

# LES

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

pubblicato a cura del **Gruppo Italiano LES** - ONLUS



# LES

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

**Prof. RAFFAELLA SCORZA**

Professore Ordinario di  
Immunologia Clinica ed Allergologia  
Università degli Studi di Milano

PUBBLICATO A CURA DEL GRUPPO ITALIANO LES



## Presentazione a cura del Gruppo Italiano LES

Il Lupus eritematoso sistemico è stato, per decenni, sconosciuto a tutti coloro che se ne scoprivano affetti e spesso mitizzato, in senso negativo, anche dai medici.

Era uno spauracchio misterioso per i malati, ed una gravissima malattia dalle mille forme e sintomi, per gli operatori sanitari.

Oggi, per fortuna, quasi tutti i medici informano il paziente del fatto che si tratta di una patologia cronica ma controllabile, grazie all'uso più appropriato delle terapie e ai nuovi farmaci.

Tuttavia le caratteristiche di complessità della malattia restano invariate; è per questo che questa “grande ingannatrice”, deve assolutamente essere conosciuta da chi ne è affetto e possibilmente anche dal medico di base.

Questo è il motivo per cui divulghiamo questo manuale, che contiene interessanti spiegazioni sulla patogenesi del LES, oltre che utilissime regole di vita e di primo controllo della malattia.

Per combattere nel migliore dei modi una malattia cronica, il medico ha sempre bisogno di avere nel paziente un alleato intelligente e combattivo. L'esperienza insegna che il paziente “ideale” è quello che conosce bene la malattia che lo ha colpito, gli effetti benefici dei farmaci prescritti e gli accorgimenti necessari per ridurre al minimo quelli dannosi. Il medico sa però altrettanto bene che è pericoloso che il paziente sia in questo specifico campo un autodidatta, consultando manuali medici o riviste che trattano in maniera divulgativa i problemi della salute. Vi è infatti il grosso rischio di incappare in fonti di informazione non aggiornate o, ancora peggio, con informazioni errate. Anche nel caso migliore, il paziente non possiede il bagaglio necessario per poter pesare correttamente le informazioni che ha davanti e non è perciò quasi mai in grado di utilizzarle in modo adeguato. Per questi motivi il medico che fa ad un paziente la diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), dovrebbe trovare il tempo di spiegare in maniera comprensibile cosa è la malattia, il perché degli esami e delle terapie, le cose da fare o da evitare per agevolare un rapido controllo dei sintomi o per prevenire le ricadute.

Che i pazienti non solo vogliano conoscere la malattia ma abbiano il desiderio di sapere a che punto sono le ricerche nel mondo e come queste si traducano poi nella pratica clinica è testimoniato dalla esistenza in tutto il mondo di Gruppi di malati estremamente attivi che sollecitano

continuamente i medici e le associazioni scientifiche a fornire informazioni sempre aggiornate sulla patologia che li ha colpiti. L'interesse dei pazienti per la loro malattia spiega anche il successo di Icaro, il giornalino della nostra associazione e delle sue relazioni scientifiche sempre aggiornate e brillanti.

Abbiamo perciò sentito la necessità di ristampare questo opuscolo, che offriamo ai nostri iscritti, chiedendo ancora una volta la collaborazione della Prof. Raffaella Scorza per la revisione e l'aggiornamento dell'ultimo capitolo.

*Gruppo Italiano LES*  
*www.lupus-italy.org*  
*tel. 800 227978*

*Ottobre 2009*

# IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

## Cos'è il LES?

Il LES è una malattia cronica caratterizzata da lesioni infiammatorie causate da un'alterata reattività immunitaria. L'infiammazione è cronica e può colpire qualsiasi tessuto od organo: è anzi la regola che nel singolo paziente siano più d'uno gli organi colpiti, tanto da meritare alla malattia l'aggettivo "sistemico".

L'alterata reattività immunitaria del paziente è rivelata dalla presenza nel siero di proteine particolari, gli anticorpi, che reagiscono con strutture (antigeni) presenti sulle cellule o nei tessuti del soggetto. In uno stesso soggetto possono esservi anticorpi diretti contro antigeni diversi; quelli più frequenti e caratteristici sono gli anticorpi anti-nucleo, che reagiscono cioè con alcuni costituenti del nucleo cellulare (ritorneremo più avanti su questi concetti).

## Perché LES?

"Perché LES?". é la domanda che arriva solitamente per ultima, quando la curiosità prende il sopravvento sulla preoccupazione suscitata dalla diagnosi appena fatta. Ed ecco il perché di questo nome insolito: il termine Lupus era usato, nel Medio Evo, per indicare lesioni sfiguranti della cute del volto. Alcune di queste malattie, ad esempio una forma di tubercolosi cutanea nota come Lupus Vulgaris, producevano ulcerazioni sulle guance chiamate in modo fantasioso: morsi di lupo. Questa forma di tubercolosi, ormai scomparsa nel mondo occidentale, era ancora abbastanza diffusa nell'Europa del 1800 ed era denominata, secondo l'antica terminologia "Lupus Vulgaris". Rifacendosi a questa terminologia, il dermatologo francese Biett conìò, proprio agli inizi del diciannovesimo secolo, il termine di Lupus Erythematosus, per descrivere le lesioni cutanee eritematose, indurite e desquamanti che sfiguravano il volto di un suo giovane paziente. Il nome LES fu coniato verso la fine del secolo da un famoso medico americano, sir William Osler che per primo capì di trovarsi di fronte ad una malattia sistemica, che non sempre si accompagnava alle tipiche manifestazioni cutanee. La malattia fu a lungo considerata una malattia molto rara, dal momento che venivano diagnosticati solo i casi più gravi e conclamati. La svolta decisiva nella storia del LES ha una data precisa: 1948. Fu in questo anno infatti che un gruppo di medici della Mayo Clinic descrisse un esame

del sangue che è stato il test diagnostico per il LES: il test delle cellule LE. Questa scoperta, che ha facilitato enormemente la diagnosi anche in una fase precoce della malattia, ha anche aperto la strada per l'individuazione di molti altri anticorpi nel siero dei pazienti con LES, in particolare di quello più specifico, l'anticorpo anti DNA.

### Qual è la causa del LES?

La causa precisa non è nota. Esistono sicuramente dei fattori predisponenti quali il sesso femminile, gli ormoni (estrogeni) e l'ereditarietà. La predisposizione ereditaria e il sesso non sono però da soli determinanti nel provocare la malattia ma rappresentano il substrato su cui agiscono altri fattori scatenanti. Anche questi non sono completamente conosciuti. Tra quelli noti sono i raggi ultravioletti e alcuni farmaci; è anche probabile che un ruolo importante sia svolto dalle infezioni, soprattutto dalle infezioni virali croniche.

### Che cosa succede in un paziente che ha il LES?

In tutti gli individui esistono cellule particolari, i linfociti, che hanno un compito importantissimo: difendere l'organismo dalle aggressioni esterne (agenti infettivi) e mantenerne l'identità attraverso l'eliminazione delle cellule "estrane", introdotte nell'organismo con un trapianto o diventate tali, ad esempio per una trasformazione tumorale. Se il sistema non c'è o viene distrutto le conseguenze sono disastrose: l'AIDS non è altro che la manifestazione clinica più conosciuta e drammatica della immunodeficienza. A volte però il sistema immunitario funziona in eccesso o sbaglia addirittura bersaglio, aggredendo gli organi e i tessuti del proprio organismo. Gli strumenti che esso impiega sono gli stessi che egli adopera normalmente per difenderlo, cioè gli anticorpi e le cellule "killer", chiamate così perché sono in grado di uccidere la cellula bersaglio. È per questo che si parla di autoimmunità, cioè di immunità diretta contro il "se stesso" (o "self" per gli addetti ai lavori).

### Come fanno i fattori esterni a provocare autoimmunità?

I meccanismi sono sicuramente diversi e molto spesso concorrono insieme. Prendiamo ad esempio in considerazione i raggi UV. Tutti sanno che i bambini che vivono al mare non sono rachitici perché i raggi UV provocano, a livello cutaneo, la formazione di vitamina D attiva, indispensabile per un adeguato utilizzo del Calcio e quindi per un corretto metabolismo dell'osso. Tutti sanno che un bambino malaticcio supera

più facilmente la stagione invernale se trascorre molti mesi al mare nella stagione estiva. Pochi sanno però che questa è in gran parte la benefica conseguenza dell'attivazione del sistema immunitario ad opera della vitamina D, prodotta sotto lo stimolo del sole. L'esposizione prolungata ai raggi solari, ma anche alle lampade abbronzanti, provoca però un altro effetto, anche questo ben noto, la frammentazione dei nuclei delle cellule e la liberazione di antigeni nucleari. L'azione attivante sul sistema immunitario della pelle e la presenza nello stesso luogo di antigeni nucleari (il più importante di tutti è proprio il DNA), rappresentano per i soggetti suscettibili al LES un cocktail micidiale che può portare alla rottura della tolleranza al self.

Il ruolo degli agenti infettivi, in particolar modo dei virus, può essere visto allo stesso modo: un eccesso di stimolo e la presentazione di un autoantigene. è infatti vero che le proteine dei virus e dei batteri hanno numerosissime somiglianze con molti antigeni umani. In presenza di un sistema immunitario difettoso che non riesce a controllarsi bene o che non è in grado di distinguere con precisione il "self" dal "diverso" l'infezione può rompere la tolleranza e causare autoimmunità. Questo tanto più si verifica quanto più l'infezione si protrae nel tempo. Questo spiega un apparente paradosso: l'aumentata frequenza di malattie autoimmuni nei soggetti con deficit immunitari che rendono più difficile eradicare l'infezione in tempi brevi.

Il meccanismo con cui agiscono i farmaci, e sono moltissimi, non è chiarito. Quello che si sa è che possono intervenire direttamente modificando la risposta immunitaria o possono anch'essi agire perché hanno somiglianze parziali con gli antigeni dell'ospite.

### Quali sono le conseguenze dell'autoimmunità?

Quando le cellule e gli anticorpi del sistema immunitario difendono l'organismo dagli attacchi che provengono dall'esterno (il non self) non agiscono da soli. Nella loro azione si fanno aiutare da altre cellule (quali ad esempio i macrofagi o i neutrofili) e da fattori solubili (ad esempio il complemento e le citochine) che agiscono in maniera del tutto aspecifica ma che sono in grado di aumentare la forza e l'efficienza dell'azione difensiva. L'intervento di questi amplificatori aspecifici della risposta immunitaria provoca un processo infiammatorio nel tessuto o nell'organo dove essa si svolge. Se tutto avviene in maniera armonica e controllata l'infiammazione non provoca alcun danno all'ospite e passa del tutto inosservata. Quando la reazione immunitaria è eccessiva, la sua amplificazione può provocare grossi danni, ed è quello che di solito succede quando i linfociti sbagliano bersaglio e aggrediscono il self.

## Come avviene questa autoaggressione nel LES?

Non esiste un unico modo di autoaggressione. I meccanismi immunopatologici, così vengono chiamati dagli addetti ai lavori, sono tanti e possono essere contemporaneamente in gioco nel paziente con il LES. Alcune manifestazioni sono dovute alla produzione di anticorpi che si legano insieme al complemento sulla membrana delle cellule del sangue facilitandone la distruzione da parte dei fagociti della milza e del fegato. é questo ad esempio il meccanismo responsabile dell'anemia emolitica o della leucopenia (calo dei globuli bianchi) autoimmune presente in molti pazienti con LES. In altri casi sono i linfociti T citotossici che insieme alle cellule NK (Killer naturali) aggrediscono le cellule di un organo provocandone la distruzione. é questo ad esempio il meccanismo coinvolto nella patogenesi dell'epatite lupica. Nella maggior parte dei pazienti però la causa principale di danno è dovuta alla formazione di anticorpi che reagiscono con antigeni solubili formando dei complessi immuni che precipitano a livello dei tessuti. Gli immunocomplessi legano il complemento e lo attivano, inducendo così la formazione di sostanze dotate di forti proprietà infiammatorie. Sul luogo della reazione accorrono prontamente altri globuli bianchi, in particolare i neutrofili, cellule che hanno una funzione di "spazzino", pronti a rimuovere i complessi precipitati. Per svolgere in maniera efficiente la loro funzione queste cellule sono dotate di enzimi in grado di digerire le molecole inglobate. Svolto il compito, i neutrofili muoiono sul campo e, rilasciando tutti quegli enzimi, provocano un danno non indifferente.

