)

[Autoinflammatoriske sykdommer](#). [Feber](#) som ofte opptrer i regelmessige intervaller. Serositt ([pleuritt](#), [perikarditt](#))

[EGPA/Churg Strauss Vaskulitt](#). Tidligere [astma](#), allergi og atopi. [Lungesykdom](#). [Antistoff \(ANCA\) hos mange](#)

[Cogans Syndrom](#). Affeksjon av [hørsel og balanse](#). [Øye-manifestasjon](#)

[CREST Syndrom/systemisk sklerose begrenset form](#). [Kalsinose](#), [Raynauds](#), [svelgevansker](#), [sklerodaktyli](#), [teleangiektasier](#), [Anti-centromer antistoff / CENP](#)

[Eosinofil Fasciitt](#). Stram, indurert hud, oftest legger og underarmer. Hypergammaglobulinemi, [eosinofili](#)

[Goodpastures Syndrom/ anti-GBM syndrom](#). "Influensa" som etterfølges av [glomerulonefritt](#) og [lungeafeksjon](#). [Anti-glomerulus basal \(GBM\) membran antistoff](#).

GPA / Wegeners Granulomatose. Residiverende øvre luftveissymptomer i anamnesen, lunge- og nyreaffeksjon. Hørsel. Øyet. PR3-ANCA.

IgA-vaskulitt/Henoch-Schönleins Purpura. Purpura som begynner distalt, artritt, nyre, IgA-nedslag

Isolert arteritt i Sentralnervesystemet: Hodepine, fokale utfall

Juvenil artritt: Artritt i ett eller flere ledd, redusert allmenntilstand, feber.

Kawasakis vaskulitt: < 15 års alder, utslett palmoplantart, lymfeknutesvulst, hjerne. Øyet

Kryoglobulinemi; Artralgi, myalgi, purpura, nevropati. Nyrer. Paraproteinemi, hepatitt C

Mikroskopisk Polyangiitt (MPA); MPO-ANCA, glomerulonefritt, mononevritis multiplex. Lungeaffeksjon

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD): Raynauds fenomener, myositt, serositt (pleuritt, perikarditt), Anti-RNP antistoff.

Polyarteritis Nodosa (PAN): Menn, legg-klaudikasjon, hypertensjon, allmenntilstand, utslett og feber initialt, mikro-aneurismer, leukocytose, testikkelsmerter. Nevropati

Polymyositt, Dermatomyositt og antisynthetase syndromet: Proksimal muskelsvakhet, CK, Gottrons papler, Interstitiell lungesykdom og antistoff

Revmatoid artritt: Feltys syndrom, Interstitiell lungesykdom, revmatoid vaskulitt. Øyet. Anti-CCP antistoff

Sjögrens syndrom: Eksokrine kjertler, lunger, nervesystem. Øyne. Hovne lymfeknuter. Tretthet, artralgi, tørrhet, høy SR og normal CRP, hypergammaglobulinemi, samt anti-SSA og SSB.

Systemisk Lupus (SLE): Ledd, hud, indre organer, blod. Artralgi, utslett, hovne lymfeknuter, fotosensitivitet, serositt (pleuritt, perikarditt), nyre, feber, neuropsykiatri, myelopati, leukopeni, trombocytopeni, Anti-nativt DNA antistoff.

Systemisk Sklerose: Raynauds, svelgevansker, lunger, pulmonal hypertensjon, puffy hands, bowed fingers, stramhet av hud (sklerodaktyli). Anti-Scl 70 antistoff, anti-centromer antistoff/CENP.

Takayasu Artritt: Yngre kvinner, først generell sykdomsfølelse, vedvarende høy CRP og SR, så karotidyni (smerter over a. carotis på halsen) og brystmerter. Fortykket arterievegg og stenoseutvikling oftest i thorakal-aorta med grener (klaudikasjon i overekstremiteter). Aneurismer er sjeldnere.

Temporalis Artritt: Nyoppstått hodepine, eldre pasient, generell reduksjon av allmenntilstand eller lokaliserte funn. Øyet. Høy CRP, SR og histologiske funn.

Vennligst les egne kapitler om [anatomi og fysiologi](#), [organmanifestasjoner ved systemiske bindevevssykdommer](#), [beinmetabolisme](#), [fatigue](#), [inflammasjon](#) og [smerte/smertebehandling](#).

264.

TILSYNSSAKER, JURIDISK HJELP

Øyvind Palm

Revmatologer kan få tilsynssaker mot seg, selv om primærhelsetjenesten, særlig fra fastlegevirksomhet og en mindre andel fra legevakt er mer utsatt. Mange saker omhandler rekvirering av vanedannende legemidler til pasienter. Men også mangelfull diagnostikk og behandling av akutt, potensiell alvorlig sykdom, som uoppdaget hjerteinfarkt eller forsinket utredning og diagnostikk av symptomer som viser seg å være kreft utgjør en betydelig andel av sakene. Det kan dreie seg om enkeltstående hendelser eller helsehjelp gitt over et kort tidsrom eller feil som begås gang på gang av ulike leger, og som helsetjenesten kan lære av.

