

Lupus Eritematosus Sistemik pada Anak

Nicodemus

Pediatric Intensive Care Unit, Mayapada Hospital, Jakarta Selatan, Indonesia

Alamat Korespondensi: Nicodemus_suwandy@yahoo.co.id

Abstrak

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit yang tidak saja menyerang dewasa tetapi sering kali ditemukan pada anak dengan onset dini. Penyakit ini dapat menyerupai berbagai penyakit lain dengan gejala yang tidak spesifik sehingga penegakkan diagnosis sulit dilakukan. Etiologi dan patogenesis dari LES juga masih belum diketahui secara pasti. Tujuan dari karya tulis ini adalah untuk menambah pengetahuan klinisi mengenai lupus pada anak sehingga mampu melakukan penegakkan diagnosis lebih dini agar dapat memberikan tata laksana yang adekuat. Dengan diagnosis dini dan tata laksana yang adekuat, diharapkan mampu memperbaiki kualitas hidup pasien dan mencegah terjadinya komplikasi dari lupus.

Kata Kunci : Autoimun, cSLE, LES, lupus, onset anak

Childhood onset Systemic Lupus Eritematosus

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a disease that not only affects adults but is often found in children with an early onset. This disease can resemble many other diseases with non-specific symptoms, making diagnosis difficult. The etiology and pathogenesis of SLE are also not known with certainty. The purpose of this paper is to increase the knowledge of clinicians about lupus in children so that they are able to make an early diagnosis in order to provide adequate management. With early diagnosis and adequate management, it is hoped that it can improve the patient's quality of life and prevent complications from lupus.

Keywords : autoimmune, childhood onset, cSLE, lupus, SLE

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronik yang dapat melibatkan berbagai sistem organ dan menyebabkan morbiditas serta mortalitas yang signifikan. Saat LES terjadi pada anak sebelum usia 18 tahun disebut LES onset-anak (*childhood-onset systemic lupus eritematosus* / cSLE). Sekitar 15-20% dari seluruh pasien LES terdiagnosis pada masa anak dan termasuk cSLE.¹ Jika dibandingkan dengan LES pada dewasa, cSLE memiliki perjalanan klinis yang lebih berat, meningkatkan morbiditas maupun mortalitas, lebih banyak organ terlibat dan kerusakan yang lebih hebat dengan prevalensi terjadinya nefritis, gangguan hemotologis, keterlibatan kardiovaskular, kulit dan saraf yang lebih tinggi.² Anak dengan cSLE memiliki angka keselamatan pada tahun kelima (5

year survival rate) sebesar 65%.³ Penegakkan diagnosis cSLE sendiri masih sulit dilakukan secara dini karena manifestasi dari penyakit tersebut yang sangat bervariasi. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk menambah wawasan dan meningkatkan kewaspadaan klinis terhadap penyakit LES pada anak.

Epidemiologi

LES onset-anak menyerang anak dengan usia saat awal manifestasi muncul rata-rata sekitar usia 11-12 tahun, predominan menyerang anak perempuan dengan rasio perempuan : laki-laki sebesar 4:1.⁴ Insidensi LES pada anak dilaporkan berkisar antara 0,3-0,9 per 100.000 dengan prevalensi 3,3-24 per 100.000 anak.⁵ Puncak dari onset cSLE dilaporkan pada usia peri-pubertas dengan rata-rata rentang usia antara 11-12 tahun dan sangat jarang ditemukan pada usia di bawah 5

How to Cite :

Nicodemus. Lupus Eritematosus Sistemik pada Anak. J Kdokter Meditek, 2024; 30(1) 35-44. Available from:

<https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/view/2611/version/2622> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v30i1.2611>

tahun.⁶ Di Asia Tenggara (*South East Asia/SEA*) sendiri, kebanyakan pasien terdiagnosis cSLE antara usia 11-13 tahun dengan usia rata-rata 9,7 tahun di Thailand dan 10,8 tahun di Malaysia.⁷ Di Indonesia sendiri, prevalensi LES masih tidak diketahui pasti. Berdasarkan data registri dari rawat jalan Alergi-Imunologi Anak di RS Dr. Sardjito, prevalensi LES pada tahun 2015 sebesar 10,6% dan meningkat menjadi 35,2% antara Januari - September 2018.⁸

Pasien LES dengan onset sangat dini (usia < 5 tahun) cenderung menunjukkan manifestasi klinis atipikal yang diakibatkan kurangnya autoantibodi, perjalanan klinis yang lebih berat dan prognosis yang lebih buruk.⁹ Studi terkini di UK¹⁰ yang melibatkan 418 pasien LES anak menunjukkan pasien usia 14-17 tahun menunjukkan lebih banyak manifestasi klinis lupus sesuai kriteria American College of Rheumatology (ACR) dibandingkan pasien usia ≤7 tahun dan yang berusia 8-13 tahun pada saat terdiagnosis LES. Pasien berusia >13 tahun juga menunjukkan keterlibatan sistem mukokutan, muskuloskeletal, ginjal dan kardiorespirasi lebih banyak dibandingkan yang berusia < 13 tahun. Untu pemeriksaan lab ANA lebih banyak positif dan titer anti-dsDNA lebih tinggi pada pasien kelompok usia > 13 tahun. Kelompok pasien yang termuda (≤ 7 tahun) lebih sedikit kelainan hematologis termasuk penurunan jumlah komplemen dibandingkan kelompok usia yang lebih tua. Studi tersebut mendukung hipotesis yang menyatakan bahwa pasien LES yang terdiagnosis pada usia remaja akan lebih menunjukkan manifestasi klasik dari LES lebih banyak, sedangkan kelompok usia lebih muda menunjukkan manifestasi LES yang atipikal.