## Tutti gli immunocomplessi sono dannosi?

Certamente no. La formazione degli immunocomplessi è infatti un processo naturale diretto alla eliminazione degli antigeni estranei. Una volta formati, vengono rimossi dalle cellule fagocitarie cioè dagli spazzini dell'organismo, categoria cellulare di cui fanno appunto parte i macrofagi e i neutrofili. La formazione e la rimozione dei complessi immuni avviene comunemente nell'organismo senza che il processo dia segno di sé. I complessi immuni che si formano nel LES hanno però alcune particolari caratteristiche che sono alla base della loro patogenicità. In primo luogo gli antigeni coinvolti sono "autoantigeni", sono cioè continuamente prodotti nell'organismo portando ad una attivazione perenne della produzione di anticorpi. In secondo luogo, i complessi che si formano, e nei quali l'antigene è in eccesso rispetto all'anticorpo, rimangono in circolo e vanno a precipitare in corrispondenza di quelli che sono dei veri e propri filtri interposti sulla circolazione: il filtro re-

nale, la barriera ematoencefalica, la rete capillare. Ed è proprio l'infiammazione, che neutrofili e complemento sono in grado di dare, che rappresenta la causa più frequente di danno tissutale nei pazienti con LES. Gli immunocomplessi sono ad esempio coinvolti nella patogenesi della nefrite lupica, della vasculite cerebrale, nelle classiche lesioni della pelle e così via. L'antigene più importante è proprio il DNA, che costituisce la componente essenziale dei nuclei delle cellule umane e nella cui spirale è racchiuso il codice di informazione indispensabile per la vita.

### Chi soffre di LES?

Molte malattie autoimmuni mostrano una spiccata predilezione per il sesso femminile. Il LES segue la regola con una importante peculiarità, quella di colpire prevalentemente le donne in età fertile: su 10 donne colpite dalla malattia, 6 presentano i primi sintomi tra i 13 e i 50 anni, cioè nell'arco di vita compreso tra la prima mestruazione (menarca) e la menopausa. Ed è proprio in questa fascia di età che, in tutto il mondo, le donne malate superano come numero gli uomini con un rapporto di 9 a 1. Tale rapporto si riduce drasticamente quando la malattia insorge dopo i 55 anni, mentre vi è anzi una leggera prevalenza dei maschi tra i pazienti che sviluppano la malattia in età infantile.

### Il LES è una malattia frequente?

Il LES è diffuso in tutte le aree geografiche, con una prevalenza che appare influenzata da fattori climatici e razziali. Benché cifre precise siano difficili da ottenere, il LES sembra essere più frequente nei paesi mediterranei e nelle zone del Sud-Est asiatico che non ad esempio in Scozia e nei paesi del Nord-Europa; colpisce di più i negri e gli orientali che non i bianchi: per i Caucasiche europei e nord-americani si ha una prevalenza di 15-50 casi/100.000 abitanti, ed un'incidenza (cioè nuovi casi ogni anno) da 2 a 8 casi/100.000 abitanti; per i negri del Nord-America queste cifre vanno triplicate. Le cifre salgono in maniera drammatica se, invece di considerare l'intera popolazione, si prendono in esame solo i soggetti più a rischio, cioè le donne tra i 13 e i 55 anni di età. Gli studi più recenti mostrano infatti che ogni anno, all'interno di questa fascia di età, 1 donna bianca su 1000 svilupperà il LES (il numero è 4 volte più alto nella razza negra).

E' evidente perciò che il LES non può più essere considerata una malattia rara. Non solo, gli studi più recenti suggeriscono che il numero di nuovi casi tende via via ad aumentare e che solo in parte tale aumento

è legato a una migliore conoscenza della malattia e quindi ad una migliore e più precoce diagnosi anche dei casi lievi.

### Esiste una predisposizione al LES?

Sicuramente esiste una predisposizione individuale che dipende dal corredo genetico dell'individuo. Nei pazienti di razza caucasica la malattia sembra prediligere i soggetti che hanno un particolare antigene di istocompatibilità, l'antigene HLA-DR3. Questo antigene conferisce un rischio di ammalare di LES che è da 2 a 4 volte quello di un soggetto che non ha questo antigene. Il LES è anche più frequente nei soggetti che hanno un deficit genetico di alcune frazioni complementari o della produzione delle immunoglobuline IgA.

Come vedremo più avanti, il LES è una malattia estremamente polimorfa. Questo polimorfismo si rispecchia anche a livello genetico e influenza in maniera diversificata le caratteristiche cliniche e sierologiche della malattia. Nell'animale da esperimento questo è molto chiaro: il LES si presenta infatti diversamente nei diversi ceppi di topi, che sviluppano naturalmente la malattia ma che differiscono per corredo genetico

#### LES MURINO: CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE

	NZB	NZBxNZW	MRL/1	BXSB
Glomerulonefrite	+	+++	+++	+++
Atrofia timica	+++	+++	+++	+++
Iperplasia linfoide	+	+	+++	+
Arterite	0	0	+++	0
Infarto miocardico	+	+	+	+
Artrite	0	0	+++	0
Anti-DNA	+	++	+++	++
CIC	++	+++	+++	+++
Anti-Sm	±	±	++	±
Fattore reumatoide	0	0	+++	0
Anti-eritrociti	+++	+++	0	+++
NTA	+++	+++	0	+++

Nell'uomo questo rapporto è meno evidente. Anche nell'uomo però è stato possibile individuare un rapporto tra le caratteristiche genetiche del paziente e il tipo di autoanticorpi che egli produce, o il tipo di manifestazioni che prevalgono nel quadro clinico.

CONCORDANZA PER ALTERAZIONI CLINICHE E BIOUMORALI  
IN COPPIE DI GEMELLI MONOZIGOTI AFFETTI DA LES

Carattere	Livello di concordanza
Ipergammaglobulinemia	100%
Anticorpi anti-nucleo	100%
Fotosensibilità	80-90%
Eritema a farfalla	80-90%
LED	50%
Alopecia	50%
Sierosite	50%
Proteinuria	50%
Wasserman falsamente positiva	25%

**Per combattere il LES avremo armi più efficaci?**

Uno degli obiettivi principali della ricerca sul LES oggi è proprio quello di individuare strumenti di terapia più selettivi ed efficaci privi (o quasi) di effetti collaterali dannosi. Una tappa fondamentale è identificare con precisione gli attori e i meccanismi responsabili del danno d'organo nel singolo paziente.

Un grande aiuto in tal senso lo ha fornito lo studio dei modelli sperimentali di LES e le conoscenze ottenute nei diversi ceppi di topi sono state molto utili a individuare nuove possibili opzioni terapeutiche: gli anticorpi anti-idiotipo in grado di bloccare la sintesi di anticorpi anti-DNA o di anticorpi anti-fosfolipidi; gli anticorpi anti HLA in grado di bloccare la presentazione dell'antigene; l'infusione di una citochina, il TNF (fattore di necrosi tumorale) che è in grado di curare la glomerulonefrite che si manifesta nei ceppi di topi "cattivi produttori di TNF". Gli esempi possibili sono tanti ma sono, almeno per ora, poco applicabili all'uomo.

## CARATTERISTICHE CLINICHE E DECORSO DEL LES

Nel 1972, l'americano Edmund Lawrence Dubois, considerato uno dei massimi esperti della malattia, affermò: “se un medico conosce il LES in tutte le sue manifestazioni cliniche e implicazioni diagnostiche, avrà in sovrappiù tutto il resto della clinica”. Chiunque abbia una certa esperienza di LES non può che condividere senza riserve l'affermazione del grande clinico americano. Alla stessa conclusione può giungere anche un profano scorrendo rapidamente il lungo elenco (e sono solo le più frequenti) delle possibili manifestazioni cliniche riportate nella Tabella.

### LES - MANIFESTAZIONI CLINICHE PIÙ COMUNI (Dubois, 1963)

-	ARTRITE ED ARTRALGIA	91.6%
-	FEBBRE	83.6%
-	CELLULE LE ANA	75.7%/95%
-	ALTERAZIONI CUTANEE	71.5%
-	ADENOPATIA	58.6%
-	ANEMIA (Hb < 11 g/dl)	56.5%
-	ANORESSIA, NAUSEA, VOMITO	53.2%
-	DISPROTIDEMIA	53%
-	MIALGIE	48.2%
-	ALTERAZIONI RENALI	46.1%
-	PLEURITE	45%
-	LEUCOPENIA	42.6%
-	PERICARDITE	30.5%
-	VERS. PL.	30.3%
-	SNC	25.5%

Da una lettura più attenta egli trarrà poi alcune interessanti osservazioni: la prima è che non vi è dubbio alcuno sul carattere sistemico della malattia; la seconda è che proprio le manifestazioni più frequenti, quali la febbre, i dolori articolari, la sensazione di stanchezza, sono del tutto aspecifiche e comuni a molte malattie, anche a quelle più diffuse e “banali” come le sindromi influenzali; la terza è che essendo molto variabile la frequenza delle manifestazioni cliniche, non saranno tutte presenti in tutti i pazienti. Effettivamente non esiste un quadro clinico “tipico” di LES e può capitare che una identica diagnosi di LES sia formulata per due pazienti che non abbiano altro in comune che la positività degli anticorpi anti-nucleo (ritorneremo più avanti sul significato di questo dato).

## Sintomi generali

Nella fase di attività della malattia la maggior parte dei pazienti presenta sintomi “banali” quali febbre, stanchezza, dolori muscolari e articolari. La febbre è in genere “intermittente” (ci sono cioè dei periodi nella giornata durante i quali il paziente è sfebbrato) per lo più non preceduta da brividi. La diagnosi è spesso quella di “influenza” o più in generale di “infezione” tanto che, perdurando la sintomatologia, il paziente viene spesso trattato con antibiotici che sono naturalmente inefficaci. A volte i sintomi sono sottovalutati, soprattutto se la febbre non è elevata; non è raro che, dopo un periodo di tempo più o meno lungo, i sintomi scompaiano, per ritornare a distanza di mesi in forma più grave. La specificità della sintomatologia d’esordio e il fatto che la malattia possa andare incontro almeno in apparenza a remissione spontanea, rappresentano due importanti cause del ritardo diagnostico del LES.

## Il LES discoide (LED)

Le manifestazioni cutanee del Lupus sono un aspetto molto importante della malattia. Lo si può capire dal fatto che, come abbiamo già detto, il nome della malattia deriva proprio da lesioni cutanee caratteristiche, conosciute con il nome di Lupus discoide. In realtà il LED, pur essendo molto caratteristico non è tra le lesioni cutanee più frequenti del LES, dal momento che è presente solo nel 20% dei pazienti con la malattia sistemica. Le lesioni cutanee hanno forma rotondeggiante, sono di colorito rosso-violaceo e interessano soprattutto il volto, i padiglioni auricolari e il cuoio capelluto. Al tatto le lesioni si presentano squamose a causa della proliferazione delle cellule che formano lo strato corneo della cute. Le squame sono fortemente adese, tanto che il loro distacco provoca dolore. Col passare del tempo la lesione tende a schiarirsi, a diventare atrofica e, se non si interviene in tempo, può lasciare una cicatrice permanente.

Se è vero che solo una piccola parte dei pazienti affetti da LES presenta le tipiche lesioni del LED, bisogna dire che tra tutti i soggetti che presentano questa particolare forma di malattia cutanea solo una minima parte (5% circa) svilupperà successivamente manifestazioni sistemiche. Questa affermazione è valida per tutte le forme del Lupus cutaneo, anche per quelle con lesioni molto estese.

Nei soggetti con LED, senza altri sintomi apparenti, è comunque possibile fare una diagnosi precoce di LES utilizzando un test particolare: il lupus band test che mette in evidenza, con l’immunofluorescenza indiretta, la presenza di anticorpi e complemento nella zona di passaggio tra la zona più superficiale e lo strato più profondo della pelle (la giunzione “dermo-

epidermica” per gli addetti ai lavori). Il test, eseguito su un pezzettino di cute prelevata con biopsia di una zona apparentemente indenne risulta positivo nei pazienti con LES sistemico ma non con Lupus cutaneo.

### Altre lesioni della cute e delle mucose

A volte le lesioni eritematose si localizzano alle guance e al dorso del naso assumendo un aspetto “a farfalla”. Contrariamente al LED è una manifestazione che è quasi sempre indicativa di malattia sistemica, anche se come il LED è presente in una piccola percentuale di pazienti (20%-30%). Molto più frequenti delle lesioni “tipiche” sono le lesioni cutanee, spesso pruriginose, che per aspetto e distribuzione sono del tutto indistinguibili dalle reazioni allergiche ai farmaci. A volte si tratta di vere e proprie “reazioni da farmaci”: è ad esempio nota, anche se inspiegata, la frequente ipersensibilità dei pazienti con LES alla penicillina e ai suoi derivati (quali l’amoxicillina). Altre volte si tratta di espressione di attività della malattia, soprattutto nei pazienti nei quali vi è un forte consumo di complemento. Spesso le lesioni cutanee compaiono dopo un’esposizione anche breve ai raggi solari. I pazienti con LES hanno infatti una spiccata fotosensibilità che, come vedremo, gioca un ruolo importante nella patogenesi stessa della malattia.