Systemfeil. Tilsynssaker kan også være en indikasjon på hvilke områder innen helsetjenesten der det oftere skjer feil. Eksempler på dette er tilstander der diagnostikken kan være utfordrende, som atypiske koronarsymptomer og lungeemboli, eller andre utfordringer innenfor fagfeltet, som for eksempel avhengighet og rekvirering av vanedannende legemidler ([Helsetilsynet 2021](#)). Selv når leger gjør en feil, er det ikke nødvendigvis legen alene som har ansvaret. Arbeidsgiver er forpliktet til å legge arbeidsforholdene til rette på en forsvarlig måte. Risikoen for å gjøre feil kan øke ved dårlige fasiliteter, manglende utstyr, hyppige forstyrrelser, tidspress, stor arbeidsbelastning eller for hyppige/lange vakter, noe arbeidsgiver kan gjøres ansvarlig for.

Gangen i en tilsynssak. En sak kan åpnes av forskjellige grunner. En pasient kan klage, en arbeidsgiver kan sende en bekymringsmelding til statsforvalteren, politiet kan melde om at vedkommende er tatt i trafikkontroll eller at noen har anmeldt legen for grenseoverskridelser. Tilsynet åpnes av statsforvalteren i området der legen bor. Legen får et brev om at tilsyn er åpnet og besvare på en del spørsmål.

Retningslinjer brukes ofte i forsvarlighetsvurderinger som omhandler saker om mulig faglig svikt. En forventer i utgangspunktet at avvik fra retningslinjer er begrunnet spesielt i pasientjournalen. Selv om legens medisinske valg var adekvate, kan utilstrekkelig begrunnelse i journalen medføre reaksjon fra tilsynsmyndighetene. Dette gjelder ikke minst ved [utprøvende behandling/utenfor godkjent indikasjon](#), selv med velkjente medikamenter.

Juridisk hjelp. I første omgang anbefales å ta kontakt med en tillitsvalgt lege, dersom det finnes på arbeidsplassen. Den tillitsvalgte kjenner oftest prosedyrer for videre gang i prosessen, samt forholdene på arbeidsplassen. Leger som står i en tilsynssak anbefales å skaffe seg juridisk hjelp tidlig i prosessen. [Legeforeningen](#) (for medlemmer) har jurister som på dagtid kan kontaktes nesten umiddelbart. Ikke minst kan juristen bidra til utformingen av et svarbrev til tilsynsmyndighetene. Legen skal alltid få muligheten til å utdype sine valg og begrunne sine vurderinger, noe som kan være avgjørende. Ved svikt i klinisk arbeid kan det også være

essensielt at legen viser evne til å korrigere egen praksis. Den hyppigste årsaken til tilbakekalling av autorisasjon er misbruk av rusmidler og adferd uforenelig med yrkesutøvelsen. Sist nevnte kan være grenseoverskridende adferd som misbruk av makt, seksuelt krenkende atferd, seksuelle handlinger med pasient eller seksuelle overgrep. Det finnes for øvrig mange saker der den initiale reaksjonen fra tilsynsmyndighetene viste seg overdrevet eller feil ([Kongsvik LT, 2023](#)).

Legeerklæringer

- Vennligst les om [legeerklæringer og NAVs tjenester i et eget kapittel](#)

265.

VAKSINER (REV 083)

Øyvind Palm

[Læringsmål REV 083](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om retningslinjer for vaksinasjon, både av den generelle befolkning og av immunosupprimerte pasienter.

Definisjon

Vaksiner er biologiske preparater som stimulerer [immunsystemet](#) til å produsere en beskyttende immunrespons mot spesifikke patogener. De inneholder vanligvis svekkede eller inaktiverte mikroorganismer, eller deler av disse, som trigger en immunreaksjon uten å forårsake sykdom. Denne immunreaksjonen fører til dannelse av hukommelsesceller som er spesialiserte [B- og T-lymfocytter](#). Disse gir langvarig beskyttelse mot fremtidige infeksjoner. Vaksiner er et viktig verktøy for å forebygge smittsomme sykdommer og har bidratt til å redusere morbiditet og mortalitet globalt ([Pollard AJ, 2021](#)).

Vaksinasjon og revmatiske sykdommer: En viktig balansegang

Pasienter med revmatiske sykdommer har en økt risiko for infeksjoner, både på grunn av selve sykdommen og den immundempende behandlingen ([csDMARDs](#), [biologiske legemidler](#), [JAK-hemmere](#) eller [kortikosteroider](#)) de ofte mottar. Vaksinasjon er et viktig verktøy for å forebygge disse infeksjonene, men det krever nøye vurderinger og tilpasninger for å sikre både effekt og sikkerhet ([Keller M, 2022](#); [Bass AR, 2023](#)). Revmatologer må derfor ha inngående kunnskap om:

- **Vaksineanbefalinger:** Hvilke vaksiner er spesielt viktige for pasienter med revmatiske sykdommer, og når bør de gis?
- **Interaksjoner mellom vaksiner og medisiner:** Hvordan påvirker immunosupprimerende medisiner effekten av ulike vaksiner, og hvordan kan vaksinasjonsstrategier tilpasses?
- **Bivirkninger:** Hvordan gjenkjenne og håndtere eventuelle bivirkninger av vaksiner hos pasienter med revmatiske sykdommer.