Lupus juga dipengaruhi oleh etnis. Studi dari UK memperlihatkan ras hitam-Afrika/Karibbean menunjukkan lebih banyak manifestasi dan laboratorium “klasik” dibandingkan ras putih-Kaukasian atau ras Asia.¹¹ Ras Afrika dan Asia lebih berisiko terkena LES dan memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan ras lainnya. Hal tersebut menunjukkan kemungkinan faktor genetik berperan dalam patogenesis LES.

Etiologi dan Patogenesis

Etiologi dari cSLE multifaktorial meliputi faktor genetik, epigenetik/lingkungan, dan pencetus. Patogenesis cSLE merupakan kombinasi dari faktor individu yang rentan, perubahan hormonal, paparan lingkungan dan juga disregulasi kompleks imun yang melibatkan imunitas adaptif maupun didapat.

Terdapat 10x lipat peningkatan risiko LES diantara kembar monozigot dibandingkan dizigot. Lebih lanjut, saudara dari pasien LES memiliki 8-20x lipat risiko terkena LES dibandingkan populasi sehat.¹² Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit poligenetik meskipun akhir-akhir ini kelainan monogenetik pernah dilaporkan. Sejumlah kecil pasien yang terdiagnosis LES (estimasi 1-4% dari seluruh kelompok usia) memiliki mutasi hebat pada satu gen saja. Hal ini disebut LES-monogenik yang disebabkan oleh mutasi gen yang terlibat dalam jalur aktivasi komplemen, pembuatan asam nukleat, apoptosis dan aktivasi limfosit.¹³

Patofisiologi molekular belum diketahui pasti. Secara umum, mutasi mempengaruhi jalur komplemen (*complement pathway*) seperti C1q, C1r, C1s, C2, C4A dan C4B) yang menimbulkan inflamasi dan aktivasi imun melalui mekanisme yang belum dipahami sepenuhnya. Mutasi tunggal pada gen yang dapat menyebabkan defisiensi C1q akan meningkatkan risiko LES hingga lebih dari 90%, dan defisiensi komplemen C4 juga meningkatkan risiko cSLE.¹⁴ Gangguan pada pembersihan (*clearance*) kompleks imun mengakibatkan penumpukan kompleks tersebut pada jaringan perifer, mencetuskan reaksi inflamasi lokal, pelepasan sitokin, dan infiltrasi sel imun adalah inti dari segala bentuk LES. Gangguan apoptosis juga terlibat dalam LES dan autoimun lain. Mutasi dari gen FAS yang meregulasi aktivasi pencetus kematian sel, mengakibatkan sindrom limfoproliferatif autoimun (*autoimmune lymphoproliferative syndrome / ALPS*) sehingga eliminasi limfosit T menjadi tidak efektif dan menyebabkan LES, inflamasi sistemik serta kerusakan jaringan dan organ. Individu dengan mutasi gen tersebut akan rentan terkena LES.

Sistem imun bawaan (*innate immune*) bertanggung jawab terhadap respon inflamasi non-spesifik terhadap patogen. Sistem ini termasuk *antigen-presenting cells* (APC), sitokin, dan komplemen. Sel dendritik adalah APC utama dan didapatkan meningkat signifikan pada pasien LES dibandingkan populasi sehat. Sel dendritik menghasilkan interferon tipe-I (IFN-I) dan mengekspresikan *toll like receptors* (TLR) 7 dan 9. Interferon memegang peranan penting dalam patogenesis LES. Kadar IFN meningkat pada pasien LES terutama saat serangan (*flare*) dan sitokin ini meningkat pada pasien cSLE dibandingkan dengan populasi sehat. Interferon mencetuskan inflamasi pada LES dan mengaktifkan berbagai tipe sel berbeda dalam sistem imun, mengakibatkan disregulasi

imunologis. Interferon tipe-I mengaugmentasi fungsi APC dan meningkatkan apoptosis. Peran IFN-I ditemukan pada 60% pasien cSLE dan berhubungan dengan peningkatan ekspresi TLR 7. Interferon-I juga berhubungan dengan beberapa penanda aktivasi imun seperti komplemen, dan produksi autoantibodi seperti antibodi dsDNA yang memulai dan mempertahankan aktifitas penyakit LES sepanjang waktu.¹⁵

Sel Limfosit T juga terlibat dalam patogenesis LES. Kegagalan sel T dalam menghasilkan IL-2 mengakibatkan pengurangan sel T regulator dan peningkatan sel T efektor terutama T helper 17 (Th 17).¹⁶ Ketidakseimbangan ini berkontribusi pada keadaan pro-inflamasi dari pasien cSLE. Produksi autoantibodi adalah ciri khas dari lupus, dan defek sel B dapat berkaitan dengan hal tersebut. Kadar stimulator limfosit B (BLyS) meningkat pada cSLE dan berkontribusi terhadap kerusakan *self-tolerance*.¹⁷

