

Relazione presentata a ROMA 22/1/2005 al convegno organizzato dal Gruppo LES Roma e Lazio:

**LA QUALITA' DELLA VITA NEL LES:
STRATEGIE TERAPEUTICHE INTEGRATE**

Les, strategie terapeutiche integrate

Francesco Bottaccioli

Presidente della Società italiana di psiconeuroendocrinoimmunologia

Il LES si presenta come una malattia infiammatoria sistemica di tipo cronico.

Diversi meccanismi autoimmuni e di disregolazione immunitaria, ancora in parte ignoti, danno vita a un processo infiammatorio che può interessare vari tessuti e organi. Questo spiega la pluralità dei sintomi e dei danni d'organo (articolazioni, reni, cute, cervello, apparato respiratorio e cardiovascolare) che si possono presentare, anche contemporaneamente, nella malattia.

Il non controllo dell'infiammazione spiega tra l'altro anche la constatazione epidemiologica dell'aumento delle cardiopatie nelle persone affette da LES (più infarti rispetto ai controlli)

Ai tradizionali fattori di rischio legati alla patologia renale, che interessa più del 50% dei malati di LES, con attivazione del sistema della coagulazione e ipertensione, si affiancano gli effetti dell'infiammazione sull'aterogenesi.

È ormai infatti acquisito che l'aterosclerosi, che è la principale causa di cardiopatie e di eventi cardio e cerebrovascolari acuti, è sostenuta da un processo infiammatorio.

È noto che nel LES si ha un notevole coinvolgimento del sistema del complemento con formazione di immunocomplessi. Il sistema del complemento si attiva sempre assieme al sistema della coagulazione e al sistema delle chinine. L'infiammazione cronica nel Les tende quindi ad alterare stabilmente l'omeostasi del sangue con incremento del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione. Al tempo stesso si ha un notevole incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (i cosiddetti radicali liberi) che danneggiano cellule e tessuti.

Lo stress

Lo stress ha un ruolo nella malattia? Nei mesi scorsi, un gruppo di persone con LES è stato studiato in modo rigoroso per valutare gli effetti dello stress quotidiano sul peggioramento dei sintomi della malattia.

Ecco la conclusione pubblicata su *Psychosomatic Medicine*: 3 persone su 4 con LES mostrano un peggioramento dei sintomi in concomitanza con eventi stressanti. Il peggioramento, che dura qualche giorno, ha un riscontro non solo soggettivo, ma anche obiettivo, misurato con parametri immunitari.

Recentemente un gruppo americano, diretto da S. Manzi, del Centro di eccellenza per il Lupus dell'Università di Pittsburgh, ha condotto uno studio, randomizzato con gruppo di controllo, per valutare gli effetti di un programma di riduzione dello stress sullo stato psicologico, sul dolore e sulla funzionalità fisica di persone con LES. La conclusione conferma che lo stress è davvero un fattore che influenza il decorso della malattia. I partecipanti al programma antistress, infatti, hanno

manifestato un miglioramento di tutti i parametri studiati, ancora verificabile al controllo, 9 mesi dopo la fine dello studio.

Del resto, il miglioramento dell'umore e della funzionalità fisica con un intervento di tipo psicologico era stato dimostrato nel 2003, su *Rheumatology*, da un gruppo inglese in una malattia "sorella", nell'artrite reumatoide. L'aggiunta di psicoterapia al trattamento farmacologico standard aveva provocato un netto miglioramento non solo dell'umore, ma anche dei sintomi fisici della malattia.

Ma quali sono i meccanismi con cui lo stress peggiora una malattia infiammatoria autoimmune? È ormai dimostrato che lo stress acuto, tramite il rilascio di adrenalina e noradrenalina, agisce da stimolo infiammatorio con conseguente aumento nella produzione di sostanze infiammatorie (citochine) e attivazione delle cellule immunitarie. D'altra parte, lo stress cronico, con la sovrapproduzione dell'ormone cortisolo da parte delle surrenali, induce uno squilibrio immunitario che porta a una infiammazione cronica.

Il controllo dello stress, tramite interventi psicologici mirati e l'apprendimento di specifiche tecniche antistress, appare quindi come un importante mezzo di influenzamento positivo della malattia.

Gli ormoni. Il Lupus come malattia da iperestrogenismo

Il ruolo degli ormoni nel LES sembra veramente cruciale, a conferma della predominanza femminile della malattia: gli estrogeni hanno un effetto di incremento dell'autoimmunità, mentre gli androgeni hanno un effetto di controllo. Studi decennali dell'americano Alfonse T. Masi, dell'Università dell'Illinois, ripresi in Italia dal reumatologo Maurizio Cutolo dell'Università di Genova, dimostrano che la carenza di androgeni (deidroepiandrosterone, dhea in sigla) in una giovane donna può predisporla ad ammalarsi di LES.

Il LES, assieme alla tiroidite di Hashimoto, è la più femminile tra le patologie autoimmuni. E' la malattia della donna in età fertile, che colpisce i maschi solo dopo i 60 quando c'è un calo degli androgeni.

