

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

Le guide di ANMAR



ANMAR

Associazione Nazionale
Malati Reumatici

ODV



www.anmar-italia.it

Numero Verde Anmar
800.910.625

ANMAR ITALIA
Associazione Nazionale Malati Reumatici ONLUS

“Guida pratica per pazienti con
Lupus Eritematoso Sistemico”

Progettazione, coordinamento e divulgazione
su autorizzazione dell'autore:

ANMAR ODV

www.anmar-italia.it
info@anmar-italia.it

Agosto 2024

Stampa: G.B. Graf 041 641273



ANMAR ODV amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

ANMAR ODV

Associazione Nazionale Malati Reumatici

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune cronica potenzialmente in grado di colpire qualsiasi organo e apparato. Rappresenta, pertanto, un esempio di come la Reumatologia moderna si occupi di malattie complesse che interessano molti organi e apparati. Inoltre, il LES, presentando manifestazioni cliniche così eterogenee, è un esempio di malattia a gestione multidisciplinare che pertanto richiede un team di specialisti che collaborano con il reumatologo (nefrologo, dermatologo, neurologo etc).

Il LES colpisce soprattutto donne giovani in età fertile; questo fa sì che il tema della gravidanza sia spesso al centro della gestione delle pazienti. Anche per questo aspetto negli ultimi anni si sono raggiunti risultati positivi grazie alla collaborazione con i ginecologi, sottolineando ancora una volta l'importanza di un approccio multidisciplinare.

Grazie al progresso nella gestione dei pazienti con LES negli ultimi dieci anni la mortalità e le complicanze legate alla malattia sono drasticamente cambiate e migliorate.

Il LES rappresenta il prototipo delle malattie autoimmuni sistemiche e come tale è oggetto

di ricerche che hanno messo in luce i principali meccanismi fisiopatologici. Dal punto di vista scientifico la sensazione è che le nostre conoscenze attuali ci facciano sperare in un progressivo miglioramento nella gestione di tale patologia. Infatti, nuovi farmaci creati sulla base di queste conoscenze sono stati approvati o sono in fase studio o di sperimentazione avanzata. Grazie ai progressi nella ricerca non possiamo affermare di poter guarire il LES, ma ad oggi possiamo offrire ai pazienti una qualità ed una durata di vita migliore.

Prof. Gian Domenico Sebastiani

Dott.ssa Imma Prevete

Dott.ssa Valeria Orefice

Dott.ssa Chiara Scirocco

Tutti hanno come affiliazione:

**UOC Reumatologia,
Azienda Ospedaliera San Camillo
Forlanini, Roma
Dott Sandro Feriozzi,
UOC Nefrologia
Ospedale di Viterbo**

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica, potenzialmente in grado di colpire diversi organi e apparati e come tale rappresenta il prototipo delle malattie autoimmuni sistemiche. La produzione di autoanticorpi è una caratteristica fondamentale del LES e sono oltre 100 quelli identificati nei pazienti affetti dalla malattia. I principali anticorpi coinvolti riconoscono antigeni nucleari, citoplasmatici e della membrana cellulare. Un ruolo preponderante è svolto dagli autoanticorpi che riconoscono antigeni nucleari (ANA) riscontrati nel 95-99% dei pazienti affetti da LES. Oltre agli antigeni nucleari possono essere riscontrati anticorpi rivolti contro antigeni fosfolipidi-associati, cellule ematiche ed endoteliali, antigeni del sistema nervoso, proteine del plasma o della matrice extracellulare, e molti altri antigeni.

EPIDEMIOLOGIA

Il LES colpisce soprattutto donne in età fertile con un rapporto femmine/maschi di circa 9/1 e un picco di insorgenza nell'età compresa tra i 25 e i 40 anni. Non rappresenta una patologia comune: circa 2-10 persone su 100.000 nella popolazione normale svilupperanno il LES. La malattia non colpisce tutti gli organi nello stesso individuo ma, più di frequente, vengono colpiti solo uno o due organi. Quindi ogni organo sarà descritto separatamente riportando le diverse manifestazioni.

CENNI STORICI

Il termine “Lupus” (termine latino che significa lupo) venne utilizzato per la prima volta per descrivere il tipico rash al volto, già riconosciuto da centinaia di anni, in riferimento alla caratteristica distribuzione delle lesioni cutanee a livello delle guance e del naso, rassomigliante il morso di un lupo. Inoltre, a causa del colore eritemato-rosaceo delle lesioni, al termine lupus venne affiancato l’aggettivo eritematoso (arrossato).



*Eritema a farfalla
(immagine di repertorio
reperibile online)*

Inizialmente si pensò che il Lupus fosse una malattia infettiva contagiosa, come la lebbra o la tubercolosi, ma negli anni Quaranta-cinquanta, quando le patologie autoimmuni iniziarono ad essere riconosciute, il LES fu considerato una di queste. In questo contesto, venne classificato da alcuni come “malattia del tessuto collagene”, poiché si riteneva che il collagene fosse il maggiore componente della cute, organo più visivamente colpito, mentre da altri come una malattia del tessuto connettivo, tessuto che “connette” le varie cellule degli apparati corporei.

