

**Brescia, 7 Maggio 2011**

Breve report di una giornata dedicata al LES

## **Dalla diagnosi alla terapia: Il lupus eritematoso sistemico a 360°**

Micol Frassi, Matteo Filippini, Angela Tincani

*U.O. Di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia*

### **INTRODUZIONE**

Il 7 maggio 2011 presso l'Università degli Studi di Brescia si è tenuta una riunione dedicata al lupus eritematoso sistemico nei suoi vari aspetti: dalla patogenesi, agli accertamenti immunologici necessari alla diagnosi fino ad arrivare alle principali manifestazioni cliniche (cfr programma). La giornata, che ha visto impegnati specialisti di diversa estrazione, è stata organizzata nell'intento di promuovere le conoscenze sulla malattia non tanto e non solo tra i "lupologi", ma anche e soprattutto tra i medici di medicina generale e le figure di professionisti sanitari come gli infermieri, i tecnici di laboratorio e i biologi che sono coinvolti a vari livelli nel management dei pazienti ma che non sempre sono informati della importanza pratica del loro operato. In una parola questo incontro è stato organizzato per trasmettere a tutti gli operatori sanitari che hanno un ruolo nella gestione dei pazienti con lupus, il concetto che il problema si affronta costruendo una "rete" di stretta collaborazione tra specialisti di varie discipline, coinvolti nella cura di questa malattia multi sistemica, medici di medicina generale, cui spetta difficile compito di sospettare precocemente la diagnosi, infermieri, cui compete il contatto diretto e il sostegno del paziente durante le varie fasi della malattia, personale di laboratorio il cui compito importantissimo è quello di fornire strumenti diagnostici aggiornati ed efficaci. Le strette interazioni tra le figure che hanno in carico il paziente con lupus sono state bene esemplificate nella esposizione di quattro casi clinici di pazienti con espressioni diverse di malattia.

La validità dello schema illustrato è stata confermata anche dalla testimonianza di una paziente, che, durante la riunione, è stata invitata ad illustrare i bisogni di chi soffre di lupus. Il breve intervento di Emanuela Parmeggiani, che tra l'altro è una attivista della Associazione, ha sottolineato come proprio il "bisogno" maggiore dei pazienti sia quello di sentirsi sicuri e appoggiati dalla struttura che li ha in carico. Emanuela ha raccontato che oggi si preoccupa più per i piccoli problemi della figlia piuttosto che della sua malattia. Sapendo quanto questa giovane signora ha sofferto per il lupus, non possiamo che sentirci orgogliosi del modo in cui affronta il futuro. Probabilmente la "rete" che abbiamo menzionato e per cui sinceramente lavoriamo è il sistema più concreto per aiutare i pazienti con lupus in modo che abbiano un interlocutore consapevole per ciascuno dei diversi problemi cui possono andare incontro.

Qui di seguito è riportato un breve accenno ai principali interventi della giornata.

### **PATOGENESI DEL LES**

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune la cui causa è ancora ignota. Ad oggi si ritiene che fattori ambientali ubiquitari (agenti infettivi, raggi ultravioletti, terapie farmacologiche) agendo su individui geneticamente predisposti possano scatenare la malattia. Anche gli ormoni sessuali femminili (estrogeni) sono stati chiamati in causa, partendo dal presupposto che il LES risulta 10 volte più

frequente tra le donne. Tuttavia anche considerando tutti questi fattori non è possibile creare sperimentalmente il “cocktail” che dà origine al LES e che ci permetterebbe di realizzare una adeguata prevenzione primaria (bloccare la malattia ancor prima che si manifesti) e secondaria (impedire le riattivazioni). Un passo avanti nella comprensione della patogenesi della malattia è stato recentemente fatto da un gruppo di ricercatori che hanno individuato un ruolo centrale delle *cellule dendritiche plasmacitoidi* nello sviluppo della malattia.