Levende vs. døde vaksiner

[Levende vaksiner](#) inneholder svekkede, men levende mikroorganismer. De stimulerer en sterk immunrespons, men kan også potensielt forårsake sykdom hos personer med svekket immunforsvar. Eksempler på

levende vaksiner inkluderer MMR (meslinger, kuma og røde hunder), oral poliovaksine, BCG (tuberkulose) og gulfebervaksine.

Med mindre det er en sterk medisinsk indikasjon og risikoen for naturlig infeksjon anses å være større enn risikoen for vaksineassosiert sykdom, skal immunosupprimerte pasienter derfor ikke få levende vaksiner. Dersom pasienter med nedsatt immunforsvar har mottatt en levende vaksine, vil graden av immunosuppresjon og pasientens underliggende tilstand være avgjørende for om vaksinerelaterte komplikasjoner oppstår.

Eksempler på komplikasjoner av levende vaksiner:

- **Disseminert infeksjon:** Vaksineviruset kan spre seg fra injeksjonsstedet til andre organer, forårsake systemisk sykdom og potensielt organsvikt.
- **Kronisk infeksjon:** Hos immunosupprimerte individer kan vaksineviruset etablere en vedvarende infeksjon som er vanskelig å behandle.
- **Nevrologiske komplikasjoner:** Enkelte levende vaksiner, som oral poliovaksine, kan i sjeldne tilfeller føre til nevrologiske komplikasjoner som paralyse.

Døde vaksiner inneholder inaktiverte eller deler av mikroorganismer og kan ikke forårsake sykdom, selv hos immunosupprimerte personer. De gir vanligvis en noe svakere immunrespons og kan kreve flere doser eller boostere. Eksempler på døde vaksiner inkluderer influensavaksiner, pneumokokkvaksiner, hepatitt B-vaksiner og COVID-19-vaksiner ([Pollard AJ, 2021](#)).

Vaksinasjon og immundempende behandling

Immunosupprimerende medisiner som [csDMARDs](#), [biologiske legemidler](#), [JAK-hemmere](#) og [kortikosteroider](#) kan påvirke både effekten og sikkerheten av vaksiner. Derfor er det viktig å ta visse forholdsregler ([Bass AR, 2023](#)):

- **Unngå levende vaksiner:** Disse bør generelt unngås hos pasienter som får immundempende behandling, da de kan føre til alvorlige infeksjoner (se avsnittet ovenfor).
- **Timing av vaksinasjon:** Vaksinasjon bør ideelt sett gis før oppstart av immundempende behandling eller i perioder med lav sykdomsaktivitet. Vaksinerne kan ha redusert effekt ved medikasjon med rituksimab og sannsynligvis ved abatacept, men god effekt hos de fleste ved metotreksat, TNF-hemmere, tocilizumab (IL-6 hemmer) eller tofacitinib (JAK-hemmer). Vaksinasjon under planlagt rituksimab-behandling bør gjøres før behandlingsstart eller etter at effekten er gått ut ([Nived P, 2020](#)).
- **Vurder medikamentpause:** I noen tilfeller kan det være nødvendig med en midlertidig pause i immundempende behandling før og etter vaksinasjon, spesielt ved bruk av visse biologiske legemidler som rituksimab ([Bass AR, 2023](#)).
 - Rituksimab kan redusere effekten av vaksiner dersom vaksinasjon skjer innen 6 måneder etter behandling. Det anbefales derfor å vaksinere seg minst 3-4 uker før oppstart av rituksimab-

- behandling. Etter en rituksimab-infusjon bør man ideelt sett vente 6 måneder før man vaksinerer.
- Høydosebehandling med perorale kortikosteroider kan også påvirke vaksineeffekten. Dersom vaksinasjon er nødvendig under slik behandling, bør prednisolondosen være så lav som mulig, helst ikke over 15 mg per dag.
 - **Prioriter influensa- og pneumokokkvaksine:** Disse vaksinene er spesielt viktige for revmatikere, da de beskytter mot alvorlige infeksjoner som kan forverre grunnsykdommen.
 - Pneumokokk vaksine: polysakkarid, anbefales hvert 5 år. Pneumovax dekker flere pneumokokkgrupper enn Prevenar, noe som er en fordel hos eldre personer ([Norsk Allmennmedisin, 2020](#))
 - **COVID-19-vaksine:** Anbefales til alle revmatikere, men det er viktig å være klar over at effekten kan være noe redusert hos noen pasienter, spesielt de som bruker høye doser kortikosteroider eller visse biologiske legemidler, spesielt rituksimab.
 - **Individuelle vurderinger:** Vaksinasjonsbeslutninger bør alltid tas i samråd med pasienten. Det er viktig å veie risikoen for infeksjon opp mot risikoen for bivirkninger og redusert vaksineeffekt.
 - **Spesielle pasientgrupper:**
 - HPV-vaksine kan vurderes hos uvaksinerte kvinner under 35 år med [systemisk lupus \(SLE\)](#). Risikoen for eksaserbasjon av [systemisk bindevevssykdom](#) ved vaksinasjon er svært liten ([Dhar JP, 2017](#)).
 - **Aspleni.** Pasienter uten milt anbefales vaksinert mot Hemophilus influenzae,
 - **Reiser.** Forut for reiser gjelder de samme reglene som for andre, bortsett fra at levende, attenuerte vaksiner, inkludert gul-feber-vaksine, bør så langt mulig unngås. Se [Reisevaksiner \(Folkehelseinstituttet\)](#).
 - **Svangerskap:** Vaksinasjon etter [Folkehelseinstituttets anbefalinger](#). Medikamenter, slik som infliksimab er påvist hos spebarn opp til 12 måneder etter fødsel og dessuten i serum (i lave nivåer) etter amming. Dersom [gravide](#) bruker biologiske legemidler etter 22. uke av svangerskapet, skal barnet ikke få levende vaksiner (gjelder oftest [vaksine mot Rota-virus](#)) første 6 måneder etter fødsel. Eventuell BCG vaksine utsettes til minst 12 måneder etter fødsel. Unntak kan gjøres på spesielle indikasjoner. Barn av ammende som bruker infliksimab bør ikke få levende vaksiner første leveåret. Ved tvil kan [Folkehelseinstituttet](#) eller [NKS](#) (Nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk for svangerskap og revmatiske sykdommer) kontaktes.