Nel 1948, l’ematologo Hargraves (specialista delle malattie del sangue) fece un grande progresso nella comprensione e nella diagnosi del LES, descrivendo il “fenomeno LE”, caratteristico del lupus eritematoso. La cellula LE è costituita da un globulo bianco che “fagocita” (ingloba al suo interno) il nucleo di un altro globulo bianco. Fu notato che il nucleo fagocitato rimaneva intatto, seppure non più vitale, anche se il meccanismo di fagocitosi dei globuli bianchi (leucociti) non era chiaro. Oggi abbiamo molte più informazioni e l’essenza di questo fenomeno è l’essenza dell’autoimmunità. Infatti, il meccanismo di fagocitosi rappresenta l’effettivo attacco nei confronti dei propri organi. In altre parole, le cellule LE, ovvero le cellule che fagocitano i nuclei di altre cellule dello stesso organismo sono rappresentative del fenomeno autoimmune, l’attacco nei confronti dei propri organi.

Proprio in virtù di questo, il fenomeno LE, riproducibile in laboratorio, è stato utilizzato per molti anni come strumento diagnostico per il LES. Nel tentativo di chiarire il fenomeno LE, furono identificati numerosi autoanticorpi diretti verso diverse componenti del nucleo cellulare. Attualmente gli autoanticorpi, in particolare gli anticorpi anti-dsDNA diretti verso il materiale genetico della cellula, rappresentano il principale marcatore nella diagnosi di LES.

Successivamente, fu studiata la componente genetica del LES. Infatti, dopo la scoperta degli antigeni di istocompatibilità, fu evidenziato che i pazienti affetti da LES avevano un'elevata frequenza di HLADR3, lo stesso HLA associato ad un'aumentata attivazione del sistema immunitario verso agenti esogeni (esterni), ma anche endogeni (propri dell'organismo). Quindi il Lupus venne etichettato definitivamente come una patologia autoimmune.

MANIFESTAZIONI CARATTERISTICHE DEL LES

SINTOMI COSTITUZIONALI

Il LES è caratterizzato dall'interessamento, non necessariamente contemporaneo, di numerosi organi ed apparati. Possono essere infatti presenti manifestazioni cliniche a carico di cute, mucose, polmoni, reni, sistema nervoso centrale/periferico e di altre importanti organi ed apparati. Il decorso clinico è estremamente variabile, caratterizzato da periodi di recrudescenza e fasi di remissione.

Sintomi estremamente frequenti ma allo stesso tempo aspecifici sono i sintomi costituzionali come astenia, febbre (in genere febbricola) e calo ponderale, che possono essere presenti sia all'esordio della malattia che durante le riacutizzazioni.

L'astenia si manifesta frequentemente e rappresenta uno dei sintomi più disabling per i pazienti con LES. La febbre si presenta come espressione di riacutizzazione di malattia in circa il 42% dei pazienti, può essere però anche il risultato di infezioni, farmaci o neoplasie. È importante, pertanto, escludere le altre cause di febbre, soprattutto quelle infettive, prima di intraprendere un trattamento con cortisone o farmaci immunosoppressori.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Il coinvolgimento muco-cutaneo è una caratteristica tipica della patologia e può assumere molteplici forme. Le lesioni cutanee sono influenzate dall'esposizione

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

ai raggi ultravioletti che, in misura variabile, ne possono favorire la comparsa. Il lupus cutaneo può essere o meno associato alle manifestazioni sistemiche

La cute può essere coinvolta in diversi modi: i pazienti possono mostrare il classico rash sulle guance e sul naso o un rash più diffuso che può comparire in qualsiasi regione corporea. Altre manifestazioni cutanee comprendono perdita di capelli o ulcere orali.

Lesioni eritematose e coperte di squame cutanee possono comparire sul cuoio capelluto e, talvolta, sono accompagnate da perdita di capelli. Lesioni simili possono essere presenti anche su altre parti del corpo, e possono esitare in aree di iper- ipo-pigmentazione.

Questo tipo di forma cutanea è chiamata Lupus discoide e viene considerata una forma non grave di malattia poiché generalmente non colpisce il rene o il sistema nervoso centrale il cui coinvolgimento, com e vedremo più avanti, influenza maggiormente la prognosi dei pazienti affetti da LES.



Lupus discoide (immagini di repertorio reperibili online)

Come detto in precedenza, il Lupus è caratterizzato dalla fotosensibilità, ossia dallo sviluppo di lesioni cutanee in zone fotoesposte (esposte alla luce). Per questo motivo è importante che i pazienti con LES non solo, non si esponano ai raggi solari nelle ore di maggiore intensità, ma anche che indossino abiti protettivi per braccia, gambe e viso quando escono e utilizzino creme solari ad alta protezione durante l'estate.

Infine, in quanto anch'esse fonte di raggi UV, sono controindicate le lampade

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

abbronzanti. La ricerca negli ultimi anni ha fatto luce, inoltre, sui meccanismi con cui l'esposizione ai raggi solari può indurre una riacutizzazione o lo sviluppo del Lupus.

I raggi ultravioletti, infatti, sono in grado di danneggiare le cellule cutanee che in tal modo espongono in maggiore quantità il materiale nucleare (ad es DNA ed altri antigeni) in grado di attivare il sistema immunitario e la produzione di autoanticorpi.