Quando l’infiammazione coinvolge i piccoli vasi cutanei (si ha cioè una “vasculite”) si hanno piccole lesioni irregolari che si localizzano generalmente nelle zone periungueali o ai polpastrelli delle mani. La vasculite cutanea può anche provocare un quadro del tutto simile all’orticaria.

Alcuni pazienti possono presentare il fenomeno di Raynaud che si manifesta con un tipico pallore alle dita delle mani e dei piedi che, in una fase successiva tendono a diventare violacee. Il fenomeno di Reynaud si manifesta in genere dopo esposizione al freddo e non è patognomnico di LES. Si trova infatti con maggiore frequenza in altre malattie del connettivo (ad es. la sclerodermia) ed è presente anche nei soggetti sani. Le lesioni che interessano le mucose (labbra, cavo orale, mucose genitali, etc.) sono del tutto simili a quelle che interessano la cute. Sono però meno frequenti. Caratteristiche sono le ulcere orali che si verificano nel 20%-30% dei pazienti e che possono essere localizzate sia sul palato duro che sul palato molle.

### Capelli

Nelle fasi di attività della malattia vi è spesso un’accentuata perdita di capelli, che si ritrovano, al risveglio, sul cuscino in grande quantità. La caduta dei capelli a ciocche provoca la comparsa di vere e proprie aree

di calvizie (in termine tecnico “alopecia”). Anche le chiazze di LED sul cuoio capelluto possono dare alopecia.

### Articolazioni, muscoli, tendini

La maggior parte dei pazienti affetti da LES soffre di dolori articolari che, insieme alla stanchezza, alla febbre e ai dolori muscolari rappresentano le manifestazioni più frequenti all’esordio della malattia. Molto spesso i dolori non si accompagnano a segni evidenti di infiammazione delle articolazioni o dei muscoli colpiti. Tuttavia possono essere molto forti, tanto da impedire al paziente di compiere le normali attività. A volte i dolori sono generalizzati e danno quella tipica sensazione di “ossa rotte” che chiunque abbia avuto un’influenza conosce molto bene. Altre volte sono più localizzati, con una predilezione per le piccole articolazioni delle mani e dei polsi, anche se sono spesso colpite anche le grosse articolazioni (gomiti, spalle, ginocchia, caviglie). In tutti i casi l’interessamento è simmetrico: sono cioè colpite tutte e due le mani, i polsi, ecc.

La presenza di artrite, cioè di segni evidenti di infiammazione articolare, si ha nel 70% circa dei pazienti. Le articolazioni colpite sono gonfie, arrossate e dolenti, ma vi è quasi sempre una sproporzione tra il dolore che il paziente riferisce e il quadro obiettivo. Anche in questo caso prevale l’interessamento simmetrico delle piccole e medie articolazioni.

A volte, nei pazienti più anziani, soprattutto nelle fasi iniziali, quando il quadro clinico non è chiaro, può esser fatta diagnosi di Artrite Reumatoide (AR). In realtà l’equivoco può essere chiarito in fretta con l’aiuto degli esami di laboratorio e della radiologia. Contrariamente a quanto capita nei pazienti con AR, nella maggior parte dei pazienti con LES, l’infiammazione non interessa direttamente i capi articolari ma piuttosto le strutture periarticolari, come i tendini. Questo ha una importante conseguenza clinica: a differenza dell’Artrite Reumatoide, l’artrite del LES non è quasi mai deformante e, dominata l’infiammazione, l’articolazione ritorna completamente normale.

### Cuore e Polmoni

Sono i foglietti che rivestono il cuore e i polmoni, pericardio e pleura, ad essere più frequentemente colpiti. Nel caso della pericardite il paziente avverte un dolore dietro lo sterno, che peggiora stando sdraiato nel letto e che tende ad irradiarsi verso i vasi del collo. I pazienti con pleurite avvertono generalmente un dolore alla base del torace che si accentua con gli atti della respirazione e tende a risalire posteriormente in alto fino alla scapola. Non raramente l’infiammazione provoca un ac-

cumulo di liquido (versamento) tra i foglietti pleurici con conseguente impaccio alla respirazione. Il versamento pericardico, se abbondante, può ostacolare il normale lavoro del cuore. In realtà le conseguenze non sono mai drammatiche perché la pleurite e la pericardite rispondono bene e rapidamente alle terapie.

Molto meno frequenti sono l'interessamento del muscolo cardiaco e delle valvole. Tipica ma molto rara è l'endocardite di Libman-Sacks, nella quale vi è la formulazione di trombi localizzati soprattutto sulla valvola mitrale e sulla valvola tricuspide. Ancor più rara è la polmonite lupica, tanto che la presenza di un addensamento polmonare alla radiografia del torace deve sempre far sospettare, come prima ipotesi, l'esistenza di un processo infettivo.

## Rene

L'interessamento renale è molto frequente, dal momento che colpisce il 40%-50% dei pazienti con LES. è anche una delle localizzazioni più "pericolose". Nell'organismo i reni hanno un ruolo molto importante: quello di depurare il sangue da tutte le scorie del metabolismo mantenendone inalterate le proprietà. Sono cioè dei filtri intelligenti che eliminano ciò che è inutile o dannoso e trattengono ciò che serve. Ogni rene contiene al suo interno tante piccole unità di filtrazione, chiamate glomeruli, ognuno dei quali collegata ad una struttura, il tubulo, che controlla l'operato del glomerulo, riassorbendo quelle sostanze che non devono essere eliminate e regolando la quantità di urina che viene formata. Nei pazienti con LES l'infiammazione coinvolge di regola i glomeruli, in maniera più o meno estesa, alterandone quindi la funzione di filtro. Saranno perciò presenti nelle urine in quantità anormali proteine, globuli rossi, globuli bianchi; al contrario saranno trattenute nel sangue le scorie derivanti dal metabolismo, si avrà pertanto un aumento dell'azotemia e dei livelli di creatinina e di acido urico. Tanto più numerosi saranno i glomeruli colpiti, tanto maggiore sarà l'alterazione della funzione renale fino a rendere necessario il ricorso alla dialisi artificiale.

Riconoscere precocemente e curare adeguatamente la nefrite lupica è perciò molto importante anche se non sempre facile: fra tutte le manifestazioni del LES il coinvolgimento renale è, infatti, il più insidioso. Mentre i dolori articolari o gli eritemi cutanei inducono il paziente a rivolgersi al medico con sollecitudine, l'infiammazione che colpisce i reni può essere ignorata, finché non si sia instaurato un danno irreversibile. La maggiore conoscenza del LES da parte del medico generico, con accorciamento dei tempi di diagnosi, e l'attento monitoraggio della funzionalità renale e delle urine ha al giorno d'oggi ridotto di molto questa evenienza.

## Sistema nervoso centrale

Nel LES l'interessamento del Sistema Nervoso Centrale è abbastanza frequente, in alcune casistiche supera il 60%. Può assumere diverse forme: mal di testa, disturbi della personalità, vere e proprie psicosi, manifestazioni di tipo epilettico con convulsioni generalizzate, disturbi di tipo ischemico dovuti all'ipoafflusso di sangue al cervello.

I disturbi della sfera affettiva, i deficit della capacità di concentrazione e i disturbi del comportamento che si presentano in un paziente con malattia cronica, specie se ancor giovane, vengono generalmente interpretati dal medico curante, dai famigliari, ma anche dallo stesso paziente, come una reazione ansioso-depressiva alla malattia stessa e/o alle sue cure. In particolare si tende ad imputare molti dei disturbi dell'umore alla terapia steroidea. Questa interpretazione è sicuramente vera solo per alcuni pazienti con LES. In altri casi infatti, le manifestazioni psichiche, sono chiaramente legate alle fasi di attività della malattia, peggiorano con la sospensione dello steroide e regrediscono, al contrario, completamente con la terapia immunosoppressiva. Più rare sono le vere manifestazioni psicotiche, con fasi di eccitazione maniacale o depressione grave, o con vere e proprie dissociazioni schizofreniche. L'origine delle manifestazioni psichiatriche del LES non è ancora chiarita. Nel liquor cefalo-rachidiano di tali pazienti sono stati dimostrati anticorpi diretti contro alcuni costituenti delle cellule del Sistema Nervoso Centrale e contro i neurotrasmettitori, cioè contro quelle sostanze che sono responsabili della trasmissione dell'impulso nervoso. È pertanto possibile, anche se non definitivamente provato, che come altre manifestazioni del LES, anche le manifestazioni psichiatriche abbiano alla base un meccanismo autoimmune.

Le convulsioni epilettiche sono al giorno d'oggi meno frequenti che in passato. Questa riduzione va attribuita principalmente a due fattori. In primo luogo, sono molto meno i pazienti che sviluppano complicanze che danno convulsioni (ad esempio l'uremia, cioè lo stadio terminale dell'insufficienza renale). In secondo luogo è stata bandita dalla terapia la cloroquina, che, contrariamente alla idrossicloroquina che l'ha oggi sostituita, era dotata anche alle dosi terapeutiche di notevoli proprietà convulsivanti.

Nel 10-15% dei pazienti affetti da LES possono insorgere sintomi legati ad un alterato afflusso di sangue al cervello. Questi attacchi ischemici possono essere transitori (TIA) o possono provocare disturbi permanenti della motilità (paralisi) e/o del linguaggio. Questi disturbi si verificano solitamente nei soggetti che hanno degli anticorpi particolari, gli anticorpi anti-fosfolipidi, che sono in grado di indurre la formazione di trombi e quindi l'occlusione dei vasi interessati.

Il mal di testa è un sintomo abbastanza frequente; può avere diversi tipi

di localizzazione e può assumere la forma della comune emicrania. A volte è un segno premonitore degli accidenti vascolari o degli attacchi epilettici.

### Manifestazioni ematologiche

Nel 35-60% dei pazienti vi può essere, spesso in coincidenza con l'esordio della malattia, un ingrossamento generalizzato delle linfoghiandole, simile a quello che si ha in alcune infezioni virali. In alcuni casi viene addirittura sospettato un linfoma, cioè un tumore primitivo delle linfoghiandole. Meno frequente è l'ingrossamento della milza, che si riscontra nel 10% dei pazienti. L'alterazione ematologica più frequente è la leucopenia, cioè un calo significativo e persistente dei globuli bianchi (<4000/mm<sup>3</sup>). Sono diminuiti sia i granulociti neutrofili (che costituiscono la porzione più rilevante dei globuli bianchi) che i linfociti. Anche quando non diminuiscono i neutrofili, se il LES è in fase attiva, vi è di regola la linfopenia. Causa di ciò sono anticorpi diretti contro le cellule bianche del sangue (anti-granulociti e anti-linfociti) che, fissandosi alle cellule, ne facilitano la rimozione da parte della milza.

In alcuni pazienti gli anticorpi possono essere diretti contro le piastrine; quando il numero di piastrine circolanti è molto basso si possono avere emorragie pericolose (ad es. emorragie cerebrali). Un segno che il numero di piastrine non è più sufficiente a garantire la normale coagulazione del sangue è la comparsa di epistassi (sangue dal naso) o di sanguinamento gengivale durante la pulizia dei denti.

L'anemia è un rilievo frequente nei pazienti con LES. In alcuni casi è dovuta alla presenza di anticorpi diretti contro i globuli rossi. In altri casi è dovuta ad un'alterazione del trasporto del ferro, che non viene così utilizzato per la sintesi dell'emoglobina, principale costituente del globulo rosso. Questa particolare anemia, caratteristica delle malattie infiammatorie croniche, si trova soprattutto nei pazienti che hanno avuto una diagnosi tardiva e che non sono ben controllati dalla terapia. Nei pazienti con LES è anche frequente un altro tipo di anemia, quella da carenza di ferro: nella maggior parte dei casi si tratta infatti di giovani donne in età fertile che non sempre compensano, con un'adeguata alimentazione, la perdita di ferro legata ai flussi mestruali.

### Il LES nei maschi e negli anziani è meno grave?

Considerate le caratteristiche epidemiologiche della malattia è abbastanza naturale che i non addetti ai lavori siano indotti a ritenere che la malattia possa avere nei maschi un andamento più lieve. In realtà, coloro che si occupano di LES sanno bene che queste conclusioni sono sbagliate: il LES nei maschi è clinicamente simile a quello delle donne e la

gravità è strettamente dipendente dalle localizzazioni.

Lo stesso discorso sembra essere valido per i rari pazienti nei quali la malattia esordisce in età avanzata, anche se non mancano gli specialisti che sostengono che negli anziani il LES è più “benigno”. In realtà anche questi pazienti vanno seguiti con molta attenzione dal momento che sono nettamente maggiori gli effetti dannosi delle terapie, in particolare della terapia steroidea.