Historisk betydning av vaksiner

Vaksiner har hatt en enorm innvirkning på folkehelsen.

Tabellen viser hvor dramatisk dødeligheten av flere sykdommer har blitt redusert etter innføring av vaksiner (Wiedermann-Schmidt U, Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH, 12/2013)

Sykdom	Estimerte antall dødsfall før innføring av vaksiner	Dødsfall i år 2002
Kopper	4,81 millioner	0
Poliomyelitt	1,63 millioner	0
Difteri	17,6 millioner	2
Hemophilus influenza	2,0 millioner	22
Meslinger	5,03 millioner	36
Kusma	1,52 millioner	236
Kikhoste	1,47 millioner	6.632
Røde hunder	4,77 millioner	20
Tetanus	0,13 millioner	13

Vaksinasjon til den generelle befolkningen

[Folkehelseinstituttet](#) (lest 31.08.2024) anbefaler følgende vaksiner til voksne:

- **Influensavaksine:** Årlig til alle voksne over 65 år, gravide i 2. og 3. trimester, og personer med spesielle risikofaktorer for alvorlig influensa. Dessuten til ansatte i helsetjenesten med pasientkontakt.
- **Pneumokokk-vaksine:** Hvert 5. år til alle over 65 år og personer med spesielle risikofaktorer for alvorlig pneumokokksykdom.
- **Difteri, kikhoste, tetanus og polio-vaksine:** Hvert 10. år, anbefales også til tidligere uvaksinerte.
- **Meslinger, kusma, rubella/røde hunder (MMR)-vaksine:** Dersom ikke tidligere vaksinert. Oppfriskningsvaksine er ikke nødvendig.
- **Korona-vaksine:** Vennligst se anbefalinger fra Folkehelseinstituttet.

Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge

Vaksinasjonsprogrammet i Norge ([Folkehelseinstituttet](#) lest 31.08.2024):

- 6 uker: Rotavirus (premature tilbys ekstradose ved uke 6-8)
- 3 måneder: Rotavirus, DTP-IPV-Hib-Hep B (Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, Hemophilus influenzae type B og hepatitt B), PKV (Pneumokokker)
- 5 måneder: DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
- 12 måneder: DTP-IPV-Hib-Hep B og PKV
- 15 måneder: MMR (Meslinger, kusma, røde hunder)
- 2. klasse (ca. 7 år): DTP-IPV (Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt og hepatitt B)

- 6.trinn (ca. 11 år): MMR
- 7.klasse (ca. 12 år): HPV (Humant papillomavirus), 2 doser
- 10.klasse (ca. 15 år): DTP-IPV
- Barn med foreldre fra høyendemiske land: BCG (Tuberkulose). Vanligvis vaksinasjon i spebarnsalder.

Vaksine mot herpes zoster (helvetesild)

En av fire personer vil oppleve [herpes zoster](#), også kjent som helvetesild. Pasienter som gjennomgår immun-suppressiv behandling er spesielt utsatt. Shingrix er en relativt ny vaksine på det norske markedet. Denne døde vaksinen forebygger både helvetesild og post-herpetisk nevrergi (PHN), en smertefull komplikasjon som kan oppstå etter helvetesild. Vaksinen er primært indisert for voksne fra 50 år og oppover, men den kan også tilbys voksne som er 18 år eller eldre og har økt risiko for helvetesild. Hos pasienter som bruker immunsuppressiv behandling, må indikasjonen vurderes individuelt. Amerikanske (ACR)-retningslinjer anbefaler vaksinen til voksne og ved bruk av immunsuppressive medikamenter generelt ([Bass AR, 2023](#)).

Vaksinen gis i to doser med minst to måneders mellomrom, og effekten varer i minst syv år. Per 2024 dekkes ikke vaksinen av refusjonsordningen, og fullvaksinering koster rundt 4000 kroner.

Vaksine mot RS-virus

To RSV-vaksiner (Abrysvo og Arexvy) ble tilgjengelige i Norge i 2023. Disse vaksinene forebygger nedre luftveisinfeksjon forårsaket av RS-virus og kan vurderes for voksne med underliggende sykdom fra 60 år og oppover. Abrysvo er også godkjent for bruk hos gravide mellom svangerskapsuke 24 og 36 for å forebygge infeksjon hos spebarn ([Folkehelseinstituttet 13.08.2024](#)).