La perdita di capelli, manifestazione comune del LES, può creare difficoltà a molte giovani donne costrette ad affrontare questa manifestazione. Va tuttavia sottolineato che la perdita di capelli ha generalmente un andamento ciclico e che i capelli generalmente tendono a ricrescere dopo la terapia.

Anche alcuni farmaci utilizzati per la terapia del Lupus, quali gli immunosoppressori, danneggiano la radice del capello e alterano la proliferazione cellulare del bulbo capillifero, determinando la perdita di capelli. Solo occasionalmente possono svilupparsi delle aree cicatriziali nella sede della perdita.

Un'altra manifestazione cutanea, non specifica per il Lupus, è rappresentata dal fenomeno di Raynaud, che prende il nome del medico francese che per primo descrisse tale fenomeno nel 1862.

Esso è rappresentato dalla comparsa, a contatto con il freddo, di intenso pallore della cute dell'estremità delle dita che diventano gelide, apparendo dapprima bianche successivamente bluastre ed infine rosse, in associazione alla comparsa di dolore.

I pazienti possono lamentare, inoltre, sensazione di freddo, di spilli e di perdita della sensibilità alle dita.

Ogni attacco dura circa 15-20 minuti e può essere scatenato, oltre che dal freddo estremo, anche da sbalzi di temperatura e da eventi stressanti. Lo sviluppo del fenomeno di Raynaud può essere il sintomo di esordio di un Lupus, anche se non è determinante per la diagnosi.

Non esiste un trattamento completamente efficace per il fenomeno di Raynaud e vengono per lo più consigliati presidi per prevenire l'attacco, come astenersi dal fumo, evitare l'esposizione al freddo, utilizzare guanti molto caldi ed evitare situazioni di stress.

Talvolta il fenomeno di Raynaud è così grave da determinare una vasocostrizione tale da portare alla comparsa di piccole ulcerazioni sulla punta delle dita. Il fenomeno di Raynaud può manifestarsi anche in altre patologie autoimmuni come, ad esempio, la sclerodermia di cui è un sintomo iniziale pressoché costante.

I pazienti con Lupus possono soffrire, infine, di ulcere orali e carie dentarie. Non va dimenticato che, in corso di LES, può associarsi la sindrome di Sjögren che, oltre a causare secchezza oculare, determina un'importante riduzione della secrezione della saliva e quindi del suo potere di detersione orale. È importante che questi pazienti mantengano un'igiene orale molto accurata che includa il regolare uso di risciacqui con antisettici e visite periodiche dal dentista.



Fenomeno di Raynaud.

Ramahi A, Hughes M, Khanna D. Practical management of Raynaud's phenomenon - a primer for practicing physicians. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jul 1;34(4):235-244. doi: 10.1097/BOR.0000000000000877. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35699336; PMCID: PMC9246963.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

L'interessamento dell'apparato muscolo scheletrico è uno dei più frequenti in corso di LES. Artralgie e artriti possono interessare il 70-95% dei pazienti e precedere anche di anni la diagnosi. Il coinvolgimento è tipicamente simmetrico e oligo/poliarticolare con principale interessamento di mani, piedi e caviglie, con rigidità mattutina di breve durata. Le articolazioni possono essere calde, tumefatte, rosse e dolenti: i caratteristici segni dell'infiammazione che determinano il dolore articolare.

Rispetto all'artrite reumatoide, il processo infiammatorio generalmente non è

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

erosivo e non provoca deformità articolari. Le deformità, quando presenti, sono localizzate a livello di mani e piedi e sono riconducibili all'artropatia di Jaccoud. La presenza di erosioni, riscontrabile in circa il 5% dei pazienti con LES, configura un quadro di overlap con l'artrite reumatoide definito Rhupus.



Rhupus.

Upadhyaya S, Agarwal M, Upadhyaya A, Pathania M, Dhar M. Rhupus Syndrome: A Diagnostic Dilemma. Cureus. 2022 Sep 11;14(9):e29018. doi: 10.7759/cureus.29018. PMID: 36249648; PMCID: PMC9550206.

MANIFESTAZIONI RENALI

L'impegno renale in corso di LES è un evento di notevole importanza per la sua elevata frequenza (50-80% dei pazienti) e per l'influenza sulla prognosi. Le lesioni renali sono riscontrabili nella maggior parte dei pazienti affetti da LES anche in assenza di manifestazioni cliniche. L'interessamento renale si osserva solitamente durante i primi tre anni successivi alla diagnosi e solo nel 3-6% dei casi rappresenta la prima manifestazione di malattia. La proteinuria è la manifestazione di più frequente e può essere associata ad alterazioni del sedimento urinario e/o ad un aumento dei livelli di creatinina sierica. La nefrite lupica rimane, ancora oggi, una delle principali cause di mortalità e morbilità, sia a causa della stessa malattia sia a causa della tossicità dei farmaci immunosoppressori, utilizzati nel suo trattamento. Il meccanismo alla base del danno renale è ben conosciuto e legato alla deposizione di autoanticorpi a livello del tessuto renale. Nel sospetto di impegno