### E nei bambini?

Il LES nei bambini è sicuramente una malattia molto grave che, per il sommarsi di molti fattori negativi ha, ancora oggi, una prognosi nettamente peggiore di quella dell’adulto. In primo luogo la malattia tende di per sé ad essere più grave, dal momento che l’interessamento del rene, del cuore e del cervello sono più frequenti che non nell’adulto. In secondo luogo la terapia pone problemi non indifferenti, dal momento che la terapia steroidea spesso necessaria ha grossi effetti negativi sull’accrescimento, mentre nei bambini gli immunosoppressori più facilmente facilitano l’insorgenza di infezioni anche gravi.

Non è raro che la malattia sia diagnosticata con notevole ritardo. Come si è detto, nei bambini il coinvolgimento dei reni è molto più frequente che negli adulti, già all’esordio della malattia. Molto spesso non vi sono altri sintomi o segni che mettono in sospetto, e la diagnosi viene fatta quando insorgono chiari segni di insufficienza renale e il danno può essere irreparabile. Molti bambini in età scolare presentano frequenti episodi di tonsillite o di faringite da streptococco. Questa condizione porta ad un aumento nel sangue del TAS (titolo antistreptolisinico), cioè degli anticorpi diretti contro il germe che non pochi chiamano erroneamente “il reumatismo nel sangue”. Questo crea molta confusione tra i non tecnici; purtroppo, se un bambino ha, come esordio del LES, dolori articolari, febbre e aumento della VES, in presenza di un TAS elevato, il medico tende a fare diagnosi di malattia reumatica, commettendo un errore assolutamente comprensibile ma che può essere grave. Altre volte sono i genitori a sottovalutare i dolori articolari, che non sono accompagnati da alcun segno obiettivo di infiammazione, etichettandoli con un modo di dire ancora molto diffuso come “dolori legati all’accrescimento”.

Può anche succedere che il bambino (è il caso soprattutto degli adolescenti) rifiuti la malattia e non segua diligentemente gli esami e le terapie prescritte.

In realtà, molti specialisti ritengono che la maggiore gravità del LES nei bambini dipenda proprio da questi due fattori, il ritardo della diagnosi e l’indisciplina del paziente, fattori che possono e debbono essere eliminati.

## LES E GRAVIDANZA

La gravidanza è un evento “fisiologico” atteso per le donne giovani. Poiché il LES colpisce in prevalenza le donne giovani è evidente che la decisione “se e come affrontare la gravidanza” rappresenta per medico e paziente un problema frequente ed importante. Fino a pochissimi anni fa molti medici, spinti da un eccesso di prudenza sconsigliavano la gravidanza ad una paziente con LES. Oggi non è più così a patto che, come vedremo in questo capitolo, si seguano regole precise prima, durante e dopo la gravidanza.

### La malattia si riacutizza durante la gravidanza?

In linea generale si può dire che non esiste un aumentato rischi di riacutizzazione della malattia durante la gravidanza. È anzi vero che spesso la malattia migliora spontaneamente. Ciò si verifica però quando la gravidanza è avviata in un periodo di buon controllo della malattia. In caso contrario si possono avere riacutizzazioni che possono mettere a rischio la vita stessa del paziente. Sono particolarmente gravi le riacutizzazioni che si verificano nelle pazienti con grave nefropatia lupica in fase di attività. In questi casi si può avere l'evoluzione rapida verso l'insufficienza renale e lo sviluppo di crisi eclamptiche con grave rischio sia per la madre che per il feto.

Per evitare inutili rischi la prima regola è quindi “programmare” la gravidanza di comune accordo con il medico, in una fase di remissione più o meno stabile della malattia. In questo caso anche i pazienti con nefropatia possono avere una gravidanza priva di complicanza.

### La malattia può riacutizzarsi dopo il parto?

Le vecchie casistiche mostravano la tendenza del LES a riacutizzarsi immediatamente prima e, più frequentemente subito dopo il parto (o un aborto). Non è raro che la malattia insorga proprio durante il puerperio. La causa di ciò è sconosciuta. Oggi tale rischio è quasi scomparso grazie ad un miglior monitoraggio della malattia ma soprattutto all'aumento preventivo della terapia steroidea nell'ultimo mese di gravidanza, aumento che viene proseguito per almeno due mesi dopo il parto.

La seconda regola è quindi quella di raddoppiare la terapia steroidea in corso nel mese che precede il parto e nei due successivi, monitorando accuratamente l'attività della malattia. Dopo tale periodo si potrà ridurre lo steroide tornando gradatamente ai livelli di partenza.

## L'uso in gravidanza di cortisone o di immunosoppressori può danneggiare il feto?

Per la maggior parte dei pazienti è una sorpresa sapere che gli steroidi sono consentiti durante la gravidanza e che anche dosi elevate non sono dannose per il feto. Bisogna tener presente che il farmaco più usato in questi casi è il prednisone che raggiunge nel sangue fetale una concentrazione pari al 10% di quella presente nel sangue materno.

In gravidanza è addirittura consentito (naturalmente in casi estremi) l'impiego di un immunosoppressore, l'azatioprina, che sembra essere assolutamente privo di rischi per il feto. Al contrario, la ciclofosfamida, il methotrexate e la stessa cloroquina sono assolutamente controindicati perché possono indurre gravi malformazioni e morte fetale. L'assunzione di tali farmaci va perciò sempre accompagnata da una adeguata contraccezione.

La terza regola per una gravidanza sicura è quindi quella di evitare in maniera assoluta se si è in terapia con farmaci dotati di attività teratogena e fetotossica.

## Nel LES vi è una aumentata incidenza di aborti?

Effettivamente esiste una notevole incidenza di aborti nelle pazienti affette da LES. Di solito questi aborti spontanei avvengono intorno al 3° mese. Sono più frequenti nelle pazienti con malattia attiva ma si verificano anche in quelle che hanno la malattia in remissione. Le ragioni di questo fenomeno non sono chiare. È invece chiarita la causa degli aborti tardivi e delle morti intrauterine del feto che si verificano nelle pazienti con LES con una frequenza significativamente maggiore che nelle donne sane. La causa è rappresentata dagli anticorpi anti-fosfolipidi che, provocando trombosi dei vasi placentari, impediscono una regolare nutrizione e sviluppo del feto. Non è raro che i pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi presentino nell'anamnesi numerosi episodi di aborti o di tromboflebiti recidivanti prima ancora che il LES sia diagnosticato.

## E' importante sapere che una paziente gravida ha anticorpi antifosfolipidi?

È molto importante perché oggi è possibile in questi casi ridurre enormemente il rischio di aborto. In alcune casistiche anzi, il buon esito della gravidanza è ormai la regola. Questo drastico cambiamento della prognosi gravidica delle pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi è legato all'impiego durante la gravidanza, di terapie in grado di contrastare l'effetto trombogeno di tali anticorpi. I farmaci più usati sono l'aspirina e, ancor più efficacemente l'eparina, associati ad una dose di cortisone piuttosto elevata in maniera da ridurre la formazione degli anticorpi

stessi. Per ridurre al minimo i rischi, vi è un attentissimo monitoraggio materno fetale soprattutto nel secondo e nel terzo trimestre. Il parto è in genere anticipato di qualche settimana, compatibilmente con le condizioni di maturità del feto e, per evitare i rischi di sanguinamento legati alla terapia, viene effettuato mediante intervento cesareo.

### **Tutte le pazienti con poliabortività da anticorpi anti-fosfolipidi sviluppano il LES?**

Assolutamente no. Gli anticorpi anti-fosfolipidi sono presenti anche in soggetti che non hanno né avranno mai alcun altro sintomo di LES o di altra connettivite. Anche al di fuori di queste patologie i danni provocati da questi anticorpi sono gli stessi e dipendono dalla loro capacità di dare trombosi arteriose e venose: aborti ripetuti, tromboflebiti recidivanti, TIA ed ictus cerebrali, piastrinopenia da consumo sono le principali manifestazioni della “sindrome da antifosfolipidi” che sia essa associata o no al LES o ad altre connettiviti.

### **Il bambino avrà il LES?**

Il LES ha sicuramente una forte componente genetica. Il problema della ereditarietà del LES verrà trattato più avanti. Qui è sufficiente dire che è in realtà molto raro che il bambino erediti dalla madre la suscettibilità alla malattia. È possibile però che, al momento della nascita, il bambino presenti un'eruzione cutanea transitoria che regredisce nel giro di pochi mesi e che è dovuta alla presenza di anticorpi materni che hanno attraversato la placenta.

La stessa origine, da autoanticorpi materni, hanno l'anemia emolitica e la piastrinopenia, anch'esse naturalmente transitorie.

Molto rara ma, se non riconosciuta, pericolosa è un'alterazione che può verificarsi in madri affette da LES che hanno un particolare tipo di anticorpi, gli anticorpi anti-SSA. Questi anticorpi possono infatti attraversare la placenta e inibire il normale sviluppo del tessuto di conduzione cardiaco. Il bambino alla nascita è del tutto normale, ma presenta un dato sospetto: una frequenza del polso che non supera i 40 battiti al minuto (nel neonato la normale frequenza del polso supera i 100 battiti al minuto). Se il difetto non viene riconosciuto e non si procede all'impianto di uno stimolatore cardiaco questi bambini possono andare incontro a morte improvvisa. Oggi questo evento, che è di per sé estremamente raro, non dovrebbe più verificarsi.

L'attento monitoraggio del feto nell'ultimo periodo della gravidanza permette di riconoscere l'alterazione cardiaca in epoca prenatale, in modo da intervenire in maniera adeguata subito dopo il parto.

## La diagnosi e il monitoraggio del paziente con LES

### E' facile far diagnosi di LES?

Abbiamo già detto nei capitoli precedenti che l'infiammazione dovuta al LES provoca generalmente, a livello dei diversi tessuti ed organi, manifestazioni che sono identiche sul piano clinico a quelle dovute ad altre malattie infiammatorie. Ad esempio, i sintomi e i segni clinici della pleurite lupica sono identici a quelli di una pleurite virale e le stesse lesioni cutanee possono essere indistinguibili da quelle che si osservano nelle reazioni da farmaci.

Con rare eccezioni, il sospetto di LES si avanza in seconda battuta di fronte a un quadro clinico che non risponde alla terapia e comunque dopo aver escluso malattie più comuni. È soprattutto difficile fare una diagnosi precoce, nella fase di esordio della malattia. In questa fase, infatti, le manifestazioni più frequenti, sono, come abbiamo visto, proprio quelle più aspecifiche. I normali esami del sangue non sono generalmente di grande aiuto mentre è molto utile la ricerca, nel siero del paziente, di anticorpi in grado di reagire con diverse sostanze presenti nel nucleo delle cellule. La ricerca di questi anticorpi, chiamati brevemente ANA (dall'inglese anti-nuclear-antibodies) o ANF (anti-nuclear-fluorescence), ha permesso di identificare forme molto lievi di LES e, cosa forse ancora più importante, ha enormemente facilitato la diagnosi precoce, e conseguentemente una terapia tempestiva. Il test viene ormai eseguito capillarmente in tutti i centri che si occupano di malattie autoimmuni.

La tecnica, chiamata in maniera figurata "tecnica sandwich" è semplice e relativamente poco costosa. In pratica si pone una goccia di siero del paziente a contatto con cellule nucleate poggiate su un vetrino; l'anticorpo anti-nucleo presente nel siero si attacca alle cellule e viene poi fatto reagire con uno speciale anticorpo "spia" contenente un marcante fluorescente. Osservati con un apposito strumento, il microscopio a fluorescenza, i nuclei delle cellule che hanno reagito con l'anticorpo l'anti-nucleo presente nel siero e hanno, indirettamente, legato anche l'anticorpo spia saranno fluorescenti (test positivo); se nel siero manca l'anticorpo anti-nucleo che fa da ponte tra le cellule e l'anticorpo spia, i nuclei rimarranno scuri (test negativo). Il test è positivo nel 95% circa dei pazienti con LES (adoperando cellule particolari la positività si avvicina al 100%), mentre è ad esempio spesso negativo nei pazienti con il Lupus cutaneo.

### Gli ANA sono specifici per il LES?

Sfortunatamente, pur essendo molto utili alla diagnosi, perché presenti nel 95% ed oltre dei pazienti, gli ANA non sono specifici per il LES: sono spesso presenti nelle altre connettiviti e, più raramente e in quantità molto ridotta, si riscontrano nel siero di pazienti con malattie infettive o addirittura di soggetti normali. La positività del test non basta perciò a far diagnosi di LES, ma va correttamente inquadrata dal medico nel contesto clinico del singolo paziente.