Perubahan genetik mempengaruhi risiko terjadinya LES pada seluruh usia, namun hal ini tidak cukup menimbulkan penyakit LES dan harus ada faktor tambahan lain yang terakumulasi untuk menyebabkan penyakit LES pada individu yang rentan karena memiliki predisposisi genetik tertentu. Faktor pencetus paparan lingkungan dan epigenetik juga berperan dalam LES. Sinar ultraviolet terutama ultraviolet B, infeksi dan toksin dicurigai mencetuskan onset dan eksaserbasi LES. Pencetus ini mempengaruhi metilasi DNA (*DNA methylation*) dan fosforilasi *histone* yang menimbulkan perubahan transkripsi gen tanpa mengubah struktur gen tersebut. Lupus dikaitkan dengan berkurangnya metilasi DNA pada gen sehingga membuat hilangnya *self-tolerance* sel B dan sel T. Epstein-Barr virus (EBV) juga berhubungan dengan peningkatan hilangnya toleransi. Pada individu yang rentan, infeksi EBV menyebabkan aktivasi sel-B yang mengakibatkan produksi besar-besaran autoantibodi yang nantinya semakin menyebabkan hilangnya *self-tolerance*.¹⁸

Lupus 8-15x lebih sering terjadi pada perempuan usia reproduktif. Tingginya prevalensi perempuan yang terkena LES membuat dugaan gen pada kromosom X, estrogen, dan hormon seks lainnya mungkin berperan dalam manifestasi LES. Estrogen diketahui memperpanjang hidup dari limfosit yang autoreaktif, dan mutasi pada kromosom X dikaitkan dengan LES.¹⁹ Lupus eritematosus sistemik dicirikan dengan produksi antibodi terhadap antigen sendiri bertahun-tahun sebelum onset dan gejala LES muncul pada pasien dewasa.

Hingga sekitar 85% pasien LES, autoantibodi terbentuk 2-3 tahun sebelum muncul gejala klinis awal dengan periode prodromal bisa sampai dengan 9 tahun pada beberapa individu.²⁰ Antibodi antinuklear (*Antinuclear antibodies/ ANAs*) terbentuk pertama kali, dilanjutkan dengan pembentukan *anti-double stranded DNA*, antibodi antifosfolipid, anti-Smith, dan anti-ribonukleoprotein. Antigen diri sendiri terhindar dari mekanisme regulasi sistem imun yang kemudian menyebabkan produksi autoantibodi sehingga mengakibatkan produksi berlebihan sitokin proinflamasi. Selanjutnya, autoantibodi menyebabkan disregulasi dari sistem imun bawaan dan didapat, termasuk pembentukan kompleks imun yang berhubungan dengan terjadinya kerusakan jaringan.

Manifestasi Klinis dan Laboratorium

Lupus eritematosus sistemik disebut sebagai "*the great mimicker*" karena penyakit ini mempunyai karakteristik yang menyerupai berbagai penyakit lain terutama serupa dengan autoimun yang lain. Apabila gejala *malar rash* tidak ditemukan, maka diagnosis LES akan lebih sulit. Gejala awal LES bervariasi dan tidak spesifik. Gejala konstitusional yang bisa ditemukan antara lain berupa demam, penurunan berat badan, malaise, kelelahan, dan limfadenopati. Gejala lainnya melibatkan berbagai sistem organ.

Manifestasi klinis mukokutan yang paling tipikal adalah *butterfly rash* atau *malar rash*. Ruam ini terlihat pada 60-85% anak dengan LES, yang secara umum dideskripsikan sebagai ruam eritem, timbul, tidak gatal dan tidak berbekas.²¹ Ruam tersebut seringkali melewati batas tengah hidung (*nasal bridge*), sampai ke dagu dan telinga, tetapi tidak melewati lipatan nasolabial. Ruam bersifat fotosensitif dan paparan sinar matahari dapat menyebabkan munculnya ruam tersebut yang seringkali mendahului gejala sistemik LES. Alopesia juga sering terlihat, terutama di daerah frontal.²² Berbeda dari LES pada dewasa, ruam lupus diskoid jarang ditemukan pada pasien cSLE. Lupus diskoid dan lupus panikulitis eritematosus didapatkan pada 0,7-4% pasien cSLE.²³

Gejala muskuloskeletal pasien LES yang sering dijumpai adalah artralgi dan artritis. Artritis didefinisikan sebagai bengkak pada sendi disertai nyeri dan batasan gerak (*range of motion /ROM*) yang melibatkan banyak sendi (poliartritis). Kaku sendi di pagi hari (*morning stiffness*) atau setelah inaktivitas lama adalah ciri khas. Artralgi dan artritis sering melibatkan sendi-sendi kecil di

tangan dan kaki. Arthritis kronik muncul pada 5% pasien dengan cSLE dan menyebabkan deviasi ulnar dari tangan yang disebut sebagai *Jaccoud arthropathy*.²⁴ Nyeri otot dan miositis bisa juga muncul pada cSLE. Sebagai tambahan, osteoporosis dan nekrosis avaskular bisa ditemukan pada pasien LES anak yang juga berhubungan dengan terapi kortikosteroid jangka panjang dan meningkatkan risiko fraktur.