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

renale l'esame diagnostico più importante è la biopsia renale. Questa è, infatti, in grado di definire il grado d'impegno d'organo, la prognosi e l'attività di malattia, suggerendo un corretto approccio terapeutico. La biopsia renale viene effettuata in anestesia locale inserendo un ago nel rene per asportare una piccola quantità di tessuto renale che, dopo essere stato sottoposto alle opportune colorazioni, viene osservato al microscopio. Se la biopsia mostra un'inflammatione attiva a livello del rene è indicato l'utilizzo di una terapia molto aggressiva in grado di spegnere il processo infiammatorio. D'altra parte, se la biopsia mostra un danno cronico, e quindi irreversibile, i farmaci immunosoppressori non vanno utilizzati poiché si esporrebbe il paziente a effetti collaterali senza possibilità di trarre beneficio dalla terapia. Nonostante il miglioramento nella gestione dei pazienti con interessamento renale, il 10% dei pazienti tende a progredire verso l'insufficienza renale terminale. Questi pazienti al giorno d'oggi possono essere trattati con la dialisi renale, oppure, in alcuni casi, venir sottoposti a trapianto renale. Inizialmente, quando il trapianto renale fu considerato come opzione terapeutica nei pazienti con LES, si temeva che il rene trapiantato potesse essere rigettato a causa dell'attivazione del sistema immunitario. Tuttavia i risultati furono opposti: il rene non veniva rigettato e alcuni pazienti avevano remissioni prolungate. La causa di ciò potrebbe essere identificata nelle terapie immunosoppressive che sono somministrate al momento del trapianto per prevenire il rigetto: l'elevata quantità di farmaci immunosoppressori potrebbe, infatti, paralizzare il sistema immunitario e causare una remissione prolungata.



Biopsia renale. (immagine tratta dal sito: aviva.co.uk)

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

La comparsa di manifestazioni neurologiche in corso di LES è di frequente riscontro e può essere documentata in una percentuale di pazienti compresa fra il 10 e il 90%. Diciannove sindromi neuropsichiatriche sono state definite, 12 delle quali interessano il sistema nervoso centrale (SNC) e 7 che colpiscono il sistema nervoso periferico (SNP). Le manifestazioni del SNC sono più frequenti rispetto a quelle del SNP, ed i disturbi diffusi, come psicosi, depressione o deficit cognitivi, più comuni di quelli focali, come ictus o mielite trasversa. La psicosi, talvolta conseguente a trattamento con glucocorticoidi, è una delle più severe manifestazioni psichiatriche del LES. Le altre manifestazioni psichiatriche sono la depressione, l'ansia e la mania. La cefalea è una delle manifestazioni più frequenti a livello del SNC; può avere carattere emicranico o muscolo-tensivo. Gli eventi tromboembolici possono avvenire nel 20% dei pazienti affetti da LES. Il tromboembolismo arterioso può provocare problemi neurologici focali come stroke, convulsioni, epilessia, o talvolta difetti cognitivi, se l'area colpita è più diffusa e frontale.

MANIFESTAZIONI SIEROSITICHE

Le membrane sierose che rivestono i polmoni (pleura), il cuore (pericardio) e i visceri addominali (peritoneo) possono essere colpite dal processo infiammatorio, con conseguente comparsa di dolore e accumulo di liquido in tali regioni. Si potrà pertanto andare incontro a episodi di pleurite, pericardite e peritonite. La pleurite è la manifestazione più caratteristica e si manifesta generalmente con dolore toracico. Quando presente, il versamento è di piccola o media entità, più frequentemente bilaterale. La pericardite è, invece, la manifestazione cardiaca più frequente: studi autoptici hanno rivelato un coinvolgimento pericardico nel 43-83% dei pazienti. Generalmente il versamento pericardico è modesto e molto raramente si verificano episodi di tamponamento cardiaco. Talvolta la pericardite è asintomatica e viene evidenziata solo attraverso l'esecuzione di un ecocardiogramma di controllo. Il versamento pericardico può essere legato anche ad altre condizioni come insufficienza renale, infezioni batteriche o fungine.

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE

Tutte le cellule ematiche possono essere colpite in corso di LES. Le manifestazioni ematologiche sono rappresentate da anemia (quando sono coinvolti i globuli