### FREQUENZA DI ALCUNI AUTOANTICORPI NELLE CONNETTIVITI

	Lupus Eritematoso	Connettivite	Sclerosi	Dermato-	Artrite	Sindrome di
	Sistemico	Mista	Sistemica	Polimiosite	Reumatoide	Sjogren
ANF omogeneo	+++	-	±	±	+	+
ANF punteggiato	+	+++	++	+	-	++
ANF nucleolare	-	-	±	-	-	±
anti-DNA	+++	±	±	-	-	+
anti-RNP	+	+++	+	-	+	+
anti-Sm	+	-	±	-	-	+
anti-SSA (Ro)	+	-	±	-	±	+++
anti-SSB (La)	+	-	±	-	±	+++
fattore reumatoide	+	++	-	+	+++	+++

### Esiste un test specifico per il LES?

Rispetto agli ANA, la ricerca delle cellule LE è sicuramente un test che ha una specificità pressoché assoluta per la diagnosi di LES. Questo test, messo a punto nel 1948, ha avuto l'indubbio merito di rilevare l'esistenza degli anticorpi anti-nucleo nei pazienti con il LES; è stato però completamente abbandonato perché tecnicamente complicato e, soprattutto, relativamente poco sensibile (risulta cioè negativo in molti pazienti con LES).

### Vi è un modo per aumentare la specificità del test?

Come abbiamo detto, gli anticorpi che reagiscono con i nuclei delle cellule non hanno un unico bersaglio e spesso, nel siero del singolo paziente, sono presenti più anticorpi diretti contro antigeni nucleari diversi, ad esempio contro il DNA o contro uno o più antigeni nucleari estraibili (o più brevemente gli ENA). Caratterizzare il tipo di ANA (o ANF), identificandone il bersaglio, spesso migliora la specificità dell'impiego degli anticorpi anti-nucleo ai fini diagnostici. Gli anticorpi diretti contro il DNA e quelli diretti contro l'antigene Sm (che fa parte degli ENA) hanno, rispetto agli

altri, una grande specificità per il LES. Altri anticorpi possono non essere specifici per la diagnosi ma, come abbiamo visto per l'anticorpo anti-SSA (Ro), possono associarsi ad una particolare variante clinica.

### Cosa sono e a cosa servono i criteri ARA?

Abbiamo detto che la ricerca e l'identificazione degli anticorpi anti-nucleo ha reso oggi più facile e tempestiva la diagnosi di LES. Questo non vuol dire che tutte le difficoltà siano state superate, soprattutto quando, specie nelle fasi iniziali della malattia, si vuol fare una diagnosi differenziale con le altre connettiviti. Queste infatti possono avere in comune con il LES non solo le manifestazioni cliniche, ma anche i marcatori sierologici di autoimmunità e, in particolare, proprio gli anticorpi anti-nucleo tanto che, per una diagnosi precisa, può essere necessario un lungo periodo di osservazione del paziente (anche mesi). D'altra parte è importante capire da quale specifica malattia sia colpito il paziente, dal momento che le singole connettiviti hanno in realtà evoluzioni differenti e richiedono perciò schemi di monitoraggio e di terapia differenziati.

#### FREQUENZA DI ALCUNE ALTERAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO NELLE CONNETTIVITI

	Lupus Eritematoso	Connettivite	Sclerosi	Dermato-	Artrite	Sindrome di
	Sistemico	Mista	Sistemica	Polimiosite	Reumatoide	Sjogren
VES aumentata	+++	++	+	+++	+++	+++
Febbre	+++	+++	±	+++	+++	±
Dolori articolari	+++	+++	++	+++	+++	+++
Artrite	+++	+++	±	±	+++	++
Miosite	±	++	±	+++	±	-
Fenomeno di Raynaud	++	+++	+++	±	+	±
Vasculite cutanea	+++	±	±	+	+	±
Secchezza oculare	±	+	+	-	++	+++
Pleurite/Pericardite	+++	++	+	-	++	++
Ipergammaglobulinemia	+++	++	+	+++	+++	+++
Aumento (IgG, IgM e/o IgA)	+++	++	+	++	+++	+++
Anemia ipocromica	++	++	++	++	++	+
Anemia emolitica	++	±	-	-	-	±
Leucopenia	+++	+	-	-	-	-
Ra Test positivo	++	+	±	+	+++	+++
Waalser Rose positiva	+	+	-	-	+++	+++
Ipocomplementemia	+++	±	-	±	++	++
Crioglobuline	+	++	++	±	++	++

Per ovviare a queste difficoltà, l'American Rheumatism Association (ARA) ha elaborato un set di criteri, clinici e di laboratorio che, all'interno del grande campo delle malattie autoimmuni, si sono dimostrati abbastanza sensibili e specifici per la diagnosi di LES. L'ultima formulazione risale al 1982 ed è quella che è riportata nella Tabella:

---

**CRITERI ARA (1982) PER LA CLASSIFICAZIONE  
DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

---

- 1) RASH MALARE
  - 2) RASH DISCOIDE
  - 3) FOTOSENSIBILITÀ
  - 4) ULCERE ORALI
  - 5) ARTRITE (2 o più articolazioni periferiche)
  - 6) SIEROSITE
    - a) Pleurite
    - b) Pericardite
  - 7) ALTERAZIONI RENALI
    - a) proteinuria persistente > 0,5 g/24 ore
    - b) cilindruria
  - 8) ALTERAZIONI NEUROLOGICHE
    - a) convulsioni
    - b) psicosi
  - 9) ALTERAZIONI EMATOLOGICHE
    - a) anemia emolitica
    - b) leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup> in 2 occasioni)
    - c) linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup> in 2 occasioni)
    - d) piastrinopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>)
  - 10) ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE
    - a) cellule LE
    - b) anticorpi anti-DNA nativo
    - c) anticorpi anti-Sm
    - d) falsa reazione positiva per la sifilide
  - 11) ANTICORPI ANTI NUCLEO
- 

Come si può notare i primi quattro criteri riguardano segni cutanei, i successivi 5 il coinvolgimento di altrettanti organi o sistemi, mentre gli ultimi due sono di tipo immunologico. La positività di 4 o più criteri permette di diagnosticare correttamente il LES, rispetto alle altre malattie del connettivo, con un ridottissimo margine di errore (meno del 5%). La grande specificità per la diagnosi di LES non va a scapito della

sensibilità della diagnosi: su 100 pazienti con il LES, i criteri ARA fanno diagnosticare la malattia nel 96% dei casi.

é importante ricordare che porre diagnosi di LES non è necessario che i 4 criteri siano tutti contemporaneamente presenti, ma possono comparire in successione durante il decorso della malattia.

### Se mancano i 4 criteri, la diagnosi di LES è esclusa?

Ovviamente no, è solo meno probabile. Di fronte a una giovane donna con un eritema a farfalla, febbre, artralgie, forte aumento della VES e positività ad alto titolo degli anticorpi anti-nucleo, chiunque abbia dimestichezza con la malattia farà diagnosi di LES e avvierà la necessaria terapia. E' anche verosimile immaginare che, trattata adeguatamente, la giovane donna non svilupperà mai i 4 canonici criteri. Va anche aggiunto che i criteri ARA non sono nati come criteri di diagnosi ma come criteri di classificazione. Essi forniscono uno strumento indispensabile per confrontare i pazienti delle diverse casistiche, soprattutto quando si vuole valutare l'efficacia di una terapia rispetto ad un'altra. Intuitivamente si può capire che i criteri ARA assumono un'importanza anche per gli studi sulla patogenesi della malattia, permettendo di formare sottogruppi di pazienti più simili tra loro per manifestazioni cliniche o sierologiche e, verosimilmente quindi, per patogenesi.

## Le indagini utili per la diagnosi e il monitoraggio del LES

Come si è visto nei precedenti capitoli, il LES è una malattia molto capricciosa sia per quanto riguarda le localizzazioni di esordio che il tipo di evoluzione. Vi sono manifestazioni “appariscenti”, ma poco preoccupanti come l'eritema a farfalla o l'artrite, altre spesso subdole ma più gravi come la glomerulonefrite. Né d'altra parte un esordio mite autorizza ad abbassare la guardia perché, in caso di riattivazione, la malattia può colpire organi o tessuti che non erano stati interessati nella fase di esordio. Nel paziente affetto da LES gli esami del sangue e le indagini strumentali hanno quindi tre diversi obiettivi. Il primo è senza dubbio quello di individuare quali sono i tessuti e gli organi colpiti dalla reazione immunitaria e dare una valutazione quantitativa del danno subito. Il secondo è quello di fornire una valutazione adeguata della risposta alla terapia. Il terzo è quello di monitorare l'andamento della malattia nel tempo, cogliendo i segni precoci di una riattivazione e di eventuali nuove localizzazioni d'organo. A questi va senza dubbio aggiunto un quarto scopo non meno importante, il monitoraggio degli effetti dannosi dovuti alla terapia.

### Di che esami si tratta?

Per capire quali e quanti esami sono necessari è utile raggrupparli sulla base del significato e del motivo per cui vengono prescritti. Tenendo a mente le caratteristiche della malattia possiamo raggruppare gli esami in tre categorie diverse:

- **Esami che rivelano l'esistenza di una infiammazione sistemica.** Sono indicativi al riguardo l'aumento della VES (velocità di sedimentazione delle emazie), della PCR (proteina C reattiva), delle mucoproteine, della alfa-2-globuline all'elettroforesi proteica, del fibrinogeno, della frazione complementare C4.
- **Esami che rivelano l'esistenza di una alterata reattività immunitaria.** Sono indicativi a tal senso: l'aumento della frazione delle gammaglobuline all'elettroforesi proteica; l'aumento delle Immunoglobuline nel siero; il calo delle frazioni complementari C4 e C3; la presenza di anticorpi non organo-specifici (quali ad esempio gli anticorpi anti-nucleo o ANF, anti-DNA, anti-ENA, anti-fosfolipidi, il fat-

tore reumatoide $\checkmark$ ); la positività di anticorpi diretti contro antigeni della membrana cellulare (ad esempio gli anticorpi anti-linfociti, anti-neutrofili, anti-emazie, questi ultimi responsabili della positività del test di Coombs, anti-piastrine); la positività di anticorpi organo-specifici (ad esempio anticorpi anti-tireoglobulina, anti-antigeni microsomiali della tiroide ecc.).

- **Esami ematochimici utili a evidenziare e caratterizzare eventuali alterazioni apparato od organo specifiche dovute alla malattia.**

(emocromo con formula, conteggio delle piastrine, sideremia, transferrina, ferritina, test della coagulazione, funzionalità epatica e renale + esame delle urine e in caso di alterazione determinazione quantitativa della proteinuria delle 24 h e conta di Addis) o agli effetti tossici della terapia (ad es. colesterolo, trigliceridi, calcemia, elettroliti nei pazienti trattati con steroide; emocromo con formula e conteggio delle piastrine, e/o funzionalità epatica e renale nei pazienti trattati con immuno-soppressori in relazione al tipo di farmaco usato).

- **Esami strumentali utili a documentare eventuali danni d'organo legati alla malattia.**

Possiamo distinguere diversi tipi di indagini sulla base delle necessità cliniche del singolo paziente. Alcune di queste sono da considerarsi di primo livello e andrebbero eseguiti almeno 1 volta su tutti i pazienti in occasione della prima visita: Rx torace, ECG, Ecocardiodoppler (l'eco cardiogramma è ad esempio indispensabile per evidenziare gli esiti di una pregressa pericardite o la presenza di versamenti di piccola entità). Di fronte a problemi diagnostici specifici, dalla più semplice artrite al sospetto diagnostico di vasculite cerebrale, è possibile oggi adoperare una vasta gamma di indagini strumentali che affiancano alla diagnostica per immagini tradizionale (Rx) e all'ecografia, l'angiografia digitale, la Tomografia computerizzata (TAC) ad alta definizione, con o senza mezzo di contrasto, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), quest'ultima dotata di un potere di risoluzione ancora maggiore. Anche la diagnostica neurofisiologica classicamente basata sulla elettromiografia e sull'elettroencefalogramma, ha fatto passi da gigante proprio nel campo più complesso della diagnostica delle alterazioni del Sistema Nervoso Centrale, grazie all'introduzione nella diagnostica clinica di tecniche in grado di fornire informazioni sul metabolismo cerebrale e in grado di evidenziare zone di sofferenza tissutale anche quando TAC e RMN risultano negative: la Flussimetria ematica regionale Cerebrale con Xenon 133 (FERC) e la Tomografia ad emissione di singoli fotoni (SPECT) con Tecnezio-99.

Nei pazienti che presentano alterazioni delle funzioni cognitive (me-

moria, attenzione, concentrazione, ecc.) o del tono dell'umore (ansia, depressione, eccitazione) la diagnostica strumentale non è adeguata, ma va integrata dall'utilizzo di particolari test neuropsicologici che permettono, tra l'altro, di verificare il coinvolgimento emotivo del paziente nei confronti della malattia.

**Tra le indagini utili per monitorare gli effetti dannosi della terapia** vanno ricordati, nei pazienti in terapia steroidea cronica, anche la Mineralometria ossea (MOC) e l'ecodoppler dei tronchi arteriosi (soprattutto nei pazienti con ipercolesterolemia, diabete mellito e/o ipertensione arteriosa), l'ecodoppler renale con misurazione delle resistenze arteriolari nei pazienti in terapia con Ciclosporina, la cistoscopia nei pazienti in terapia protratta con ciclofosfamide che presentano microematuria di origine vescicale.