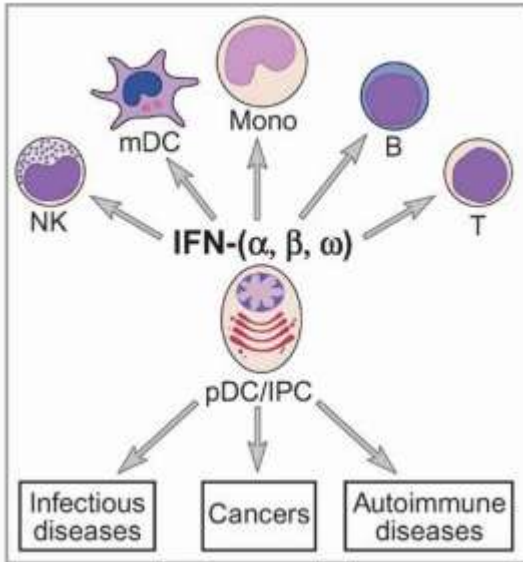


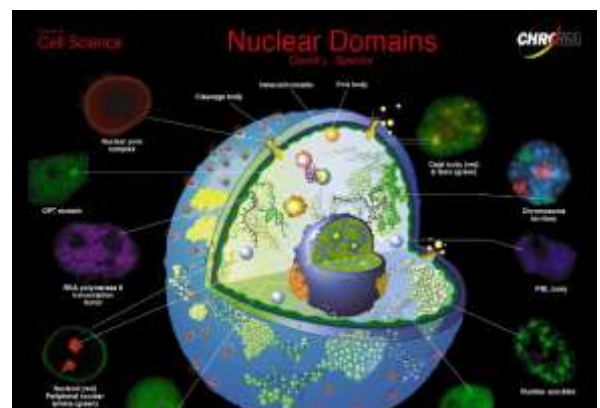
Figura 1 Le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) invadono i tessuti e producono grandi quantità di IFN, in grado di attivare linfociti, monociti e cellule dendritiche (Modificata da Liu Y-J 2005).

Queste cellule, normalmente deputate ad attivare il sistema immunitario per difendere l'organismo da infezioni, tendono ad accumularsi in modo abnorme negli organi e tessuti (come la cute) dei pazienti affetti da LES, producendo grandi quantità di una proteina chiamata **interferone** (IFN). Il motivo per cui tali cellule dal sangue entrano nei tessuti non è noto, anche se sembra che queste siano richiamate dal materiale intracellulare come il DNA, liberato correttamente dalle cellule al termine del loro ciclo vitale ma che, nel lupus, tende ad essere rimosso troppo lentamente. Ciò che è certo è che l'IFN può attivare molte altre cellule e può essere responsabile dell'inizio del processo autoimmune. Sono in fase di sperimentazione farmaci in grado di inibire la produzione o l'effetto dell'IFN.

## TEST IMMUNOLOGICI PER LA DIAGNOSI DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Nell'ambito delle patologie autoimmuni è frequente il riscontro di anticorpi rivolti contro il proprio organismo. La loro ricerca permette di avvalorare il sospetto clinico del medico. Di seguito vengono riportate le principali criticità emerse in occasione del convegno.

**ANTICORPI ANTI-NUCLEO (ANA).** Si tratta di anticorpi rivolti contro bersagli (antigeni) localizzati all'interno del nucleo cellulare. La positività di tali autoanticorpi non significa necessariamente essere malati, soprattutto se la positività è a basso titolo e/o fugace. Allo stesso modo non tutti i pazienti con connettiviti sistemiche hanno anticorpi anti-nucleo. Per questo test è dunque fondamentale una corretta interpretazione da parte del medico, che ha il compito di attribuire allo stesso un significato diagnostico inquadrato nella sintomatologia del soggetto. Per ridurre al minimo il rischio di risultati falsamente negativi (gli anticorpi ci sono ma non vengono rilevati dal test) è fondamentale affidarsi a laboratori che utilizzino una ricerca mediante immunofluorescenza



indiretta. Tale test è certamente più indaginoso rispetto a metodiche più recenti (ELISA) ma ad oggi offre le migliori garanzie in termini di affidabilità ed utilità per il clinico.

**ANTICORPI ANTI-ANTIGENI ESTRAIBILI (ENA).** Si tratta di una famiglia di anticorpi rivolti contro bersagli (antigeni) localizzati all'interno della cellula, dunque sia nel nucleo che nel citoplasma. Gli anticorpi anti-ENA sono più specifici rispetto agli anticorpi anti-nucleo. In effetti è più raro che soggetti sani abbiano una positività di questo tipo. Talune specificità degli anticorpi anti ENA rivestono un ruolo prognostico importante. In particolare gli anticorpi anti-Sm, gli anti-PCNA e gli anti-proteina P ribosomiale correlano con particolari quadri clinici. Tipicamente gli anticorpi anti-Ro, si associano a manifestazioni cutanee. E' dunque importante ricercare tali anticorpi nel paziente affetto da LES, al fine di meglio definire, e talvolta predire, l'aggressività attuale o futura della patologia stessa. Dal momento che le metodiche per questa ricerca non sono sovrapponibili al 100% è necessario che il medico sia consapevole del metodo utilizzato nel suo laboratorio di riferimento, della sua sensibilità e dei suoi limiti.

**ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI.** Si tratta di anticorpi che possono causare eventi trombotici artero-venosi e/o eventi ostetrici (abortività, insufficienza placentare, prematurità). Nei pazienti affetti da LES questi anticorpi sono presenti nel 30-50% dei casi, tuttavia solo il 15% circa dei pazienti ha subito un evento clinico correlato agli anticorpi, cioè ha una sindrome da anticorpi antifosfolipidi associata al lupus. Perché solo certi soggetti abbiano i segni clinici della sindrome non è chiaro anche se probabilmente l'azione patogenetica si può esprimere solo in alcune condizioni predisponenti (gravidanza, allettamenti prolungati, traumi etc). Inoltre sono stati riportati da vari gruppi di ricercatori studi che cercano di individuare gli anticorpi anti-fosfolipidi "cattivi", ossia solo quelli veramente pericolosi.

**Tabella 1 Test per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi.**

	Anticorpi anti-cardiolipina	Anticorpi anti-B2GPI	Lupus Anticoagulant
Isotipo	IgG, IgM (IgA)	IgG, IgM (IgA)	/
Titolo	>40 GPL/MPL	basso, medio, alto	?+/-
Valore della positività isolata	+ / ++	+ / ++	+++

In attesa di individuare con sicurezza le caratteristiche degli anticorpi veramente patogenetici, viene oggi consigliata la definizione del "profilo" degli anticorpi antifosfolipidi tramite i tre tests disponibili (anticorpi anticardiolipina, anti-Beta2 glicoproteina I e lupus anticoagulant). Vanno sempre eseguiti tutti e tre, in quanto un soggetto positivo anche ad un solo test può avere eventi clinici rilevanti, anche se il rischio maggiore è associato ad una positività multipla. Conoscerne la positività è importante in quanto con l'ausilio farmacologico e con la correzione dei fattori di rischio tradizionali è possibile puntare alla prevenzione degli eventi vascolari ed ostetrici.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL LES ALL'ESORDIO

Il LES è una patologia sistemica estremamente eterogenea che può interessare molteplici organi e tessuti. Nella maggior parte dei casi l'esordio è insidioso, con manifestazioni articolari, spesso episodiche e non deformanti, cutanee e costituzionali (stanchezza, malessere generalizzato, febbre). Generalmente il lasso temporale tra l'esordio dei primi sintomi e la diagnosi di LES è pari ad oltre un anno. Più raramente il LES esordisce in modo acuto (15%), ed in tal caso si verifica un interessamento d'organo, frequentemente renale ed una patologia più aggressiva.

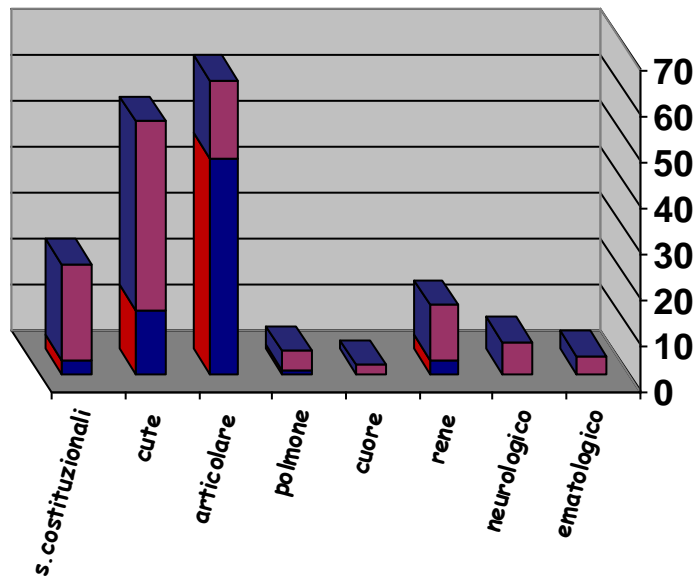


Figura 2 Sintomi d'esordio dei pazienti affetti da LES. In blu le manifestazioni tipiche dell'esordio insidioso, in viola le manifestazioni tipiche dell'esordio acuto (Modificato da Wallace D 2007).