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

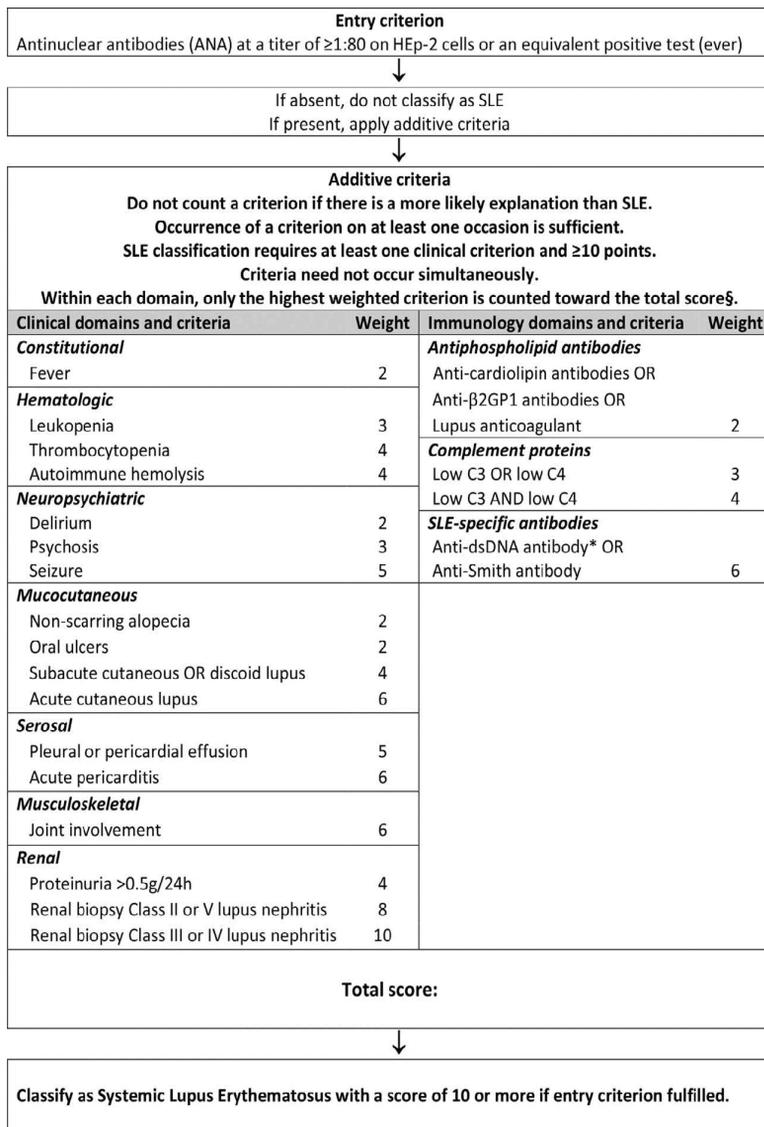
rossi), leucopenia (quando sono coinvolti i globuli bianchi) e piastrinopenia (quando sono coinvolte le piastrine). I quadri clinici di citopenia possono presentarsi anche contemporaneamente determinando una condizione di pancitopenia.

L'anemia è molto frequente nel corso della malattia e sono molteplici i meccanismi che la possono determinare e comprendono l'infiammazione, l'insufficienza renale, la comparsa di emorragie, di emolisi, di infezioni e di aplasia midollare. In circa il 10% di pazienti è possibile dimostrare un quadro clinico di anemia emolitica autoimmune, legata alla distruzione dei globuli rossi da parte di autoanticorpi. Un'altra alterazione ematologica frequente è la leucopenia, che può presentarsi con linfopenia, neutropenia o entrambe. La leucopenia può essere legata, non solo alla malattia, ma anche ad alcune terapie immunosoppressive utilizzate per il trattamento del LES. Infine, la piastrinopenia ha una prevalenza che varia dal 7% al 30% e può presentarsi con una forma acuta, in genere severa, legata alle fasi di attività di malattia e sensibile al trattamento con cortisone, o cronica, più comune e meno severa della prima.

CRITERI CLASSIFICATIVI E DIFFICOLTÀ NELLA DIAGNOSI DEL LES

La diagnosi di LES è, spesso, molto complessa e dovrebbe essere posta da un medico esperto di tale malattia. I sintomi di esordio possono essere subdoli ed aspecifici (ad es. febbre, astenia, malessere, dolori articolari) e possono evocare differenti ipotesi diagnostiche. Da studi effettuati su una coorte italiana di pazienti affetti da LES di recente insorgenza, i sintomi più comuni all'esordio sono l'impegno articolare (artrite), le eruzioni cutanee, le alterazioni dei globuli del sangue (1,2). Non mancano casi con esordio renale, o sierositico, o più raramente casi con esordio atipico. La diagnosi è clinica; essa si basa, infatti, sul quadro clinico (segni e sintomi riferiti dai pazienti) in associazione alla valutazione del quadro di laboratorio (presenza nel sangue di autoanticorpi tipici, eventuale riduzione dei fattori del complemento sierici etc). La sola presenza di autoanticorpi, in assenza di manifestazioni cliniche, non è sufficiente per porre diagnosi di malattia. Gli studiosi di LES hanno sviluppato nel tempo vari set di criteri "classificativi" (non "diagnostici"), utili cioè a includere gruppi omogenei di pazienti negli studi clinici. Sono pertanto criteri molto restrittivi, per cui rimangono esclusi dalla classificazione circa il 25% dei casi di LES. La diagnosi, nel singolo caso, può essere infatti posta da medici esperti anche se non vengono soddisfatti i criteri "classificativi". Nel corso degli anni tali criteri hanno subito continui processi di revisione, sulla base dell'aggiornamento delle acquisizioni scientifiche. I primi criteri classificativi furono sviluppati dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1971, successivamente revisionati nel 1982 e 1997. Al fine di migliorare la sensibilità dei criteri nel 2012 il gruppo SLICC ne propose un nuovo set. Questi nuovi criteri, grazie alle modifiche apportate, permisero un miglioramento della sensibilità (dall'83% al 97%), a discapito della specificità. Vista la necessità di identificare sempre più precocemente la malattia per permettere una terapia precoce e tempestiva, nel 2019, infine, sono stati proposti dei nuovi criteri EULAR/ACR. Questi nuovi criteri sono basati su un sistema che comprende 10 domini ai quali il paziente può accedere solo in presenza di positività degli ANA, escludendo così dalla diagnosi i pazienti che presentano una persistente negatività di questi anticorpi. L'obiettivo dei nuovi criteri è stato quello di mantenere la specificità dei criteri ACR del 1997 rendendoli però più sensibili come i criteri SLICC del 2012 (3). In considerazione dell'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche presenti nel LES, pur non trattandosi di criteri diagnostici, i criteri classificativi possono rappresentare una guida per la diagnosi della malattia, che rimane comunque legata all'esperienza e alla sensibilità del clinico.