- **Biopsia.**

Il prelievo biotico ha nel paziente affetto da LES una indicazione elettiva. Serve infatti per stabilire il tipo di lesione e quindi la prognosi della malattia è pertanto un prezioso strumento nella scelta del regime terapeutico più adeguato. La biopsia renale andrebbe perciò eseguita in tutti i pazienti con nefropatia prima di iniziare la terapia. Può anzi essere necessario ripeterla dopo un certo periodo di tempo ad esempio quando, in presenza di proteinuria e di alterazioni del sedimento urinario, non si riesce a capire con chiarezza se si tratta di un esito di una infiammazione ormai spenta (cioè una cicatrice) o se invece la terapia non era adeguata e la malattia è ancora attiva. Molto più raramente la biopsia viene utilizzata nel paziente con LES per dirimere altri quesiti, quali la natura e le caratteristiche di una epatite cronica, o di un danno muscolare (miosite?, miopatia steroidea?, neuropatia vasculitica?). Molto meno usato, almeno nei pazienti con Lupus sistemico è oggi il Lupus Band test (di questo abbiamo già parlato nei capitoli precedenti).

### Gli esami sono uguali per tutti i pazienti con LES?

No sicuramente, dal momento che soprattutto gli esami strumentali sono dettati dal tipo di interessamento d'organo presente, sulla base di un preciso sospetto clinico. Tenuto conto dell'alto costo delle indagini strumentali più raffinate è importante che esse vengano richieste solo in caso di reale necessità diagnostica, e comunque solo quando le indagini convenzionali sono risultate negative: è inutile fare la RMN quando le lesioni cerebrali sono già evidenti alla TAC! Bisogna cioè non trascurare nulla ma non fare nulla di più di quanto non sia effettivamente utile.

## Esiste una regola aurea nel richiedere gli esami?

La regola esiste e dovrebbe essere impiegata, con buon senso, da chiunque abbia in cura un paziente con LES. Come abbiamo già detto, gli esami di laboratorio e quelli strumentali da richiedere nel corso della prima visita devono essere in grado di dare un quadro molto chiaro della malattia nel singolo paziente. È pertanto opportuno affiancare agli esami del sangue, anche in assenza di chiari segni clinici, la Rx-grafia del torace, l'elettrocardiogramma e se possibile un ecocardiodoppler. Eventuali indagini aggiuntive potranno essere richieste in un secondo tempo in base all'anamnesi e all'esame obiettivo del paziente.

### APPROCCIO DIAGNOSTICO AL PAZIENTE AFFETTO DA LES

Diagnosi sierologica	Individuazione delle localizzazioni	Valutazione dell'attività della malattia
ANA anti ds-DNA anti cardiopilina anticoagulante lupico SS-A (Ro) SS-B (La) Sm Lupus band test (su cute sana non fotoesposta: solo in casi particolari)	emocromo + formula leucocitaria conteggio piastrine, azotemia, creatininemia, es. urine (proteinuria 24 h. conta di Addis) enzimi epatici, enzimi muscolari test di coagulazione Rx torace ecocardiogramma Solo in casi particolari per una esatta valutazione della gravità delle lesioni o per particolari necessità di d. differenziale: biopsia renale, biopsia epatica, eco doppler arterioso, e/o prove di funz. respiratoria venoso TAC cerebrale, RMN, Rx digerente, test di Coombs diretto	VES + indici di flogosi elettroforesi sieroproteica dosaggio immunoglobuline fattori complementari attività emolitica del complemento

Per quanto riguarda il monitoraggio esso va ritagliato "su misura" da paziente a paziente. È importante controllare periodicamente l'esame delle urine e i più comuni esami ematochimici, con una periodicità che è dettata dalla situazione clinica del paziente. Gli esami ematochimici devono comprendere naturalmente oltre all'emocromo con la formula,

la VES, il dosaggio degli anticorpi anti-DNA e delle frazioni complementari C3 e C4. Sono questi indici infatti che rappresentano una utile spia delle riattivazioni del LES, dal momento che si modificano prima ancora che questo appaia a livello clinico.

Coloro che curano il LES sanno bene queste cose, e spiegano sempre al paziente il perché degli esami che vengono prescritti.

### ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI DA IMPIEGARE NEL MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON LES

Da eseguire ad ogni visita su tutti i pazienti	Da eseguire periodicamente oppure ad ogni controllo su indicazione clinica	Da eseguire occasionalmente (1-2 v./anno)
emocromo + formula leucocitaria conteggio piastrine esame urine C3-C4 anticorpi anti ds-DNA* APTT VES indici di flogosi	funzionalità renale proteinuria delle 24 ore conta di Addis funzionalità epatica dosaggio Immunoglobuline Anticoagulante lupico anticorpi anti-cardiolipina	ANA Waalser Rose crioglobuline anticorpi anti-ENA funzionalità respiratoria Rx torace ECG ecocardiogramma
* Come criterio predittivo di recidive.		

## Terapia del Lupus Eritematoso Sistemico

La terapia del LES ha rappresentato sino a non molti anni fa un problema quasi insormontabile. Negli ultimi anni la prognosi è radicalmente cambiata, sia per quanto riguarda la qualità che l'aspettativa di vita. Continua anzi a migliorare: oggi il paziente affetto da LES è spesso in grado di svolgere una normale attività lavorativa, ha una vita familiare e di relazione soddisfacente, viene seguito ambulatoriamente per le terapie. Il ricovero è riservato solo a particolari necessità diagnostiche (ad esempio quando è necessario effettuare una biopsia renale) o di particolare urgenza terapeutica.

Tutto questo si è ottenuto impiegando armi che sono in larga misura ancora quelle tradizionali.

### Quali sono gli obiettivi?

Lo scopo è quello di ottenere una adeguata soppressione dell'attività di malattia, mantenendo entro limiti accettabili gli effetti collaterali dannosi. Bisogna sempre tener conto del rapporto rischio/beneficio, soprattutto per le caratteristiche stesse delle armi da impiegare: è sempre necessario formulare un piano terapeutico che tenga conto della gravità della malattia, cui va commisurata l'aggressività della terapia da instaurare. È importante valutarne successivamente l'efficacia ed avere sempre presenti i criteri che devono portare a variazioni nella scelta dei farmaci. In ogni caso è indispensabile informare adeguatamente i pazienti dei passi che si stanno compiendo o si intende compiere, rendendoli partecipi delle decisioni che li riguardano.

### Quali sono le armi?

Nella terapia del LES vengono usati comunemente quattro classi di farmaci: i corticosteroidi, i citostatici, gli antimalarici e gli antiinfiammatori non steroidei (FANS). Queste armi erano nel bagaglio del medico anche 20 anni fa. Il loro impiego è però più razionale e si tiene conto nella scelta del farmaco, nel dosaggio e nella modalità di somministrazione del quadro clinico presente nel singolo paziente. Vi è anche una migliore sorveglianza e, quando possibile, prevenzione

degli effetti collaterali dannosi della terapia. È inoltre migliore lo staging diagnostico e, fattore determinante, vi è un miglior monitoraggio del paziente con diagnosi precoce delle riaccensioni.

Tutti questi fattori hanno una radice comune: l'esistenza di centri specialistici che fungono da centri di raccolta primari per la diagnosi e la terapia dei pazienti con LES e che forniscono la consulenza specialistica ai centri più periferici. La ricerca svolta nei centri di riferimento amplia le conoscenze sulla patogenesi del LES e mette a punto nuovi strumenti e protocolli di terapia che, quando le terapie convenzionali sono inadeguate, permettono di affrontare più serenamente i problemi che di volta in volta possono emergere. Un esempio particolare è l'orientamento nella terapia della sindrome da anti-fosfolipidi che, come abbiamo già visto, richiede una terapia con antiaggreganti o anticoagulanti, mentre è relativamente resistente all'uso degli steroidi o degli immunosoppressori. Della terapia della sindrome da antifosfolipidi abbiamo già parlato nel capitolo LES e gravidanza; parleremo in seguito delle misure aggressive necessarie per dominare la sindrome da antifosfolipidi "catastrofica". Parleremo brevemente delle nuove armi che sono oggi a disposizione e che vengono impiegate nei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali: immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa, la plasmaferesi, i farmaci biologici, gli anticorpi monoclonali e il trapianto d'organo o di cellule staminali.

## **I corticosteroidi**

Sono senza dubbio i farmaci più rivoluzionari, quelli che hanno introdotto una svolta decisiva nella terapia del LES. Ancora oggi rappresentano il cardine di ogni schema terapeutico. Essi hanno infatti una proprietà che non è posseduta da nessun altro strumento terapeutico: la capacità di bloccare rapidamente il processo infiammatorio scatenato dalla reazione immunitaria. Sono cioè in grado di spegnere le conseguenze dell'incendio, prima ancora di averlo completamente domato.

I corticosteroidi più comunemente usati sono il Prednisone (Delta-cortene), il Metilprednisolone (ad es. Urbason), il Fluocortolone (ad es. Ultralan) e il Deflazacort (ad es. Flantadin). Nelle forme di malattia lievi o moderate, gli steroidi vengono somministrati generalmente per via orale in dose unica al mattino (sempre a stomaco pieno) e, non appena possibile, in dose unica a giorni alterni, in modo da limitare gli effetti collaterali. Nelle forme più gravi, nella fase di attacco, si preferisce la somministrazione per via endovenosa. In molti

centri, quando si prevede di dover mantenere a lungo un dosaggio elevato si adotta uno schema di terapia particolare: la somministrazione ciclica di boli di steroide in vena e ad alte dosi (in genere per 3 giorni consecutivi ogni 3-4 settimane), associata all'assunzione quotidiana, tra un ciclo e l'altro, dello stesso composto per bocca ma a basse dosi. L'esperienza ha insegnato che questo schema terapeutico oltre ad essere molto efficace, dà minori effetti collaterali. Qualunque sia lo schema seguito esiste una regola fondamentale: non interrompere mai bruscamente la terapia perché si va incontro al cosiddetto "effetto rimbalzo", cioè un brusco riaggravamento dei sintomi.

### **Quali sono gli effetti collaterali? Come si combattono?**

La lista dei guai provocati dal trattamento steroideo protratto è lunga e spiega appieno il timore che i pazienti hanno di questa terapia: facies lunare, aumento e redistribuzione dell'adipe, osteoporosi, necrosi della testa femorale, cataratta, ipertensione, riduzione delle masse muscolari, fragilità della cute, arteriosclerosi, ulcera peptica, sono, tra le altre, le conseguenze dannose di un trattamento steroideo cronico a dosi medio-alte. Tali effetti, pur dimostrando i pazienti una diversa tendenza a svilupparli, sono pressoché inevitabili, essendo strettamente legati agli effetti biologici dei corticosteroidi sui processi metabolici dell'organismo. Per ridurli al minimo oltre ad agire sulla dose giornaliera e sulla modalità di somministrazione si usano, quando possibile, molecole quali il Deflazacort che hanno minore interferenza metabolica e si associano precocemente immunosoppressori o, nelle forme più lievi, antimalarici o FANS.

Bisogna poi ricordare che, quando consentito dalle condizioni cliniche, esistono misure dietetiche (alimentazione ricca di proteine, potassio, calcio e vitamina D, povera di zuccheri e grassi) e fisiche (pratica sportiva, fisioterapia) che tendono a controbilanciare o per lo meno a ritardare l'insorgenza degli effetti collaterali.

### **I citostatici**

Come è sottolineato dal nome, questi farmaci agiscono bloccando la moltiplicazione delle cellule coinvolte nella reazione immunitaria. Sono molto efficaci, ma, proprio per il loro meccanismo di azione, vi è sempre un periodo di latenza, di settimane o anche mesi, prima che se ne veda l'efficacia. Nelle fasi di attacco perciò, i citostatici sono sempre associati agli steroidi che hanno al contrario il pregio di una notevole rapidità di azione.

I citostatici più usati nella terapia del LES sono l'azatioprina (Azatioprina), la ciclofosfamide (Endoxan), il Methotrexate e il micofenolato - mofetile (Cell Cept).

L'azatioprina è un farmaco che entra in azione molto lentamente (non prima di 6 settimane, a volte anche 6 mesi) e viene generalmente usato come risparmiatore di steroidi con i quali ha un notevole effetto sinergico.

La ciclofosfamide agisce abbastanza rapidamente, per lo più entro 4 settimane, ed è il farmaco di scelta, insieme allo steroide ad alta dose, in alcune situazioni di emergenza come l'encefalite lupica, la vasculite, la sindrome da antifosfolipidi catastrofica (in questo caso associata alla plasmateresi).