Come ho già accennato, ciò è spiegabile con un netto squilibrio ormonale di tipo estrogenico-dominante che influenza il sistema immunitario.

Questo stato può essere il risultato di vari fattori:

1. *Rapido metabolismo degli androgeni.* Nelle donne con lupus c'è un incremento dell'ossidazione degli androgeni e del testosterone. In generale, in queste donne ci sono livelli più bassi di testosterone, androstenedione, DHEA e DHEAS. A conferma del legame tra bassi livelli di androgeni e LES c'è la constatazione che maschi con bassi livelli di androgeni hanno anche alterazioni nelle sottopopolazioni linfocitarie. Per esempio nella sindrome di Klinefelter (che nelle diverse manifestazioni è caratterizzata da deficit di testosterone e azoospermia derivante da una anomalia genetica: fenotipo maschile e cariotipo femminile alterato, XXY o variazioni sul tema) l'alterazione immunitaria viene corretta con la somministrazione di testosterone.
2. *Alterato metabolismo degli estrogeni.* In generale sia le donne che gli uomini con LES non hanno maggior livelli di estrogeni circolanti, bensì un alterato metabolismo dell'Estradiolo (E₂) con una prevalenza di metaboliti del suo derivato Estrone (E₁), a maggiore attività estrogenica, come il 16 α -hidrossiestrone (16 α OHE₁) ed Estriolo (E₃), molecole altamente femminilizzanti, utero-stimolanti, che a cui si associano alti livelli di prolattina. Interessante è il fatto, ancora parzialmente oscuro, che l'Estrone viene metabolizzato preferenzialmente nella via dei metaboliti C-16, più femminilizzanti, piuttosto che in quelli C-2, meno femminilizzanti
3. *Stato iperestrogenico.* Una situazione squilibrata in senso estrogenico, come nel caso dell'uso di pillola antifecondativa o di estrogeni, è stato visto che favorisce il Lupus.

Sulla base di queste considerazioni è plausibile immaginare che il medico che cura una donna con Les tenga nella dovuta considerazione il suo profilo ormonale e, come ricorda Marina Risi, eviti di

aggravare farmacologicamente (pillola antifecondativa, terapia ormonale sostitutiva) lo squilibrio estrogenico.

L'alimentazione

È sempre più chiaro, in base alla letteratura scientifica internazionale, il ruolo che svolge l'alimentazione nella modulazione dell'infiammazione.

Dopo decenni di studi sull'animale, finalmente abbiamo a disposizione il primo studio su umani che dimostra gli effetti benefici di una dieta con meno calorie di quella occidentale standard. Lo studio è stato pubblicato il 27 aprile 2004 da *Proceedings of National Academy of Sciences*.

Primo firmatario l'italiano Luigi Fontana che, con altri colleghi della Scuola di medicina della Washington University, ha presentato una ricerca realizzata su diciotto persone, cinquantenni, che da anni seguono volontariamente una dieta variabile tra le 1.100 e le 1.900 calorie giornaliere. Queste persone sono state studiate prima dell'inizio della dieta, a distanza di un anno e poi al momento dello studio. Erano in media sei anni che seguivano la dieta.

I risultati sono davvero notevoli:

- abbassamento netto dei livelli di colesterolo LDL e aumento di HDL,
- secca riduzione della pressione arteriosa, caduta della proteina C reattiva
- riduzione del 40% dello spessore della parete interna della carotide rispetto al gruppo di controllo costituito da coetanei in buona salute.

Tutti questi fattori determinano la comparsa o meno di placche aterosclerotiche nei vasi. Nessuno tra le persone a dieta aveva la minima ombra di aterosclerosi della carotide.

Interessante è anche la qualità della dieta seguita: niente cibi lavorati e precotti contenenti acidi grassi trans, niente cibi ad elevato indice glicemico (come dolci, merendine, snacks, coca cola e company), ma una dieta variata con abbondanza di vegetali e frutta.

Praticamente tutti assumevano una formula vitaminica antiossidante. La quantità di calorie giornaliere assunte è quasi la metà di quella dei controlli (da 1100-1950 contro 2000-3500 kcal dei controlli), ma è comunque largamente praticabile da tutti senza particolari rinunce.

Altri lavori, pubblicati negli ultimi due anni, dimostrano il ruolo positivo del digiuno, sotto controllo medico, nel ridurre l'acuzie di altre patologie autoimmuni, come la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide, nonché gli effetti positivi di una dieta vegetariana.

In conclusione, dal punto di vista del miglioramento dell'approccio alla persona malata di LES, sembra importante adottare strategie terapeutiche integrate basate sul

- Controllo ormonale
- Controllo dell'uso di corticosteroidi e immunosoppressori, tramite un loro rapido assestamento ai livelli minimi efficaci, anche facendo ricorso a terapie naturali (agopuntura e fitoterapia occidentale e orientale, di cui non possiamo dare conto in questa sede)
- Dieta antinfiammatoria personalizzata
- Controllo dello stress tramite l'apprendimento di specifiche tecniche e stili di vita