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico



Poiché una componente genetica è implicata nel Lupus, figlie e nipoti di donne e uomini affetti da LES hanno una maggiore probabilità di sviluppare la malattia in rapporto a figlie e nipoti di individui sani.

Tuttavia, non è certo che la figlia di un paziente con Lupus svilupperà sicuramente anch'essa la malattia. Anche nel caso di gemelli identici, se uno dei due ha il Lupus, le probabilità che anche l'altro gemello sviluppi la stessa malattia sono del 20-40%.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi sforzi per caratterizzare la genetica del Lupus. Non esiste apparentemente un solo gene ma diversi geni che sono responsabili della comparsa della malattia. La loro differente composizione renderebbe anche ragione del perché in un paziente la malattia si presenta in maniera molto aggressiva mentre in un altro in modo più blando.

LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

Un'altra sindrome che può insorgere in corso di Lupus è la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). I fosfolipidi sono componenti delle membrane cellulari. Inizialmente si credeva che gli anticorpi antifosfolipidi fossero diretti verso i fosfolipidi, ma poi si scoprì che in realtà reagiscono con proteine che legano i fosfolipidi.

Questi autoanticorpi determinano una maggiore coagulabilità del sangue e pertanto costituiscono fattori di rischio per eventi trombotici arteriosi (quali ad esempio ictus cerebrale, infarto del miocardio), venosi (ad esempio trombosi delle vene degli arti), o della microcircolazione (microangiopatia trombotica, con danno d'organo quale ad esempio nefropatia o miocardiopatia).

Altre manifestazioni caratteristiche di questa sindrome sono di tipo ostetrico, quali abortività ricorrente, pre-eclampsia, insufficienza placentare.

La APS inoltre può causare alterazioni della funzione cerebrale, quali perdita di memoria o disorientamento, alterazioni delle valvole cardiache, riduzione dei globuli del sangue (ad esempio piastrinopenia).

E' molto importante cercare e riconoscere questi anticorpi nei pazienti affetti da LES perché esistono delle terapie efficaci per prevenire le manifestazioni che essi possono determinare.

Dato che il problema principale è l'ipercoagulabilità, la terapia principale è costituita dall'aspirina che rende il sangue più "fluidificante". In realtà la funzione principale dell'aspirina non è tanto quella di rendere il sangue più fluido, quanto di inibire l'aumentata aggregazione piastrinica dovuta agli anticorpi. Le piastrine infatti in

questi pazienti sono ricoperte da fosfolipidi e il legame degli anticorpi a questi fosfolipidi induce una esagerata aggregazione piastrinica e ipercoagulabilità. In altre condizioni in cui vi è uno stato di ipercoagulabilità, la terapia comprende l'utilizzo di farmaci anticoagulanti per tutta la vita. All'inizio, in fase acuta, il paziente viene trattato con iniezioni sottocutanee di eparina e successivamente viene curato con un anticoagulante orale, come il warfarin (coumadin). Il medico valuta periodicamente mediante un esame del sangue lo stato di coagulabilità del paziente e aggiusta il dosaggio del farmaco per mantenere questo stato nel range desiderato. L'attento monitoraggio della coagulazione del sangue ha lo scopo di prevenire l'ipercoagulabilità e di evitare una eccessiva mancanza di coagulabilità dovuta ad una eccessiva dose di farmaco. Diverse sono le cause dell'infertilità in generale e la APS è anch'essa nella lista. Per questo la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi attualmente fa parte degli esami eseguiti di routine per studiare le cause di infertilità. E' possibile combattere l'abortività usando aspirina ed eparina durante la gravidanza. Anche per questo motivo la scoperta della sindrome da anticorpi antifosfolipidi nelle pazienti affette da Lupus è stata un evento molto importante per migliorarne le condizioni di vita. Più tardi è stato chiaro che la APS può insorgere anche isolatamente e non solo in concomitanza con il Lupus Eritematoso. Infatti in molte donne che non riuscivano ad avere una gravidanza, gli esami ematici routinari mostravano la presenza degli anticorpi antifosfolipidi, ma senza avere il Lupus. Inoltre, anche pazienti di sesso maschile, che avevano avuto un ictus o altri eventi trombotici o atero-trombotici (in particolare embolia polmonare o ostruzione in altri organi da parte di un trombo), non mostravano fattori di rischio per questo tipo di eventi se non la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi. Anche questi pazienti con APS primitiva miglioravano con la terapia anticoagulante.