E' ancora oggi, nonostante i gravi effetti collaterali, il farmaco di scelta nella nefropatia grave (la glomerulo nefrite membranoproliferativa) ed ha di fatto cambiato la prognosi di questa complicanza e quindi della stessa malattia. Oggi la ciclofosfamide ha trovato, nel micofenolato mofetile un utile sostituto nella terapia della nefrite lupica. Il micofenolato sembra altrettanto efficace nella induzione e nel mantenimento della remissione della nefropatia ed ha sicuramente minori effetti tossici gravi rispetto alla ciclofosfamide. In molti centri il micofenolato è diventato il farmaco di scelta nella terapia della nefrite lupica.

Il methotrexate è un farmaco meno usato nel LES rispetto agli altri citostatici e viene usato perlopiù in caso di insuccesso o di gravi effetti tossici della ciclofosfamide o nella piccola percentuale di pazienti che ha un'artrite erosiva, un'artrite cioè che distrugge le articolazioni ed è del tutto simile all'artrite reumatoide.

### **Quali sono gli effetti collaterali?**

Per il loro meccanismo di azione i citostatici colpiscono non solo i linfociti impegnati nella reazione immunitaria, ma anche altre cellule dell'organismo che hanno un ritmo di proliferazione elevato quali ad esempio le cellule del sangue. Bisogna perciò sorvegliare accuratamente che i valori dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine non scendano sotto valori critici, tenendo presente che l'azione di questi farmaci prosegue per un certo tempo anche dopo la sospensione: il caso più tipico è quello dell'azatioprina che, se non sospeso in tempo, può dare a distanza di giorni una grave aplasia midollare.

Accanto agli effetti comuni a tutti i citostatici ogni composto ne ha alcuni peculiari.

La ciclofosfamide può provocare amenorrea, colite pseudomembranosa, cistite emorragica e, se il trattamento è molto prolungato dà un rischio aumentato di tumore della vescica. Cistite e tumore sono legati all'azione diretta dei metaboliti della ciclofosfamide sulle cellule vescicali e possono essere combattuti adeguatamente con farmaci che aumentano la produzione di muco delle cellule della mucosa vescicale e con una adeguata idratazione (che ha un effetto di "diluizione" del metabolita tossico). Sono comunque importanti controlli periodici che consentono una diagnosi precoce delle lesioni vescicali (esame urine, ecografia ed eventualmente cistoscopia). L'amenorrea, quando si verifica, è spesso transitoria, con ripresa dei cicli ovulatori alla sospensione della terapia; non sono però rari i casi di sterilità definitiva o di accelerazione della menopausa, evenienze queste che non sono prevedibili. In alcuni centri viene consigliato di eseguire, prima della terapia, il prelievo e il congelamento degli ovuli. Nel caso dei maschi può essere effettuata la conservazione del liquido seminale anche se gli effetti della ciclofosfamide sulla fertilità maschile sono meno frequenti e meno pronunciati di quelli sulla fertilità femminile. Il Methotrexate induce con maggiore frequenza rispetto agli altri citostatici, ulcere molto dolorose a carico della mucosa orale e del tratto gastroenterico, con diarrea, emorragie e possibili perforazioni. In alcuni pazienti non può essere dato perché anche a basse dosi induce danno epatico e alterazioni importanti della crasi ematica (anemia, leucopenia, piastrinopenia) Tra tutti gli immunosoppressori, il methotrexate è in realtà l'unico per il quale esiste un antidoto specifico, l'acido folinico che è in grado di superare il blocco metabolico indotto dal farmaco, antagonizzandone la tossicità.

Il micofenolato e l'azatioprina sono farmaci generalmente ben tollerati. In alcuni pazienti essi devono essere sospesi per l'insorgenza di anemia o leucopenia grave o per l'insorgenza di alterazioni epatiche. Tra le terapie in uso nel LES, un posto particolare è occupato dalla Ciclosporina A, sostanza ottenuta da un fungo, è un immunosoppressore estremamente potente, che ha letteralmente rivoluzionato le possibilità di applicazione del trapianto d'organo. Attivo a più livelli, come del resto tutti gli immunosoppressori, ha come principale meccanismo d'azione, l'inibizione della produzione della Interleuchina-2, principale fattore di crescita dei linfociti T helper e delle cellule T citotossiche, mentre non è dotato di nessuna attività citolitica. Questo spiega perché gli effetti immunosoppressivi e antinfiammatori della CsA sono dipendenti dalla presenza continua del farmaco in circolo e prontamente reversibili, anche con gravi forme di riesacerbazione della malattia alla sua sospensione. Ideale nel trapianto e utile

quindi, con particolare cautela, nelle malattie autoimmuni, dove va sempre associato a steroidi, o eventualmente ad altri immunosoppressori. Il dosaggio impiegato nella terapia del LES è relativamente basso. Questo riduce sicuramente la frequenza degli effetti tossici della Ciclosporina, che hanno come bersaglio principale il fegato e il rene. Le complicanze del trattamento con CsA sono infatti dose - dipendenti e di norma reversibili. Ciò nonostante, l'impiego della Ciclosporina A nelle malattie immunologiche richiede un'attenta valutazione e deve essere affidato a mani esperte. Rimane un problema particolarmente delicato nella terapia dei pazienti con nefropatia lupica e richiede un adeguato monitoraggio per cogliere precocemente i segni di tossicità.

### **E gli altri farmaci?**

Gli antimalarici e i FANS sono terapie minori e, nella maggior parte dei centri, vengono impiegati in associazione ai cortisonici e/o agli immunosoppressori.

Gli antimalarici, in particolare l'idrossiclorochina (Plaquenil) sono indicati soprattutto nell'interessamento cutaneo e del cuoio capelluto, nelle forme accompagnate da artrite, pleurite, pericardite e sintomi generali come febbre e stanchezza intensa. Gli effetti collaterali sono abbastanza rari, dato il basso dosaggio, in ogni caso transitori e reversibili con la sospensione della terapia; possono riguardare l'apparato gastrointestinale, la cute e gli annessi e l'occhio, per cui vanno effettuate visite oculistiche periodiche, almeno ogni sei mesi.

I FANS vengono utilizzati soprattutto quando sono particolarmente importanti sintomi a carico delle articolazioni, delle ossa e dei muscoli o in caso di febbre; l'Aspirina a basso dosaggio invece viene utilizzata quando siano presenti particolari anticorpi, chiamati anticorpi anticardiolipina, che comportano un aumentato rischio di trombosi. Anche i FANS hanno degli effetti collaterali, come l'ipertensione e il danno renale, per i quali è necessario fare periodici controlli dell'emocromo, della funzione epatica e renale e della pressione arteriosa, ma certamente il più famoso tra i pazienti è rappresentato dalla gastrite, il che impone di assumere questi farmaci a stomaco pieno e di impartire una terapia di protezione adeguata.

## **Cosa si fa se le terapie convenzionali non bastano o sono troppo rischiose?**

In una minoranza di pazienti (e bisogna sottolineare che sono proprio pochi) bisogna ricorrere a misure terapeutiche alternative o integrative rispetto a quelle convenzionali.

Nei pazienti che presentano piastrinopenia grave è ad esempio indicato, in attesa che i cortisonici facciano effetto, l'uso di Immunoglobuline in vena ad alte dosi che bloccano la capacità dei fagociti (gli spazzini dell'organismo) di rimuovere le piastrine che hanno alla superficie gli auto-anticorpi. Sono molto efficaci perciò nel bloccare la loro distruzione e il loro effetto è molto rapido.

Bisogna dire che le immunoglobuline ad alte dosi sembrano in grado di indurre nuovamente una sorta di tolleranza verso gli antigeni propri e che rappresentano un tentativo terapeutico anche nei pazienti con glomerulo nefrite non responsiva alla terapia. Le immunoglobuline in vena ad alte dosi sono costosissime ed hanno anche i loro rischi: sono derivati del sangue e potrebbero perciò veicolare agenti infettivi non ancora identificati. Vanno perciò impiegate solo in casi particolari e in genere per un periodo di tempo limitato.

Nei pazienti con vasculite, soprattutto nei casi di vasculite cerebrale, si ricorre alla plasmaferesi. Si tratta di una tecnica che consente l'allontanamento dei complessi antigene-anticorpo presenti nel plasma. Viene impiegata nella terapia dei LES gravi, refrattari alle altre terapie. Questa tecnica va associata comunque ad un trattamento farmacologico immunosoppressivo (steroidi e/o citostatici) in grado di prolungarne gli effetti benefici e di evitare pericolosi effetti rebound.

## **Per combattere il LES, avremo armi più efficaci?**

Uno degli obiettivi principali della ricerca sul LES oggi è proprio quello di individuare strumenti di terapia più selettivi ed efficaci che abbiano al tempo stesso rischi minimi per il paziente o comunque il minor numero di effetti collaterali dannosi. È evidente che una tappa indispensabile per lo sviluppo di queste "molecole intelligenti" sia stata l'identificazione degli attori della risposta autoimmune, delle loro modalità di azione e, in maniera più precisa, delle strutture molecolari coinvolte. E' sulla base di queste conoscenze che è stato possibile mettere a punto una serie di farmaci chiamati "farmaci biologici" che sono in grado di riuscire là dove i farmaci convenzionali non hanno avuto il successo sperato.

## **Cosa sono i farmaci biologici e che impiego hanno oggi nella terapia del LES?**

I “biologici” sono farmaci altamente selettivi perché inibiscono in modo preciso una singola struttura (recettore, proteina, sequenza di DNA) coinvolta nella risposta immunitaria, con straordinaria efficacia terapeutica; al tempo stesso questi farmaci, proprio per la loro selettività, hanno almeno da un punto di vista teorico, effetti collaterali molto ridotti. Tra i biologici quelli attualmente più in uso sono quelli che inibiscono o bloccano l’attività di alcune particolari citochine, proteine prodotte dalle cellule dei circuiti immunitari e che hanno un peso determinante nell’infiammazione e nel danno tissutale di molte malattie autoimmuni. Appartengono a questa categoria i farmaci che sono in grado di bloccare il TNF, una citochina dotata di potente attività proinfiammatoria e che svolge un ruolo di primo piano nello sviluppo dell’artrite reumatoide, patologia dove gli anti-TNF hanno ottenuto uno strepitoso successo terapeutico. La constatazione che nei pazienti trattati con anti-TNF potessero comparire gli anticorpi anti-DNA caratteristici del LES o addirittura le manifestazioni cutanee del lupus, ha in realtà frenato il loro impiego nei pazienti con lupus sistemico. In realtà studi recenti suggeriscono che in pazienti con nefrite lupica non responsiva ad altre terapie, sono sufficienti poche infusioni di un anticorpo anti-TNF, l’infliximab, per indurre una remissione della nefrite stabile nel tempo. Sono dati molto incoraggianti, a detta dei ricercatori, ma devono attendere la conferma di studi che, condotti con una metodologia scientifica inoppugnabile, possano dare risultati chiari e conclusivi. Non solo gli anti-TNF, ma anche gli altri biologici impiegati nella terapia dell’artrite reumatoide, ad esempio l’inibitore del recettore di un’altra citochina, l’IL-1, sono molto efficaci nel controllare l’artrite anche nei pazienti con LES.

Il problema è che per tutti questi farmaci non sono noti gli effetti a distanza in una popolazione più larga di pazienti. In futuro potrebbero trovare impiego gli anti-IL-10, una citochina prodotta in eccesso dai monociti e dai linfociti dei pazienti con LES, proteina i cui livelli ematici sembrano correlarsi all’attività e alla gravità della malattia stessa e alla quantità degli anticorpi anti-DNA prodotti dal paziente.

## **Oltre agli anti-citochine vi sono “biologici” diversi utilizzabili nel LES?**

I linfociti B sono cellule cruciali per la produzione degli anticorpi e la loro attività eccessiva e incontrollata è alla base di molte delle alterazioni osservate nei pazienti affetti da LES. Non è quindi strano che si sia pensato di utilizzare nel LES anticorpi diretti contro mole-

cole di superficie dei linfociti B, in grado di eliminarli, bloccarne l'azione o impedirne la proliferazione. Tra tutti, il più famoso è il Rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro il CD-20, molecola di superficie specifica dei linfociti B coinvolta nella loro attivazione. Questo anticorpo monoclonale, che ha cambiato la storia della terapia di molti linfomi, è stato impiegato con successo in alcuni pazienti con LES con nefrite o con piastrinopenia refrattarie ad altre terapie. Meno codificato, perché il loro uso è solo all'inizio, anche se i risultati sembrano incoraggianti, l'impiego dell'Epratuzumab e quello del Belimumab. Il primo è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD22, una molecola che regola l'attivazione e il segnale del recettore dei linfociti B, il secondo è un anticorpo monoclonale diretto contro una molecola che è in grado di garantire la sopravvivenza dei linfociti B, conosciuta con il nome di BAFF.