Leukopenia, trombositopenia, dan anemia merupakan kelainan hematologis yang sering muncul pada cSLE. Anemia mulai dari anemia kronik normositik normokrom, anemia defisiensi besi, atau anemia hemolitik dengan tes Coombs positif. Derajat trombositopenia bervariasi mulai dari ringan (< 150.000) hingga yang berat (< 10.000). Kelainan hematologis lain yang dapat ditemui seperti kelainan koagulasi dan sindrom antibodi antifosfolipid. Antibodi antifosfolipid dijumpai pada 40% pasien cSLE dan berkaitan dengan hiperkoagulabilitas yang meningkatkan risiko terjadinya trombotik.²¹

Keterlibatan ginjal sering ditemukan pada pasien cSLE yang biasanya terjadi dalam 2 tahun pertama setelah diagnosis LES ditegakkan. Manifestasi awal dari penyakit ginjal tersebut yaitu proteinuria minimal dan hematuria mikroskopis, berlanjut hingga muncul proteinuria nefrotik, ditemukannya silinder pada urin, hipertensi berat, edema perifer, insufisiensi renal, sampai gagal ginjal. Lupus sering menyerang glomerulus menyebabkan nefritis. Interstitial ginjal jarang terlibat. Nefritis lupus sering terjadi pada pasien dari ras Afrika, Asia, dan dataran Mediterania. Baku emas (*gold standard*) untuk diagnosis lupus nefritis adalah dengan biopsi ginjal. Berdasarkan hasil biopsi, lupus nefritis dibagi menjadi 6 mulai dari kelas I (minimal mesangial), kelas II (mesangial proliferasi), kelas III (fokal proliferasi), kelas IV (difus), kelas V (*membranous*), hingga kelas VI (*advanced sclerosing*). Secara umum, lupus nefritis kelas IV memiliki prognosis yang buruk dan memerlukan terapi steroid dan imunosupresan segera.

Gangguan neurologis pada cSLE sering dijumpai dalam satu tahun pertama setelah diagnosis ditegakkan. Gejala yang sering muncul seperti nyeri kepala, gangguan mood (*mood disorder*), kejang, psikosis, dan penyakit serebrovaskular. Diagnosis lupus neuropsikiatrik sendiri merupakan diagnosis eksklusif setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab lainnya. Oleh karena itu diperlukan tes neurokognitif dan pencitraan kepala seperti MRI yang saat ini sudah digunakan secara luas.¹⁹

Serositis seperti pleuritis dan pericarditis adalah kelainan sistem kardiorespirasi yang sering terjadi pada LES. Gejala meliputi sesak napas dan nyeri dada. Baik pericarditis maupun pleuritis dapat muncul bersamaan dengan atau tanpa demam. Untuk gejala gastrointestinal yang dapat terjadi antara lain nyeri perut dan anoreksia. Gejala mual dan muntah pada pasien cSLE lebih diakibatkan karena efek samping terapi (steroid, obat anti inflamasi non steroid / OAINS) daripada karena manifestasi penyakit LES sendiri.²⁵

Pemeriksaan laboratorium bisa membantu penegakkan diagnosis cSLE. Hal utama pada LES adalah pembentukan autoantibodi. Hampir semua pasien cSLE memiliki hasil tes ANA positif saat onset penyakit. Meskipun demikian, ANA tidak spesifik untuk cSLE dan titer ANA dalam kadar yang rendah dapat ditemukan pada 10-33% populasi sehat.²⁶ Hasil ANA positif dapat ditemukan juga pada pasien *juvenile idiopathic arthritis* (JIA) dan *juvenile dermatomyositis*. *Anti-double-stranded DNA* yang positif lebih spesifik untuk LES dan muncul pada 75% pasien cSLE.²⁷ Antibodi tersebut muncul terutama pada saat proses inflamasi cSLE sedang aktif berjalan, termasuk lupus nefritis. Antibodi lainnya yang dapat menunjang diagnosis cSLE meliputi anti-Sm, anti-ribonukleoprotein, anti-Ro, dan anti-La. Selain pemeriksaan antibodi tersebut, pemeriksaan kadar komplemen C3 dan C4 juga dapat membantu diagnosis LES. Pasien LES memiliki kadar komplemen C3 dan C4 yang rendah.

Pendekatan Diagnosis

Saat ini terdapat 3 kriteria diagnosis untuk menegakkan diagnosis LES meliputi kriteria *American College of Rheumatology* (ACR), kriteria *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria* (SLICC) tahun 2012 dan kriteria *European League Against Rheumatism* (EULAR) dan ACR tahun 2019. Pasien terdiagnosis cSLE apabila memenuhi minimal 4 dari 11 kriteria ACR. Dalam sebuah studi telaah kriteria SLE, didapatkan hasil bahwa kriteria SLICC 2012 bisa dipertimbangkan sebagai alternatif dalam menegakkan diagnosis cSLE selain menggunakan kriteria ACR.²⁸ Namun studi tersebut juga menyebutkan bahwa masih diperlukan studi lebih lanjut untuk bisa menetapkan hal tersebut. Studi lain membandingkan ketiga kriteria dan disimpulkan bahwa kriteria EULAR/ACR 2019 memiliki sensitivitas lebih baik dibandingkan kriteria ACR-1997 (85% vs 72%).²⁹ Dalam perbandingan dengan

kriteria SLICC-2012, kriteria EULAR/ACR 2019 memiliki sensitivitas (97,4%) dan spesifisitas (98,4% vs 99,7%) yang sama dan tentunya lebih baik dibandingkan ACR-1997.³⁰ Kriteria EULAR/ACR 2019 menitikberatkan pada kelompok kriteria dari 7 klinis dan 3 imunologis, dengan ANA positif sebagai kriteria yang harus terpenuhi. Jumlah skor ≥ 10 menegakkan diagnosis LES.³¹