LUPUS E GRAVIDANZA

In un terzo delle pazienti con Lupus la malattia migliora durante la gravidanza, come nelle pazienti con artrite reumatoide. Tuttavia, in un altro terzo di pazienti il LES peggiora durante la gravidanza e nei rimanenti casi la malattia rimane stazionaria. E' quindi assolutamente necessario un attento monitoraggio durante tutta la gravidanza, sia da parte dell'ostetrico che del reumatologo che ha in cura la paziente lupica. Il pericolo maggiore è quello di una riacutizzazione della malattia, non solo durante la gravidanza, ma anche nel periodo immediatamente successivo al parto. Questo pericolo è dovuto alle variazioni nei livelli di estrogeni, ormoni molto importanti nell'influenzare l'andamento del Lupus e che sono

anche responsabili della maggior incidenza di questa patologia nel sesso femminile. Durante il periodo post-partum c'è una drammatica riduzione nei livelli di un altro ormone, il progesterone, che rappresenta l'ormone "maschile" nelle donne e che in genere controbilancia gli effetti degli estrogeni. Con la caduta del livello del progesterone dopo il parto, gli estrogeni, gli ormoni "femminili", non sono più controbilanciati e rimangono a livelli elevati con una conseguente maggiore possibilità di una riacutizzazione della malattia. La possibilità di una riacutizzazione è ben nota ai medici e nel periodo post-partum spesso si somministrano, a scopo preventivo, delle terapie. I bambini nati da madri con Lupus sono generalmente normali e sani. Tuttavia, come in altre malattie autoimmuni, durante la gravidanza vi può essere un trasferimento passivo degli "autoanticorpi" materni nel circolo fetale attraverso la placenta. Questo però accade solo in un piccolo numero di casi e i bambini nascono affetti da una patologia chiamata Lupus Neonatale che scompare spontaneamente dopo 4-6 settimane, in seguito alla distruzione degli anticorpi nel circolo dei neonati. La manifestazione più importante è dovuta al passaggio di anticorpi anti-Ro e anti-La. Ro e La sono le iniziali dei primi due pazienti in cui questi anticorpi furono scoperti. I bimbi nati da madri con Lupus e positività per questi anticorpi possono avere alterazioni della conduzione elettrica cardiaca. Fortunatamente questa possibilità è molto rara. Gli autoanticorpi del circolo materno diretti verso Ro e La, componenti del nucleo cellulare, attaccano il sistema di conduzione cardiaco fetale e lo paralizzano. I medici sono consapevoli di questa possibile complicanza e per questo identificano le pazienti gravide con Lupus a rischio e le sottopongono a uno studio ecografico dalla 18° alla 28°-30° settimana di gestazione, per valutare la corretta conduzione atrio-ventricolare del feto e, nel caso di anomalie, intervengono per trattare o prevenire il blocco cardiaco fetale.

TERAPIA

La terapia del LES è estremamente complessa e polimorfa e deve essere adattata alla fase di attività della malattia e al tipo di organo colpito. I capisaldi della terapia sono rappresentati dai cortisonici, dai farmaci immunosoppressori (convenzionali e biologici), dagli antimalarici e, in alcuni casi particolari, dagli anticoagulanti. Ogni terapia prevede un attento monitoraggio degli effetti collaterali tipici del farmaco assunto. Le dosi e la durata delle terapie sono in relazione alla gravità dell'impegno d'organo. Non vanno dimenticate alcune norme generali, come evitare l'esposizione ai raggi UV, l'estrema prudenza nell'assumere estrogeni-progestinici (da

valutare sempre con lo specialista curante e con il ginecologo) e la programmazione della gravidanza in una fase quiescente della malattia.

Bibliografia

1. Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2015;24:1276-82.
2. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano AM, et al. Early Lupus Project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2018; 27:1479–1488.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikhet D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–1159.

IL PUNTO DI VISTA DEL NEFROLOGO

Il nefrologo, ovvero lo specialista delle malattie renali, è un attore importante nella valutazione del quadro clinico e dell'evoluzione della patologia renale in corso di Lupus. La nefrite lupica si presenta durante la vita in circa 20-60% delle pazienti e questa incidenza è ancor più elevata in alcune etnie come l'ispanica o l'asiatica. Il quadro clinico è variabile, da segni e sintomi minori, come globuli rossi e presenza di modeste quantità di albumina nelle urine a quadri con grave compromissione della funzione renale (sindrome nefritica) o con elevata proteinuria (sindrome nefrosica). L'evoluzione naturale di questi quadri è una possibile progressione del danno sino all'insufficienza renale terminale che richiede la dialisi o il trapianto. Lo studio delle patogenesi delle nefrite lupica e le numerose terapie disponibili hanno completamente modificato la prognosi bloccando o rallentando in modo significativo il danno renale.

La nefrologia da sempre ha mostrato un particolare interesse per la malattia renale in corso di Lupus ed ha sviluppato alcuni punti essenziali per il controllo e la terapia. Il primo è rappresentato dal danno istologico. Le glomerulonefriti sono la conseguenza della deposizione di complessi immuni nelle strutture glomerulari. Nel Lupus esistono un gran numero di immuno-complessi formati da auto-anticorpi e antigeni della paziente. Questi immuno-depositi possono essere sia circolanti (nel sangue) che formarsi in loco sulle strutture anatomiche (pareti dei capillari). I depositi possono ritrovarsi nello spazio centrale (mesangio) o lungo le pareti capillari sia in sede interna che esterna. La diversa distribuzione di questi immuno-depositi determina quadri istologici diversi, classificati in 6 classi (Tabella I). Inoltre le lesioni istologiche vanno suddivise in attive, che richiedono terapia

immunosoppressiva, e croniche (sclerotiche) che non sono in genere suscettibili ad alcuna terapia.