L'impiego di questi farmaci non deve però essere indiscriminato e va riservato a quei pochissimi pazienti per i quali non esiste altra scelta terapeutica più standardizzata. I rischi a breve e lungo termine di queste terapie non sono infatti noti e potrebbero essere comunque rilevanti. Per capire che è necessario ponderare con attenzione e prudenza l'uso di queste nuove armi è utile ricordare che nei pazienti lupici trattati con il Rituximab può svilupparsi una complicanza neurologica, rara ma gravissima, la leucoencefalite, complicanza mai osservata nei pazienti trattati con lo stesso farmaco per una diversa patologia, ad esempio in pazienti trattati per un linfoma.

### **Esiste la possibilità di ristabilire la tolleranza agli antigeni del “self”?**

Come si è detto nella prima parte di questo libricino, il sistema immunitario dei pazienti con LES perde il controllo e non riconosce come propri alcuni antigeni dell'organismo: antigeni del nucleo, delle piastrine, dei globuli bianchi e così via. Viene così montata la risposta autoimmune che è la causa delle alterazioni che si osservano in questi pazienti. Ripristinare la tolleranza perduta agli antigeni del self è da sempre una strada percorsa dai ricercatori che si occupano del LES. Una immunologa israeliana, Edna Mozes ha forse imboccato la strada giusta identificando una piccola molecola, l'edratide, un peptide sintetico di 19 aminoacidi che rappresenta l'idiotipo (in sostanza il marchio individuale) degli anticorpi umani diretti contro il DNA. Nel ratto l'edratide riduce i valori di proteinuria e i depositi di immunocomplessi nei reni, migliora la nefrite, riduce la concentrazione di anti-DNA circolanti e l'attività globale di malattia, ripristinando di fatto la tolleranza al DNA del self. Bisognerà però attendere

ancora prima di sapere se l'edratide possa ottenere nell'uomo gli stessi risultati. Per il momento, se non vi sono risultati con le terapie a disposizione, si ricorre ad una strategia alternativa: eliminare le cellule che hanno perso la tolleranza e ripopolare il sistema immune del paziente con cellule "vergini", tolleranti pertanto agli antigeni del self. E' questa la base di una tecnica che trova oggi applicazione anche nelle patologie autoimmuni: il trapianto di cellule staminali.

### **In che cosa consiste il trapianto di cellule staminali?**

Per spiegare di che cosa si tratta utilizzeremo le parole del Professor Alberto Marmont du Haut Champ, presidente Onorario del *Gruppo Italiano per la lotta contro il lupus eritematoso sistemico*. Grande esperto di LES ed ematologo illustre, il Professor Marmont è infatti la persona più adatta a spiegare cosa sia il trapianto di cellule staminali.

«Si sa ormai da tempo, ma conviene con maggiore sicurezza negli ultimi tempi - spiega l'illustre scienziato - che non solo le cellule midollari e sanguigne propriamente dette, ma anche le linee linfoidi T e B, che sono all'origine dell'immunità, derivano da un'unica cellula progenitrice, nota come cellula staminale ematopoietica (CSE). Sappiamo anche da tempo che nelle malattie autoimmuni esiste una interazione complessa fra predisposizione costituzionale ed intervento di fattori esogeni, fra i quali, nel caso appunto del LES, gli ormoni estrogeni, le radiazioni ultraviolette B e tanti altri.

Oltre 25 anni fa, Morton e Siegel dimostrarono, con ricerche giustamente considerate come classiche, che si poteva trasmettere il lupus dei topi neozelandesi (NZB x NZW) F1 trapiantando il midollo (o la polpa splenica) da un topo affetto ad un topo sano; non solo, ma era anche possibile il contrario, ossia la guarigione del LES murino dopo irradiazioni del topo affetto e trapianto midollare da topo sano. Dopo queste ricerche fondamentali, successivamente confermate, si sono ottenuti risultati sovrapponibili in tutto uno spettro di malattie autoimmuni sperimentali. Sorprendentemente, poi, il gruppo di Rotterdam guidato da van Bekkum pervenne ad ottenere risultati sovrapponibili in encefalomieliti ed artriti di animali da esperimento non solo utilizzando CSE allogeneiche (ossia da donatore sano), ma, abbastanza sorprendentemente, utilizzando CSE autologhe, ossia provenienti dagli animali affetti, peraltro dopo distruzione del tessuto linfatico centrale e periferico con protocolli immunoablativi inclusivi anche di irradiazione totale corporea.

Veniamo ora allo stato dell'arte in clinica umana. Le prime osservazioni sono quelle derivanti da trapianti di midollo allogenico, a seguito dei quali una condizione autoimmune, anche latente, del donatore è stata trasmessa al ricevente. Questo fenomeno viene definito quale *autoimmunità adottiva*. Fra le malattie autoimmuni trapiantate si an-

noverano il diabete mellito, la trombocitopenia, la tiroidite e la miastenia autoimmuni. Naturalmente ciò che interessa di più è il fenomeno opposto, ossia la risoluzione (o guarigione) di una malattia autoimmune del ricevente dopo trapianto allogenico da donatore sano. Ben s'intenda che casi del genere sono estremamente rari, perché si tratta di pazienti affetti simultaneamente da una malattia autoimmune e da un'emopatia grave al punto da richiedere un trapianto. Inoltre tali pazienti devono essere in età trapiantabile, ed avere un germano compatibile (HLA-identico) nella fratria. La malattia autoimmune trapiantata più frequentemente, a causa di anemia aplastica sopravvenuta a seguito di terapia con sali d'oro, è l'artrite reumatoide; tuttavia, accanto a casi fortunati, ne è stato pubblicato anche uno nel quale la malattia recidivò nonostante che il sistema immunologico fosse ormai del donatore. Per conoscere lo stato reale della situazione sono in corso analisi di casistiche internazionali, fra le quali in primo luogo quella dell'International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), di cui mi sto occupando io stesso.

Il trapianto autologo è più semplice e soggiace a meno rischi del trapianto allogenico; tuttavia, in un primo, piccolo gruppo di pazienti si verificano generalmente ricadute anche precoci. In un caso autotrapiantato in Nuova Zelanda per un linfoma maligno sopravvenuto in una paziente affetta da molti anni da LES, si è verificata una remissione completa, cortisone-indipendente, che dura ormai da quasi 4 anni. Si spera di ottenere risultati consimili procedendo alla T deplezione, ossia riducendo di molto la quota di linfociti T autoreattivi dei pazienti.»

Il trapianto di cellule staminali nelle malattie autoimmuni è ormai una realtà ma va utilizzato solo in casi estremi, quando ogni altra misura terapeutica è fallita ed il paziente è a rischio grave. Questa tecnica infatti, che non rende il paziente immune da future recidive di malattia, lo espone nell'immediato a rischi non indifferenti. La chemioterapia massiva cui il paziente viene sottoposto prima del trapianto e che serve ad eliminare le cellule autoimmuni, distrugge non solo il sistema immunitario, ma anche il sistema eritropoietico del paziente, distruggendo oltre ai progenitori dei globuli rossi e delle piastrine, anche i progenitori dei neutrofili che rappresentano la prima linea di difesa contro gli agenti infettivi, in particolare contro batteri e funghi. Nella fase post-trapianto perciò, in attesa che dalle cellule staminali si ripopoli, oltre al sistema immunitario anche quello eritropoietico, il paziente è esposto a infezioni gravi che non sempre possono essere prevenute e trattate. La cautela e il buon senso sono quindi d'obbligo in modo da ottenere i migliori risultati possibili senza esporre i pazienti che vorranno ricorrere a tali procedimenti, ad alcun rischio eccessivo.

## Cosa bisogna fare in caso di gravidanza?

Tra gli analgesici, il Paracetamolo si può usare sia in gravidanza che in allattamento.

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) vengono spesso utilizzati anche in gravidanza. Esiste il rischio, per alte dosi di questi farmaci, che agiscono sulla sintesi delle prostaglandine, di una prematura chiusura del dotto arterioso del feto, con conseguente ipertensione polmonare. Essendo le prostaglandine coinvolte nel meccanismo del parto, essi potrebbero prolungare la gravidanza ed il travaglio del parto, ed aumentare la perdita ematica dopo il parto; esiste inoltre un aumentato rischio di emorragia intracranica nel neonato. Essi devono essere quindi usati a dosi contenute e possibilmente sospesi in prossimità del termine della gravidanza. Deve comunque essere sempre escluso il Fenilbutazone per il rischio di danni cromosomici. Durante l'allattamento sono da preferire Aspirina, Diclofenac, Ibuprofene, Piroxicam, mentre sono da escludere Indometacina, Fenilbutazone, e Diflunisal.

Per quanto riguarda gli antimalarici la tendenza attuale è di non sospendere la somministrazione se venivano già assunti prima della gravidanza. Non sono descritte malformazioni nei neonati ed esiste una sola segnalazione di danni all'udito in caso di assunzione in gravidanza. Tra i corticosteroidi è utile escludere quelli che non vengono metabolizzati dalla placenta e passano, quindi nella circolazione fetale (Desametazone e Betametazone), privilegiando Prednisolone e Metilprednisolone, che comunque conviene somministrare, sia in gravidanza che nell'allattamento, alla minore dose possibile.

Anche l'Azatioprina e la Ciclosporina (alla minore dose possibile), possono essere proseguite in gravidanza, se già utilizzate prima del concepimento.

Sono da escludere, per la potenziale teratogenicità e la possibilità di danni genetici a lungo termine, i farmaci citotossici (Methotrexate, Chlorambucil, Ciclofosfamide), per quanto i pochi dati clinici su pazienti che li hanno assunti in gravidanza, sembrano rassicuranti. Il Methotrexate può essere assunto soltanto a piccole dosi intermittenti durante l'allattamento.

Tra gli ipertensivi sono da preferire alfa-beta bloccanti ed i calcio-antagonisti, mentre sono da escludere gli ACE-inibitori ed i diuretici (soprattutto in caso di gestosi sovrapposta al LES).

L'anticoagulante di scelta in gravidanza è l'Eparina, mentre per gli anticoagulanti orali, è descritta una embrio e fetopatia, con danni già a partire dalla quinta settimana di gravidanza (cioè nella prima settimana di ritardo mestruale).

Una generica raccomandazione durante l'allattamento è di assumere il farmaco subito dopo la poppata e di dilazionare la poppata successiva per un tempo corrispondente almeno all'emivita del farmaco, sostituendo la poppata intermedia con latte artificiale.

### **Tornando a “oggi” cosa si può ancora fare per aiutare le terapie?**

Un aspetto non trascurabile della terapia del LES è rappresentato da quella che si può definire “terapia di supporto”, cioè la protezione dello stomaco, la prevenzione delle infezioni orali da funghi (candidosi) e dell'osteoporosi, punto non trascurabile, quest'ultimo, dato che si tratta nella stragrande maggioranza dei casi di giovani donne che dovranno praticare la terapia per tempi lunghi.

Non meno importanti sono poi le misure generali che aiutano in maniera insostituibile nella gestione del LES e che possono essere riassunte in pochi punti:

- Controlli periodici programmati, che comprendono una valutazione dell'attività di malattia ogni 6 mesi o più spesso se necessario, con verifica anche più frequente dei dati di laboratorio, in particolare emocromo, creatinina, VES, esame urine.
- Vaccinazione antinfluenzale precocemente ed antipneumococcica, quest'ultima indicata in chi abbia subito l'asportazione della milza.
- Profilassi antibiotica in caso di interventi odontoiatrici e genito-urinari, specialmente se esistono alterazioni delle valvole cardiache.
- Fotoprotezione, che consiste nell'evitare il più possibile l'esposizione ai raggi del sole e nell'uso, in ogni caso, di filtri solari totali.
- Programmazione delle gravidanze, che dovrebbero essere evitate nelle fasi di attività della malattia e durante le terapie con farmaci potenzialmente tossici. In tutti i casi in cui si intraprenda una gravidanza i controlli devono essere ravvicinati con particolare riguardo al dopo parto, periodo in cui si rende necessaria in genere una terapia più aggressiva.

Naturalmente la ricerca sulla lotta contro il LES non si è fermata con l'avvento dei presidi terapeutici di cui abbiamo appena parlato, anzi è attivissima in tutto il mondo.

La sfida futura è capire perché pazienti clinicamente simili non rispondono ugualmente ad una stessa terapia e trovare la chiave per un approccio terapeutico mirato ed individuale.



# INDICE

Presentazione a cura del Gruppo Italiano LES	pag	5
Il Lupus Eritematoso Sistemico	”	7
Caratteristiche cliniche e decorso del LES	”	14
LES e Gravidanza	”	22
La diagnosi e il monitoraggio del paziente con LES	”	25
Le indagini utili per la diagnosi e il monitoraggio del LES	”	30
Terapia del Lupus Eritematoso Sistemico	”	35

**Gruppo Italiano LES**

[www.lupus-italy.org](http://www.lupus-italy.org)

Tel. 800 227978