Aktivitas penyakit didefinisikan sebagai manifestasi yang reversibel dari proses inflamasi yang mendasari. Peningkatan dari aktivitas penyakit yang disebut sebagai *flare* adalah penambahan dari aktivitas LES setidaknya pada 1 sistem organ yang menyebabkan gejala baru atau perburukan gejala. Kerusakan akibat penyakit (*disease damage*) merujuk kepada perubahan degeneratif jaringan dan organ yang ireversibel akibat aktivitas penyakit atau terapi LES. *The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) sering dipakai untuk mengukur aktivitas cSLE. Rentang skor *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) antara 0-104, dengan skor lebih tinggi mengindikasikan proses inflamasi lebih berat dari cSLE. Skor SLEDAI < 5 dianggap sebagai kontrol LES yang cukup.²¹ *The SLICC/ACR Damage Index* digunakan untuk menilai kerusakan akibat cSLE. Pasien dengan kerusakan cSLE apapun dengan skor kerusakan > 0 mempunyai risiko lebih tinggi untuk memiliki kerusakan jaringan lebih parah.³²

Tata Laksana Lupus Eritematosus Sistemik

Pendekatan multidisiplin ilmu diperlukan untuk tata laksana pasien cSLE, meliputi kolaborasi dokter anak dan sub-spesialis seperti imunologi, nefrologi dan juga psikiatri. Tujuan tata laksana yaitu untuk menghilangkan gejala, mengontrol aktivitas penyakit, menghindari terjadinya *flare*, mencegah kerusakan organ, dan meminimalisir efek samping terapi yang diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Imunomodulator dan immunosupresan adalah terapi farmakologis utama, dan terapi spesifik lainnya sesuai gejala dan tingkat keparahan penyakit cSLE masing-masing individu.

Hidroksikloroquin (HCQ) merupakan obat anti malaria yang berperan sebagai regimen immunomodulator sebagai lini pertama tata laksana cSLE.³³ Obat ini bekerja menghambat sinyal inhibisi dari TLR 7 dan 9, mempengaruhi fungsi sel dendritik, dan berikatan dengan kompleks antibodi antifosfolipid b2-glikoprotein.³⁴ HCQ diketahui menghilangkan gejala mukokutan dan

muskuloskeletal serta mengurangi aktivitas penyakit dan frekuensi terjadinya *flare*. HCQ juga memperbaiki fungsi kardiovaskular, densitas tulang dan metabolisme glukosa pada cSLE. Secara umum, toleransi pasien terhadap HCQ cukup baik. Rasa tidak nyaman di perut merupakan efek samping dari HCQ yang sering dikeluhkan pasien. Toksisitas terhadap retina sehingga menyebabkan retinopati adalah efek samping paling serius dari penggunaan HCQ. Retinopati permanen akibat HCQ dilaporkan terjadi pada 0,5-1% pasien setelah penggunaan dalam jangka waktu 5 tahun.²¹ Oleh karena itu, pemeriksaan funduskopi dan bahkan CT-scan optical direkomendasikan sebelum terapi dimulai dan setahun sekali selama pemberian terapi.

Glukokortikoid sistemik merupakan anti inflamasi dan immunosupresan yang menjadi pilar utama terapi cSLE.^{15,21} Seringkali dibutuhkan untuk mengontrol penyakit lebih cepat. Pengaturan dosis steroid disesuaikan berdasarkan organ yang terlibat dan derajat dari cSLE sendiri, serta harus dibatasi jumlah dosis dan durasinya. Peran penting steroid yaitu aktivasi reseptor glukokortikoid sitosolik yang menghambat transkripsi faktor k_B nuklear sehingga menurunkan sintesis protein proinflamasi.¹⁵ Penggunaan steroid jangka panjang berkaitan dengan sejumlah komplikasi diantaranya gangguan metabolisme glukosa, glaucoma, katarak, insufisiensi adrenal, nekrosis avaskular, osteoporosis, dan aterosklerosis prematur. Selain itu, efek samping lain yang mungkin timbul adalah gangguan kondrosit dan axis hipotalamus-hipofisis-kelenjar gonad yang menyebabkan perawakan pendek serta gangguan pubertas.³⁵ Glukokortikoid juga dikaitkan dengan risiko infeksi. Oleh sebab itu, tata laksana cSLE harus memperhatikan penggunaan glukokortikoid dengan dosis seminimal mungkin untuk mengontrol aktivitas penyakit.