Tabella I

Classe I:	glomeruli normali con depositi nel mesangio
Classe II:	aumento diffuso delle cellule e dello spazio mesangiale
Classe III:	glomerulonefrite in meno del 50% dei glomeruli
Classe IV:	glomerulonefrite in tutti i glomeruli
Classe V:	glomerulonefrite con depositi lungo la parte esterna delle pareti capillari
Classe VI:	glomeruli in fase cicatriziale (sclerosi)

Queste diverse classi richiedono terapie con farmaci diversi, dosaggi diversi e tempi di prescrizione variabili. L'efficacia di alcune terapie è maggiore sugli immuno-depositi interni ai capillari, altre invece agiscono preferenzialmente su quelli nella zona esterna. Il nefrologo è lo specialista che sa leggere ed interpretare correttamente le lesioni renali e quindi deve interfacciarsi con altri specialisti (es. reumatologo o immunologo o altri) affinché la terapia prescritta al paziente sia appropriata al quadro clinico sistemico ma anche alle lesioni renali riscontrate. Questo atteggiamento ridurrà le possibilità di commettere errori di insufficiente o eccessiva esposizione del paziente ai farmaci immunosoppressori.

Il nefrologo ha il compito di osservare i pazienti anche nelle fasi stabili (di remissione della malattia). In rapporto alla funzione renale del paziente e al quadro clinico (ipertensione arteriosa, proteinuria) potrà indicare la terapia per la riduzione della progressione "non immuno-mediata" del danno renale. In relazione al filtrato glomerulare, che esprime la funzionalità del rene, la malattia renale viene suddivisa in 5 stadi (Tabella 2). Ad ogni stadio corrisponde un'indicazione a terapie per evitare l'instaurarsi di complicanze associate alla malattia renale cronica (lesioni ossee, anemia, acidosi metabolica etc.)

Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

Tabella 2

- I Stadio: filtrato glomerulare > 90 ml/min/1,73m²
- II Stadio: filtrato glomerulare compreso fra 60 e 90 ml/min/1,73m²
- III Stadio: filtrato glomerulare tra 45 e 60 (IIIa)
>30 e <45 (IIIb) ml/min/1,73m²
- IV Stadio: filtrato glomerulare compreso tra 30 e 15 ml/min/1,73m²
- V Stadio: filtrato glomerulare <15 ml/min/1,73m²

A questo scopo sarà utile valutare il regime dietetico dei pazienti (riduzione sale nella dieta, evitare regime iperproteico) o anche prescrivere farmaci con elettiva azione sui meccanismi di progressione del danno renale. In questi ultimi anni alla classe dei farmaci inibitori del sistema renina angiotensina si sono aggiunte le glifozine ed altre classi di farmaci stanno per essere disponibili (antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi)

Un altro campo di azione del nefrologo è evitare danni renali non direttamente dovuti al Lupus. L'utilizzo di alcuni farmaci come gli antiinfiammatori non-steroidi (FANS) è un punto critico: infatti un'assunzione prolungata di queste molecole per dolori articolari può provocare lesioni al tessuto renale. La prescrizione di antibiotici in corso di infezioni intercorrenti deve tener conto della possibile nefrotossicità del farmaco e dello stadio della funzione renale del paziente. Anche il controllo della pressione arteriosa è un elemento importante, infatti l'ipertensione arteriosa, se non trattata, può aggravare le lesioni renali oltre che quelle cardiache e vascolari.

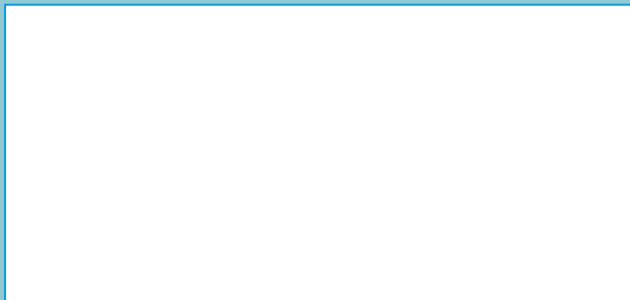
Quindi, il nefrologo ha una visione completa del coinvolgimento renale in corso di Lupus e nello stesso tempo ha a disposizione dei presidi terapeutici che se usati correttamente possono arrestare o mitigare il danno renale. La consapevolezza del nefrologo di poter incidere sulla prognosi della nefrite lupica è un punto importante che determina il diffuso interesse scientifico e la disponibilità professionale di questo specialista verso le persone affette da Lupus.

Bibliografia

Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kitagawa K, Kokubo S, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu K, Sakai N, Furuichi K; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2382-8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66027.x. PMID: 15569330.

Lupus nephritis work group: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline For The Management Of Lupus Nephritis *Kidney International (2024) 105 (Suppl 1S), S1–S69*

Nella tua Regione rivolgiti a:



Proprietà riservata. Senza l'autorizzazione di ANMAR è vietata la riproduzione anche parziale del testo nonchè l'uso di esso sotto qualsiasi forma rappresentativa, divulgativa, commerciale, lucrativa.