Vaksine mot skogflåttencefalitt (TBE)

I Norge bør det vurderes å gi TBE-vaksine til barn og voksne som ofte blir bitt av flått langs kysten i områder der det er rapportert humane tilfeller av skogflåttencefalitt ([Folkehelseinstituttet 22.05.2024](#))

Vaksine mot smittsom hjernehinnebetennelse (meningokokk)

Råd og informasjon vedrørende smittsom hjernehinnebetennelse (meningokokksykdom) og meningokokkvaksine er beskrevet av [Folkehelseinstituttet på deres egne sider](#).

Bivirkninger av vaksiner

Bivirkninger er vanligvis forårsaket av at immunsystemet reagerer på vaksinen, og de går vanligvis helt over i løpet av få dager.

- **Lokale bivirkninger:** Rødhet, hevelse og smerter på innstikkstedet er vanlig.
- **Systemiske bivirkninger:** Feber, hodepine, leddsmerter og uvelhet kan forekomme.

- **Svært sjeldne bivirkninger** er anafylaktisk reaksjon, feberkramper (etter MMR-vaksinen), uttalt hevelse i behandlet ekstremitet, trombocytopeni (MMR-vaksinen), artritt (rubellavaksine), paralyse (oral poliovaksine), narkolepsi, facialisparese, encefalitt (meslingvaksine).
- **Bivirkninger av korona-vaksiner** er sjeldne, men kan omfatte myokarditt, vaksineindusert [TTP \(trombotisk trombocytopeni\)](#), [IgA-vaskulitt](#), andre [autoimmune tilstander](#) ([Chen Y, 2022](#)).
- **Risiko for forverring av revmatisk sykdom** er liten. Data fra influensa-vaksinering viser ingen tendens ([Nakafero G, 2019](#)).

Vaksiner som kan medføre revmatiske symptomer

- **MMR og rubella vaksine; Artralgi eller artritt** kan opptre 1-3 uker etter vaksine og 3-4 dager etter eventuelt utslett. Varer oftest under 3 dager, men kroniske plager er rapportert.
- **Hepatitt B vaksine:** Meget sjelden (3-14 per 100 000). [Oligoartritt](#) og [reaktiv artritt/Reiters syndrom](#) beskrevet i tillegg til nekrotiserende vaskulitt, vaskulitt med [kryoglobulinemi](#), [Takayasu artritt](#), [SLE](#), [erythema nodosum](#), Evans syndrom og [adult Stills sykdom](#).
- **Influensa** (systemisk [vaskulitt](#))
- **Tyfoid** ([reaktiv artritt](#) og [nekrotiserende vaskulitt](#))
- **Tetanus** ([vaskulitt](#) og [artritt](#))
- **Kusma** ([artritt](#) med utslett)
- **Kopper** ([oligoartritt](#), [dermatomyositt](#) og [Cogans syndrom](#))
- **Difteri, polio og tetanus vaksinasjon** ([monoartritt](#) i ankel)
- **COVID-19 vaksinen fra AstraZeneca (Vaxevira): Trombotisk trombocytopenisk purpura** (TTP) er observert utløst av AstraZeneca-vaksinen mot COVID-19 (vaksineutløst immunologisk TTP). Forekomsten kan være opptil 1 per 25 000. Vaksinen er ikke lenger på det norske markedet. Vaksinen benyttet (i likhet med Johnson & Johnson/Janssen og Sputnik V vaksinene) et ufarlig adenovirus som vektor for å bringe den effektive komponenten av vaksinen inn i kroppens celler. Dette utløser en immunologisk reaksjon mot virusets overflateprotein ("spike") som er en del av koronavirusets "krone", og som gjør vaksinen effektiv mot senere COVID-19 infeksjon.
- **mRNA COVID-19-vaksiner:** [Myokarditt](#) og/eller [perikarditt](#) er sett i sjeldne tilfeller innen en uke etter andre dose mRNA COVID-19-vaksine (Pfizer-BioNTech BNT162b2/Comirnaty og Moderna mRNA-1273), oftest blant unge menn og ungdom.

Retningslinjer og veiledere

- [Vaksiner til voksne \(Folkehelseinstituttet\)](#)
- [Barnevaksinasjonsprogrammet \(Folkehelseinstituttet\)](#)
- [Reisevaksiner \(Folkehelseinstituttet\)](#)
- [Koronavaksiner \(Folkehelseinstituttet\)](#)
- [ACR, Bass AR, 2023](#)

- [EULAR, Furer V, 2019](#)
- [Norsk Revmatologisk Forening](#)

Litteratur

[Bass AR, 2023 \(ACR\)](#)

[Keller M, 2022](#) (Barn og ungdom)

[Furer V, 2019 \(EULAR\)](#)

[Rondaan C, 2019](#)

VEVSTYPEUNDERSØKELSE, HLA-B27 VED SPONDYLOARTRITT (REV 006)

HLA-B27 og revmatisk sykdom

Jan Tore Gran and Øyvind Palm

[Læringsmål REV 006](#). Revmatologen skal ha god kunnskap om epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose for RA, psoriasisartritt, aksial og perifer spondylartritt, herunder ankyloserende spondylitt.