Nefritis lupus merupakan penyebab morbiditas tersering pada pasien cSLE dan memerlukan terapi immunosupresan baik pada fase induksi maupun *maintenance*. Baru-baru ini, SHARE dan Latin American Group for the study of Lupus (GLADEL) dan Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) merekomendasikan tata laksana nefritis lupus. Untuk nefritis lupus kelas I dan II diberikan terapi prednison dosis rendah dan anti-malaria sebagai lini pertama. Untuk nefritis lupus kelas III dan IV direkomendasikan pemberian mikofenolat mofetil (MMF) atau siklofosamid (CYC) intravena kombinasi dengan kortikosteroid pada fase

induksi, dan NNF atau azatioprin (AZA) sebagai terapi *maintenance* selama 3 tahun.^{36,37} MMF menghambat sintesis *de novo* dari nukleotida guanosine yang menghasilkan efek sitostatik pada sel limfosit B dan T.²¹ Efek samping utama dari MMF adalah gangguan pencernaan ringan, sitopenia, dan teratogenik. Siklofosfamid digunakan terutama untuk tata laksana cSLE yang melibatkan organ vital dalam derajat berat termasuk nefritis lupus dan NPSLE. CYC meningkatkan risiko infeksi terutama pneumonia *Pneumocystis jirovecii* (PJP) sehingga pasien yang mendapat CYC perlu mendapat profilaksis PJP yaitu kotrimoksazol. Efek samping CYC antara lain sistitis hemoragik dan keganasan sementara efek samping dari AZA meliputi gangguan gastrointestinal, leukopenia, hepatotoksik, dan risiko keganasan seperti melanoma dan limfoma.

Akhir-akhir ini, Rituximab dikatakan juga efektif sebagai lini kedua terapi untuk kelainan hematologis refrakter dan pannikulitis pasien cSLE.³⁸ Rituximab merupakan antibodi monoklonal anti-CD20 yang menargetkan sel B dan memiliki kemampuan menghasilkan antibodi terhadap autoantigen. Studi pada anak menyarankan rituximab sebagai terapi yang efektif untuk sitopenia akibat cSLE, nefritis lupus, cSLE refrakter, dan gejala mukokutan dari LES.³⁹ Imunosupresan meningkatkan risiko terjadinya infeksi oportunistik. Neutropenia berat dapat muncul dalam 4 minggu setelah awal terapi rituximab.

Belimumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat ikatan BlyS terhadap sel B. Obat ini baru saja diizinkan pemakaiannya pada pasien cSLE yang berusia > 5 tahun.⁴⁰ Studi pada dewasa menyebutkan bahwa belimumab dapat ditoleransi dengan baik. Studi RCT pada pasien cSLE menyimpulkan belimumab intravena dengan dosis 10mg/kg ditambah dengan terapi standar LES memberikan respon pengobatan yang lebih baik pada pasien cSLE dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁴¹ Namun kekurangan studi tersebut adalah jumlah sampel yang kecil. Masih diperlukan studi lebih lanjut pada populasi cSLE yang besar dan di banyak senter atau negara untuk mengetahui efek belimumab.

Terapi lainnya yang juga bisa digunakan dalam tata laksana cSLE yaitu inhibitor calcineurin (siklosporin, takrolimus, voclosporin) yang mempunyai efek imunomodulator dan peran non-immunologis dalam terapi LES. Obat ini menghambat proliferasi sel T dan memiliki efek non-immunologis berupa pengurangan proteinuria dan vasokonstriksi arteriol aferen.⁴² Berdasarkan

SHARE merekomendasikan takrolimus dan siklosporin bisa menjadi pilihan alternatif untuk pasien nefritis lupus.³⁷ Terdapat terapi baru yang menargetkan sel CD 20 pada pasien LES. Atasisep dan telitasisep merupakan antibodi monoklonal anti-CD20 yang menghambat aktivasi faktor pengaktif sel limfosit B (*B-lymphocyte Activating Factor* /BAFF) dan regulator sitokin dari sel B yang sepertinya cukup menjanjikan sebagai terapi pasien LES.¹⁵ Begitu pula dengan obat terapi anti-IFN seperti sifalimumab dan anti-IFN-I seperti anifrolumab memperlihatkan hasil baik dalam uji klinis RCT fase 2 pada pasien LES dewasa dengan derajat penyakit sedang-berat jika dibandingkan dengan plasebo. Terapi-terapi baru ini masih perlu proses penelitian lebih lanjut sebelum ditetapkan sebagai terapi LES.

Komplikasi dan Prognosis cSLE

Penyakit ginjal, infeksi, infark miokard, dan penyakit arteri koroner merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien cSLE saat usia dewasa. Sebanyak 25-50% mortalitas pasien LES disebabkan infeksi.⁸ Dalam sebuah studi disebutkan 50% pasien LES terkena infeksi selama perjalanan penyakitnya.⁴³ Dari penelitian Listiyono et al pada tahun 2019 di Rumah Sakit Dr. Sardjito, disimpulkan bahwa infeksi adalah prediktor kematian yang signifikan pada anak dengan LES.⁴⁴ Pasien LES sangat rentan terkena infeksi karena gangguan sistem imun, terutama penurunan limfosit T, defisiensi komplemen, neutropenia, dan limfopenia. Ditambah lagi, terapi kortikosteroid dan imunosupresan juga berkontribusi terhadap munculnya infeksi tersebut.