Il sesso maschile, un'età superiore ai 60 anni, la presenza di un impegno renale o cardiaco influenzano negativamente il decorso della patologia.

### L'IMPEGNO CARDIOVASCOLARE NEL LUPUS

Il Lupus può interessare il sistema cardiovascolare causando processi infiammatori acuti e cronici che si estrinsecano clinicamente con la pericardite, la miocardite ed altre manifestazioni più rare. Può altresì essere responsabile di processi infiammatori meno evidenti sul piano clinico che determinano alterazioni strutturali e funzionali, favorendo lo sviluppo di aterosclerosi accelerata in fase precoce. Risulta così importante identificare queste alterazioni in fase precoce al fine di prevenire e controllare i fattori di rischio modificabili quali il fumo di sigaretta, la sedentarietà, l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione, il diabete. In questo modo è possibile migliorare la prognosi dei pazienti identificando il trattamento più corretto.



### COME AFFRONTARE CONTRACCEZIONE, GRAVIDANZA E MENOPAUSA NELLE PAZIENTI CON LUPUS.

La gravidanza nelle pazienti con lupus può decorrere in modo fisiologico a patto che la malattia sia stabile ed in fase di remissione. I principali fattori di rischio per un esito sfavorevole sono infatti la malattia in fase attiva, la presenza di nefropatia, l'ipertensione preesistente, la positività per anticorpi anti ENA e per anticorpi antifosfolipidi (anti cardiolipina, anti  $\beta$ 2GPI e lupus anticoagulant). Per questo motivo le pazienti devono essere valutate durante il periodo preconcezionale e seguite accuratamente durante la gravidanza in modo da riconoscere e trattare tempestivamente eventuali complicanze materno fetali. In particolare nelle pazienti con anticorpi anti Ro e/o anti La è importante monitorare l'ecocardiografia fetale dalla 16<sup>a</sup> alle 24<sup>a</sup> settimana di gestazione per il rischio di sviluppo di blocco cardiaco congenito.



Negli ultimi anni si è notevolmente modificato l'approccio alla contraccezione orale, fino a qualche anno fa sconsigliata in modo assoluto. Infatti alcuni studi controllati hanno dimostrato che i contraccettivi orali non causano significative esacerbazioni della malattia nelle pazienti con malattia lieve o in fase di remissione.

Ovviamente la prescrizione va anche limitata a pazienti negative per anticorpi antifosfolipidi, non fumatrici, normotese e con anamnesi negativa per patologia tromboembolica.



### **VECCHIE E NUOVE TERAPIE: QUELLO CHE C'E' E QUELLO CHE CI SARA'**

La terapia steroidea unitamente all'uso di antimalarici (idrossiclorochina, cloroquina e mepacrina) e di immunosoppressori quali azatioprina, methotrexate, ciclosporina-A, ciclofosfamide e micofenolato mofetile è ormai consolidata nel trattamento del lupus. Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove molecole che agiscono inibendo i linfociti B CD20 positivi come il Rituximab o che agiscono sulla molecole di attivazione dei B linfociti come il Belimumab.



Il Rituximab non ha ottenuto l'approvazione nel Lupus in quanto negli studi controllati non sono stati ottenuti dati sulla sua efficacia, anche se sono stati riportate varie osservazioni cliniche di effetti positivi. Il Belimumab, invece, che ha dato nei trials clinici risultati soddisfacenti, è stato recentemente approvato dalla FDA (la autorità regolatoria degli Stati Uniti) per il trattamento del LES e sarà disponibile in Europa nel prossimo futuro.

*\*Le immagini senza note sono state liberamente attinte da Internet su siti a libero accesso.*

#### **Indirizzo per la corrispondenza:**

**Micol Frassi  
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica  
Spedali civili di Brescia  
Piazza Spedali Civili 1  
25125 BRESCIA  
e-mail: [frassi@bresciareumatologia.it](mailto:frassi@bresciareumatologia.it)  
fax: 030 3995085  
tel.:030 3995488**