- [Epidemiologi, genetikk, patogenese, sykdomsmanifestasjoner, kliniske uttrykksformer, naturlig forløp, potensielle komplikasjoner og prognose ved artritt og spondyloartritt](#) er også omtalt i et eget kapittel.

HLA-B27 som eksklusjonstest:

HLA-B27 er en genetisk markør nært knyttet til klassisk [ankyloserende spondylitt / Mb. Bekhterev](#) . En negativ test gjør diagnosen svært lite sannsynlig, men en positiv test har begrenset diagnostisk verdi på grunn av hyppigheten i befolkningen (ca. 8% i Sør-Norge, 15% i Nord-Norge) ([Gran JT, 1983](#)).

Ved IBD- eller [psoriasis](#) -relatert [spondyloartritt](#) forekommer HLA-B27 hos henholdsvis 50% og 75% med sakroiliitt, mens ved [reaktiv artritt](#) er andelen ca. 80%. Relasjonen til HLA-B27 gjør at disse sykdommene også kalles HLA-B27 syndromer ([Parameswaran P, 2023](#)).

HLA-systemet og HLA-B27 alleler

HLA-B27 er en serologisk spesifisitet som omfatter 24 forskjellige alleler, og koder over 100 proteiner (subtyper), HLA-B27*01-., med små variasjoner i aminosyreskvensen. Alle subtyper, bortsett fra muligens -03, -06 og -09 er assosiert med ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom.

Forekomsten av subtyper varierer geografisk: HLA-B27*05 er vanligst hos kaukasiere og amerikanske indianere, -04 hos asiater og -02 i Middelhavsområdet. -07 kan beskytte greske kyprioter mot AS, mens -08 kan

være beskyttende hos Mestizos (Mexico). Tvillingstudier indikerer at flere gener spiller en rolle i sykdomsutviklingen, og samtidig HLA-B40/60 kan øke risikoen hos HLA-B27-positive individer. Homozygotisk B27 ser ikke ut til å påvirke klinisk forløp.

Genet for HLA-B27 og dets funksjoner:

Genet for HLA-B27 ligger på kromosom 6 og tilhører det såkalte “vevsforlikelighetskomplekset” (Major Histocompatibility Complex, MHC). HLA klasse I gener er delt inn i tre grupper: HLA-A, -B og -C. Alle tre gruppene er svært polymorfe, og det finnes derfor et bredt spekter av ulike varianter av hver av dem i befolkningen. HLA-B27 er en slik variant.

HLA-molekyler spiller en viktig rolle i immunforsvaret ved å presentere antigener for T-lymfocytter. Intracellulære proteiner brytes ned til peptider ved hjelp av proteaser i cytosolen. Noen peptider transporteres til det endoplasmatiske retikulum (ER), hvor de bilder seg til HLA-molekylene. Dette komplekset presenteres deretter på cellemembranen. Hvis peptidene gjenkjennes av cytotoksiske T-lymfocytter (CD8-celler), kan en immunologisk reaksjon initieres. På denne måten informerer HLA-molekylene lymfocytene om cellenes intracellulære proteiner.

Hvorfor er HLA-B27 assosiert med spondyloartritt?

Den nøyaktige mekanismen bak den sterke assosiasjonen mellom HLA-B27-gener og spondyloartritt er ukjent, men de fleste teorier dreier seg om den antigen-presenterende funksjonen til HLA-B27-molekyler.

En hypotese er at HLA-B27 molekylet har en tendens til å folde seg opp feil (misfolding) etter at det er syntetisert. Feilfoldede molekylene kan enten gjenkjennes direkte av T-celler, eller være defekte i sin evne til å presentere mikrobielle peptider til immunsystemets CD8 T-celler.

Feilfolding kan føre til at økte mengder misdannede HLA-B27 molekyler akkumuleres i cytosolen, noe som stimulerer produksjon av proinflammatoriske cytokiner. Dette kan forstyrre presentasjon av bakterielle peptider og forårsake betennelse.

Tarmflora og sykdomsutvikling:

Omkring 50-60% av pasientene med Bekhterevs sykdom har mikroskopiske betennelsesforandringer i tarmen, lik de man ser ved [inflammatorisk tarmsykdom](#). Økt forekomst av *Klebsiella pneumoniae* i fæces hos noen pasienter har ført til spekulasjoner om at tarmbakterier kan utløse sykdommen.

Når Bekhterevs sykdom er assosiert med [ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom](#), er forekomsten av HLA-B27 lavere (ca. 75%) ([Palm Ø, 2002](#)), noe som indikerer at HLA-B27 spiller en mindre rolle i sykdomsutviklingen. HLA-B27-positive transgene mus og rotter utvikler et sykdomsbilde som ligner mer på [andre spondyloartritter](#) enn Bekhterevs sykdom.