Studi Sari et al. (2021) menunjukkan hasil 27,5% pasien LES terkena infeksi dan membutuhkan rawat inap. Infeksi yang ditemukan pada pasien dari hasil studi tersebut adalah infeksi saluran kemih (ISK) 38%, pneumonia 19%, infeksi kulit-jaringan lunak 19%, infeksi Herpes Zoster (5,1%), pleuritis TB (4,2%) dan TB ekstra paru (7,31%).⁸ *Escherichia coli* dan *Kocuria kristinae* merupakan mikroorganisme yang tumbuh pada kebanyakan hasil kultur urin dalam studi tersebut. Hal tersebut serupa dengan hasil studi Jung et al yang menyebutkan *E.coli* sebagai patogen tersering yang ditemukan pada ISK.⁴⁵ *Kocuria kristinae* adalah bakteri kokkus gram positif yang merupakan organisme normal pada kulit. Faktor risiko infeksi oleh bakteri tersebut antara lain kerusakan mekanisme pertahanan tubuh seperti neutropenia, gagal ginjal, penggunaan obat-obatan kortikosteroid dan imunosupresan. Infeksi Herpes

Zoster pada LES terjadi akibat abnormalitas sitotoksik yang dicetuskan sel T dan penekanan imunitas seluler sehingga terjadi reaktivasi Herpes Zoster dan menimbulkan infeksi.

Terapi immunosupresan termasuk kortikosteroid dan obat-obat sitotoksik dapat mengendalikan proses imunologis dan meningkatkan angka keselamatan pasien LES, namun juga meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat. Dari hasil analisa multivariat studi Sari et al didapatkan pasien LES yang mendapatkan dosis pulse metilprednisolon (MP) mempunyai risiko 2,39x lebih tinggi terkena infeksi dibandingkan yang tidak diberikan dosis pulse MP.⁸ Penggunaan MP dosis tinggi (100-300mg/hari) dan/atau dosis pulse MP (300-1000mg/hari) mengaktifasi jalur nongenomik yang mencetuskan efek immunosupresan dari steroid selain efek anti-inflamasinya. Sampai dengan saat ini, terapi dosis pulse MP masih menjadi terapi pilihan untuk kondisi LES yang berat dan mengancam nyawa. Penentuan dosis sangat bergantung pada derajat aktivitas LES pada saat awal terdiagnosis.

Nefritis lupus merupakan manifestasi berat dari LES yang menyerang 35-60% pasien.⁴⁶ Kondisi tersebut dicirikan dengan adanya penumpukan kompleks imun pada endotel atau sibelitel glomerulus yang mengakibatkan cedera luas dan kerusakan nefron selama fase akut, bahkan juga fase kronis dan terjadi kerusakan ireversibel pada ginjal.

Pasien cSLE perlu kontrol rutin untuk dipantau progresivitas penyakit maupun efek samping dari terapi yang diberikan. Terdapat 3 parameter laboratorium yang dipakai dalam praktek klinis sebagai prediktor noninvasif keterlibatan ginjal pasien LES yaitu pemantauan fungsi ginjal (kreatinin dan laju filtrasi glomerulus), protein urin, dan hematuria glomerulus. Penurunan dini proteinuria 24 jam (<0,8gr/hari) merupakan prediktor terbaik dari jangka panjang terjadinya nefritis pada pasien LES berdasarkan hasil uji coba pada pasien dewasa. Pada pasien cSLE, penurunan klirens kreatinin dan kadar komplemen C3 yang rendah disertai kadar kreatinin serum yang tinggi berkaitan erat dengan penyakit ginjal kronik stadium akhir.⁴⁷

Beberapa penanda baru sebagai prediktor dilaporkan dapat memprediksi luaran penyakit, aktivasi dan memperkirakan kerusakan penyakit ginjal pada pasien LES. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) merupakan prediktor gangguan fungsi ginjal, sementara *Monocyte chemo-attractant protein 1* (uMCP1) urin sebagai prediktor perbaikan lupus nefritis. Gangguan

fungsi ginjal pasien cSLE semakin dapat dibuktikan dengan kadar *transforming growth factor- β* (TGF β), transferin, dan *liver fatty acid-binding protein* (LFABP) yang tinggi, mengindikasikan peradangan ginjal persisten. Kadar osteopontin dan adiponektin yang diperiksakan saat biopsi ginjal pasien cSLE merupakan prediktor yang baik dari kerusakan histologis nefritis lupus.⁴⁸ Indikator penanda-penanda tersebut tentunya masih membutuhkan studi lebih lanjut agar dapat ditetapkan sebagai prediktor baku dari penyakit cSLE.

Penutup

Lupus eritematosus sistemik onset anak merupakan suatu penyakit autoimun kronis yang didasari proses imunologis dan bisa terjadi “flare” sepanjang perjalanan penyakitnya. Penyakit ini seringkali melibatkan berbagai organ seperti ginjal, otak, dan kulit. Faktor usia dan etnis ikut berperan pada penyakit LES ini. Etiologi dan patogenesis yang mendasari bersifat multifaktoral, diantaranya predileksi genetik pada individu yang rentan, adanya faktor pencetus, dan melibatkan proses imunologis yang kompleks. Penegakkan diagnosis harus memenuhi beberapa kriteria yang telah ditentukan. Penatalaksanaan LES melibatkan multidisiplin ilmu dan kombinasi terapi dengan kortikosteroid dan immunosupresan menjadi pilar utama. Komplikasi dan prognosis LES bergantung dari organ yang terlibat sehingga diperlukan pemantauan rutin mengenai aktivitas dan kontrol dari penyakit ini.

Daftar Pustaka

1. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol.* 2019;209:108274
2. Tarr T, Dérfalvi B, Gyo’ri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:796-803.
3. Farkhati MY, Hapsara S, Satria CD. Antibodi anti DS-DNA sebagai faktor prognosis mortalitas pada lupus erimatosus sistemik. *Sari Pediatr.* 2016;14:90.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-64.

5. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update. *J Pediatr* 2018;196:22-30.e2.
6. Massias, JS, Smith, EMD, Al-Abadi, E, Armon, K, Bailey, K, Ciurtin, C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus* 2020; 29: 474–481
7. Lim, SC, Chan, EWL, Tang, SP. Clinical features, disease activity and outcomes of Malaysian children with paediatric systemic lupus erythematosus: A cohort from a tertiary centre. *Lupus* 2020; 29: 1106–1114
8. Sari, MK, Satria CD, Arguni E. Predictors of infection in children with systemic lupus erythematosus: a single center study in Indonesia. *Glob Pediatr Health* 2021; 9;8:2333794X211005609.
9. Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin*. 2018;14(3):160–3.
10. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020;29(5):474–81.
11. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2020;in press
12. Lewandowski L, Scott C, Gomez-Martin D, Silverman ED, Aksentijevich I, Deng Z, et al. GG-10 Imagine SLE: international multi-site assessment of genetics and inflammation in early onset and familial systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2016;3.
13. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4): 488–504.
14. Pereira KM, Faria AG, Liphau BL, Jesus AA, Silva CA, CarneiroSampaio M, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2016;55:869-73.
15. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. AN update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Drugs* 2021; 23:331-47
16. Singla S, Wenderfer SE, Muscal E, Sagcal-Gironella ACP, Orange JS, Makedonas G. Changes in frequency and activation status of major CD4+ T-cell subsets after initiation of immunosuppressive therapy in a patient with new diagnosis childhoodonset systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr*. 2017. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00104>
17. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019; 209:108274.
18. Doaty S, Agrawal H, Bauer E, Furst DE. Infection and lupus: which causes which? *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:13.
19. Lee MH, Sriram U, Chakhtoura M, Chain RW, Caricchio R, Gallucci S. The effects of estrogen on the IFN signature in lupus. *J Immunol* 2016;196:118.
20. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2014-21
21. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update. *J Pediatr* 2018; 196:22-30.e2.
22. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:907-10.
23. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1736-41.
24. Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, Pinheiro S, Vieira LS, MoraesFontes MF. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000184
25. Bert J, Gertner E. Lupus gastrointestinal tract vasculopathy: lupus “enteritis”involving the entire gastrointestinal tract from esophagus to rectum. *Case Rep Gastroenterol* 2017;11:48-53.

26. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev* 2012;33:62-73.
27. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res* 2017;81:406-14.
28. Karuniawaty TP, SUMadiono, Satria CD. Perbandingan diagnosis systemic lupus erythematosus menggunakan kriteria American College of Rheumatology dan Systemic Lupus International Collaborating Clinics. *Sari Pediatri* 2016; 18:4.
29. Aljaberi N, Nguyen K, Strahle C, Merritt A, Mathur A, Brunner HI. The Performance of the New 2019-EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young Adults. *Arthritis Care Res* 2019; 18:1151-1159.
30. Ma M, Hui-Yuen JS, Cerise JE, Iqbal S, Eberhard BA. Validation of the 2019 European league against Rheumatism/American College of Rheumatology Criteria Compared to the 1997 American College of Rheumatology Criteria and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* 2020;72:1597-601.
31. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann* 344 V. C. Trindade et al. *Rheum Dis* 2019;78:1151-9.
32. Jordan N, D'Cruz D. Current and emerging treatment options in the management of lupus. *Immunotargets Ther* 2016;5:9-20.
33. Rodsaward P, Chottawornsak N, Suwanchoe S, Rachayon M, Deekajorndech T, Wright HL, Edwards SW, Beresford MW, Rerknimitr P, Chiewchengchol D. The clinical significance of antinuclear antibodies and specific autoantibodies in juvenile and adult systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019. <https://doi.org/10.12932/AP-211218-0465>. Epub ahead of print. PMID: 31012595.
34. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:411-9.
35. Jongvilaikasem P, Rianthavorn P. Longitudinal growth patterns and final height in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr*. 2021;180:1431-41. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03910-2>.
36. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popof F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1549-57.
37. Groot N, De Graef N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, BaderMeunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1965-73.
38. Correll CK, Miller DD, Maguiness SM. Treatment of childhood-onset lupus erythematosus panniculitis with Rituximab. *JAMA Dermatol*. 2020;156:566-9.
39. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, Charfi R, Ben Tekaya A, Saidane O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Pediatr* 2017;187:213-9,e2.
40. Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:464-70.
41. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1340-8.
42. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:429-38.
43. Balbi GGM, MacHado-Ribeiro F, Marques CDL, Signorellia F, Levy RA. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:395-402.
44. Listiyono F, Sumadiono, Dewi Satria C, Murni IK. Predictors of mortality in children with systemic lupus erythematosus. *Paediatr Indones*. 2019;59:1-6.
45. Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus

erythematosus. *Sci Rep.* 2019;9:1-8. doi:10.1038/s41598-019-46039-5

46. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2020;7:e000389.
47. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020;29:1011–20.
48. Brunner HI, Gulati G, Klein-Gitelman MS, Rouster-Stevens KA, Tucker L, Ardoin SP, et al. Urine biomarkers of chronic kidney damage and renal functional decline in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:117–28.