Flere teorier om HLA-B27s rolle:

Flere teorier prøver å forklare HLA-B27s rolle i etiopatogenesen ved Bekhterevs sykdom:

- **Homodimerer og misfolding** er beskrevet ovenfor.
- Artrittogen peptidteori: HLA-B27 kan binde spesielle peptider fra eget vev eller mikroorganismer og presentere dem til CD8+ T-celler, noe som fører til en immunologisk reaksjon.
- **Molekylær mimikry**: Antistoffer rettet mot fremmede antigener (presentert under bakteriell infeksjon) kan kryssreagere med HLA-B27.
- **Kontinuerlig egenstimulering**: Rotasjon innen eller mellom forskjellige HLA-B27 molekyler kan gi grunnlag for kontinuerlig inflammasjon og stimulering av immunapparatet.
- **Beta-2-mikroglobulin frigjøring**: Frigjøring av beta-2-mikroglobulin fra noen av HLA-B27 molekylene på cellenes overflate kan deponeres i synovia og dermed starte en inflammatorisk prosess.

Andre gener og immunologiske forhold:

Andre gener, i tillegg til HLA-B27, kan disponere for ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. Assosiasjoner til HLA-B60 og HLA-DR1 har blitt funnet.

Endringer i ekspresjonen av Th1 cytokiner (TNF α og INF γ) er påvist ved ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom. Cellulær immunitet overfor bruskeptider kan også spille en rolle i patogenesen.

Assosiasjonen til HLA-B27 er klarlagt, men årsakene til ankyloserende spondylitt/Bekhterevs sykdom er komplekse og involverer samspillet mellom genetiske, immunologiske og miljømessige faktorer.

Whipples sykdom:

Whipples sykdom, en sjelden bakterieinfeksjon, rammer hovedsakelig kaukasiere. HLA-B27 tredobler risikoen for denne sykdommen, men den underliggende mekanismen er ukjent.

Symptomer

HLA-B27 relatert spondyloartritt mistenkes ved inflammatorisk ryggsmerte (debut før 40-45 års alder, gradvis debut, nattlige smerter, stivhet om morgenen med bedring av fysisk aktivitet, varighet minst tre måneder) og/eller asymmetrisk artritt i store ledd.

Undersøkelser

Anamnesen ved mulig HLA-B 27 relatert spondyloartritt kartlegger forekomst av psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, forutgående genital- eller gastrointestinal infeksjon, øye-manifestasjoner (uveitt, konjunktivitt) og god effekt av NSAIDs.

Klinisk undersøkelse kan avdekke reduerte bevegelser i columna (Schobers test, sidebevegelse, occiput-vegg), provokasjonssmerter til iliosakralledd og/eller perifer artritt, daktylitt eller entesopati. Også

øynene inspiseres og vurderes nærmere av øyelege, spesielt dersom lysskyhet og/eller smerter skulle forekomme, oftest unilateralt ([uveitt](#)).

[Laboratorieprøver](#) ved HLA-B 27+ kan omfatte CRP, SR, Hb, trombocytter, leukocytter med differensialtelling, lever-, nyre- og thyreoidea-funksjonsprøver, urinsyre, kreatin kinase (CK) og urin stiks. Ved urogenitale symptomer screenes på kjønnssykdommer som klamydia og gonore, samt [HIV](#). Ved mistanke om inflammatorisk tarmsykdom kan avføringen undersøkes med kalprotektin-test ([Jahnsen J, 2009](#)).

[Bilddiagnostikk](#). Ved sykehistorie over et par år kan røntgenbilder vise artritt i iliosakralledd, men CT bilder er mer spesifikke og MR vil vise tidligere forandringer (mer er mindre spesifikke). Også i columna kan MR vise inflammasjonstegn. Sene forandringer kan ved røntgen vise fusjon i iliosakralledd og sammenvoksninger også i columna ("bambusstav"). Perifere ledd og senefester (enteser) kan ved behov vurderes med [ultral lyd](#).

[Leddvæskeundersøkelse](#) kan vise tegn på inflammasjon, men fravær av urinsyre- eller kondrokalsinose-krystaller og infeksjon.

[Diagnosen](#) spondyloartritt stilles aldri på grunnlag av HLA-B 27 alene. Supplerende kliniske og/eller bilddiagnostiske funn, ofte supplert med tegn til inflammasjon i blodprøver er nødvendig

Differensialdiagnoser

Perifer artritt kan ha en rekke andre årsaker også blant HLA-B27 positive pasienter. Rask utelukkelse av [infeksiøs artritt](#) er viktig. [Borrelia-artritt](#), [krystallartritt](#), [virusindusert artritt](#) og [revmatoid artritt](#). [Whipples sykdom](#) er svært sjelden.

Andre ledd-symptomer kan stamme fra uspesifikk [artralgi](#), [smertesyndromer](#), [artrose eller spondylose](#), sjeldnere [osteomyelitt](#), [leddnær malign sykdom](#) eller [myelomatose](#).

[Øyemanifestasjoner](#) kan indikere: Øyeinfeksjon (herpes simplex, zoster, CMV, toksoplasmose). Øyemanifestasjoner ses også ved [Behcets sykdom](#), [Vogt-Koyanagi-Harada syndrom](#), [relapsing polychondritt](#), [sarkoidose](#), og [juvenil artritt](#).

Behandling

Behandling av HLA-B27 relatert sykdom er beskrevet under de spesifikke [spondyloartritter](#).

Litteratur

[Parameswaran P, 2023](#)

[Thorsby E, 2009](#)

[Ulvestad E, 2000](#)

APPENDIX: OM FORFATTERNE AV KOMPENDIET

Øyvind Palm

Øyvind Palm, født 1958 har over 35 år med klinisk erfaring i revmatologi. Han spesialiserte seg i revmatologi i 1992 og har fra 2006 til pensjonering i 2023 hatt stillingen som overlege ved Revmatologisk seksjon på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Tidligere har Øyvind Palm vært overlege i revmatologi ved Sykehuset Østfold og drev også privatpraksis innen generell revmatologi. Han har en doktorgrad i revmatiske manifestasjoner ved kroniske tarmbetennelser.

Palms fokus ligger i klinisk pasientarbeid, men han har også markert seg som en aktiv forsker med over 60 vitenskapelige artikler publisert i internasjonale tidsskrifter. Under hans ledelse bidro forskningsregisteret “Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister ([NOSVAR](#))” til over 180 publikasjoner i internasjonale tidsskrift og i alt 15 PhD grader i perioden 2008 – 2023.

Palm har bidratt med en rekke artikler om revmatiske sykdommer også til Store Norske Leksikon ([snl.no](#)), hvor han siden 2018 har hatt fagansvar for revmatologi.

Engasjement for pasientopplysning og støtte til helsepersonell har også resultert i etableringen av nettstedene [bindevevssykdommer.no](#) og [vaskulitt.no](#).

I Norsk Revmatologisk Forening har han hatt en aktiv rolle i utgivelsen av [Pasientinformasjon om legemidler](#) og bidratt til [nasjonale behandlingsveiledere](#). Dessuten har vært medlem av referansegruppen for Nasjonal Kompetansetjeneste for Svangerskap ved Revmatiske sykdommer ([NKSR](#)).

Med bidragene i Grans Kompendium i Revmatologi ønsker Palm å nå ut med aktuell kunnskap om revmatiske sykdommer til den neste generasjonen av revmatologer.

Ragnar Gunnarsson

Ragnar Gunnarsson er født 1965 på Island. Han har medisinsk embetseksamen fra Universitetet på Island 1992, og er godkjent spesialist i indremedisin i 2000 og revmatologi i 2001. Han gjennomførte medisinsk doktorgrad (PhD) på mixed connective tissue disease (MCTD) ved Institutt for klinisk medisin, Universitet i Oslo.

Ragnar Gunnarsson er siden 2003 overlege ved Revmatologisk seksjon på Oslo universitetssykehus (OUS)

Rikshospitalet med hovedansvar for revmatologisk sengepost.

Fra 2014 delvis revmatologi praksis på Aleris medisinske senter Strømmen Storsenter.

Tidligere: 1992-1993 Landspitali i Reykjavik, Island, Kirurgisk og Medisinsk avdeling. 1993-1994 Nordlandssykehuset i Bodø, Medisinsk avdeling. 1994-2003 Stavanger universitetssykehus, hovedsakelig tilknyttet Seksjon for klinisk immunologi, unntatt tidspunktet fra 1999-2000 da Sørlandet sykehus i Arendal, Revmatologisk avdeling. 2000-2003 delvis privat revmatologi praksis i Stavanger og Sandnes.

Har vært hovedansvarlig for innføring av stamcellebehandling i behandling av systemisk sklerose i tett samarbeid med Hematologisk avdeling på OUS.

Har i årrekke vært medlem av *American College of Rheumatology* (ACR) og *European Vasculitis Society* (EUVAS). Er i arbeidsgruppen som er ansvarlig for nasjonal veileder i behandling av ANCA assosierte vaskulitter i regi av Norsk revmatologisk forening (NRF).

Involvert i veiledning av leger under spesialistutdanning i revmatologi både på OUS, samt igjennom *European League Against Rheumatism* (EULAR) sitt utdanningskurs. Der han har vært hovedforfatter for kapittel om diagnostikk i [EULAR Textbook on Rheumatic Diseases](#).

Jan Tore Gran

Jan Tore Gran (f. 1949) har vært professor i revmatologi ved Universitetet i Tromsø (1997-1998) og ved Universitetet i Oslo fra 2002-2017. Han har mer enn 200 publikasjoner i nasjonale og internasjonale fagtidsskrift i revmatologi, samt en lærebok ([Innføring i Revmatologi](#)) utenom dette kompendiet.

Jan Tore Gran har veiledet 10 leger til doktorgrader/PhD, deriblant begge undertegnede redaktører av dette kompendiet. Han har vært leder av det offentlige utvalg "Behandlingsreiser til utlandet – et offentlig ansvar?", fagredaktør i Gyldendals Store Leksikon, leder av Norsk Revmatologisk Forening, redaktør for *Best Practice in Rheumatology*, samt faglig medarbeider i *Scandinavian Journal of Rheumatology* og *Tidsskrift for Den norske Lægeforening*.

Det sier seg selv at Jan Tore Gran har vært en uvanlig kompetent pådriver for utvikling av faget revmatologi og for å spre kunnskapen videre.

Lenker:

- Store Norske Leksikon (snl.no)
- bindevessykdommer.no
- vaskulitt.no
- [Pasientinformasjon om legemidler](#)
- [EULAR Textbook on Rheumatic Diseases](#).
- [Innføring i Revmatologi](#)